

SII、PNI与晚期胃癌患者免疫检查点抑制剂治疗疗效及预后的关系

李玲¹, 陶凤英¹, 马春芬², 徐菲¹, 袁胜利^{1*}

¹青岛大学附属青岛市市立医院本部肿瘤二科, 山东 青岛

²青岛大学附属青岛市市立医院本部放射科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

摘要

目的: 研究SII、PNI与晚期胃癌患者免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗疗效及预后的关系。方法: 选取2018年1月~2021年5月在青岛大学附属青岛市市立医院接受ICIs (主要为PD-1/PD-L1抑制剂)治疗的晚期胃癌患者65例。以各组中位数为SII、PNI截断值, 根据是否大于截断值将患者分为低SII、PNI组及高SII、PNI组。比较两组患者免疫治疗后的疾病控制率(DCR)及无进展生存时间(PFS)。结果: 65例入组患者的中位年龄为64岁, 其中男性45例, 女性20例。SII、PNI的截断值分别为563.3、43.2 ng/mL, 其中低SII组32例, 高SII组33例, 低PNI组32例, 高PNI组33例。高、低值组SII的DCR分别为51.5%、71.9%, 治疗前SII水平与DCR之间不具有相关性($P > 0.05$)。高、低值组PNI的DCR分别为75.8%、46.9%, PNI水平与DCR之间具有相关性($P < 0.05$)。低SII、高PNI预示ICIs治疗的晚期胃癌患者较长的PFS (SII的HR = 0.407, 95% CI: 0.179~0.925, $P = 0.032$; PNI的HR = 3.438, 95% CI: 1.466~8.062, $P = 0.005$)。多因素分析结果显示, SII、PNI是PFS的独立风险因素($P < 0.05$)。结论: SII、PNI可以预测晚期胃癌患者免疫治疗的疗效及预后, 未来有望成为新的预测指标。

关键词

SII, PNI, 晚期胃癌, 免疫检查点抑制剂

Association of SII and PNI with Efficacy and Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Gastric Cancer

Ling Li¹, Fengying Tao¹, Chunfen Ma², Fei Xu¹, Shengli Yuan^{1*}

¹Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Radiology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 13th, 2022; published: May 20th, 2022

*通讯作者 Email: yuanshengliqdmh@126.com

文章引用: 李玲, 陶凤英, 马春芬, 徐菲, 袁胜利. SII、PNI与晚期胃癌患者免疫检查点抑制剂治疗疗效及预后的关系[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4295-4302. DOI: 10.12677/acm.2022.125622

Abstract

Objective: To investigate whether SII, PNI are associated with Immune checkpoint inhibitors (ICIs) efficacy in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** 65 patients with advanced gastric cancer who were treated with Immune checkpoint inhibitors (ICIs) at Qingdao Municipal Hospital affiliated to Qingdao University from January 2018 to May 2021 were enrolled in this retrospective study. The optimal cut-off values of SII, PNI for predicting efficacy and prognosis were determined according to the median of each group. Disease Control Rate (DCR) and Progression Free Survival (PFS) were calculated and compared using Kaplan-Meier method and log-rank test. **Results:** The median age of the 65 patients was 64 years old, including 45 males and 20 females. The optimal cut-off values of SII/PNI were 563.3 and 43.2 ng/mL, respectively. 32 patients were in the low SII group, and 33 patients were in the high SII group, 32 patients were in the low PNI group, and 33 patients were in the high PNI group. The DCR of SII in high and low value groups was 51.5% and 71.9% respectively, and there was no correlation between SII level and DCR ($P > 0.05$). The DCR of PNI in high and low value groups was 75.8% and 46.9%, and there was a correlation between PNI level and DCR ($P < 0.05$). Low SII and high PNI were associated with longer PFS (HR for SII = 0.407, 95% CI: 0.179~0.925, $P = 0.032$; HR for PNI = 3.438, 95% CI: 1.466~8.062, $P = 0.005$). The results of multivariate analysis showed that SII and PNI were independent risk factors for PFS ($P < 0.05$). **Conclusion:** SII and PNI can predict the efficacy and prognosis of immunotherapy in patients with advanced gastric cancer, and are expected to be new predictors in the future.

