

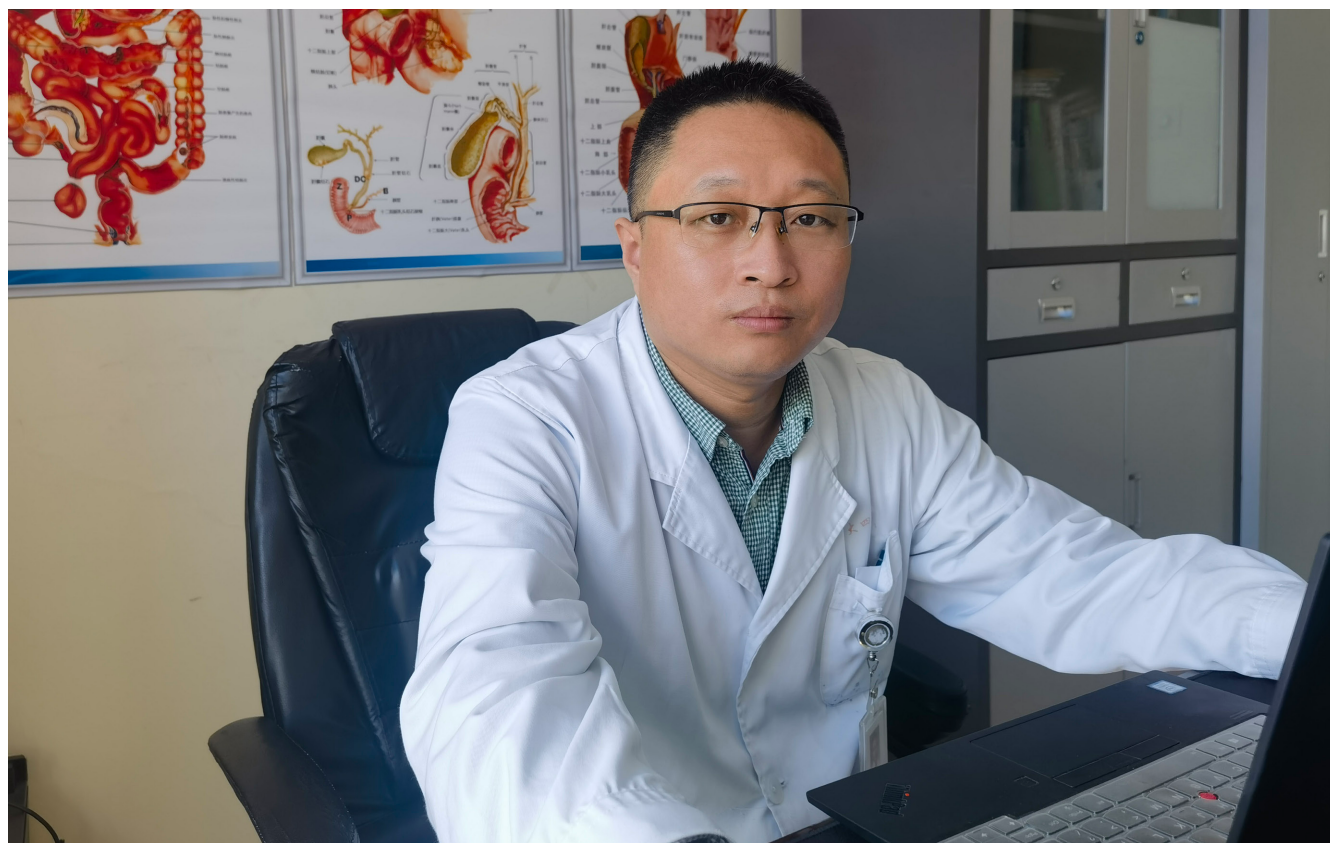
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 8 月 8 日 第 31 卷 第 15 期 (Volume 31 Number 15)



## 15 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 文献综述

- 615 结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望  
韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨

### 基础研究

- 622 保和丸治疗食滞胃脘证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析  
湛欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国茫
- 630 NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值  
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李煜, 江勇

### 临床实践

- 638 肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用  
王茜, 柴新群
- 647 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效  
杜海旭, 洪春霞, 喻彤

### 病例报告

- 655 肝吻合状血管瘤1例  
叶泰伟, 黄东胜

## 消 息

- 621 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
637 《世界华人消化杂志》正文要求  
646 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
654 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

翟博, 主任医师, 教授, 研究生导师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第四医院, 美国外科医师协会会员, 美国布朗大学肝脏研究中心访问学者。从事普通外科工作近20年, 在腹腔镜外科、肝胆外科、胃肠外科、疝与腹壁外科等领域均有一定成绩。近年来主要致力于肝癌分子靶向治疗耐药机理与逆转方法的基础研究, 先后承担了国家自然科学基金及省部级多项课题, 系国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究专项的课题骨干, 任国家级、省级多个学术组织的副主委、常委或委员, 发表学术论文100余篇。

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 15 August 8, 2023

REVIEW

- 615 Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects  
*Han Q, Zeng H, Xu W, Wu M*

BASIC RESEARCH

- 622 Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder  
*Chen H, He YS, He CF, Mao J, Zhou JJ, Peng GJ*
- 630 Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis  
*Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y*

CLINICAL PRACTICE

- 638 Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma  
*Wang X, Chai XQ*
- 647 Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway  
*Du HX, Hong CX, Yu T*

CASE REPORT

- 655 Hepatic anastomosing hemangioma: A case report  
*Ye TW, Huang DS*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 31 Number 15 August 8, 2023

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Zhai, Chief Physician, Professor, Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zaibo1999@126.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** August 8, 2023

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### CO-EDITORS-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang**, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xiao-Zhong Guo**, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Li-Juan Huo**, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang**, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

**Yan-Tao Tian**, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

**Xiao-Zhong Wang**, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao**, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang**, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381901

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻彤

杜海旭, 洪春霞, 喻彤, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

杜海旭, 药师, 研究方向为西药.

**作者贡献分布:** 杜海旭负责文章立题和撰写; 洪春霞负责数据统计; 喻彤负责文献收集.

**通讯作者:** 杜海旭, 药师, 321000, 浙江省金华市婺城区新狮街道龙翔街268号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. fldfrf@163.com

**收稿日期:** 2023-07-08

**修回日期:** 2023-07-23

**接受日期:** 2023-08-03

**在线出版日期:** 2023-08-08

## Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signaling pathway

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, China

**Corresponding author:** Hai-Xu Du, Pharmacy, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 268 Longxiang Street, Xinshi Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fldfrf@163.com

**Received:** 2023-07-08

**Revised:** 2023-07-23

**Accepted:** 2023-08-03

**Published online:** 2023-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

Colorectal cancer is one of the most prevalent malignant

tumours in China, and chemotherapy is the main treatment modality for patients with advanced colorectal cancer, which results in toxic side effects and reduces patients' quality of life. Since the occurrence of toxic side effects is related to patients' immunity and other factors, it is important to study whether the combined injection of carrilizumab with chemotherapy can positively affect patients' conditions by influencing the programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) signalling pathway.

### AIM

To investigate the possible mechanism of carrilizumab for injection to improve immune function in advanced colorectal cancer, and to analyze its regulatory effect on the PD-1/ PD-L1 signaling pathway.

### METHODS

A prospective randomised controlled study (RCT) was performed to include 127 patients with advanced colorectal cancer admitted to our hospital from January 2019 to October 2021, and they were divided into a control group ( $n = 63$ ) and a study group ( $n = 64$ ) using the computerised random number method. The control group was given oxaliplatin + capecitabine, and the study group was given oxaliplatin + capecitabine + carrilizumab for injection. The therapeutic effect, toxicity and side effects, survival status, PD-1/PD-L1 signaling pathway, tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 242 (CA242), thymidine kinase 1 (TK1), and carcinoembryonic antigen (CEA)], and nutritional status indicators [albumin (ALB), hemoglobin (HGB), prealbumin (PA), transferrin (TF), and patient-generated subjective global assessment (PG-SGA)] before and after treatment were compared between the two groups.

