

替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗对胃癌患者 PD-L1 表达、肿瘤相关炎症及远期疗效的影响

单国梅, 李银翠, 孙卓

(成武县人民医院肿瘤内科, 山东 成武 274200)

摘要:目的 研究替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗胃癌对程序性死亡配体-1(PD-L1)表达、肿瘤相关炎症及远期疗效的影响。方法 选取2023年2月-2024年2月我院诊治70例胃癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和研究组,各组35例。对照组采用白蛋白紫杉醇+卡培他滨片治疗,研究组在对照组基础上给予替雷利珠单抗治疗,对比两组近期疗效、PD-L1和程序性死亡受体-1(PD-1) mRNA 相对表达量、肿瘤相关炎症因子水平[白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、预后效果、不良反应发生率。结果 研究组疾病控制率(77.14%)高于对照组(57.14%)($P<0.05$);两组治疗后PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后IL-8、TNF- α 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$);研究组无进展生存期、总生存期均大于对照组($P<0.05$);研究组不良反应发生率(17.14%)与对照组(20.00%)无差异($P>0.05$)。结论 替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗胃癌可降低PD-L1表达,抑制肿瘤相关炎症反应,提高疾病控制率,延长患者无进展和总生存期,且不增加临床不良反应发生率,值得临床加以应用。

关键词:替雷利珠单抗;白蛋白紫杉醇;胃癌;PD-L1;预后

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2026.10.030

文章编号:1006-1959(2026)10-0160-05

Effects of Tislelizumab Combined with Albumin-bound Paclitaxel on PD-L1 Expression, Tumor-related Inflammation, and Long-term Efficacy in Patients with Gastric Cancer

SHAN Guomei, LI Yincui, SUN Zhuo

(Department of Oncology, Chengwu County People's Hospital, Chengwu 274200, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of tislelizumab combined with albumin-bound paclitaxel on programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, tumor-related inflammation, and long-term efficacy in gastric cancer treatment. Methods A total of 70 patients with gastric cancer admitted to our hospital from February 2023 to February 2024 were enrolled as study subjects and randomly divided into a control group and a study group using a random number table method, with 35 patients in each group. Patients in the control group received treatment with albumin-bound paclitaxel+capecitabine tablets, whereas those in the study group were treated with tislelizumab in addition to the regimen administered to the control group. The two groups were compared in terms of short-term efficacy, relative mRNA expression levels of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and programmed cell death protein-1 (PD-1), tumor-related inflammatory cytokines levels [interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)], prognostic outcomes, and incidence of adverse reactions. Results The disease control rate of the study group (77.14%) was higher than that of the control group (57.14%) ($P<0.05$). After treatment, the relative expression levels of PD-L1 mRNA and PD-1 mRNA in the two groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-8 and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The progression-free survival and overall survival of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group (17.14%) was not significantly different from that in the control group (20.00%) ($P>0.05$). Conclusion Tislelizumab combined with albumin-bound paclitaxel in the treatment of gastric cancer can reduce the expression of PD-L1, inhibit tumor-related inflammatory response, improve disease control rate, prolong progression-free survival and overall survival of patients, and do not increase the incidence of clinical adverse reactions, which is worthy of clinical application.

Key words: Tislelizumab; Albumin-bound paclitaxel; Gastric cancer; PD-L1; Prognostic

胃癌(gastric cancer)是临床常见的恶性肿瘤,其发生与幽门螺杆菌感染、饮食、外源化学物质、胃

内合成的致癌物质和遗传因素等密切相关,但确切机制尚未完全明确^[1]。早期胃癌临床缺乏特异性症状,并且缺乏可靠的生物标志物,临床大多数患者在晚期被确诊,失去治疗最佳时机^[2]。目前,临床对胃癌患者单纯实施手术治疗的疗效尚不理想,化疗仍然是其主要的治疗手段之一^[3]。临床胃癌化疗方案多样,不同化疗方案的临床疗效可能存在不同的优