Keywords

Systemic Immune-Inflammation Index, Prognostic Nutritional Index, Advanced Gastric Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤,在全球范围内发病率居第5位,同时是癌症相关死亡的第3大原因[1]。不能切除的晚期或转移性胃癌的治疗方式主要包括放疗、化疗、分子靶向治疗等。近年来,免疫治疗在多种实体瘤中取得巨大的进展,而免疫治疗在胃癌治疗领域也不断向前线推进,已成为一项新策略。目前,PD-L1表达、微卫星不稳定性(Microsatellite instability, MSI)和肿瘤突变负荷(Tumor mutational burden, TMB)被用于筛选可能受益于ICIs的患者,但由于其检测费用昂贵、检测平台不同、缺乏统一的阳性阈值等原因,它们并不是理想的生物标志物[2]。因此寻找具有预测价值的生物标志物,筛选获益人群显得尤为重要。

炎症是肿瘤微环境的一个重要特征,与各种类型肿瘤的预后不良相关[3]。血液学炎症参数如中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等可以反映免疫状态,对肿瘤的预后预测有重要的价值。系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)是综合外周血淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数衍生出的炎症标志物,在小细胞肺癌、食管癌、结直肠癌等患者中,系统免疫炎症指数(SII)已被证明是一个有用的预后指标[4] [5] [6]。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)可以反映机体的营养与免疫状态,许多

研究表明 PNI 状态可以预测多种肿瘤的预后, 包括肺癌[7]、胃癌[8]、结直肠癌[9]等, 然而目前晚期胃癌患者 ICI 治疗疗效及预后与 SII、PNI 之间的关系仍然不确定, 故本研究对其予以探讨。

2. 资料和方法

2.1. 资料

回顾性分析自 2018 年 1 月~2021 年 5 月在青岛大学附属青岛市立医院接受 ICI 治疗的晚期胃癌患者临床资料。该研究获青岛市市立医院伦理委员会批准。入组标准: 病理组织学明确诊断为胃癌; 临床分期为 III-IV 期; 接受过至少 2 个周期的 ICI 治疗。排除标准: 同时合并有第二原发肿瘤; 免疫治疗前严重感染及对外周血中性粒细胞、淋巴细胞等产生严重影响的其他血液系统疾病; 免疫治疗前血常规、生化等数据缺失; 严重心肌损伤或骨骼肌疾病; 失访。

2.2. 治疗方法

所有患者均接受至少 2 个周期单纯免疫治疗或免疫治疗联合化疗、靶向治疗。免疫治疗主要为 PD-1/PD-L1 抑制剂。每 2 周期免疫治疗后行影像学评估。

2.3. 观察指标

所有胃癌患者以电话或门诊方式进行随访, 随访时间自应用免疫治疗之日起, 截止至 2021 年 9 月 30 日, 中位随访时间 8 个月(3~16 个月)。统计免疫治疗前 1 周内最近 1 次的血常规和生化等临床资料。疗效评估按照 WHO 实体瘤评价标准 1.1 (RECIST1.1) 进行评价。无进展生存时间(PFS)定义为从开始接受 ICI 治疗到疾病发生进展、死亡或随访截止时间。疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%; SII = 血小板计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PNI = 血清白蛋白(g/L) + 5 × 淋巴细胞计数($10^9/L$)。

2.4. 统计学分析

本研究原始数据采用 Excel 计算 SII、PNI 中位数来进行分组, 余数据采用 SPSS26.0 软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线, 采用单因素 Cox 回归分析影响患者 PFS 的相关因素, 考虑本研究为小样本研究, 将 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素 COX 比例风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

最终符合入组条件的有 65 例患者, 其中男性 45 例, 女性 20 例; 年龄 < 64 岁 38 例, ≥ 64 岁 27 例; 肿瘤分期、转移器官数目、免疫治疗前是否接受过胃癌切除术、免疫治疗的线数、是否联合治疗、PD-L1 等情况见表 1。PD-L1 因数据缺失共收集 54 例。

Table 1. Baseline characteristics of patients

表 1. 患者基线信息

临床特征	例数
性别	
男	45 (69.2)
女	20 (30.8)

