

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research替雷利珠单抗或信迪利单抗联合XELOX方案
一线治疗晚期胃印戒细胞瘤的临床研究

Clinical study on the first – line treatment of advanced gastric signet ring cell carcinoma with tislelizumab or sintilimab combined with XELOX regimen

张 煌, 余嘉文, 郑华理,
刘 伟(安庆市第一人民医院 肿瘤与血液内科, 安徽
安庆 246000)ZHANG Huang, YU Jia – wen,
ZHENG Hua – li, LIU Wei(Department of Oncology and
Hematology, Anqing First People ' s
Hospital, Anqing 246000, Anhui
Province, China)作者简介:张煌(1982 –),男,副主任医师,
主要从事恶性肿瘤综合治疗的工作
和研究通信作者:余嘉文,主任医师,硕士生导师
MP:13866008030

E – mail: zhanghuang0987@126. com

摘要:目的 观察程序性死亡蛋白 – 1 (PD – 1) 抑制剂(替雷利珠单抗注射液或信迪利单抗注射液)联合卡培他滨片和注射用奥沙利铂方案(XELOX)一线治疗晚期胃印戒细胞瘤(SRCC)患者的临床疗效并进行安全性评价。方法 将我院收治的SRCC患者按照随机数表法分为试验组和对照组。对照组患者给予XELOX方案:第1天,静脉注射注射用奥沙利铂 $130\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第1~14天口服卡培他滨片 $1000\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,*bid*;每21d重复;试验组于XELOX方案前静脉输注替雷利珠单抗注射液或信迪利单抗注射液,每次200mg,每21d给药1次,2组均治疗6个周期。比较2组临床疗效、肿瘤标志物、免疫功能、临床评分、安全性及远期预后。结果 共纳入82例患者,对照组和试验组各41例。试验组和对照组的癌胚抗原(CEA)分别为 (6.46 ± 1.03) 和 $(7.00 \pm 0.94)\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,糖类抗原(CA)19 – 9分别为 (18.62 ± 3.36) 和 $(20.58 \pm 3.52)\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,血管内皮生长因子(VEGF)分别为 (33.57 ± 5.56) 和 $(36.15 \pm 5.03)\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, CD3^{+} 分别为 (62.31 ± 5.71) 和 $(59.50 \pm 6.10)\%$, CD4^{+} 分别为 (47.56 ± 5.93) 和 $(44.91 \pm 4.84)\%$,欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心量表(QLQ – C30)评分分别为 (60.15 ± 11.01) 和 (55.02 ± 9.46) 分,Piper疲乏量表(RPFS)评分分别为 (5.05 ± 0.89) 和 (5.49 ± 0.84) 分,CA 72 – 4分别为 (34.07 ± 3.74) 和 $(36.23 \pm 3.01)\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 分别为 1.99 ± 0.35 和 1.75 ± 0.37 ,上述指标在2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。2组的药物不良反应均为I、II级,停药后缓解,试验组肾上腺功能异常发生率14.63%(6例/41例)显著高于对照组的0% ($P < 0.05$)。试验组和对照组的中位生存期分别为38和28个月($P < 0.05$)。结论 PD – 1抑制剂(替雷利珠单抗或信迪利单抗)联合XELOX方案一线治疗可以提升晚期SRCC患者疗效,显著改善生活质量及长期生存获益,且安全性良好,这一获益优势可能源于联合方案对肿瘤标志物的下调及对机体免疫功能的改善效应。

关键词:替雷利珠单抗注射液;信迪利单抗注射液;卡培他滨片联合注射用奥沙利铂方案;胃印戒细胞瘤;程序性死亡蛋白 – 1抑制剂;一线治疗

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.007

中图分类号:R979 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)05-0636-07

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of programmed death – 1 (PD – 1) inhibitors (tislelizumab injection or sintilimab injection) combined with the capecitabine tablet and oxaliplatin for injection regimen (XELOX) as first – line treatment in patients with advanced gastric signet – ring cell carcinoma (SRCC). **Methods** Patients with SRCC were enrolled and divided into control group and treatment group using a random number table. The control