作者简介:单国梅(1985.6-),女,山东菏泽人,本科,主治医师,主要从事肿瘤诊断与治疗工作

通讯作者:孙卓(1982.9-),男,山东菏泽人,本科,副主任医师,主要从事肿瘤内科疾病的诊治工作

劣势。白蛋白紫杉醇联合卡培他滨片是临床常见的化疗方案,主要通过干扰细胞内的微管结构,阻止细胞分裂,以封锁肿瘤细胞分裂过程,打破微管稳定性,使细胞无法继续增殖,进而抑制肿瘤细胞生长,不仅避免了传统紫杉醇过敏风险,而且可提高紫杉醇在体内的水溶性和稳定性^[4,5]。而卡培他滨片可在体内转化为具有细胞毒性的物质,抑制肿瘤细胞生长,一定程度控制肿瘤进展^[6]。因此,二者联合使用可提升胃癌治疗效果。但是该化疗方案成本较高,且可能会增加骨髓抑制、感染风险,尤其是在特定类型肝功能损害等某些情况下使用受限^[7]。随着临床的不断研究,分子靶向药物快速发展,并且联合化疗可在一定程度上阻止胃癌进展^[8]。替雷利珠单抗是当前临床常用的分子靶向药物,具有较高的精准靶向性,可避免对正常组织免疫平衡的过度破坏,一定程度降低免疫相关不良反应的发生率,同时其与 PD-1 的解离常数,显著低于部分同类药物,确保了结合的稳定性和特异性。基于此,本研究结合 2023 年 2 月-2024 年 2 月我院诊治 70 例胃癌患者临床资料,探究替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗胃癌的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 2 月-2024 年 2 月成武县人民医院诊治 70 例胃癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和研究组,各组 35 例。对照组男 19 例,女 16 例;年龄 45~72 岁,平均年龄(62.10±4.29)岁。研究组男 17 例,女 18 例;年龄 43~74 岁,平均年龄(61.87±3.88)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①均符合胃癌诊断标准^[9];②生存期均大于 6 个月;③均经病理学诊断确诊;④依从性良好,随访资料完善。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②合并严重重要脏器疾病者;③研究药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用白蛋白紫杉醇+卡培他滨片治疗:白蛋白紫杉醇(石药集团欧意药业有限公司,国药准

字 H20183044,规格:100 mg)于第 1、第 8 天静脉注射,剂量 130 mg/m²。同时给予卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073024,规格:0.5 g/片),第 1~14 天口服,2500 mg/m²,每天 2 次,停药 7 d,21 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程。

1.3.2 研究组 在对照组基础上给予替雷利珠单抗[勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司,国药准字 S20190045,规格:10 ml:100 mg]治疗,200 mg/次,每隔 3 周静脉滴注 1 次,21 d 为 1 个疗程,疗程同对照组相同。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 完全缓解:病灶完全消失,且保持 4 周以上;部分缓解:病灶减小 30%以上,且持续 4 周以上;疾病稳定:无新病灶出现,或病灶增大超过 20%;疾病进展:出现新病灶。疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%^[10]。

1.4.2 PD-L1、PD-1 表达 取外周静脉血 3 ml,采用 Ficoll 密度梯度离心法收集外周血单核淋巴细胞,采用 Trizol 法提取总核糖核酸(RNA),应用反转录试剂盒将总 RNA 反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA),应用聚合酶链式反应(PCR)试剂盒及实时荧光定量 PCR 仪进行 PCR 扩增,U6 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 PD-1 mRNA、PD-L1 mRNA 相对表达量^[11]。

1.4.3 肿瘤相关炎症 取 5 ml 外周静脉血,采用 ELISA 测定血清 IL-8、TNF-α 水平^[12]。

1.4.4 预后效果 出院后对其进行随访,随访终点为 2025 年 6 月 1 日或死亡,记录无进展生存期和总生存期。

1.4.5 不良反应发生率 记录两组患者恶心呕吐、骨髓抑制、肝损伤、血小板减少、白细胞减少发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析, ($\bar{x}±s$)和[n(%)]表示符合正态分布的计量资料和计数资料,组间对比分析采用 t、χ² 检验;P<0.05 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效对比 研究组疾病控制率高于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 两组近期疗效对比[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病控制率
研究组	35	1(2.86)	12(34.29)	15(42.86)	8(22.86)	27(77.14)*
对照组	35	0	11(31.43)	9(25.71)	15(42.86)	20(57.14)

注:*与对照组比较,χ²=18.832, P=0.000。

2.2 两组 PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量对比 两组治疗后 PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量均低于治疗前,且研究组低于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组肿瘤相关炎症因子水平对比 两组治疗后血清 IL-8、TNF- α 水平均低于治疗前,且研究组低

于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组预后效果对比 研究组无进展生存期、总生存期均大于对照组 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应发生率对比 研究组不良反应发生率与对照组无差异 ($P>0.05$),见表 5。

表 2 两组 PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PD-L1 mRNA		PD-1 mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	35	0.64±0.17	0.40±0.07*	1.38±0.29	0.81±0.22*
对照组	35	0.62±0.14	0.54±0.08*	1.39±0.26	0.94±0.26*
t		0.893	3.293	0.927	4.082
P		0.394	0.044	0.457	0.038

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组肿瘤相关炎症因子水平对比 ($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	n	IL-8		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	35	143.43±8.29	49.56±7.60*	45.05±3.23	23.80±2.50*
对照组	35	145.03±9.23	74.32±6.80*	46.01±4.11	32.40±2.87*
t		1.043	20.945	0.745	9.085
P		0.895	0.000	0.403	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组预后效果对比 ($\bar{x}\pm s$,月)