### RESULTS

After four cycles of treatment, the disease control rate of the study group was higher than that of the control group ( $P <$

0.05); the mRNA and protein levels of PD-1 and PD-L1 in the study group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); serum ALB, PA, and TF levels and PG-SGA scores in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); and serum CA125, CA242, TK1, and CEA in the study group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of toxic and side effects or survival rate between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Camrelizumab for injection combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer can improve the disease control rate, may reduce the impact of chemotherapy drugs on the nutritional status of the body by inhibiting the activation of PD-1/PD-L1 signal pathway, thus improving the immune function of the body, and has good safety.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal cancer; Carrilizumab; Programmed cell death protein 1; Programmed death ligand 1; Immune function; Curative effect; Safety

**Citation:** Du HX, Hong CX, Yu T. Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 647-654

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.647>

## 摘要

### 背景

结直肠癌是我国高发恶性肿瘤之一, 化疗时晚期结直肠癌患者的主要治疗方式, 对会带来毒副作用, 降低患者生活质量. 因患者毒副作用的发生与其免疫等因素相关, 联合注射用卡瑞利珠单抗治疗方案是否能通过影响程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路对患者病情产生积极影响的研究具有重要意义.

### 目的

探讨注射用卡瑞利珠单抗改善晚期结直肠癌免疫功能的可能机制, 并分析其对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用.

### 方法

采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组( $n = 63$ )、研究组( $n = 64$ ). 对照组予以奥沙利铂+卡培他滨, 研究组予以奥沙利

铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗治疗. 统计两组疗效、毒副作用、生存状况及治疗前后PD-1/PD-L1信号通路、肿瘤标志物[糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、营养状态指标[白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)、主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)].

## 结果

治疗4个周期后, 研究组疾病控制率高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA低于对照组( $P < 0.05$ ); 两组毒副作用发生率、生存率比较差异无统计学意义.

## 结论

注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌可提高疾病控制率, 可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 减小化疗药物对机体营养状态的影响, 进而改善机体免疫功能, 且具有一定安全性.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 结直肠癌; 卡瑞利珠单抗; 程序性细胞死亡蛋白1; 程序性死亡配体1; 免疫功能; 疗效; 安全性

**核心提要:** 本文探究奥沙利铂、卡培他滨联合卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌患者疾病进展的影响. 研究结果发现, 联合卡瑞利珠单抗可改善晚期结直肠癌患者营养状态, 提升身体体能, 其作用机制可能是通过介导程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路, 进而调节PD-1、PD-L1表达水平, 发挥改善免疫、抑制癌细胞增殖的作用.

**文献来源:** 杜海旭, 洪春霞, 喻彤. 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效. *世界华人消化杂志* 2023; 31(15): 647-654

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.647>

## 0 引言

结直肠癌早期症状较为隐匿导致其确诊时已处于晚期(相当一部分病人确诊时已属进展期). 临床常采用化疗

进行治疗, 对于化疗约有50%患者存在原发性耐药, 且治疗难度较大<sup>[1,2]</sup>。目前临床常采用的奥沙利铂联合卡培他滨联合治疗晚期结直肠癌, 虽一定程度上可杀伤肿瘤细胞、淋巴免疫细胞, 但也会损害机体免疫功能<sup>[3,4]</sup>。因而寻找新型干预方案成为临床研究重点。卡瑞利珠单抗属于程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体, 可靶向结合T细胞、B淋巴细胞, 阻断其与癌细胞之间的相互作用, 抑制PD-1介导的T细胞免疫抑制作用, 进而发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路可调节机体免疫反应, 促进肿瘤细胞逃避免疫监视<sup>[6]</sup>。目前卡瑞利珠单抗调节晚期结直肠癌患者免疫功能的作用机制尚未完全明确, 基于此, 本研究主要探讨注射用卡瑞利珠单抗对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用, 分析其对营养状态指标、肿瘤标志物及生存状况的影响, 为临床治疗提供科学指导。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组63例、研究组64例。对照组: 男44例、女19例, 年龄54-63(58.64±1.36)岁, 体质指数(身体质量指数)21-24(22.28±0.28) kg/m<sup>2</sup>, 原发部位: 左半结直肠25例、右半结直肠38例; 病理分化程度: 低分化27例、中分化26例、高分化10例。研究组: 男46例、女18例, 年龄54-64(59.01±1.45)岁, 体质指数20-24(22.19±0.42) kg/m<sup>2</sup>, 原发部位: 左半结直肠28例、右半结直肠36例; 病理分化程度: 低分化32例、中分化21例、高分化11例。两组临床资料均衡可比( $P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会批准。

**纳入标准:** 符合结直肠癌诊断标准<sup>[7]</sup>, 初诊者且经病理检查确诊; TNM分期为IV期<sup>[8]</sup>; 初诊者; 既往接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗方案+西妥昔单抗; 存在MSI-H; Karnofsky功能状态评分≥70分; 预期生存时间≥6 mo; 邻近组织器官无受累; 体能状态量表(ECOG)体质状况评分为0-1分; 心电图无明显异常; 签署知情同意书。排除标准: 合并血液循环系统功能障碍者; 合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病者; 既往接受抗PD-1/PD-L1单抗治疗; 既往遗传性或获得性出血病史者; 需长期服用皮质类激素治疗者; 伴有胃肠道出血、胸腔积液者。

**1.2 方法** 对照组予以奥沙利铂(哈药集团生物工程有限公司, 国药准字H20133094)+卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20133365)治疗: 第1 d静脉滴注奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 于2 h内滴注完毕; 第1-14 d口服卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 2次/d, 以3 wk为1个周期, 共治疗

4个周期<sup>[9]</sup>。研究组予以奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)治疗。注射用卡瑞利珠单抗200 mg/次, 首次间隔4 wk后, 随后每2 wk给药1次, 以3 wk为1个周期, 共治疗4个周期, 奥沙利铂+卡培他滨治疗方案同对照组。治疗4个周期结束后, 两组均采用注射用卡瑞利珠单抗维持治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受毒性。

### 1.3 主要观察指标

**1.3.1 临床疗效<sup>[10]</sup>:** 治疗4个周期后评价疗效, 完全缓解(complete slow release, CR): 靶病灶消失、无新靶病灶出现, 维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶最大径之和减少≥30%, 维持时间≥4 wk; 疾病稳定(disease stability, SD): 靶病灶最大径之和减少<30%或增加<20%; 疾病进展(disease progression, PD): 不符合上述标准; 疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR、SD比例之和。客观缓解率(objective remission rate, ORR)为CR、PR比例之和。以DCR作为疗效判定依据。

**1.3.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测血清PD-1、PD-L1 mRNA表达水平:** 采集治疗前、治疗4个周期后两组研究对象外肘静脉血5 mL, 采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞, 参照Trizol试剂(美国Invitrogen公司)提取细胞总RNA, 按照反转录试剂盒(北京天根生化公司)将RNA反转录合成cDNA, 采用SYBR Green染料法进行定量(北京天根生化公司), 以GAPDH为内参, 使用StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)检测PD-1、PD-L1 mRNA表达水平。PD-1正向引物5'-ATCTCACCGCTCGTTTCCT-3', 反向引物5'-CACTGCAAACCT CGGTGATG-3'; PD-L1正向引物5'-GGTAATCCGTTTCCCTTGA-3', 反向引物5'-CCTAAT TTATGAGCCTATC-3'; GAPDH正向引物5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAA T-3', 反向引物5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3', 引物购自上海生工公司。

**1.3.3 免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平:** 采用活检技术取癌组织标本并制备石蜡切片, 脱水后在柠檬酸盐溶液中20 min, 滴加3%过氧化氢溶液后反应25 min(37 °C), 滴加山羊血清反应15 min, 分别加入PD-1(稀释比1:150)、PD-L1一抗(稀释比1:200), 4 °C冰箱中孵育过夜, 加入二抗辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG, 37 °C下反应2 h, 滴加DAB显色液, 清洗后采用苏木素复染, 滴加二甲苯进行透明处理, 用中性树脂进行封片, 显微镜下观察阳性细胞(棕色圆圈状), 采用Image-Pro Plus6.0图像分析软件分析阳性部位, 采用光密度值作为蛋白表达水平, 所有抗体购自美国Abcam

公司。

#### 1.4 次要观察指标

1.4.1 比较两组治疗前后营养状态指标: 分别于治疗前、治疗4个周期后采集两组研究对象空腹静脉血10 mL, 分为2份(5 mL/份), 3300 r/min转速离心10 min分离上清液, 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunoassay, ELISA)检测血清白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)水平, 美国Epitope Diagnostics公司提供检测试剂盒。主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)包括自评内容(0-5分)、医疗测评(0-9分), 分值与营养状况呈负相关<sup>[11]</sup>。

1.4.2 比较两组治疗前后肿瘤标志物水平: 采用化学发光免疫法检测两组治疗前、治疗4个周期后血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平(上海酶联生物)。

1.4.3 比较两组治疗后毒副反应: 比较两组治疗毒副反应<sup>[12]</sup>, 依据毒性分级标准评价毒副反应, 分为I、II、III、IV级, 级别与毒副反应严重程度呈正相关<sup>[13]</sup>。

1.4.4 比较两组生存情况: 两组治疗结束后均接受为期1年门诊或电话随访, 统计两组生存情况。

**统计学处理** 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 计量资料采用(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验; 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析, 组间比较采用Log-rank检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组疗效 治疗4个周期后, 研究组DCR高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

2.2 两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况) 治疗前两组PD-1/PD-L1信号通路比较mRNA及蛋白表达情况差异无统计学意义; 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

2.3 两组营养状态 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

2.4 两组肿瘤标志物 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA均低于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

2.5 两组毒副反应 两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义。见表5。

2.6 两组生存率 两组均接受为期1年门诊或电话随

访, 研究组和对照组分别失访4例、3例, 生存率分别为90.00%(54/60)、86.67%(52/60), 组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.323, P=0.570$ )。见图1。

## 3 讨论

结直肠癌发生机制可能与机体免疫功能失调有关, 化疗可杀伤肿瘤细胞, 还可杀伤淋巴细胞, 以此降低机体免疫功能, 而免疫系统的状况与治疗获益、预后密切相关<sup>[14,15]</sup>。

奥沙利铂可促使烷化结合物生成, 破坏DNA复制过程, 引起DNA损伤, 促进肿瘤细胞凋亡, 进而杀灭肿瘤细胞, 并可刺激T细胞产生, 增强肿瘤细胞免疫原性表达; 卡培他滨可干扰蛋白质合成, 抑制细胞分化, 增强T细胞, 但单药化疗存在较大局限性<sup>[16,17]</sup>。卡瑞利珠单抗可进肿瘤组织微环境、抗肿瘤效应改善, 并可增强对PD-1/PD-L1抑制剂的免疫应答, 调节机体免疫功能<sup>[18-20]</sup>。但关于其具体作用机制仍需进一步探究。本研究结果显示, 治疗4个周期后研究组DCR高于对照组, 提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上联合注射用卡瑞利珠单抗, 可提高临床疗效。分析原因为奥沙利铂、卡培他滨可诱导免疫原性细胞凋亡, 卡瑞利珠单抗可通过调节免疫机制, 抑制肿瘤生长, 增强机体细胞免疫功能, 联合应用可发挥协同增效作用。PD-1、PD-L1在肿瘤细胞中呈高表达, 可降低机体免疫应答, 激活T细胞介导免疫应答, 阻断肿瘤细胞免疫逃逸, 抑制PD-1可提高化疗敏感性<sup>[21,22]</sup>。PD-1、PD-L1可降低T淋巴细胞免疫杀伤功能, 降低机体免疫水平, 促进肿瘤生长和侵袭, 可能作为抗肿瘤免疫应答的潜在机制<sup>[23,24]</sup>。本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组, 提示奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗联合治疗可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 改善机体免疫功能。由此推测卡瑞利珠单抗可作用于PD-1/PD-L1信号通路, 启动肿瘤细胞免疫监视, 维持T细胞动态平衡、免疫微环境稳态, 恢复免疫细胞抗肿瘤作用, 减弱结直肠癌免疫逃逸, 抑制癌细胞增殖, 增强淋巴细胞免疫活性, 进而提高免疫功能。

晚期结直肠癌患者恶病质消耗、胃肠功能减退, 可引起营养不良, 而ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分属于营养状态指标, 且与免疫功能密切相关<sup>[25,26]</sup>。本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组, 提示卡瑞利珠单抗对机体营养状态的影响较小。分析其可能为奥沙利铂+卡培他滨治疗后各指标较治疗前变化更为异常, 加用注射用卡瑞利珠单抗可调节肠道功能, 促进营养物质吸收, 减弱化疗药物对机体营养状态的不利作用。CA125、

表 1 两组疗效比较 $n(\%)$ 

| 组别              | CR      | PR        | SD        | PD        | DCR       | ORR       |
|-----------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 研究组( $n = 64$ ) | 1(1.56) | 13(20.31) | 21(32.81) | 29(45.31) | 35(54.69) | 14(21.88) |
| 对照组( $n = 63$ ) | 0(0.00) | 10(15.87) | 13(20.63) | 40(63.49) | 23(36.51) | 10(15.87) |
| $\chi^2$        |         |           |           |           | 4.229     | 0.746     |
| $P$             |         |           |           |           | 0.040     | 0.388     |

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; DCR: 疾病控制率; ORR: 客观缓解率.

表 2 两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况)比较

| 时间      | 组别              | PD-1            |                 | PD-L1           |                 |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|         |                 | mRNA            | 蛋白              | mRNA            | 蛋白              |
| 治疗前     | 研究组( $n = 64$ ) | $0.85 \pm 0.24$ | $0.80 \pm 0.20$ | $0.96 \pm 0.31$ | $0.73 \pm 0.27$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $0.88 \pm 0.21$ | $0.82 \pm 0.22$ | $0.94 \pm 0.34$ | $0.76 \pm 0.25$ |
|         | $t$             | 0.749           | 0.536           | 0.346           | 0.649           |
|         | $P$             | 0.455           | 0.593           | 0.730           | 0.517           |
| 治疗4个周期后 | 研究组( $n = 64$ ) | $0.78 \pm 0.34$ | $0.71 \pm 0.25$ | $0.88 \pm 0.32$ | $0.68 \pm 0.24$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $0.96 \pm 0.33$ | $0.86 \pm 0.23$ | $1.05 \pm 0.35$ | $0.87 \pm 0.29$ |
|         | $t$             | 3.027           | 3.517           | 2.857           | 4.025           |
|         | $P$             | 0.003           | 0.001           | 0.005           | 0.000           |

PD-1/PD-L1: 程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡配体1.

表 3 两组营养状态

| 时间      | 组别              | ALB(g/L)         | TF(g/L)         | PA(g/L)            | PG-SGA(分)       |
|---------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 治疗前     | 研究组( $n = 64$ ) | $35.52 \pm 4.41$ | $2.50 \pm 0.41$ | $270.02 \pm 68.68$ | $7.10 \pm 0.56$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $34.70 \pm 5.54$ | $2.63 \pm 0.33$ | $269.79 \pm 73.72$ | $6.89 \pm 0.73$ |
|         | $t$             | 0.924            | 1.967           | 0.018              | 1.821           |
|         | $P$             | 0.357            | 0.051           | 0.986              | 0.071           |
| 治疗4个周期后 | 研究组( $n = 64$ ) | $33.89 \pm 4.46$ | $2.56 \pm 0.38$ | $250.51 \pm 63.38$ | $6.65 \pm 0.51$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $29.31 \pm 4.02$ | $1.89 \pm 0.31$ | $182.26 \pm 45.52$ | $6.12 \pm 0.58$ |
|         | $t$             | 6.076            | 10.878          | 6.961              | 5.471           |
|         | $P$             | 0.000            | 0.000           | 0.000              | 0.000           |

ALB: 白蛋白; TF: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; PG-SGA: 主观全面评定量表.

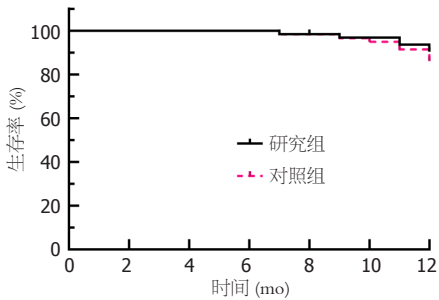
表 4 两组肿瘤标志物

| 时间      | 组别              | CA125(U/mL)      | CA242(IU/mL)     | TK1(pmol/L)     | CEA(ng/mL)         |
|---------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| 治疗前     | 研究组( $n = 64$ ) | $36.70 \pm 4.48$ | $78.78 \pm 6.69$ | $3.22 \pm 0.48$ | $230.28 \pm 33.43$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $37.56 \pm 3.95$ | $76.95 \pm 7.42$ | $3.35 \pm 0.41$ | $228.98 \pm 35.76$ |
|         | $t$             | 1.147            | 1.460            | 1.640           | 0.212              |
|         | $P$             | 0.254            | 0.147            | 0.104           | 0.833              |
| 治疗4个周期后 | 研究组( $n = 64$ ) | $21.22 \pm 3.56$ | $42.42 \pm 4.47$ | $1.20 \pm 0.23$ | $112.25 \pm 16.63$ |
|         | 对照组( $n = 63$ ) | $25.64 \pm 3.78$ | $48.51 \pm 5.36$ | $1.98 \pm 0.30$ | $167.74 \pm 23.34$ |
|         | $t$             | 6.785            | 6.958            | 16.459          | 15.449             |
|         | $P$             | 0.000            | 0.000            | 0.000           | 0.000              |

CA125: 糖类抗原125; CA242: 糖类抗原242; TK1: 胸苷激酶; CEA: 癌胚抗原.

表 5 两组毒副反应

| 组别                  | 神经毒性    |         | 手足综合征    |         | 胃肠道反应     |          | 骨髓抑制      |          | 反应性毛细血管增生症 |          |
|---------------------|---------|---------|----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|
|                     | I - II  | III-IV  | I - II   | III-IV  | I - II    | III-IV   | I - II    | III-IV   | I - II     | III-IV   |
| 研究组( <i>n</i> = 64) | 3(4.69) | 1(1.56) | 2(3.13)  | 0(0.00) | 5(7.81)   | 6(9.38)  | 8(12.50)  | 7(10.94) | 8(12.50)   | 5(7.81)  |
| 对照组( <i>n</i> = 63) | 5(7.94) | 4(6.35) | 7(11.11) | 3(4.76) | 10(15.87) | 9(14.29) | 12(19.05) | 9(14.28) | 12(19.05)  | 8(12.70) |
| $\chi^2$            | 0.568   | 1.923   | 3.075    | 3.121   | 1.980     | 0.735    | 1.026     | 0.323    | 1.026      | 0.825    |
| <i>P</i>            | 0.451   | 0.165   | 0.079    | 0.077   | 0.159     | 0.391    | 0.311     | 0.570    | 0.311      | 0.364    |



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.647 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 两组生存情况。

CA242、TK1、CEA属于肿瘤标志物,其在结直肠癌中呈高表达,且与肿瘤转移风险呈正相关<sup>[27-29]</sup>。本研究结果显示,研究组治疗4个周期后血清CA125、CA242、TK1、CEA水平低于对照组,提示卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨协同抗肿瘤作用更显著,可减少肿瘤负荷,因而治疗后肿瘤标志物水平下降程度更为明显。既往研究显示卡瑞利珠单抗治疗后可能发生不良反应,但大部分具有可逆性<sup>[30]</sup>。本研究分析不同治疗方案安全性,结果发现两组毒副反应发生率、生存率比较差异无统计学意义,提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上,加用卡瑞利珠单抗治疗后,生存率并未提高,不良反应并未增加,这可能与本研究纳入样本量较少有关。

#### 4 结论

综上所述,注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌近期临床疗效确切,可能通过与抑制PD-1/PD-L1信号通路活化,减小化疗药物对营。

#### 文章亮点

##### 实验背景

晚期结直肠癌是常见癌症,化疗是一线治疗方案,但会对患者免疫功能造成不良影响。卡瑞利珠单抗是程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂中的一种,其联合化疗的方案是目前新型治疗方案之一。

##### 实验动机

关于联合卡瑞利珠单抗治疗是否能通过调节通路改善晚期结直肠癌患者的治疗效果及身体状态的研究报道较少。本研究结果有助于为卡瑞利珠单抗治疗方案的选择提供数据支持。

##### 实验目标

证实卡瑞利珠单抗可通过调控PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)通路影响机体免疫功能,进而对患者病情及身体状态产生积极影响,以期为卡瑞利珠单抗的临床应用提出理论依据。

##### 实验方法

本研究区以本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象,通过观察并记录治疗前、治疗后患者病灶改善情况、毒副反应、全面评定量表评分,并采用实时荧光定量PCR测定PD-1、PD-L1 mRNA表达水平,采用免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平,采用酶联免疫法检测血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平,采用化学发光免疫法检测糖类抗原125、糖类抗原242、胸苷激酶、癌胚抗原水平,同时门诊或电话随访1年,证实化疗联合卡瑞利珠单抗的应用效果。

##### 实验结果

经卡瑞利珠单抗联合化疗治疗后,患者肿瘤标志物水平得以降低,营养水平得以提升,生理状态得以改善。明确卡瑞利珠单抗联合化疗方案的良好治疗效果。

##### 实验结论

本研究证实了联合卡瑞利珠单抗治疗可提升疾病控制率,阐明了卡瑞利珠单抗可通过影响PD-1/PD-L1通路发挥改善机体免疫及影响状态的作用。

##### 展望前景

未来还需开展大样本量研究,并进行长期乃至终生随访机制明确联合治疗的远期疗效,观察该方案是否能显著延长患者生活期限、改善生活质量。此外,今后可继续

开展动物实验深入探究免疫功能与毒副反应及癌细胞增殖的具体调控机制。

## 5 参考文献

- Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev* 2021; 35: 787-820 [PMID: 34074695 DOI: 10.1101/gad.348226.120]
- Lin JF, Hu PS, Wang YY, Tan YT, Yu K, Liao K, Wu QN, Li T, Meng Q, Lin JZ, Liu ZX, Pu HY, Ju HQ, Xu RH, Qiu MZ. Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 54 [PMID: 35221331 DOI: 10.1038/s41392-022-00889-0]
- Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, Ding R, Yang R, Tan J, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Dong C, Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022; 13: 795972 [PMID: 35371084 DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972]
- Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, Cho H, Kang WK, Komatsu Y, Tsuda M, Yamaguchi K, Hara H, Fumita S, Azuma M, Chen LT, Kang YK. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019; 30: 250-258 [PMID: 30566590 DOI: 10.1093/annonc/mdy540]
- Lin Z, Cai M, