

程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-配体1抑制剂与化疗联合治疗对晚期胃癌患者胃肠功能及外周血炎性标志物的影响

任芳¹, 邱鹏¹, 尤江莲¹, 和庆强²

(河北省邢台市人民医院, 1. 肿瘤内一科, 2. 胃肠肿瘤外科, 河北邢台, 054000)

摘要: 目的 探讨程序性死亡受体-1 (PD-1)/程序性死亡受体-配体1 (PD-L1) 抑制剂治疗联合化疗对晚期胃癌 (AGC) 患者胃肠功能及外周血炎性标志物的影响。方法 回顾性分析 2022 年 2 月—2023 年 8 月于本院接受治疗的 128 例 AGC 患者的临床资料, 根据不同治疗方案分成对照组 (接受常规化疗) 与研究组 (接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗联合常规化疗), 每组 64 例。比较 2 组近期疗效, 记录治疗前及治疗 3 个周期后胃肠功能水平、外周血炎性标志物水平, 并统计 2 组不良反应发生情况。结果 研究组客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个周期后, 2 组血管活性肠肽 (VIP) 和生长抑素 (SS) 水平较治疗前均降低, 胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL) 和胆囊收缩素 (CCK) 水平较治疗前均升高, 且研究组 VIP、SS 水平低于对照组, GAS、MTL、CCK 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个周期后, 2 组中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 和血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 水平较治疗前均降低, 淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR) 水平均升高, 且研究组 NLR、PLR 水平低于对照组, LMR 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 AGC 可提升近期疗效, 改善胃肠功能, 降低外周血 NLR、PLR 水平, 并提高外周血 LMR 水平, 且不会增加不良反应, 联合用药安全性较高。

关键词: 晚期胃癌; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡受体-配体1; 抑制剂; 化疗; 胃肠功能; 炎性标志物

中图分类号: R 45; R 57; R 735.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2025)02-014-05 DOI: 10.7619/jcmp.20245203

Effects of programmed death receptor-1/programmed death receptor-ligand-1 inhibitor combined with chemotherapy on gastrointestinal function and inflammatory markers in peripheral blood of patients with advanced gastric cancer

REN Fang¹, QIU Peng¹, YOU Jianglian¹, HE Qingqiang²

(1. the First Department of Oncology, 2. Gastrointestinal Oncology Surgery, Xingtai People's Hospital of Hebei Province, Xingtai, Hebei, 054000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of programmed death receptor-1 (PD-1)/programmed death receptor-ligand-1 (PD-L1) inhibitor combined with chemotherapy on gastrointestinal function and inflammatory markers in peripheral blood of patients with advanced gastric cancer (AGC). **Methods** The clinical data of 128 AGC patients treated in our hospital from February 2022 to August 2023 were retrospectively analyzed, and they were divided into control group (64 cases received conventional chemotherapy) and study group (64 cases received PD-1/PD-L1 inhibitor treatment + conventional chemotherapy) according to different treatment schemes. The short-term curative effect, gastrointestinal function level and inflammatory markers in peripheral blood before and after three cycles of treatment were recorded between the two groups, and the adverse reactions of the two groups were counted. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After three cycles of treatment,

the levels of vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin (SS) decreased in both groups, while the levels of gastrin (GAS), motilin (MTL), and cholecystokinin (CCK) increased compared with those before treatment. The VIP and SS levels in the study group were lower than those in the control group, while the GAS, MTL, and CCK levels were higher ($P < 0.05$). After three cycles of treatment, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) decreased, and the lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) level increased in both groups compared with those before treatment. The NLR and PLR levels in the study group were lower than those in the control group, while the LMR level was higher ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy for AGC can improve short-term efficacy, enhance gastrointestinal function, reduce NLR and PLR levels in peripheral blood, increase LMR levels in peripheral blood, and do not increase adverse reactions. The combination therapy is relatively safe.