组别	n	无进展生存期	总生存期
研究组	35	11.19±2.39	12.73±2.22
对照组	35	8.65±2.30	9.40±1.84
t		6.384	8.034
P		0.013	0.005

表 5 两组不良反应发生率对比[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	骨髓抑制	肝损伤	血小板减少	白细胞减少	发生率
研究组	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	6(17.14)*
对照组	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	2(5.71)	7(20.00)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.847$, $P>0.05$ 。

3 讨论

白蛋白紫杉醇联合卡培他滨治疗胃癌的化疗方案,前者属于新型紫杉醇类药物,可与肿瘤细胞内的 β -微管蛋白结合,稳定微管结构,阻止微管正常解聚,导致细胞有丝分裂停滞于G₂/M期,同时可破坏细胞骨架动态平衡,干扰细胞内物质运输、信号传导等功能,最终诱导肿瘤细胞凋亡,并抑制肿瘤血管生成。而后者卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶(5-FU)前

体药物,其治疗胃癌的核心机制是通过体内代谢转化为活性成分5-氟尿嘧啶(5-FU),进而干扰肿瘤细胞的DNA和RNA合成,抑制细胞增殖。两者联合应用可通过不同作用机制,抑制肿瘤细胞生长,实现化疗目标^[3]。但该化疗方案应用效果有限,且部分人群应用限制,难以实现推广应用。而替雷利珠单抗是一种人源化IgG4抗程序性死亡受体1(PD-1)单克隆抗体,属于免疫检查点抑制剂类药物^[4]。替雷利

珠单抗化疗机制主要是阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 之间的结合,促进 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,以增强机体的抗肿瘤免疫反应,可实现免疫治疗的独特作用^[19]。故,从理论上分析,替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗胃癌可实现协同增效的作用,在抗肿瘤细胞的同时,恢复机体抗肿瘤免疫反应,通过多个信号通路和途径实现抗肿瘤目的^[16]。但目前关于替雷利珠单抗辅助化疗治疗胃癌的具体应用效果更是存在差异,还需要临床进一步探究证实。

本研究结果显示,研究组疾病控制率高于对照组($P<0.05$),提示替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇可提升胃癌疾病控制率,改善临床治疗效果。分析认为,替雷利珠单抗能特异性结合 T 细胞表面的 PD-1 受体,阻断 PD-1 与肿瘤细胞表面 PD-L1 的结合,从而解除肿瘤细胞对 T 细胞的免疫抑制,恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,增强机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[17]。因此,联合白蛋白紫杉醇使用,可从免疫调节、细胞有丝分裂阻滞以及核酸代谢干扰等多个层面发挥作用,协同抑制肿瘤的生长和扩散,进而提高疾病控制率^[18]。两组治疗后 PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$),表明替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇治疗可有效抑制 PD-L1 mRNA、PD-1 mRNA 相对表达量,从而有效控制肿瘤的进展,该结论与朱亚宁等^[19]的报道相似。究其原因可能是因为替雷利珠单抗与 PD-1 结合后,一方面可以阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,减少该信号通路对 T 细胞的抑制作用,使免疫系统能够更好地发挥抗肿瘤效应^[20]。同时,另一方面可负反馈调节,抑制肿瘤细胞和免疫细胞上 PD-L1 和 PD-1 的表达,进而有效降低两者的表达量^[21]。两组治疗后血清 IL-8、TNF- α 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$),表明研究组治疗方案可抑制肿瘤相关炎症反应,降低炎症因子表达,从而减轻炎症氧化应激损伤,发挥一定程度的保护机制。IL-8 和 TNF- α 是重要的炎症细胞因子,在肿瘤微环境中可促进肿瘤细胞的增殖、血管生成和转移,同时还能抑制免疫系统的功能^[22]。而替雷利珠单抗在激活免疫系统杀伤肿瘤细胞的过程中,可能会调节免疫细胞的功能,减少炎症细胞因子的分泌。同时,白蛋白紫杉醇对肿瘤细胞的杀伤作用,可破坏肿瘤微环境,从而减少肿瘤细胞和免疫细胞产生 IL-8 和 TNF- α ^[23]。研究组无进展生

存期、总生存期均大于对照组($P<0.05$),表明研究组采用的治疗方案可改善预后效果,延长胃癌患者的生存期。替雷利珠单抗增强了机体的抗肿瘤免疫反应,持续攻击肿瘤细胞,与白蛋白紫杉醇联合应用更是增强了抗肿瘤作用,进而有效延缓了肿瘤的进展,控制了肿瘤的生长和扩散,从而延长患者的无进展生存期和总生存期^[24]。此外,研究组不良反应发生率与对照组并无差异($P>0.05$),提示替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇临床不良反应风险无显著增加,治疗安全性良好,利于临床患者良好的治疗耐受性。白蛋白紫杉醇无需溶剂,避免了过敏风险。替雷利珠单抗给药间隔与化疗周期同步,避免了药物浓度叠加导致的毒性增强,同时其分子结构优化,靶向特异性高,使其在实现抗肿瘤疗效的同时,有效控制了副作用风险,因此以上联合治疗方案不会增加临床不良反应发生率。