group received the XELOX regimen, $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ intravenous oxaliplatin for injection on day 1, and oral $1\,000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ capecitabine tablets twice daily from days 1 to 14, repeated every 21 days. The treatment group received an intravenous infusion of tislelizumab injection or sintilimab injection 200 mg per dose prior to the XELOX regimen, also administered every 21 days. Both groups were treated for 6 cycles. Clinical efficacy, tumor markers, immune function, clinical scores, safety and long-term prognosis were compared between the two groups. **Results** A total of 82 patients were included, with 41 cases in each group. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in treatment and control group were (6.46 ± 1.03) and $(7.00 \pm 0.94) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) were (18.62 ± 3.36) and $(20.58 \pm 3.52) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; vascular endothelial growth factor (VEGF) were (33.57 ± 5.56) and $(36.15 \pm 5.03) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; CD3^{+} T cells were $(62.31 \pm 5.71)\%$ and $(59.50 \pm 6.10)\%$, respectively; CD4^{+} T cells were $(47.56 \pm 5.93)\%$ and $(44.91 \pm 4.84)\%$, respectively; European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 (QLQ-C30) score were (60.15 ± 11.01) and (55.02 ± 9.46) points, respectively; and revised piper fatigue scale (RPFS) score were (5.05 ± 0.89) and (5.49 ± 0.84) points, respectively; the levels of CA72-4 were (34.07 ± 3.74) and $(36.23 \pm 3.01) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ ratios were 1.99 ± 0.35 and 1.75 ± 0.37 , respectively; the differences of above indicators between two groups were all statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Adverse drug reactions in both groups were grade I or II and resolved after drug discontinuation. The incidence of adrenal dysfunction in the treatment group was 14.63% (6 cases/41 cases), which was significantly higher than that in the control group (0%) ($P < 0.05$). The median survival time was 38 months in the treatment group and 28 months in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** PD-1 inhibitors (tislelizumab or sintilimab injection) combined with the XELOX regimen as first-line therapy can enhance the efficacy in patients with advanced SRCC, significantly improve quality of life and long-term survival benefits, and exhibit a favorable safety profile. This therapeutic advantage may be attributed to the regimen's effect on downregulating tumor markers and improving immune function.

Key words: tislelizumab injection; sintilimab injection; capecitabine tablet plus oxaliplatin for injection; gastric signet ring cell carcinoma; programmed death-1 inhibitor; first-line treatment

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率居高不下,严重威胁人类健康。据统计,9.1%的胃癌患者为胃印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma of the stomach, SRCC),作为胃癌的特殊病理亚型,其具有高度的侵袭性、易发生腹膜转移以及对传统化疗相对不敏感等生物学特性,导致其临床预后极差^[1-2]。目前,化疗仍然是晚期 SRCC 的主要治疗手段,XELOX 方案(卡培他滨联合奥沙利铂)作为晚期胃癌一线化疗的标准方案之一,在临床中应用广泛。然而,晚期 SRCC 患者因上述特殊生物学特性,仍面临化疗敏感性欠佳、远处转移风险高及总体生存期短的临床困境^[3]。近年来,以程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制药为代表的免疫检查点抑制药为晚期胃癌的治疗带来了突破性进展^[4]。PD-1 与其配体——程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的结合是肿瘤免疫逃逸的关键机制,替雷利珠单抗与信迪利单抗作为国产 PD-1 抑制药,已在多种实体瘤中展现出良好的疗效和安全性^[5-7]。PD-1 抑制药联合 XELOX 方

案在晚期 SRCC 这一特定难治人群中的疗效与安全性仍需进一步研究。因此,本研究旨在通过对照研究,系统评价替雷利珠单抗/信迪利单抗联合 XELOX 方案一线治疗晚期 SRCC 患者的效果,以期为该人群提供新的有效治疗策略和循证医学证据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2021 年 1 月至 2024 年 12 月以我院肿瘤科收治的晚期 SRCC 患者纳入为研究对象。本研究经安庆市第一人民医院伦理委员会批准(伦理批号:AQYY-YXLL-LWLL-58)。