Continued

年龄	
<64	38 (58.5)
≥64	27 (41.5)
分期	
III	25 (38.5)
IV	40 (61.5)
转移个数	
<2	38 (58.5)
≥2	27 (41.5)
治疗方案	
单药	30 (46.2)
联合	35 (53.8)
治疗线数	
<2	35 (53.8)
≥2	30 (46.2)
手术	
否	27 (41.5)
是	38 (58.5)
PD-L1	
<1	17 (31.5)
≥1	37 (68.5)

3.2. SII、PNI 与免疫治疗疗效及预后的关系

1) 在纳入 SII 高值组的 33 例患者中, 有 2 名经历了 PR, 15 名经历了 SD, 而 16 名经历了 PD。在纳入 SII 低值组的 32 例患者中, 有 4 名经历了 PR, 19 名经历了 SD, 而 9 名经历了 PD。通过卡方检验相关分析, 高、低值组 SII 的 DCR 分别为 51.5%、71.9%, 治疗前 SII 水平与 DCR 之间不具有相关性($P > 0.05$)。在纳入 PNI 高值组的 33 例患者中, 有 5 名经历了 PR, 20 名经历了 SD, 而 8 名经历了 PD。在纳入 PNI 低值组的 32 例患者中, 有 2 名经历了 PR, 13 名经历了 SD, 而 17 名经历了 PD。通过卡方检验相关分析, 高、低值组 PNI 的 DCR 分别为 75.8%、46.9%, PNI 水平与 DCR 之间具有相关性($P < 0.05$)。见表 2。

2) 通过卡方检验分析, SII、PNI 水平与 PD-L1 水平均不具有相关性(P 值分别为 0.914 和 0.132)。具体见表 3。

3) 通过卡方检验分析, SII、PNI 水平与治疗方案均不具有相关性(P 值分别为 0.702 和 0.267)。具体见表 4。

4) 利用 Kaplan-Meier 法对患者 PFS 进行生存分析后发现, 高 SII 组 mPFS 为 8 个月, 低 SII 组 mPFS 未达到($P = 0.023$)。低 PNI 组 mPFS 为 8.0 个月, 高 PNI 组未达到 mPFS ($P = 0.002$)。SII、PNI 水平与患者 PFS 具有相关性。两组的生存曲线见图 1、图 2。

3.3. 影响 PFS 的单因素和多因素分析

单因素生存分析比较结果显示：治疗方案、PD-L1、PNI 均与患者 PFS 呈正相关(P 均 <0.05)，SII 与患者 PFS 呈负相关($P < 0.05$)，有统计学意义。将治疗方案、PD-L1、PNI、SII 纳入多因素 Cox 分析结果显示：SII、PNI 是晚期胃癌患者免疫治疗预后生存的独立影响因素(P 均 <0.05)。具体见表 5。

Table 2. The association between SII, PNI and DCR

表 2. SII、PNI 与 DCR 之间的关联

指标	高 SII (n = 33)	低 SII (n = 32)	P	高 PNI (n = 33)	低 PNI (n = 32)	P
DCR (PR + SD)	17 (51.5)	23 (71.9)	0.092	25 (75.8)	15 (46.9)	0.017
PD	16 (48.5)	9 (28.1)		8 (24.2)	17 (53.1)	

Table 3. The association between SII, PNI and PD-L1

表 3. SII、PNI 与 PD-L1 之间的关联

指标	高 SII (n = 33)	低 SII (n = 32)	P	高 PNI (n = 33)	低 PNI (n = 32)	P
PD-L1 < 1	9 (27.3)	8 (25.0)	0.914	5 (15.2)	12 (37.5)	0.132
≥1	19 (57.6)	18 (56.3)		19 (57.6)	18 (56.3)	

Table 4. The association between SII, PNI and Therapy

表 4. SII、PNI 与治疗方案之间的关联

指标	高 SII (n = 33)	低 SII (n = 32)	P	高 PNI (n = 33)	低 PNI (n = 32)	P
治疗方案 单药	16 (48.5)	14 (43.8)	0.702	13 (39.4)	17 (53.1)	0.267
联合	17 (51.5)	18 (56.2)		20 (60.6)	15 (46.9)	

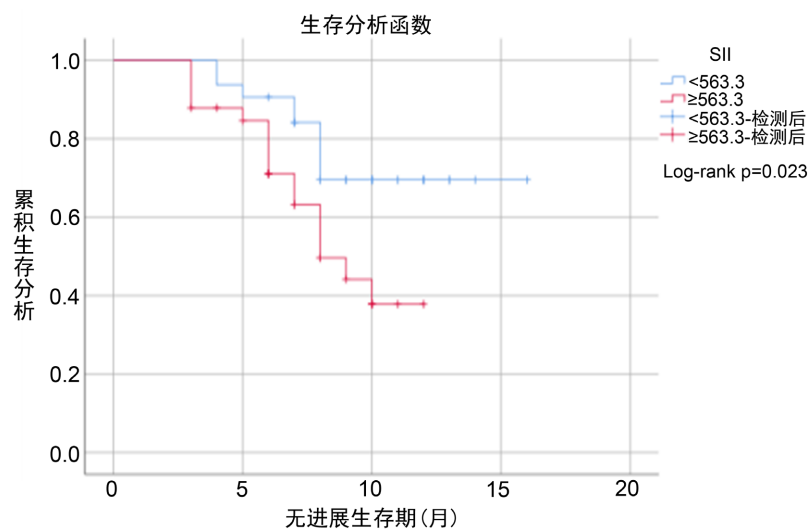


Figure 1. Kaplan-Meier plots of progression-free survival of gastric cancer patients in the high and low SII groups

图 1. SII 高组和低组胃癌患者 PFS 生存曲线

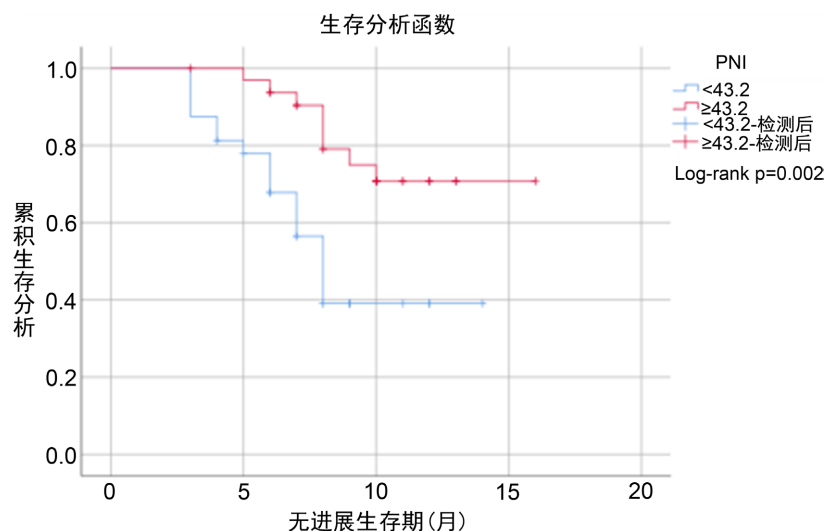


Figure 2. Kaplan-Meier plots of progression-free survival of gastric cancer patients in the high and low PNI groups

图 2. PNI 高组和低组胃癌患者 PFS 生存曲线

Table 5. PFS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

表 5. 影响胃癌患者 PFS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

临床特征	分组	单因素分析		多因素分析	
		HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
性别	男性 = 1; 女性 = 2	0.812 (0.339~1.947)	0.641		
年龄	<64 = 1; ≥64 = 2	0.898 (0.403~2.000)	0.792		
分期	III = II; V = 1	1.128 (0.498~2.552)	0.773		
转移个数	<2 = 1; ≥2 = 2	1.102 (0.499~2.431)	0.810		
治疗方案	单药 = 1; 联合 = 2	0.444 (0.199~0.989)	0.047	0.525 (0.222~1.241)	0.142
治疗线数	<2 = 1; ≥2 = 2	0.744 (0.334~1.657)	0.469		
手术	否 = 1; 是 = 2	1.281 (0.565~2.901)	0.553		
PD-L1	<1 = 1; ≥1 = 2	0.429 (0.184~0.997)	0.049	2.138 (0.910~5.020)	0.081
SII	<563.3 = 1; ≥563.3 = 2	0.412 (0.181~0.937)	0.034	0.303 (0.120~0.769)	0.012
PNI	<43.2 = 1; ≥43.2 = 2	0.305 (0.133~0.697)	0.005	2.898 (1.144~7.344)	0.025