Key words: advanced gastric cancer; programmed death-1; programmed death-ligand 1; inhibitors; chemotherapy; gastrointestinal function; inflammatory markers

胃癌(GC)是一种最常发生于40~70岁男性群体的消化系统恶性肿瘤。统计数据^[1]显示,全球范围内GC的发病率和致死率分别上升至恶性肿瘤中的第5位和第3位,对人类生命健康构成了巨大威胁。手术是GC临床治疗的主要手段,尽管早期GC患者术后5年生存率高达90.9%以上,但由于早期GC缺乏特异性临床表现,多数患者确诊时已发展为晚期胃癌(AGC),从而错过了最佳手术时机。目前,AGC尚缺乏有效治疗手段,化疗是AGC治疗的重要手段之一。化疗虽能杀伤肿瘤细胞,延长生存时间,但同时也会对正常细胞造成损伤,引发多种不良反应,导致部分患者因无法耐受而中断治疗^[2]。近年来,随着免疫治疗技术的出现和发展,免疫检查点抑制剂(ICIs)为AGC治疗开辟了新途径^[3]。程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)均为ICIs药物,可通过阻断肿瘤细胞对T细胞产生抑制作用,降低机体免疫系统对肿瘤细胞的耐受性,促进T细胞有效识别并根除肿瘤细胞^[4-5]。本研究回顾性分析本院就诊的128例AGC患者的临床资料,深入探讨PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗治疗AGC的近期疗效,并观察其对患者胃肠功能及外周血炎症性标志物的影响,旨在为改善AGC患者的预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2022年2月—2023年8月本院

接受治疗的128例AGC患者的临床资料,依据不同治疗方案分成对照组(接受常规化疗)与研究组(接受PD-1/PD-L1抑制剂+常规化疗联合治疗),每组64例。此研究已通过医院伦理委员会审批(批准号:20220009)。2组性别、年龄、GC原发部位、病程、TNM分期、卡氏功能状态(KPS)评分、转移部位比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。纳入标准:①符合GC的诊断标准^[6],且经临床分期、病理活检确诊为AGC者;②接受化疗治疗者;③临床资料、影像学、医学检验等数据完整者;④预计生存时间 ≥ 6 个月者;⑤可测量的病灶数量 ≥ 1 个者。排除标准:①合并严重心、肺、肾等主要脏器功能不全或其他恶性肿瘤者;②伴有凝血、免疫等功能障碍者;③KPS评分 < 60 分者;④合并诊断明确的感染者;⑤伴有影响皮肤修复或创口愈合的疾病者;⑥存在化疗药物或PD-1抑制剂使用禁忌者。

1.2 方法

对照组采用奥沙利铂(连云港杰瑞药业生产,国药准字H20103049,规格50 mg/瓶)联合卡培他滨(上海罗氏制药生产,国药准字H20073024,规格0.5 g/片)的常规化疗方案(XELOX)进行治疗。第1天,患者接受奥沙利铂静脉滴注,用药剂量根据患者体表面积计算;第1~14天,患者连续接受卡培他滨口服治疗,用药剂量同样根据患者体表面积计算,2次/d;第15~21天,患者休息。该化疗方案以21 d为1个治疗

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

指标	分类	研究组(n=64)	对照组(n=64)
性别	男	43(67.19)	46(71.88)
	女	21(32.81)	18(28.13)
年龄/岁		61.37 ± 5.42	62.06 ± 5.53
GC 原发部位	胃体	13(20.31)	17(26.56)
	胃窦	45(70.31)	42(65.63)
	贲门	6(9.38)	5(7.81)
病程/年		3.08 ± 0.51	3.11 ± 0.54
TNM 分期	Ⅲb 期	35(54.69)	33(51.56)
	Ⅳ期	29(45.31)	31(48.44)
KPS 评分/分		65.83 ± 3.61	64.97 ± 3.65
转移部位	淋巴结	47(73.44)	49(76.56)
	肝	12(18.75)	9(14.06)
	肺	5(7.81)	6(9.38)