诊断与纳入标准 ①符合《胃癌诊疗指南(2022 年版)》^[8]中关于 SRCC 的诊断标准,并经病理学检查确诊(含黏液蛋白的孤立癌细胞占比 $\geq 50\%$); ②肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期处于 III、IV 期; ③至少有 1 个可测量病灶; ④年龄 ≥ 18 岁,性别不限; ⑤东部肿瘤协作组(Eastern

Cooperative Oncology Group, ECOG)^[9]评分0~2分;
⑤预计生存期≥3个月;⑥患者签署知情同意书。

排除标准 ①既往接受过SRCC任何治疗手段者;
②合并肠梗阻、严重胃肠道出血等其他胃肠道疾病者;
③合并中枢神经系统转移者;
④合并感染、凝血功能障碍、自身免疫性疾病者;
⑤合并其他原发肿瘤者;
⑥心、肝、肾严重功能异常者;
⑦妊娠期或哺乳期妇女;
⑧合并认知障碍和精神类疾病者。

2 药品、试剂与仪器

卡培他滨片,规格:每片0.5 g,批号:SH3123,批准文号:国药准字H20073024,上海罗氏制药有限公司生产;注射用奥沙利铂,规格:每瓶50 mg,批号:B194A99,注册证号:国药准字HJ20171064、HJ20171065,比利时CENEXI-Laboratoires THISEN S. A.公司生产;替雷利珠单抗注射液,规格:每瓶10 mL/100 mg,批号:G202102020,批准文号:国药准字S20190045,广州百济神州生物制药有限公司生产;信迪利单抗注射液,规格:每瓶10 mL/100 mg,批号:A202012026,批准文号:国药准字S20180016,江苏信达生物制药(苏州)有限公司生产;癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 19-9及CA 72-4化学发光试剂盒,均由上海酶联生物科技公司生产;血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,江苏南京迈瑞医疗公司生产。

3 分组与治疗方法

将SRCC患者按照随机数表法分为对照组与试验组。对照组患者采取卡培他滨片+注射用奥沙利铂(XELOX)方案化疗:第1天,静脉注射奥沙利铂 $130\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$;第1~14天,口服卡培他滨片 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,*bid*;每21 d重复,治疗6个周期。试验组患者在对照组基础上加用PD-1抑制剂(替雷利珠单抗注射液或信迪利单抗注射液)治疗,具体给药方案如下:于XELOX方案前静脉输注替雷利珠单抗或信迪利单抗,每次200 mg,每21 d给药1次,治疗6个周期。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物 治疗前后,收集空腹静脉血3 mL,离心取上清,用化学发光法检测CEA、CA 19-9及CA 72-4水平,用ELISA法检测VEGF水平。

免疫功能 治疗前后,取患者空腹静脉血3 mL,用流式细胞仪测定成熟分化簇3阳性T淋巴细胞(cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte, CD3⁺)、

CD4⁺和CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。

临床评分 治疗前后,分别用欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心量表^[10](EORTC quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)和Piper疲乏量表^[11](revised piper fatigue scale, RPFS)评估患者生活质量及癌因性疲乏程度;QLQ-C30评分包含15个维度,共30个条目,以1~4分计分,将最终得分转换为标准分,总分0~100分,得分与生活质量呈正比;RPFS评分包含4个维度,有22个条目,以0(完全没有)~10(最严重)计分,部分条目反向计分,每个条目得分相加后换算为0~10分的标准分,得分与整体疲乏程度呈正比。

临床疗效评价 根据RECIST1.1标准进行疗效评价^[12],完全缓解(complete response, CR)指所有病灶彻底消退,且该状态持续至少4 w;部分缓解(partial response, PR)指肿瘤体积缩小幅度达到或超过50%,并维持该效果不少于4 w;疾病稳定(stable disease, SD)指病灶未出现明显变化,肿瘤缩小比例不足50%或增大比例不超过25%;疾病进展(progressive disease, PD)指出现新的病灶,或原发肿瘤增大比例超过25%。客观有效率(objective response rate, ORR)为CR与PR的病例数之和占比,疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR与SD的病例数之和占比。

安全性评价 记录治疗期间2组患者的药物不良反应。

远期预后 以电话、门诊、住院等方式进行随访,以首次治疗日期开始随访,截止至2025年10月31日,随访时间10~58个月,中位随访时间44个月,前6个月每个月随访1次,此后每3个月1次,分析各组总生存期(overall survival, OS),即从入组第1次用药至死亡或末次随访时间。

