

炎症环境在胃恶性肿瘤的预后分析

沙娜提·努尔兰, 许新才*

新疆医科大学第一附属医院胃肠(肿瘤)外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月25日

摘要

近年, 国内外学者对胃恶性肿瘤的预后因素进行了广泛研究, 其中以非特异性炎症免疫标志物在胃恶性肿瘤中的研究较为集中。对可切除性胃恶性肿瘤患者来说, 肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤浸润淋巴细胞是研究的热点。此外, 统性免疫炎症指数、预后营养指数, 这些炎症和免疫指标对行可切除性胃恶性肿瘤手术患者的预后也具有指导意义, 本文就胃恶性肿瘤预后指标进行分析, 期望为相关研究提供参考。

关键词

胃恶性肿瘤, 炎症, 肿瘤相关巨噬细胞, 预后营养

Prognostic Analysis of Inflammatory Environment in Gastric Malignancies

Sanat-Nurlan, Xincan Xu*

Department of Gastrointestinal (Oncology) Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 25th, 2024

Abstract

In recent years, domestic and foreign scholars have extensively studied the prognostic factors of gastric malignant tumors, among which the non-specific inflammatory immune markers in gastric malignant tumors are more concentrated. For patients with resectable gastric malignancies, tumor-associated macrophages and tumor-infiltrating lymphocytes are the focus of research. In addition, the universal immunoinflammatory index and prognostic nutritional index, which are inflammatory and immune indicators, also have guiding significance for the prognosis of patients

*通讯作者。

undergoing surgery for resectable gastric malignant tumors. This paper analyzes the prognostic indicators of gastric malignant tumors, hoping to provide reference for related studies.

Keywords

Gastric Malignancy, Inflammation, Tumor-Associated Macrophages, Prognostic Nutrition

Copyright © 2024 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

胃癌是全球第4大恶性肿瘤,与癌症有关的死亡率在所有恶性肿瘤中排名第二。特别是在欧美,尽管胃癌的发病率和死亡率逐年降低,但胃癌的发病率和死亡率仍严重危害着人们的生命和健康。胃癌是中国最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率分别为19.5%和18.9%,是我国最主要的恶性肿瘤之一[1]。所以,必须对胃癌的进展有一个清晰的了解,及早诊断,及早治疗。由于胃恶性肿瘤的症状无特异性,病情进展较为隐蔽,多数患者在被发现时已是晚期,据统计,早期胃癌的诊断率仅仅接近10%,当患者在症状明显后就诊时,多数病人已属于中、晚期目前主要依靠胃镜来确诊,但仍有一些患者在检查过程中感到不适,难以早期发现。另一方面,目前国际上对于胃恶性肿瘤的治疗多以手术切除为主,放化疗为辅。胃癌的诊治水平虽有长足进步,但其预后仍然不佳[2]。胃癌病人的预后与病情发展密切相关,但其发病机制尚不明确。目前临床上常用的几种肿瘤标志物在胃癌的诊断和预后中的灵敏度和特异性都不高。目前,胃癌病人的预后评价仍然是以肿瘤的分期及分级为主。但是,在实际工作中,医生们往往会发现,同一分期的胃癌病人,其预后差别很大,部分胃癌病人,一般被视为预后极差,但经过治疗后仍能存活很长时间。胃癌发生发展的分子机制目前尚不清楚,而胃癌患者的预后却受多种因素的影响,如肿瘤的大小、浸润深度、淋巴结有无转移、临床分期、远处转移、术后放化疗等,营养状况差、焦虑、抑郁、消极应对的胃癌患者术后生存时间相对更短部分患者虽然发病较早,但多在术后很快复发而死亡[3][4][5]。因此,对于胃癌病人的病情发展和预后,临床病理分期有一定的局限性。近年来通过列线图进行多变量因素进一步预测胃癌患者的预后生存期,较单一变量研究有更好的指导临床工作作用[6]。胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制复杂,与胃癌患者的预后密切相关。

2. 肿瘤微环境中巨噬细胞在可手术性胃癌预后中的作用

癌症的演进过程是由肿瘤细胞与间质细胞之间的交互作用所决定的[7]。肿瘤炎症可分为两类:①促炎,即促肿瘤细胞生存、侵袭、转移;②促炎及Th2细胞介导的免疫应答。③通过抑制肿瘤炎症反应,促进肿瘤细胞的清除,其作用机制可能与Th1介导的急性炎症及Th1相关[8][9]。TAMs作为一种重要的间质细胞,参与了多种肿瘤相关的炎症反应,促进了肿瘤的发展,抑制了机体的免疫应答。前期研究发现:1) TAMs可通过分泌IL-1、IL-6、TNF- α 、ROS、NO等促进I型免疫应答。而M2型则受Th2类细胞因子(IL-4, IL-10, IL-13等)的诱导,可促进组织重构及肿瘤新生。文献报道, TAMs可通过抑制初始T细胞发挥抗肿瘤免疫微环境作用:①清除T细胞所需的代谢产物;②TAMs可通过阻断精氨酸酶1分泌的L-精氨酸,抑制T细胞活化。③TAMs可通过分泌IL-10、TGF- β 及PGE2等抗炎因子,进一步抑制T细胞的免疫应答;④TAMs同时也表达PD-1、CTLA-4等抑制性配体,从而调控机体的免疫反应

和炎症反应[10]。与其它恶性肿瘤相比,胃癌中 TAMs 以 M2 型为主,与胃癌病人的预后差有关。在胃癌局部免疫微环境中, TAMs 表达以 M2 型为主, TAMs 中各亚型数值及比值与淋巴结转移、肿瘤浸润深度及 TNM 分期相关密切; TAMs 亚型中 M2 型巨噬细胞数量与胃癌的复发正相关, M2 型巨噬细胞数量与预后呈负相关, TAMs 为胃癌新的预后因素且可能为胃癌的免疫治疗提供可能的靶点[11]。然而,最新研究发现,印戒细胞癌、粘液腺癌等肿瘤组织中 M2 型巨噬细胞数量明显减少,且与患者预后相关。前期研究发现,晚期 TAMs 高表达 IL-10,而前炎症因子 TNF- α 低表达。研究表明,在不同的微环境下,巨噬细胞的炎症和炎症状态会发生改变[12]。由此推测,通过调控微环境,可使机体从 M2 向 M1 转化。在微环境中诱导 M2 型 TAMs 向 M1 型极化是一种有效的治疗手段。TAMs 通过与 anti-Fc 片段上的受体结合,发挥抗肿瘤效应。信号调控因子 α 是一种在髓系细胞表面高表达的抑制性受体,与 integrin 结合,通过与 integrin 结合,防止其被免疫细胞所吞噬,该现象广泛存在于多种肿瘤中。因此,可采用单抗或可溶性 SIRP α -Fc 片段修饰 CD47,通过 TAMs 刺激肿瘤细胞产生 ADCP,引发高效的免疫应答[13]。已有研究证实,以 CD47-SIRP α 为靶点的 ADCP 能显著增强小鼠巨噬细胞的 M1 型分化,增强机体的抗肿瘤免疫应答。因此,通过逆转 TAMs 向 M1 型转化或表型转换,有望为临床上寻找新的抗肿瘤药物。

3. 术前 PNI 在胃癌预后中的作用

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。近年来,随着内镜技术的发展和化疗药物的不断改进,胃癌患者的生存期得到了较大的提高,但其长期生存率仍不尽如人意[14]。研究发现,单因子分析中的每一项都能对胃癌病人的生存期有较好的预测作用,而对胃癌病人进行多因子分析后,仅 PNI 对胃癌病人预后具有显著影响[15]。95% CI 范围在 1.368~2.035 之间。亚组分析显示,PNI 越低,对胃癌的生存期越短($P < 0.001$),对 T3~T4 期($P < 0.001$)和有淋巴结转移的病人的生存期明显缩短。Canton 积分综合了 PNI、NLR 和血小板/淋巴细胞比例,12 个月,36 个月,60 个月,总 OS 值最高($P = 0.022$, $P = 0.030$, $P = 0.024$)。结论: Canton 积分对胃癌患者预后具有较好的预测价值。恶性肿瘤是一种特殊的肿瘤-宿主之间的相互作用,是肿瘤发生发展过程中的重要环节。肿瘤微环境具有低氧、低 pH、高压等理化特性,与正常组织存在较大差异。研究表明,机体营养状况是影响肿瘤发生发展的重要因素[16]。对于癌症患者而言,肿瘤需要大量的养分,另外,胃肠道肿瘤还可引起胃肠阻塞,出现食欲减退、呕吐等症状,这也是由于营养不足及免疫力下降所致[17][18]。预后营养指标低是影响胃癌患者预后不良的重要风险因子,术前 PNI 低者应在围术期密切监测,以预防术后并发症。综上所述,可以得出一个可靠的评价标准,可以用来预测胃癌患者的围术期并发症及远期生存。

4. 炎症因子在胃癌预后中的作用

前期研究发现,肿瘤中存在大量的炎性细胞,这些炎性反应不仅可以促进肿瘤的生长,还可以促进肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤的侵袭和迁移,同时还可以激活肿瘤细胞的凋亡信号,进而促进肿瘤的发生发展多[19]。研究表明,转录因子通过调控 TNF- α , IL-1 β , IL-6 等多种促癌因子的表达。因此,炎症状态下的神经-内分泌-造血系统的改变是抑制机体免疫应答、促进肿瘤生长的关键因素。NLR 可以被用来反映肿瘤炎症通路的活化以及机体的免疫状况,淋巴细胞减少症是一种全身性的炎症反应,而中性粒细胞增多则是通过 GCSF 引起的[20]。此外,还发现,PMN 可促进 VEGF 的释放,从而促进肿瘤的发展。前期研究发现,PMN 可通过活化 NF- κ B、STAT3 等信号通路,减少 ECM 对 ECM 的粘附作用,从而抑制肿瘤细胞的凋亡。系统性炎症反应导致的淋巴细胞下降,同时伴有辅助性 T4 和固有免疫细胞的数目明显下降,而 T8 中抑制性淋巴细胞增多。实际上,已有研究显示,中性粒细胞胞外增多可使淋巴细胞等的杀伤效应减弱[21]。NLR 在肾癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、肝癌等多种癌症中发挥重要作用,但其分子

机制尚不清楚。Alar R 等的研究显示, 胃癌手术前 NLR 水平与胃癌淋巴结转移密切相关, 且 NLR 表达增高, 预后不良。文献报道, 胃癌手术前 NLR 水平增高与胃癌病人预后相关, 故需对其进行严密追踪, 以利于早期干预[22] [23]。

然而, 目前关于 NLRs 增高与肿瘤发生发展的关系仍不明确。其中一个重要的机制是: 肿瘤相关的中性粒细胞通过改变肿瘤微环境, 释放 MMP 家族分子, 对炎症反应的各个环节进行调控, 从而促进肿瘤的炎症反应。在此基础上, 提出假说: PMN 可通过活化 NF- κ B、STAT3 等信号通路, 减弱其对 ECM 的粘附作用, 进而抑制其凋亡, 从而加速肿瘤进展, 侵袭周围组织及远处组织的转移[24] [25] [26] [27]。研究表明, NLR 与胃癌淋巴结转移具有显著的相关性, 并可作为判断胃癌患者淋巴结状况的指标之一。胃癌患者术前 NLR 表达增高, 其术后复发和远处转移的风险也较大, 因此, 对此类患者应加强围术期的监测, 并对其进行长期的院外随访, 必要时给予干预。此外, T 淋巴细胞也参与了对肿瘤细胞的直接识别与杀伤。记忆性 T 细胞是肿瘤发生、发展的重要因素。胃癌病人外周血中的记忆性 T 细胞显著降低, 而 III~IV 期胃癌病人的记忆性 T 细胞数量显著降低。因此, 在胃癌中, 记忆性 T 细胞数量减少可能是导致其免疫功能低下的重要原因[27]。

肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是肿瘤发生发展的关键环节。TILs 包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等多种类型的 TILs, 其中部分 TILs 对肿瘤细胞具有杀伤作用。而另一些, 比如 CD4+ Th2, 他们的作用是减弱免疫应答[28]。CD8+ T 细胞(CTL)是机体抵御外来病原体(如病毒、细菌、肿瘤等)的核心, 胞内病原是机体抗肿瘤免疫的重要推动力。CD8+ T 细胞通过分泌穿孔素、颗粒蛋白酶、Fas 配体以及 TNF- α 等多种物质发挥其杀伤作用。CD8+ CTLs 可通过对肿瘤抗原的识别和破坏, 发挥抗肿瘤效应。在肿瘤组织中, CD8+ T 细胞可产生 IL-2、IFN- γ 等多种免疫调节因子, 促进 CD8+ CTLs 对肿瘤细胞的杀伤[29]。CD4+ 辅助 T 细胞(CD4+ T 淋巴细胞)在机体免疫应答中起着重要的调节作用。CD4+ 辅助性 T 细胞(CD4+ 辅助性 T 细胞)是一类以分泌细胞因子及效应因子为主的多功能细胞亚群; 辅助性 T 亚群 T_H 细胞(T_H)在 B 细胞发育及激活过程中发挥重要作用, 其主要特点是高表达 CXCR5。B 细胞、T_H 细胞及信号通路在维持第三级淋巴组织结构与功能中起着重要作用。T_H 细胞与 B 细胞及滤泡树突状细胞(T_H)的交互作用是获得性细胞免疫的前提。前期研究发现, T_H 及滤泡树突状细胞(T_H)分泌的 CXCL13 可浸润肿瘤组织, 从而促进肿瘤发生发展[30]。NK 细胞(NK)是一类重要的天然免疫细胞, 在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。NK 细胞(NK)是一种新型的细胞亚群, 它不像其它 T 细胞, 也没有 B 细胞受体和 CD3 等特异的受体, 而 NK 细胞却可以通过非抗原依赖性的方式发挥其杀伤功能。NK 细胞除杀伤功能外, 还可分 IL-2, IL-7, IL-15, IFN- γ 等[31]。

通过监测胃癌患者的术前及术后炎症细胞的发展趋势, 可辅助临床上综合评估患者肿瘤发展情况, 结合影像学检查、内镜检查、肿瘤标记物检查等综合检测结果, 预估肿瘤发展、预测患者预后。

5. 胃癌手术后病人术前 PNI 浓度与 5 年存活率的关系

目前, 胃癌患者的预后多采用肿瘤分化程度、TNM 分期等方法, 但其与患者的营养和免疫状态密切相关。胃癌手术前的营养状态直接关系到胃癌患者的预后, 同时, 患者的营养状态也可以直接反映机体的免疫功能。文献报道, 胃癌患者对肿瘤细胞的清除能力显著下降, 从而使胃癌患者发生远处转移的可能性大大提高, 严重影响患者的远期预后。因此, 对癌症患者进行定期的营养检查是非常必要的。对于营养严重不足的患者, 在医生的指导下, 可以使用肠内和肠外营养制剂来进行营养支持, 并对病人进行纠正。因此, 病人的预后状况得到了明显的改善。近几年来, 由于人们越来越重视癌症病人的营养状况, 癌症病人的营养状况也基本被解决, 尤其是在胃肠外科, 胃癌病人术前的营养状况一直备受国内外学者的重视, 而手术前的营养状况也是决定患者预后的一个重要因素[32]。已有研究表明, PNI 与多种恶性肿

瘤术后并发症密切相关, 但其机制尚不明确。最新的研究发现 PNI 与多种肿瘤的发生发展密切相关, 如肺癌, 膀胱癌, 胰腺癌, 结直肠癌, 食管癌, 肝癌等。Hirahara 等开展了 368 例胃癌根治性手术病人的回顾性研究, 发现术后并发症和 PNI 明显相关[33]。另有多中心研究显示, PNI 低的患者术后并发症的发病率更高, 而 PNI 又是一个独立的预后因子, 因此, 肿瘤患者的营养状况和炎症状态可能与术后并发症有关, 在医生的指导下, 可以在围术期给予营养支持, 从而促进患者的康复。在现实生活中, 肿瘤病人术前应定期筛查 PNI, 如果 PNI 偏低, 则提示其营养和免疫功能低下, 提示其远期预后差。白蛋白是反映病人营养状况的一个重要指标。肿瘤患者体内的白蛋白与机体的炎症反应及免疫功能密切相关, 并直接影响肿瘤患者的预后。另外, 白蛋白还具有结合和转运药物的作用, 这与药物的副作用有关。所以, 在肿瘤患者中, 白蛋白的水平有时可以确定是否需要化学治疗或营养支持。已有研究显示, 胃癌手术后白蛋白与胃癌患者预后密切相关, 包括预后营养指数、术前 C-反应蛋白/白蛋白比值、系统性预后评分等。卓玉杨等的研究显示, 在国内, 血清白蛋白的数值与癌症发病的危险存在着显著的负向关系[34]-[41]。

参考文献

- [1] Wu, C.C., *et al.* (2019) Analysis of Status and Countermeasures of Cancer Incidence and Mortality in China. *Science China Life Sciences*, **62**, 640-647. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9461-5>
- [2] Cao, W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Johnston, F.M. and Beckman, M. (2020) Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*, **21**, 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0820-4>
- [4] 陈智良, 费素娟, 郭雅慧, 等. 术前血清白蛋白碱性磷酸酶比值在胃癌预后评估中的价值[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1570-1575.
- [5] 徐慧, 秦静静, 张曹, 等. 血浆 D-二聚体水平与胃癌患者预后关系 Meta 分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1158-1162.
- [6] 李吴寒, 张莹, 潘晶晶, 等. 胃癌患者预后相关影响因素的列线图模型构建及验证[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(10): 1381-1388.
- [7] 殷坤, 权昕, 李杰, 等. 肿瘤相关性炎症在消化道肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(19): 3684-3688.
- [8] 郭秋均, 李杰. 肿瘤相关巨噬细胞在重塑肿瘤免疫微环境中的作用[J]. 肿瘤, 2013, 33(10): 922-927.
- [9] 何楠, 金倩娜, 王笛, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对胃癌细胞侵袭转移的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(7): 793-797. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.07.016>
- [10] 苏鹏飞. 肿瘤相关巨噬细胞与胃癌细胞的交互作用及其对胃癌耐药和新辅助化疗预后影响的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023. <https://doi.org/10.27648/d.cnki.gzxhu.2023.000214>
- [11] 林强. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌局部免疫状态中的作用及其与预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2019.
- [12] Wu, X., Jiang, Y., Ge, H., *et al.* (2020) Predictive Value of Prognostic Nutritional Index in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oral Diseases*, **26**, 903-911. <https://doi.org/10.1111/odi.13318>
- [13] Hu, Z., Li, W., Chen, S., *et al.* (2023) Design of a Novel Chimeric Peptide via Dual Blockade of CD47/SIRP α and PD-1/PD-L1 for Cancer Immunotherapy. *Science China Life Sciences*, **66**, 2310-2328. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2285-6>
- [14] 陈怡, 朱艳丽, 李云凤, 等. 胃癌化疗及靶向治疗药物的研究进展[J]. 广东化工, 2023, 50(13): 92-93+106.
- [15] 罗泽宇. 术前预后营养指数对进展期胃癌术后预后的影响[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27003/d.cnki.gojyu.2019.000137>
- [16] Yoo, Y.J., Kang, C.M., Choi, M., *et al.* (2020) Preoperative Prognostic Nutritional Index as an Independent Prognostic Factor for Resected Ampulla of Vater Cancer. *PLOS ONE*, **15**, e0229597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229597>
- [17] Karsiyakali, N., Karabay, E. and Yucetas, U. (2020) Predictive Value of Prognostic Nutritional Index on Tumor Stage

- in Patients with Primary Bladder Cancer. *Archivos Espanoles de Urologia*, **73**, 132-139.
- [18] Migita, K., Takayama, T., Saeki, K., *et al.* (2013) The Prognostic Nutritional Index Predicts Long-Term Outcomes of Gastric Cancer Patients Independent of Tumor Stage. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 2647-2654. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2926-5>
- [19] Cassetta, L. and Pollard, J.W. (2018) Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 887-904. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.169>
- [20] 郭梁, 刘海鹏, 陈康, 等. 外周血 NLR 和 PLR 对胃癌预后评估的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 702-706. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2021.04.015>
- [21] 刘佳君, 田建辉, 阙祖俊. 中性粒细胞促进循环肿瘤细胞转移的作用及机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(11): 992-996.
- [22] Alar, R. (2023) The Relationship of Different Preoperative Inflammatory Markers with the Prognosis of Gastric Carcinoma. *Asian Journal of Surgery*, **46**, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.04.075>
- [23] 胡希阳, 骆玉霜, 徐新倩. NLR/LMR/PLR 与胃癌患者预后的相关研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4240-4245. <https://doi.org/10.12677/acm.2022.125614>
- [24] 张慧, 殷红, 胡广越. 术前 CRP/ALB, GPS 与炎症相关指标在胃癌预后中的价值[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(35): 125-129.
- [25] 曹策, 韩承新, 蔡晓军, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比例与胃癌转移淋巴结坏死的关系[J]. 武警医学, 2013, 24(1): 33-36. <https://doi.org/10.14010/j.cnki.wjyx.2013.01.032>
- [26] Chen, J., Hong, D., Zhai, Y., *et al.* (2015) Meta-Analysis of Associations between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Prognosis of Gastric Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, 122. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0530-9>
- [27] Zhang, R., Li, F., Li, H., *et al.* (2013) The Clinical Significance of Memory T Cells and Its Subsets in Gastric Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **16**, 257-265. <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1066-5>
- [28] 倪娜, 潘雪君, 赵霞, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞免疫治疗的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2023, 44(2): 105-112. <https://doi.org/10.13683/j.wph.2023.02.001>
- [29] 韩明伟, 李一鸣, 蒋建利. 肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞分化与免疫治疗的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(8): 760-766. <https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjemi.009393>
- [30] 李田田, 李琳, 廖力微. CD4⁺ CAR-T 细胞亚群在肿瘤治疗中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(3): 255-260.
- [31] 冯茜莉, 王慧慧, 汪梦竹, 等. 自然杀伤细胞在抗感染和肿瘤治疗中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(10): 952-958. <https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjemi.009652>
- [32] 徐雪莹, 章燕, 叶开, 等. 基于脂质代谢基因构建胃癌预后预测模型[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(4): 29-34.
- [33] Hirahara, N., Tajima, Y., Fujii, Y., *et al.* (2020) High Preoperative Prognostic Nutritional Index Is Associated with Less Postoperative Complication-Related Impairment of Long-Term Survival after Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 2852-2855. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04737-w>
- [34] Sugawara, K., Aikou, S., Yajima, S., *et al.* (2020) Pre- and Post-Operative Low Prognostic Nutritional Index Influences Survival in Older Patients with Gastric Carcinoma. *Journal of Geriatric Oncology*, **11**, 989-996. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.02.007>
- [35] Zhu, X.S., Zhao, Y., Ma, F.Y., *et al.* (2020) The Role of Prognostic Nutritional Index for Clinical Outcomes of Gastric Cancer after Total Gastrectomy. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17373. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74525-8>
- [36] Wu, T., Li, Y., Lu, J., *et al.* (2013) Increased MMP-21 Expression Is Associated with Poor Overall Survival of Patients with Gastric Cancer. *Medical Oncology*, **30**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0323-8>
- [37] Okadome, K., Baba, Y., Yagi, T., *et al.* (2020) Prognostic Nutritional Index, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, **271**, 693-700. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002985>
- [38] Yang, Y., Gao, P., Song, Y., *et al.* (2016) The Prognostic Nutritional Index Is a Predictive Indicator of Prognosis and Postoperative Complications in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **42**, 1176-1182. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.029>
- [39] Yan, L., Nakamura, T., Casadei-Gardini, A., *et al.* (2021) Long-Term and Short-Term Prognostic Value of the Prognostic Nutritional Index in Cancer: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1630. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4528>
- [40] Sasahara, M., Kanda, M., Ito, S., *et al.* (2020) The Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term and

Long-Term Outcomes of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-Institution Dataset. *Digestive Surgery*, **37**, 135-144. <https://doi.org/10.1159/000497454>

- [41] Pansy, K., Uhl, B., Krstic, J., *et al.* (2021) Immune Regulatory Processes of the Tumor Microenvironment under Malignant Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 13311. <https://doi.org/10.3390/ijms222413311>