综上所述,在胃癌患者临床治疗中,采用替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗对 PD-L1 表达、肿瘤相关炎症及远期疗效均具有积极的影响,且不增加不良反应发生率。

参考文献:

- [1]孟春芹,刘先勇,吴峰,等.健脾化痰方治疗结直肠癌脾虚痰毒型的疗效及对肠道菌群和免疫功能的影响[J].河北中医,2023,45(6):944-947,951.
- [2]李琪儿,朱春霞,胡桂梅.胃蛋白酶原和胃泌素-17 在胃部疾病中的诊断价值[J].现代实用医学,2022,34(7):862-864.
- [3]付海琴,南阳光,李春燕,等.白蛋白紫杉醇与卡铂联合替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的效果[J].西北药学杂志,2023,38(4):164-168.
- [4]刘爽,刘倩,鹿茜茜,等.替雷利珠单抗联合化疗治疗 III b-IV 期非小细胞肺癌的效果[J].实用医院临床杂志,2024,21(3):112-116.
- [5]陆舜,余新民,胡艳萍,等.替雷利珠单抗联合化疗一线治疗局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的肿瘤缓解特征[J].中华肿瘤杂志,2023,45(4):358-367.
- [6]Hauser SL,Kappos L,Mnotalban X,et al.Safety of Ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis[J].Neurology,2021,97(16):e1546-e1559.
- [7]郑雷振,刘现立.不同辅助化疗方案联合手术治疗进展期胃癌的疗效比较[J].实用临床医药杂志,2021,25(5):26-29.
- [8]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].2020,40(8):869-904.
- [9]鲍予颀,张辉,董雷,等.局部进展期胃癌术后进行奥沙利铂联合替吉奥辅助化疗的安全性和有效性[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(2):145-152.

- [10] 益平,何杨,盛莉莉.XELOX 与 SOX 方案在胃癌辅助治疗中的临床观察[J].皖南医学院学报,2021,40(3):232-236.
- [11] Xia JY,Adam AA.Advances in screening and detection of gastric cancer[J].J Surg Oncol,2022,125(7):1104-1109.
- [12] 胡欢.FLOT 与 FOLFOX 方案对进展期胃癌术后化疗的差异化评价:一项倾向性匹配分析[D].兰州:兰州大学,2020.
- [13] Zhan QQ,Liu QY,Yang X,et al.Effects of silencing neuropilin-2 on proliferation,migration,and invasion of colorectal cancer HT-29 [J].Bioengineered,2022,13(4):11042-11049.
- [14] 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] 叶春,祁兴顺,李谦谦,等.XELOX 联合曲妥珠单抗在 HER2 阳性老年晚期胃癌转化治疗中的疗效观察[J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(12):1623-1627.
- [16] 朱益平,何杨,盛莉莉.XELOX 与 SOX 方案在胃癌辅助治疗中的临床观察[J].皖南医学院学报,2021,40(3):232-236.
- [17] 文博,赵赞博.PD-1 抑制剂联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].山东医药,2021,61(16):80-84.
- [18] 黄晓鹏.替雷利珠单抗联合改良 DCF 方案治疗晚期胃癌临床研究[J].实用中西医结合临床,2023,23(15):41-43.
- [19] 朱亚宁,王鹏翀,史先鹏,等.替雷利珠单抗用于晚期胃癌一线治疗的拓展性应用评价[J].肿瘤药学,2023,13(5):621-630.
- [20] 殷国庆,王忠,周峰,等.替吉奥与阿帕替尼单药二线治疗晚期胃癌伴肝转移的效果对比[J].广西医学,2020,42(4):425-428.
- [21] 雒雷鸣,赵伟峰,张永喜.替吉奥联合伊立替康与雷替曲塞联合伊立替康治疗晚期胃癌的疗效观察[J].癌症进展,2020,18(23):2431-2434.
- [22] 万里,王鹏,王晖,等.白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2022,33(13):1630-1634.
- [23] 徐泽宇,汪海岩,田园.卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗晚期胃癌的疗效及安全性[J].现代肿瘤医学,2023,31(1):130-134.
- [24] 罗详冲,王周清,李琼艳,等.PD-1 抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J].协和医学杂志,2022,13(4):679-686.

收稿日期:2025-6-11;修回日期:2025-6-30

编辑/杜帆