5 统计学处理

用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验。计数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验、Fisher确切概率法或独立秩和检验。生存预后分析用Kaplan-Meier曲线及Log-rank检验。

结 果

1 一般资料

本研究共入组SRCC患者82例,对照组、试验组各41例,2组患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、ECOG评分、TNM分期、患癌部位、

转移部位、病理学分型、联合阳性分数 (combined positive score, CPS) 评分等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物的比较

治疗后, 2 组患者的 CEA、CA 19-9、CA 72-4 和 VEGF 水平较治疗前均显著降低 (均 $P < 0.001$), 试验组的 CEA、CA 19-9、CA 72-4 和 VEGF 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 2。

3 2 组患者免疫功能的比较

治疗后, 2 组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前均显著升高 (均 $P < 0.001$), 试验组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 3。

4 2 组患者临床评分的比较

治疗后, 2 组患者的 QLQ-C30 评分较治疗前均显著升高 (均 $P < 0.001$), 对照组的 RPFS 评分较治疗前显著升高 ($P < 0.001$); 试验组的 QLQ-C30 评分显著高于对照组, RPFS 评分显著低于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

5 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 2 组患者的 ORR 和 DCR 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 5。

6 安全性评价

用药期间, 2 组的药物不良反应均为 I、II 级, 停药后缓解; 试验组肾上腺功能异常发生率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 其余药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 6。

7 远期预后

对照组总生存率为 7.32% (3 例/41 例), 试验组总生存率为 17.07% (7 例/41 例); 对照组中位生存期 28 个月, 试验组中位生存期 38 个月, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组生存曲线差异显著 ($\text{Log-rank } \chi^2 = 11.05$, $P < 0.001$), 见图 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 41$)	Treatment ($n = 41$)
Gender (male/female)	16/25	18/23
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	56.49 $\pm$ 7.90	56.29 $\pm$ 6.72
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.57 $\pm$ 3.02	22.35 $\pm$ 2.96
ECOG (point) ($n, \%$)		
0	21 (51.22%)	19 (46.34%)
1	14 (34.15%)	17 (41.46%)
2	6 (14.63%)	5 (12.20%)
TNM classification ($n, \%$)		
III	27 (65.85%)	29 (70.73%)
IV	14 (34.15%)	12 (29.27%)
Tumor location ($n, \%$)		
Whole stomach	4 (9.76%)	3 (7.32%)
Gastric fundus	6 (14.63%)	6 (14.63%)
Gastric body	17 (41.46%)	19 (46.34%)
Gastric antrum	14 (34.15%)	13 (31.71%)
Transfer situation ($n, \%$)		
Liver metastasis	11 (26.83%)	12 (29.27%)
Lung metastasis	4 (9.76%)	2 (4.88%)
Lymph node metastasis	26 (63.41%)	27 (65.85%)
Pathological classification ($n, \%$)		
Diffuse type	34 (82.93%)	36 (87.80%)
Mixed type	7 (17.07%)	5 (12.20%)
CPS (point) ($n, \%$)		
<5	21 (51.22%)	24 (58.54%)
≥ 5	20 (48.78%)	17 (41.46%)

BMI: Body mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CPS score: Combined positive score; Control group: XELOX, on day 1, administer oxaliplatin intravenously at a dose of $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, from days 1 to 14, administer capecitabine orally at a dose of $1\,000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, bid, repeat every 21 days, for a total of 6 cycles; Treatment group: In addition to the control group, PD-1 inhibitors (tislelizumab/sintilimab) were administered as follows, prior to the XELOX regimen, tislelizumab or sintilimab was intravenously infused at a dose of 200 mg once daily, administered every 21 days for 6 treatment cycles.

表 2 2 组患者肿瘤标志物的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 41$)		Treatment ($n = 41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CEA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	31.23 $\pm$ 3.00	7.00 $\pm$ 0.94 ***	31.61 $\pm$ 2.97	6.46 $\pm$ 1.03 ***
CA 19-9 ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	85.48 $\pm$ 11.01	20.58 $\pm$ 3.52 ***	84.83 $\pm$ 11.67	18.62 $\pm$ 3.36 ***
CA 72-4 ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	49.33 $\pm$ 6.86	36.23 $\pm$ 3.01 ***	49.64 $\pm$ 5.76	34.07 $\pm$ 3.74 ***
VEGF ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	91.78 $\pm$ 12.80	36.15 $\pm$ 5.03 ***	92.75 $\pm$ 15.79	33.57 $\pm$ 5.56 ***

CEA: Carcinoembryonic antigen; CA 19-9: Carbohydrate antigen 19-9; CA 72-4: Carbohydrate antigen 72-4; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表 3 2 组患者免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=41$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺ (%)	35.03 $\pm$ 4.27	59.50 $\pm$ 6.10***	35.79 $\pm$ 4.48	62.31 $\pm$ 5.71***#
CD4 ⁺ (%)	28.90 $\pm$ 3.91	44.91 $\pm$ 4.84***	28.45 $\pm$ 4.51	47.56 $\pm$ 5.93***#
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.30 $\pm$ 0.24	1.75 $\pm$ 0.37***	1.31 $\pm$ 0.25	1.99 $\pm$ 0.35***#

CD3⁺: Cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte; Compared with before treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with the control group at the same time, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

表 4 2 组患者临床评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of clinical score between the two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=41$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
QLQ-C30	42.61 $\pm$ 6.02	55.02 $\pm$ 9.46***	42.76 $\pm$ 5.76	60.15 $\pm$ 11.01***#
RPFS	4.80 $\pm$ 0.68	5.49 $\pm$ 0.84***	4.78 $\pm$ 0.65	5.05 $\pm$ 0.89#

QLQ-C30: EORTC quality of life questionnaire-core 30; RPFS: Revised piper fatigue scale; Compared with before treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with the control group at the same time, # $P<0.05$.

表 5 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups

($n, \%$)

Item	Control($n=41$)	Treatment($n=41$)
CR	0(0)	0(0)
PR	13(31.71)	20(48.78)
SD	15(36.59)	15(36.59)
PD	13(31.71)	6(14.63)
ORR	13(31.71)	20(48.78)
DCR	28(68.29)	35(85.37)

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate.

表 6 2 组患者药物不良反应的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of adverse drug reactions between the two

groups($n, \%$)

Item	Control($n=41$)	Treatment($n=41$)
Nausea/vomiting	22(53.66)	24(58.54)
Neutropenia	15(36.59)	16(39.02)
Anemia	10(24.39)	14(34.15)
Thrombocytopenia	8(19.51)	9(21.95)
Myocarditis	0(0)	1(2.44)
Fatigue	19(46.34)	22(53.66)
Hand-foot syndrome	5(12.20)	7(17.07)
Hepatic function abnormalities	8(19.51)	10(24.39)
Immune-related pneumonitis	1(2.44)	5(12.20)
Adrenal insufficiency	0(0.00)	6(14.63)#
Rash	4(9.76)	9(21.95)
Infection	5(12.20)	6(14.63)

Compared with the control group, # $P<0.05$.

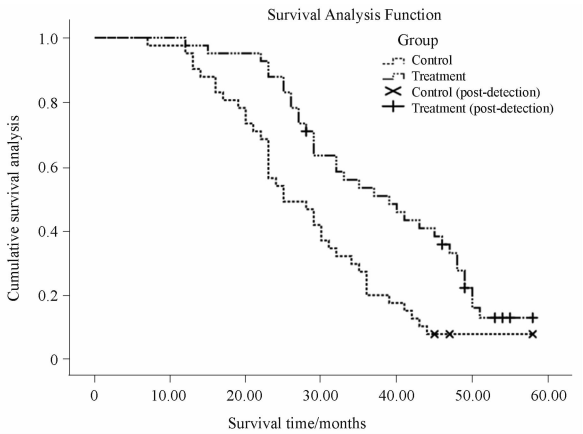


图 1 2 组患者的总生存曲线

Figure 1 The curves of overall survival of patients in the two group

讨 论

SRCC 以肿瘤细胞富含黏液,常呈单个或簇状弥漫性浸润,物理性形成“黏液屏障”阻碍药物渗透为病理特征,同时,黏液相关蛋白可诱导调节性 T 细胞及 M2 型肿瘤相关巨噬细胞富集,构建深度抑制的肿瘤免疫微环境,使得 SRCC 对传统化疗敏感性降低,其晚期患者生存率显著低于普通腺癌亚型^[13]。由于早期肿瘤细胞易侵犯浆膜层并发生腹腔种植转移,且对传统化疗药物的敏感性随病程进展逐渐下降,SRCC 的治疗一直是临床肿瘤学领域的难题。XELOX 方案作为晚期胃癌一线治疗的经典方案,虽能通过双重细

胞毒性作用延缓肿瘤进展,但单一化疗难以逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态,导致患者易出现耐药复发,难以实现生存获益的突破^[14]。近年来,以 PD-1 抑制药为代表的免疫检查点抑制药在实体瘤治疗中展现出突破性疗效,一项多中心回顾性研究纳入了接受 PD-1 抑制药联合化疗作为一线治疗的晚期胃癌患者,其中包含 SRCC 亚组分析,研究显示,对于 PD-L1 CPS $\geq$ 5 的患者,联合治疗带来生存获益^[15];其协同作用机制可以从以下方面阐释:奥沙利铂除直接损伤肿瘤细胞 DNA 外,还可以诱导免疫原性细胞死亡,释放高迁移率族蛋白 B1、三磷酸腺苷及钙网蛋白等损伤相关分子模式,促进树突状细胞成熟及肿瘤抗原交叉提呈,将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,为后续免疫治疗创造“许可性”微环境^[16];同时,卡培他滨可以通过下调髓源性抑制细胞比例、减少肿瘤微环境中抑制性细胞因子的释放,在一定程度上逆转免疫抑制状态^[17]。

本研究发现,治疗后,试验组的 ORR 和 DCR 均高于对照组,但在统计学上差异无统计学意义,这可能与本研究纳入患者的 CPS 评分状态相关。近期,一项针对晚期胃癌一线 PD-1/PD-L1 抑制药联合化疗的研究已证实,依据 CPS 评分判定的 PD-L1 表达状态与患者治疗获益直接相关,PD-L1 表达越高,患者获得的生存获益越明显^[18],为本研究结果提供了合理的解释。有研究为 PD-1 抑制药联合化疗在晚期胃食管印戒细胞癌中的应用提供了直接的、前瞻性的疗效数据(ORR 为 51.5%)^[19],同时,它指出外泌体 PD-L1 和乳酸可以作为比传统组织 PD-L1 更精准的疗效预测标志物。本研究中,2 组患者治疗后的 CEA、CA 19-9、CA 72-4 及 VEGF 水平均较治疗前均显著降低,且试验组均显著低于对照组,这提示联合治疗方案在抑制肿瘤增殖及血管生成方面的协同作用。CEA、CA 19-9 和 CA 72-4 作为胃癌经典肿瘤标志物,其水平与肿瘤负荷及侵袭活性密切相关,而 VEGF 作为关键的血管生成调控因子,在 SRCC 的远处转移中发挥核心作用^[20]。PD-1 抑制药可以通过解除肿瘤细胞对免疫细胞的“免疫检查点”抑制,激活效应 T 细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤,而 XELOX 方案中的奥沙利铂可以直接损伤肿瘤细胞 DNA,卡培他滨则在肿瘤组织中选择性活化发挥细胞毒性作用,2 者联用既通过化疗降低肿瘤负荷,又利用免疫治疗清除残留肿瘤细胞,从而更高效地抑制肿瘤相关生物学指标的表达^[21]。

