

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.01.005

❖ 临床医学研究 ❖

信迪利单抗联合铂类化疗对进展期胃癌患者的免疫指标及生存周期的影响

赵晓敏¹, 丁洁², 王娟²

(南京医科大学第二附属医院, 1. 全科医学科; 2. 肿瘤科, 江苏 南京 210011)

【摘要】目的: 探讨信迪利单抗联合铂类化疗对进展期胃癌患者的免疫指标及生存周期影响。**方法:** 选取 82 例进展期胃癌患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为化疗组和联合组, 每组各 41 例。化疗组患者给予铂类药物化疗治疗; 联合组患者给予信迪利单抗联合铂类药物化疗治疗, 21 d 为 1 个周期, 均治疗 3 个周期, 随访 1 年。比较两组患者治疗前后免疫指标 (CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞水平)、血管新生指标 [内皮抑素 (ES)、促血管生成素 2 (Ang-2)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平]、临床疗效及不良反应发生情况; Kaplan Merier 分析患者 1 年生存情况。**结果:** 治疗后, 联合组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、ES 水平总有效率及 1 年生存率均高于化疗组 ($P < 0.05$); CD8⁺、Ang-2、VEGF 水平均低于化疗组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 进展期胃癌患者应用信迪利单抗联合铂类化疗治疗, 能减少对患者免疫功能的影响, 抑制肿瘤血管新生, 提高临床疗效和生存率, 且有较好安全性。

【关键词】 信迪利单抗; 铂类; 进展期胃癌; 免疫指标; 生存周期

【中图分类号】 R730.53 **【文献标志码】** A

Influence of sintilimab combined with platinum-based chemotherapy on immune indexes and survival cycle in patients with advanced gastric cancer

ZHAO Xiao-min¹, DING Jie², WANG Juan²

(1. Department of General Medicine; 2. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To explore the influence of combination of sintilimab and platinum-based chemotherapy on immune indexes and survival cycle in patients with advanced gastric cancer (AGC). **Methods:** 82 patients with AGC were included and divided into chemotherapy group ($n = 41$, platinum therapy) and combined group ($n = 41$, sintilimab + platinum therapy) according to different treatment regimens. 21 days was one cycle, both groups were treated for 3 cycles, followed up for 1 year. The immune indicators [CD3⁺T cell, CD4⁺T cell, CD8⁺T cell and CD4⁺/CD8⁺T cell levels] and angiogenesis indexes [endostatin (ES), angiopoietin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF)] before and after treatment, clinical efficacy and incidence rates of adverse reactions were compared between the two groups. Kaplan Merier was used to analyze the 1-year survival status of the two groups. **Results:** After treatment, compared with the chemotherapy group, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, ES, total effective rate and 1-year survival rate in the combined group were higher ($P < 0.05$) while the levels of CD8⁺, Ang-2 and VEGF were lower ($P < 0.05$). There were no statistical differences in adverse reactions between groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of sintilimab combined with platinum-based chemotherapy for patients with AGC can reduce the influence of chemotherapy on immune function, inhibit the tumor angiogenesis, and enhance the clinical efficacy and survival rate, and it has safety.

【Key words】 Sintilimab; Platinum; Advanced gastric cancer; Immune indexes; Survival cycle

胃癌是常见的恶性肿瘤, 早期症状不明显, 目前无有效且简单的诊断方法对人群进行普查, 许多胃癌患者在确诊时已处于进展期, 治疗效果不佳, 生存率低。新辅助治疗能改善患者的临床症状, 缩小肿

瘤病灶, 在胃癌治疗中得到了广泛应用。在中国新辅助治疗主要用铂类联合紫杉和氟尿嘧啶等药物, 但达不到理想的治疗效果^[1]。近年来, 化疗联合程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 已

基金项目: 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目 (81802373); 江苏省南京市卫生科技发展项目 (YKK18190)

作者简介: 赵晓敏 (1988 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 791734258@qq.com