4. 讨论

炎症与肿瘤的发生和转移密切相关，机体的免疫和营养状况是炎症反应的重要组成部分。因此，越来越多的研究关注炎症和营养在肿瘤微环境中的作用。系统免疫炎症指数(SII)是综合中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数的炎症指数，有研究报道了 SII 在接受免疫治疗的患者生存中的重要性[10]。Ugo De Giorgi 等证实[11]，SII 和 BMI 是接受纳武利尤单抗治疗的肾细胞癌(RCC)患者 OS 的关键预后因素。同样，对于接受纳武利尤单抗治疗的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者，SII、中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)也是可以预测 ICI 治疗疗效及预后的潜在生物标志物[12]。本研究

结果显示,高、低值组 SII 的 DCR 分别为 51.5%、71.9%,治疗前 SII 水平与 DCR 之间不具有相关性($P > 0.05$),但是 $SII < 563.3 \text{ ng/mL}$ 时的 Mpfs (8 月 vs.未达到, $P = 0.023$)更长,同时是晚期胃癌患者免疫治疗的独立预后因素,与之前研究结果相似。

PNI 由白蛋白和淋巴细胞计算得出,反映机体营养及免疫状况。对于 PNI 在免疫治疗患者的预后方面,彭等研究显示[13] $PNI \geq 45$ 的患者 mPFS (6.3 月 vs. 3.3 月)和 mOS (11.5 月 vs. 4.2 月)更好,且是晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗的独立预后因素。另外,罗等指出[14]治疗前的 PNI 水平与 ORR 无显著相关,但治疗前较高 PNI 水平预示对 ICIs 治疗疗效相对更佳。本研究发现高、低值组 PNI 的 DCR 分别为 75.8%、46.9%,PNI 水平与 DCR 之间具有相关性($P < 0.05$),较高 PNI 患者的 PFS 更长,且是晚期胃癌患者免疫治疗的独立预后因素。

PD-L1 (B7-H1)属于 B7 超家族,通过与 CD28 免疫球蛋白超家族的 PD-1 结合来调节 T 细胞功能,实现肿瘤的免疫逃逸[15]。目前 PD-L1 是预测免疫治疗预后常用的生物标志物,而 PD-L1 表达与预后的关系在胃癌中仍存在很大争议。在 KEYNOTE-059 试验中[16],PD-L1 高表达(定义为 $CPS \geq 1$)的患者具有更高的 ORR (15.5% vs. 6.4%),该组的 PFS 和 OS 也 longer。本文中 PD-L1 高表达时患者预后改善,并首次将 PD-L1 与 SII、PNI 相联系,遗憾的是,结果提示 SII、PNI 与 PD-L1 无相关性,但本文中 PD-L1 数值收集不完全,且样本量较小,需要大样本进一步分析。另外,根据晚期胃癌一线免疫治疗研究 ATTRACTION-4 结果显示[17]纳武利尤单抗联合化疗显著延长 PFS (10.45 个月 vs. 8.34 个月),疾病进展或死亡风险显著降低 32%,本研究免疫联合组患者预后相对较好,但 SII、PNI 与免疫单药、免疫联合治疗无相关性。

免疫检查点抑制剂可以改变肿瘤微环境,激发免疫细胞攻击肿瘤细胞的潜能,借助自身免疫细胞来杀伤肿瘤。淋巴细胞、中性粒细胞等外周血细胞在机体免疫中起着非常重要的作用,所以炎症指标与免疫治疗疗效可能存在一定的相关性。淋巴细胞可反应机体免疫状态,淋巴细胞减少影响机体清除肿瘤细胞的能力。中性粒细胞能够分泌多种细胞因子(如血管上皮生长因子、IL-8、IL-16 等),促进肿瘤细胞的增殖和转移[18]。血小板分泌 TGF- β 等参与癌症转移,抑制 CD4+和 CD8+的活性,并可保护癌细胞免受化学疗法诱导的细胞凋亡和维持肿瘤血管系统的完整性[19]。血清白蛋白浓度可以反应患者的营养状况,同时有研究显示白蛋白能够下调 TNF- α 、IL-1/IL-6 的表达,抑制炎症因子,通过上调激活 NF- γ B 途径,减轻炎症损伤[20]。因此,SII 的升高、PNI 的降低可能意味着肿瘤微环境中肿瘤活性的抑制,最终导致预后不良。