GC: 胃癌; KPS: 卡氏功能状态。

周期,连续用药 3 个周期。研究组则采用常规化疗方案(用药种类、用法及用量与对照组相同)联合 PD-1/PD-L1 抑制剂进行治疗。PD-1 抑制剂包括:① 纳武利尤单抗(Nivolumab, 美国百时美施贵宝公司生产,国药准字 SJ20180014),通过静脉输注给药,每次输注 30 min,用药剂量为 240 mg/次,每 2 周 1 次,或 360 mg/次,每 3 周 1 次;② 信迪利单抗(Sintilimab, 苏州信达生物制药生产,国药准字 S20180016)静脉输注给药,30~60 min/次,用药剂量为 200 mg/次,每 3 周 1 次。PD-L1 抑制剂为舒格利单抗(Sugemalimab, 无锡药明生物技术生产,国药准字 S20210053),静脉输注给药,每次输注 60~80 min,用药剂量为 1 200 mg/次,每 3 周 1 次。联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗与常规化疗方案同步结束。

1.3 观察指标

(1) 近期疗效。参照相关疗效标准^[7]评价 2 组治疗 3 个周期后的临床疗效:所有目标病灶完全消失,且消失时间 ≥ 4 周,无其他新病灶出现视为完全缓解(CR);目标病灶最大径与垂直径乘积较治疗前缩小 $\geq 30\%$,且维持时间 ≥ 4 周,无其他新病灶出现视为部分缓解(PR);目标病灶最

大径与垂直径乘积较治疗前缩小程度 $< 30\%$ 或较治疗前增加程度低于 20%,且未达到疾病进展(PD)标准,即介于 PR 与 PD 之间视为病情稳定(SD);发现新病灶或目标病灶最大径与垂直径乘积较治疗前增加 20%及以上视为 PD。客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病控制率(DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2) 胃肠功能和外周血炎性标志物。① 标本采集:分别在治疗前及治疗 3 个周期后,采集 2 组静脉血 5 mL,常规离心抗凝后取上清液待测。② 胃肠功能检测:采用放射免疫分析法(试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司,规格 100T)检测血管活性肠肽(VIP)、胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)水平;采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自广州奥瑞达生物科技有限公司,规格 96T)检测胆囊收缩素(CCK)、生长抑素(SS)水平。③ 外周血炎性标志物检测:使用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 BC-6800 型全自动血液细胞分析仪检测中性粒细胞(NE)、淋巴细胞(LYM)、血小板(PLT)、单核细胞(MONO)水平,并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)及淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)。(3) 不良反应。统计 2 组骨髓抑制、恶心呕吐、肝肾功能异常、白细胞减少等不良反应的发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

研究组 ORR、DCR 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组近期疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	客观缓解	疾病控制
研究组	64	3(4.69)	31(48.44)	20(31.25)	10(15.63)	34(53.13)*	54(84.38)*
对照组	64	0	20(31.25)	21(32.81)	23(35.94)	20(31.25)	41(64.06)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 胃肠功能

与治疗前比较,2 组治疗 3 个周期后 VIP、SS 水平均降低,GAS、MTL、CCK 水平均升高,且研

究组治疗 3 个周期后 VIP、SS 水平低于对照组,GAS、MTL、CCK 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表3 2组治疗前及治疗3个周期后胃肠功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng/L

指标	时点	研究组(n=64)	对照组(n=64)
血管活性肠肽	治疗前	76.75 ± 4.61	75.38 ± 4.48
	治疗3个周期后	42.63 ± 3.74*#	53.59 ± 4.27*
胃泌素	治疗前	64.56 ± 8.32	65.09 ± 8.56
	治疗3个周期后	96.87 ± 13.54*#	85.92 ± 11.67*
胃动素	治疗前	236.62 ± 34.78	237.81 ± 35.19
	治疗3个周期后	298.51 ± 26.67*#	267.24 ± 33.35*
胆囊收缩素	治疗前	13.31 ± 1.46	13.55 ± 1.42
	治疗3个周期后	19.88 ± 2.71*#	16.85 ± 2.19*
生长抑素	治疗前	16.25 ± 1.68	16.73 ± 1.71
	治疗3个周期后	5.83 ± 0.52*#	7.42 ± 1.03*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 外周血炎症标志物水平

与治疗前比较, 治疗3个周期后2组NLR、PLR水平均降低, LMR水平均升高, 且研究组NLR、PLR水平低于对照组, LMR水平高于对照

组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.4 不良反应

2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。

表4 2组治疗前及治疗3个周期后外周血炎症标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLR		PLR		LMR	
		治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后
研究组	64	2.95 ± 0.83	1.66 ± 0.64*#	202.87 ± 35.41	132.59 ± 21.44*#	4.86 ± 1.97	7.11 ± 1.19*#
对照组	64	2.92 ± 0.85	1.95 ± 0.73*	204.46 ± 34.58	153.74 ± 25.62*	4.91 ± 1.93	6.25 ± 1.54*

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR: 血小板与淋巴细胞比值; LMR: 淋巴细胞与单核细胞比值。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表5 2组不良反应比较[n(%)]

组别	n	骨髓抑制	恶心、呕吐	肝肾功能异常	白细胞减少	合计
研究组	64	4(6.25)	8(12.50)	4(6.25)	3(4.69)	19(29.69)
对照组	64	3(4.69)	10(15.63)	5(7.81)	4(6.25)	22(34.38)

3 讨论

对于AGC患者而言, 提升生活质量并延长生存期是临床治疗的重点, 因此化疗依然是治疗AGC的关键手段。XELOX方案是目前广泛应用的AGC化疗方案之一, 方案中的奥沙利铂属于第3代铂类抗肿瘤药物, 进入机体后能特异性地以肿瘤DNA为靶点, 与DNA中的嘌呤碱基形成稳定结合物, 进而通过生成水化衍生物及铂原子, 干扰肿瘤细胞DNA链的复制过程, 有效抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡^[8-9]。卡培他滨在机体内能被肠黏膜迅速吸收, 并在肝脏内转化为氟脱氧胞苷, 该物质在胸苷磷酸化酶的催化作用下可进一步转化为氟尿嘧啶, 从而阻断肿瘤细胞RNA向蛋白质的翻译过程, 抑制肿瘤细胞分化与增殖, 达到抗肿瘤目的^[10-11]。然而, AGC患者普遍存在

着年龄偏大、免疫功能下降等问题, 导致对化疗药物的毒性反应更敏感, 耐受性较差。因此, 探索与常规化疗相结合的新治疗策略, 以减轻不良反应并提升治疗效果, 显得尤为必要。

肿瘤发病微环境指由肿瘤细胞、炎症细胞、免疫系统等多种元素共同构成, 影响肿瘤发生与发展的微观病理环境。在这种环境中, LYM能分泌细胞因子以杀灭肿瘤细胞, 而NE则可通过释放炎症介质, 促进肿瘤细胞增殖与迁移。此外, PLT在被肿瘤细胞激活后, 会黏附于肿瘤细胞表面, 协助其逃避免疫系统的攻击^[12]。同时, 活化的PLT还能通过表达特定细胞因子, 促进肿瘤血管形成与生长。LMR、NLR、PLR等能更准确地反映机体抗肿瘤免疫状态与炎症反应程度之间的相关性, 已被证实与结直肠癌、神经母细胞瘤、乳腺癌等多种肿瘤的预后密切相关^[13-14]。因此, 推测NLR

和 PLR 与 AGC 的预后可能存在独立相关性,其水平升高可能预示 GC 肿瘤细胞具有较高的远处转移率和淋巴结转移率。本研究结果显示,经过 3 个周期的治疗,与对照组相比,研究组 NLR 和 PLR 水平较低,而 LMR 水平较高,表明 PD-1/PD-L1 抑制剂与化疗联合治疗能调节机体外周血炎症反应状态,这一现象的原因可能为肿瘤细胞免疫逃逸主要与 T 细胞表达的 PD-1 与肿瘤细胞表达的 PD-L1 结合,进而抑制 T 细胞分泌细胞因子有关。而 Sintilimab 单抗和 Nivolumab 单抗作为 PD-1 抑制剂,主要表达于活化的免疫细胞(如自然杀伤细胞、B 细胞、T 细胞、树突状细胞等),其能促进淋巴细胞产生,上调免疫细胞应答,从而发挥抑制免疫系统负向调节的作用,提高机体细胞免疫功能^[15-16]。Sugemalimab 单抗是一种具有高亲和力的全人源化抗 PD-L1 单克隆抗体,主要表达于肿瘤细胞及抗原提呈细胞^[17-18]。PD-1/PD-L1 抑制剂通过有效阻碍 PD-1 与 PD-L1 的结合,能解除肿瘤免疫抑制微环境,减少抑制性 T 细胞凋亡,同时重新激活并恢复耗竭的 T 细胞活性,使其能重新发挥免疫识别与杀伤癌细胞的作用。

多数 AGC 化疗患者存在肠内营养吸收不良、无法耐受等状况,导致机体营养不足。因此,修复肠道黏膜屏障与改善胃肠道血液循环对于促进肠道蠕动、优化胃肠功能具有重要影响。GAS、MTL 具有刺激胃酸分泌和胃肠蠕动的作用,CCK、VIP 可兴奋胃肠道平滑肌,SS 可抑制胃肠道蠕动^[49]。本研究中,治疗 3 个周期后,研究组 ORR、DCR 及 GAS、MTL、CCK 水平较对照组高,VIP、SS 水平较对照组低,表明 PD-1/PD-L1 抑制剂与化疗联合治疗 AGC 可提升近期疗效,改善胃肠功能。原因在于化疗前 1 周,静脉输注地塞米松有助于消化道更好地吸收营养,同时减少肠胃组织炎性细胞分泌,从而间接提升胃肠功能。此外,PD-1/PD-L1 抑制剂联合常规化疗能发挥协同作用。具体而言,XELOX 这种铂类化疗方案能增强肿瘤细胞对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性,提升肿瘤组织中 PD-L1 的表达水平,使抑制剂与免疫细胞上的 PD-1、PD-L1 受体更容易结合。这一过程有助于杀灭肿瘤细胞,减轻其对机体免疫微环境的破坏,从而减缓甚至逆转病情发展。同时,减轻对肠胃黏膜的刺激能减少胃肠激素的分泌,进一步改善胃壁细胞通透性及机体胃肠功能^[20]。2 组不良反应发生率无显著差异,证实联合用药安全性较高。

综上所述,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 AGC 可提升近期疗效,改善胃肠功能,降低外周血 NLR、PLR 水平,提高 LMR 水平,且不会增加不良反应,用药安全性较高。

参考文献

- [1] CANN C, CIOMBOR K K. Systemic therapy for gastric cancer: Perioperative strategies and beyond[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(7): 1151-1160.
- [2] 许树才, 马潇, 叶丽花, 参黄汤对胃癌术后患者胃肠功能恢复及胃肠激素分泌的影响[J]. *中医药导报*, 2020, 26(10): 112-114.
- [3] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(3): 309-322.
- [4] SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Highly activated PD-1/PD-L1 pathway in gastric cancer with PD-L1 expression[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 107-112.
- [5] ITO S, MASUDA T, NODA M, et al. Prognostic significance of PD-1, PD-L1 and CD8 gene expression levels in gastric cancer[J]. *Oncology*, 2020, 98(7): 501-511.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189.
- [7] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] ZHANG D, WU J R, WANG K H, et al. Which are the best Chinese herbal injections combined with XELOX regimen for gastric cancer? A PRISMA-compliant network meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(12): e0127.
- [9] CHINEN T, SASABUCHI Y, MATSUI H, et al. Oxaliplatin-versus cisplatin-based regimens for elderly individuals with advanced gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 460.
- [10] KIM I H. ASO author reflections: efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 749-750.
- [11] AARNOUTSE R, ZIEMONS J, VOS-GEELEN J D, et al. The role of intestinal microbiota in metastatic colorectal cancer patients treated with capecitabine[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(2): e87-e97.
- [12] KUSUMANTO Y H, DAM W A, HOSPERS G A, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor[J]. *Angiogenesis*, 2003, 6(4): 283-287.
- [13] LI Y Q, XU T X, WANG X, et al. The prognostic utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 39.

- proved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 143.
- [6] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5. 0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90–92.
- [7] LUO F R, DING J, CHEN H X, *et al.* Breakthrough cancer medicine and its impact on novel drug development in China; report of the US Chinese Anti-Cancer Association (USCACA) and Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Joint Session at the 17th CSCO Annual Meeting[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(12): 620–624.
- [8] MAGGIORE U, PALMISANO A, BUTI S, *et al.* Chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy: which drugs can be safely used in the solid organ transplant recipients? [J]. *Transpl Int*, 2021, 34(12): 2442–2458.
- [9] YI M, ZHENG X L, NIU M K, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [10] CHEN Y X, LIU Y Z, WANG Y, *et al.* Prevotellaceae produces butyrate to alleviate PD-1/PD-L1 inhibitor-related cardiotoxicity via PPAR α -CYP4X1 axis in colonic macrophages[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 1.
- [11] 孙颖丽, 刘一, 任晓蕾, 等. 信迪利单抗治疗胃癌致甲状腺免疫相关不良反应的单中心回顾性研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(3): 38–42.
- [12] 周潇翔. 抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的不良反应谱及其预测标志物探究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [13] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38.
- [14] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1853–1862.
- [15] ZHANG H, DAI Z Y, WU W T, *et al.* Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 184.
- [16] ALKHOLIFI F K, ALSAFFAR R M. Dostarlimab an inhibitor of PD-1/PD-L1: a new paradigm for the treatment of cancer[J]. *Medicina*, 2022, 58(11): 1572.
- [17] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27–40.
- [18] LI C H, WANG L X, SUN D Q, *et al.* Colitis induced by PD-1 inhibitor combined with platinum-containing dual drug chemotherapy in Lewis mice and its mechanism[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(4): 939–944.
- [19] MOTZER R, ALEKSEEV B, RHA S Y, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1289–1300.
- [20] 梁万霞, 赵宇, 廖金花, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼对比阿帕替尼二线治疗晚期食管癌的疗效及安全性[J]. *安徽医学*, 2021, 42(5): 530–533.
- [21] ZHAO Y S, GUO S P, DENG J, *et al.* VEGF/VEGFR-targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: targeting the tumor microenvironment [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(9): 3845–3858.
- [22] 李加兵, 汤召兵. 基于程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂的免疫治疗在晚期肾细胞癌中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2022, 20(8): 760–765.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 陆文娟)

(上接第 18 面)

- [14] QI C, WANG L, DUAN G C. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic biomarker for patients with high-risk neuroblastoma [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(6): 2474–2475.
- [15] ZHANG L, WANG W X, GE S H, *et al.* Sintilimab Plus Apatinib and Chemotherapy as Second-/Third-Line treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: a prospective, Single-Arm, phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 211.
- [16] ZHANG L, WANG L, CHENG Q H, *et al.* Lichenoid dermatitis following PD-1 inhibitor-induced toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review[J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(15): 1249–1256.
- [17] DHILLON S, DUGGAN S. Sugemalimab; first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(5): 593–599.
- [18] ROSELL R, CAO P. Promising outlook with sugemalimab in non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 186–188.
- [19] 宋新梅, 田然然, 马颖, 等. 免疫肠内营养支持对胃癌患者术后胃肠激素水平及免疫功能的影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(16): 2753–2757.
- [20] XU J M, XU N, BAI Y X, *et al.* Anti-PD-1 antibody HX008 combined with oxaliplatin plus capecitabine for advanced gastric or esophagogastric junction cancer: a multicenter, single-arm, open-label, phase Ib trial[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10(1): 1864908.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 陆文娟)