通讯作者: 王娟。E-mail: sunny0625wj@163.com

用于进展期胃癌的新辅助治疗治疗中。PD-1 能够调节机体的免疫系统,通过 T 细胞将肿瘤细胞杀死,具有较好的治疗效果和安全性^[2]。信迪利单抗是一种免疫检查点抑制剂,能够阻止 PD-1 和配体结合,解除免疫抑制,使 T 细胞重新激活,进而杀死肿瘤细胞,达到抑制肿瘤发展的作用^[3]。有研究^[4]显示,信迪利单抗对进展期食管癌鳞状细胞的治疗具有较好的疗效。目前信迪利单抗联合铂类化疗对进展期胃癌患者免疫功能和生存周期的影响仍处于探索阶段。本研究旨在探讨信迪利单抗联合铂类化疗对进展期胃癌的免疫及生存周期影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月南京医科大学第二附属医院诊治的 82 例进展期胃癌患者为研究对象,按照治疗方案不同分为化疗组和联合组,每组各 41 例。本研究符合赫尔辛基宣言要,患者及其家

属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合进展期胃癌 III、IV 的诊断标准^[5];(2)不合并其他恶性肿瘤疾病;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并精神类疾病;(2)合并免疫系统疾病;(3)合并心、肺、脑等重要脏器损伤;(4)合并血液其他系统;(5)合并除胃癌的其他消化系统疾病。

1.2 方法

化疗组患者给予铂类药物化疗治疗:采用“SOX”方案,第 1 天静脉滴注奥沙利铂甘露醇注射液 130 mg/m²;同时第 1 天至第 14 天口服替吉奥胶囊,2 次/d,剂量为体表面积(m²) < 1.25 时 40 mg/次;1.25 ~ 1.5 时 50 mg/次; ≥ 1.5 时 60 mg/次。联合组患者给予信迪利单抗联合铂类药物化疗治疗:第 1 天给予信迪利单抗静脉滴注;同时给予“SOX”方案治疗,给药方法同化疗组。21 d 为 1 个周期,两组患者均治疗 3 个周期。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	肿瘤部位(例)			病理类型(例)				临床分期(例)	
		胃体	胃窦部	胃底贲门	中分化腺癌	低分化腺癌	印戒细胞癌	黏液性癌	III 期	IV 期
联合组(n=41)	53.36 ± 5.32	17	4	20	11	22	3	5	20	21
化疗组(n=41)	53.62 ± 5.34	14	9	18	12	19	4	6	18	23
t/ χ^2 值	0.221		2.319				-		0.196	
P 值	0.826		0.314			0.920			0.658	

“-”为 Fisher 确切概率法检验。

1.3 观察指标

(1)免疫学指标:治疗前后采集患者 4 mL 空腹静脉血,使用流式细胞仪(杭州谱育科技发展有限公司,型号 SFLO)检测 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平。(2)血管新生指标:治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,离心取上清液,采用酶联免疫吸附法检测促血管生成素 2(Ang-2)、内皮抑素(ES)、血管内皮生长因子(VEGF)水平。(3)临床疗效^[6]:完全缓解为肿瘤细胞完全消失时间 ≥ 4 周;部分缓解为病灶直径总和下降 $\geq 30\%$,维持时间 ≥ 4 周;稳定为病灶直径总和下降 $< 30\%$ 或上升 $\leq 20\%$;进展为病灶直径总和上升 $> 20\%$ 或者有新的病灶出现。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(4)不良反应发生情况:包括腹泻、呕吐、肝肾功能损害、免疫性肺炎等。(5)生存情况:采用电话、微信等形式随访(1 次/3 个月,随访时间 1 年)患者生存情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表

示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [n(%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验;生存分析采用 Kaplan Merier 分析,并行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者免疫指标比较

治疗前,两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均降低($P < 0.05$),但联合组高于化疗组($P < 0.05$);CD8⁺ 水平均升高($P < 0.05$),但联合组低于化疗组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者血管新生指标比较

治疗前,两组患者 ES、Ang-2、VEGF 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 ES 水平均升高($P < 0.05$),且联合组高于化疗组($P < 0.05$);Ang-2、VEGF 水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于化疗组($P < 0.05$)。见表 3。

表2 两组患者免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=41)	58.43 ± 7.91	50.46 ± 6.33 ^①	35.51 ± 7.24	35.13 ± 4.14 ^①	17.83 ± 8.23	18.36 ± 6.93 ^①	1.99 ± 0.88	1.91 ± 0.58 ^①
化疗组(n=41)	59.13 ± 7.55	45.11 ± 7.32 ^①	34.55 ± 6.96	27.35 ± 3.01 ^①	19.35 ± 7.75	22.11 ± 7.22 ^①	1.79 ± 0.91	1.24 ± 0.42 ^①
t 值	0.410	3.540	0.612	9.732	0.861	2.399	1.012	2.797
P 值	0.683	0.001	0.542	<0.001	0.392	0.019	0.315	0.007

①P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表3 两组患者血管新生指标比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	ES		Ang-2		VEGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=41)	76.23 ± 8.23	93.26 ± 11.23 ^①	94.23 ± 7.65	28.36 ± 5.61 ^①	256.23 ± 22.31	84.23 ± 7.21 ^①
化疗组(n=41)	76.46 ± 8.14	86.23 ± 11.34 ^①	94.61 ± 7.58	36.23 ± 5.82 ^①	248.35 ± 22.41	92.32 ± 7.31 ^①
t 值	0.127	2.820	0.226	6.234	1.596	5.045
P 值	0.899	0.006	0.822	<0.001	0.115	<0.001

①P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者临床疗效比较

联合组患者临床总有效率高于化疗组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。见表4。

表4 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
联合组(n=41)	0(0.00)	20(48.78)	13(31.71)	8(19.51)	33(80.49)
化疗组(n=41)	0(0.00)	15(36.59)	9(21.95)	17(41.46)	24(58.54)
χ ² 值					4.661
P 值					0.031

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	腹泻	呕吐	肝肾功能损害	免疫性肺炎	合计
联合组(n=41)	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	6(14.64)
化疗组(n=41)	2(4.88)	2(4.88)	0(0.00)	0(0.00)	4(9.76)
χ ² 值					0.456
P 值					0.500

2.5 两组患者生存情况比较

随访1年, 联合组失访2例, 化疗组失访3例。联合组生存率高于化疗组(90.20% vs. 73.20%, P < 0.05); 两组患者Kaplan Merier生存曲线比较, 差异有统计学意义(P < 0.05)。见图1。

3 讨论

免疫治疗在肿瘤治疗中具有良好的效果, 其中PD-1免疫抑制剂是常用的一种免疫治疗方法, 能够解除细胞毒性T细胞与肿瘤细胞间的免疫抑制, 恢复T细胞活性, 杀死肿瘤细胞^[7-8]。信迪利单抗是一种全人源PD-1单克隆抗体, 常用于治疗霍奇金

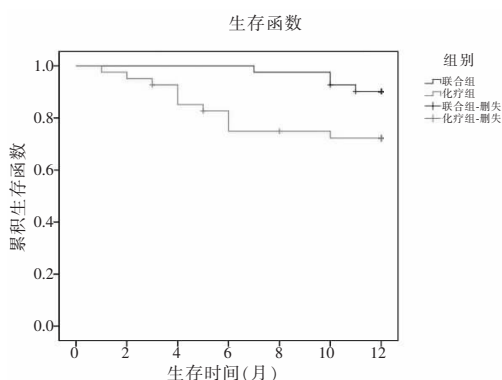


图1 两组患者生存情况的Kaplan Merier曲线

淋巴瘤^[9-11]。信迪利单抗在多个指南中获得了推荐, 特别是在非小细胞肺癌、食管癌、胃癌、经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤的治疗^[12-14]。在食管癌领域, 信迪利单抗与顺铂和紫杉醇或5-FU的组合被推荐为一线治疗的选择^[15-17]。在胃癌领域, 信迪利单抗也被纳入CSCO胃癌诊疗指南的推荐中, 表明其在肿瘤领域治疗中有着重要的地位。

本研究结果显示, 治疗后, 联合组患者CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平高于化疗组(P < 0.05); CD8⁺水平低于化疗组(P < 0.05), 提示信迪利单抗联合铂类化疗有利于维持患者的免疫功能。分析原因可能是信迪利单抗与PD-1结合, 可阻止PD-1与配体结合, 从而激活T细胞, 提高免疫功能。VEGF对肿瘤组织新生血管生成具有促进作用^[18]。Ang-2也是一种促进血管新生的因子, 能够使血管新生的活性提高, 促进细胞增殖^[19]。ES能够抑制血管新生, 加速肿瘤细胞死亡^[20]。在本研究中, 治疗后联合组患者ES水平高于化疗组(P < 0.05), Ang-2、VEGF水平低于化疗组均更低(P < 0.05), 提示信迪利单抗联合铂类化疗能够更好的抑制肿瘤血管新

生。分析原因可能是信迪利单抗能够抑制免疫抑制分子与配体结合,使免疫抑制解除,从而使机体免疫功能恢复,使肿瘤血管新生和细胞分裂抑制,从而降低 Ang-2、VEGF 水平,信迪利单抗联合铂类化疗时在清除、控制肿瘤时,对机体合成 ES 具有促进作用,从而抑制肿瘤血管新生。联合组患者临床总有效率高于化疗组 ($P < 0.05$),提示信迪利单抗联合铂类化疗能够提高治疗进展期胃癌的临床疗效。分析原因可能是信迪利单抗能够与 PD-1 结合,阻断其与配体结合,解除免疫抑制,对免疫细胞的活化具有促进作用,从而增强对肿瘤细胞的杀伤力,提高临床疗效。

此外,本研究中,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示信迪利单抗联合铂类化疗不会增加不良反应发生率,用药安全。随访 2 年,联合组患者总生存率高于化疗组 ($P < 0.05$),提示信迪利单抗联合铂类化疗能够提高进展期胃癌患者的生存率。分析原因可能是信迪利单抗联合铂类化疗能够提高临床疗效,改善免疫功能,抑制肿瘤血管新生,治疗效果更明显。

综上,进展期胃癌患者采用信迪利单抗联合铂类化疗治疗能减少对免疫功能的影响,抑制肿瘤血管新生,提高临床疗效和生存率,且安全性好。

参考文献

[1] Xia JY, Adam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2022, 125 (7): 1104 - 1109.

[2] Zhao J, Bang S, Furutani K, et al. PD-L1/PD-1 checkpoint pathway regulates hippocampal neuronal excitability and learning and memory behavior [J]. *Neuron*, 2023, 111 (17): 2709 - 2726. e9.

[3] Ren G, Chen H, Fang J. Severe immune-mediated hepatitis caused by sindilizumab combined with local radiotherapy: a case report [J]. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 31 (4): 381 - 383.

[4] 杨毫,施贵冬,张程城,等. 信迪利单抗与替雷利珠单抗在进展期食管鳞状细胞癌新辅助治疗中的疗效及安全性对比 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2024, 51 (4): 210 - 216.

[5] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识 (2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40 (8): 869 - 904.

[6] Palmer MK. WHO handbook for reporting results of cancer treat-

ment [J]. *British Journal of Cancer*, 1979, 45 (3): 484 - 485.

[7] Patel TH, Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2020, 21 (9): 70.

[8] Li C, Yu P, Li H, et al. Study on the efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy regimen for III-IVA esophageal squamous cell carcinoma post-surgery [J]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2024, 19 (1): 26.

[9] Nan YM, Miao TG. Advances in targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30 (9): 905 - 911.

[10] Li XF, Zhang YP, Wei LL, et al. SMARCA4-deficient uterine adnexal tumor with ascites: a case report and literature review [J]. *Oncology Letters*, 2024, 28 (2): 357.

[11] 刘丹,张海涛,林欢,等. 信迪利单抗联合 TN 化疗方案治疗非小细胞肺癌晚期患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (5): 640 - 644.

[12] 李金红,蒋玥,孟雅楠,等. 自拟健脾除积方联合信迪利单抗及化疗对晚期非小细胞肺癌患者的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2024, 30 (3): 299 - 303.

[13] 姚璐,段智君,鲁婷婷,等. 信迪利单抗联合紫杉醇和顺铂方案治疗晚期食管癌患者的效果 [J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21 (2): 97 - 101.

[14] 吴志伟,陈青,孙燕,等. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇化疗二线治疗晚期胃癌的疗效分析 [J]. *吉林医学*, 2024, 45 (6): 1444 - 1447.

[15] 苏展,车金辉,裴锐锋. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期肝细胞癌的真实世界研究 [J]. *中国药师*, 2024, 27 (3): 485 - 490.

[16] 刘晓川,左小平,昌伟,等. 信迪利单抗联合化疗治疗复发晚期食管癌临床观察 [J]. *中国药师*, 2022, 25 (5): 841 - 845.

[17] 姚鹏,别俊,李俊峰,等. 信迪利单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂化疗用于局部晚期食管癌术前新辅助治疗的临床观察 [J]. *四川医学*, 2023, 44 (6): 579 - 584.

[18] Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk [J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2020, 15 (2): 199 - 210.

[19] Zeng Q, Huang G, Li S, et al. Diagnostic and prognostic value of ang-2 in ARDS: a systemic review and meta-analysis [J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2023, 17 (7): 597 - 606.

[20] 荆飞闯,石丽媛,孙静. 血清内皮抑素在急性心肌梗死病人中的表达及其与预后的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22 (12): 2232 - 2235.

(收稿日期:2024-09-08

修回日期:2024-11-08)