免疫功能紊乱是晚期恶性肿瘤患者的典型特征,

而 T 淋巴细胞亚群的平衡状态直接反映机体抗肿瘤免疫应答能力。本研究发现,治疗后,2 组患者的 CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高,且试验组均显著高于对照组,这与 PD-1 抑制药的免疫调节机制直接相关。肿瘤细胞为逃避 T 淋巴细胞等免疫细胞的杀伤,会主动高表达免疫检查点配体(如 PD-L1 等),同时通过多种途径诱导免疫细胞高表达免疫检查点受体(如 PD-1 等),形成“配体-受体”结合的抑制信号,直接抑制免疫细胞的活化功能^[22]。CD3⁺T 细胞与 CD4⁺T 细胞可以通过分泌细胞因子增强免疫应答,CD4⁺/CD8⁺ 比值的升高标志着免疫功能的恢复与增强^[23]。化疗虽能够杀伤肿瘤细胞,但化疗药物缺乏靶向性,导致免疫功能修复有限。而 PD-1 抑制剂可以特异性靶向 PD-1/PD-L1 信号通路,逆转肿瘤诱导的免疫耐受,使化疗所致的免疫抑制状态得到更充分的修复。这一机制与 JIN 等^[24]的一项早期研究结论相符,PD-L1 与 Tregs 细胞共同构建了肿瘤局部的抑制性免疫微环境,通过抑制效应 T 细胞功能促进肿瘤免疫逃逸。

本研究中,2 组的 QLQ-C30 评分均显著升高,且试验组显著高于对照组,对照组 RPFS 评分升高更显著,这种差异可能与治疗方案作用特点相关。联合治疗通过更高效的肿瘤控制减轻症状负担,同时免疫功能的改善减少了感染等并发症风险,从而全面提升患者生活质量。而化疗方案则短期快速缓解躯体症状,但因其缺乏免疫保护机制,可杀伤除肿瘤细胞外的正常细胞,导致患者能量核心物质合成不足,短期内躯体消耗更明显,进而表现为持续性疲劳^[26]。本研究试验组中位生存期达 38 个月,较对照组的 28 个月显著延长,生存曲线差异显著,这证实 PD-1 抑制药联合 XELOX 方案可以突破单纯化疗的局限,为晚期 SRCC 患者带来实质性的长期生存获益。

安全性方面,2 组药物不良反应多为 I~II 级,总体可控。但试验组肾上腺功能异常发生率显著高于对照组。免疫相关性肾上腺功能不全(通常表现为肾上腺炎)是 PD-1 抑制药的罕见但潜在严重的不良事件,其机制可能与 T 细胞介导的自身免疫反应攻击肾上腺皮质有关部分研究提示^[9],HLA-DR15 等位基因可能与免疫检查点抑制剂相关肾上腺炎的风险相关,本研究中多数患者为亚临床型,经糖皮质激素替代治疗后缓解。

本研究存在一定局限性,样本量较小且为单中心研究,同时纳入患者 PD-L1 表达状态分布较为混杂,可能导致研究结果的代表性不足。基于此,后续研究

可以优先针对不同 CPS 评分分层的晚期胃印戒细胞癌患者开展针对性疗效评价,同时需设计多中心、大样本量的研究,进一步验证本研究结论的可靠性与普适性,为临床个体化治疗策略的制定提供更充分的证据支撑。

本研究提示:PD-1 抑制药联合 XELOX 方案能够改善 SRCC 患者的疗效,提升生活质量从而实现更优的长期生存获益,且安全性良好,这可能与其下调肿瘤标志物、改善免疫功能有关,这一结果为晚期 SRCC 的一线治疗提供了新的选择。

参考文献:

- [1] 沈亦敏,李元元,王舟,等. 不同病理亚型胃印戒细胞癌的临床预后分析[J]. 解放军医学杂志,2024,49(7):47—753.
- [2] HU Y, CHEN N, HUANG R Z, *et al.* Comprehensive analysis of clinicopathological and molecular features to predict anti-PD-1-based therapy efficacy in patients with advanced gastric signet ring cell carcinoma[J]. *J Pers Med*,2023,13(1):115.
- [3] LI Y, MA F H, XUE LY, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy vs. upfront surgery for gastric signet ring cell carcinoma: A retrospective, propensity score-matched study[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(8):818—827.
- [4] 王恒越,陈杰,王书昌,等. 晚期胃癌免疫检查点抑制剂联合手术治疗临床疗效分析:一项多中心回顾性研究[J]. 中国实用外科杂志,2025,9(4):428—436.
- [5] GU L H, GUO A, DING Y Y, *et al.* Molecular mechanisms and potential targeting strategies of ubiquitin proteasome system mediated PD-1/PD-L1 ubiquitination in tumor immune suppression (review)[J]. *Oncol Rep*,2025,54(6):167.
- [6] 刘荣,宁厚法,崔新江. 支气管动脉化疗栓塞联合替雷利珠单抗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床效果分析[J]. 介入放射学杂志,2025,34(5):477—481.
- [7] 王豪,陆筱伟,王文杰. 老年局部晚期食管癌同步放化疗序贯信迪利单抗免疫治疗的疗效[J]. 实用医学杂志,2025,41(3):365—370.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志,2022,21(9):1137—1164.
- [9] ASSAYAG J, KIM C, CHU H, *et al.* The prognostic value of Eastern Cooperative Oncology Group performance status on overall survival among patients with metastatic prostate cancer: A systematic review and Meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2023,13:1194718. 2023-12-15 [2025-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38162494/>.
- [10] OLSCHESKI M, SCHULGEN G, SCHUMACHER M, *et al.* Quality of life assessment in clinical cancer research[J]. *Br J Cancer*,1994,70(1):1—5.
- [11] PIPER B F, DIBBLE S L, DODD M J, *et al.* The revised Piper Fatigue Scale: Psychometric evaluation in women with breast cancer[J]. *Oncol Nurs Forum*,1998,25(4):677—684.
- [12] EISENHAEUER 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.
- [13] 刘圣文,张红雨,王华南,等. 胃印戒细胞癌与胃混合印戒细胞癌患者临床病理资料及预后对比分析[J]. 山东医药,2023,(8):6—10.
- [14] 陈延群,莫海云. DOF 方案与 XELOX 方案一线治疗进展期胃癌疗效对比[J]. 中华肿瘤防治杂志,2021,28(10):782—787.
- [15] REN J, WANG K, MENG Q, *et al.* A multicenter retrospective study of the combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy regimens with or without liver metastasis for the first-line treatment of advanced gastric cancer[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024,16:17588359241308389. 2024-12-21 [2025-10-30]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11663263/>.
- [16] LI J, XIAO X, OU Y, *et al.* USP51/PD-L1/ITGB1-deployed juxtacrine interaction plays a cell-intrinsic role in promoting chemoresistant phenotypes in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*,2023,43(7):765—787.
- [17] 郎新梅,李欣荣,徐占平,等. 卡培他滨片联合奥沙利铂注射剂治疗晚期结肠癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(7):802—804,808.
- [18] NIE R C, YUAN S Q, DING Y, *et al.* Perioperative tislelizumab plus chemotherapy for locally advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma (NEOSUMMIT-03): A prospective, nonrandomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2025,10(1):60.
- [19] TIAN Y, SHI W, WANG J, *et al.* Exosomal PD-L1 and lactate versus tissue PD-L1 as biomarkers for clinical outcomes of PD-1 blockade plus chemotherapy in metastatic esophagogastric signet ring cell carcinoma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025,14(1):34.
- [20] 廖定君,陈美连,乔艳,等. Serpin B5, Rac1, PAK1, VEGF 及 sVEGFR1 水平在子宫内膜癌患者中的表达及其诊断效能[J]. 广东医学,2025(7):1083—1088.
- [21] 朱晨,刘东,张程亮,等. 姜黄素及其类似物辅助奥沙利铂治疗的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(21):2284—2288.
- [22] DONINI C, GALVAGNO F, ROTOLO R, *et al.* PD-1 receptor outside the main paradigm: Tumour-intrinsic role and clinical implications for checkpoint blockade[J]. *Br J Cancer*,2023,129(9):1409—1416.
- [23] 苏佳琳,李雨凝,张乐蒙,等. 肿瘤浸润 T 淋巴细胞代谢重编程与免疫耐药的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2024,51(7):366—371.
- [24] JIN S, XU B, YU L, *et al.* The PD-1, PD-L1 expression and CD3⁺ T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a potential biomarker for immunotherapy[J]. *Oncotarget*,2017,8(24):38850—38862.
- [25] HSIAO C P, MARGEVICIUS S, DALY B, *et al.* Associations of molecular-genetic bioenergetics and chemotherapy-induced fatigue symptoms in patients with breast cancer: A proposal development[J]. *Nurs Healthc Int J*,2023,7(1):278.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-12)