当然我们的研究也存在不足:首先,我们的研究是回顾性研究,样本量较小。因此,需要多中心、大样本的前瞻性研究,以获得更准确的 PNI 和 SII 值,准确预测癌症患者的预后。其次,由于样本量和患者选择标准不同,不同研究的最佳 PNI 和 SII 值不同,导致值存在偏差。最后,未设置对照组。

PNI 和 SII 是肿瘤患者血常规及血生化检查入院的常规检查,简单易获取。综上所述,SII、PNI 有望成为预测晚期胃癌患者 ICIs 治疗疗效及预后的简单、可靠的生物标志物,但仍需多中心大规模、前瞻性的临床研究进一步证实。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS154)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- [2] Havel, J.J., Chowell, D. and Chan, T.A. (2019) The Evolving Landscape of Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 133-150. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>
- [3] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., *et al.* (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [4] Zhang, Y., Chen, B., Wang, L., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Is a Promising Noninvasive Marker to Predict Survival of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e13788. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013788>
- [5] Zhang, Y., Xiao, G. and Wang, R. (2019) Clinical Significance of Systemic Immune Inflammation Index (SII) and C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio (CAR) in Patients with Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Management and Research*, **11**, 4185-4200. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190006>
- [6] Chen, J.H., Zhai, E.T., Yuan, Y.J., *et al.* (2017) Systemic Immune Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6261-6272. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6261>
- [7] Okada, S., Shimada, J., Kato, D., *et al.* (2017) Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index after Surgical Treatment in Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **104**, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.01.085>
- [8] Eo, W.K., Chang, H.J., Suh, J., *et al.* (2015) The Prognostic Nutritional Index Predicts Survival and Identifies Aggressiveness of Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer*, **67**, 1260-1267. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1082112>
- [9] Tokunaga, R., Sakamoto, Y., Nakagawa, S., *et al.* (2015) Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Diseases of the Colon & Rectum*, **58**, 1048-1057. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000458>
- [10] Chovanec, M., Cierna, Z., Miskovska, V., *et al.* (2018) Systemic Immune-Inflammation Index in Germ-Cell Tumours. *British Journal of Cancer*, **118**, 831-838. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.460>
- [11] De Giorgi, U., Procopio, G., Giannarelli, D., *et al.* (2019) Association of Systemic Inflammation Index and Body Mass Index with Survival in Patients with Renal Cell Cancer Treated with Nivolumab. *Clinical Cancer Research*, **25**, 3839-3846. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3661>
- [12] Liu, J., Li, S., Zhang, S., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio Can Predict Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22964. <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>
- [13] 彭丽红. 外周血液学指标 PD-1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2020: 1-23.
- [14] 罗文明, 刘利民, 王继, 等. PNI 在评估免疫检查点抑制剂治疗晚期 NSCLC 患者的疗效与预后的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 68-72.
- [15] 王俊, 冉凤鸣, 钱羽. PD-L1 表达检测的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 89-93.
- [16] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **4**, e180013.
- [17] Kang, Y.K., Chen, L.T., Ryu, M.H., *et al.* (2022) Nivolumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy in Patients with HER2-Negative, Untreated, Unresectable Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-4): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 234-247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6)
- [18] Koizumi, K., Hjoo, S., Akashi, T., *et al.* (2007) Chemokine Receptors in Cancer Metastasis and Cancer Cell-Derived Chemokines in Host Immune Response. *Cancer Science*, **98**, 1652-1658. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00606.x>
- [19] Labelle, M., Begum, S. and Hynes, R.O. (2011) Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*, **20**, 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>
- [20] Rodio-Janeiro, B.K., Paradelo-Dobarro, B., Raposeiras-Roubin, S., *et al.* (2015) Glycated Human Serum Albumin Induces NF- κ B Activation and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Journal of Diabetic Complications*, **29**, 984-992. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.016>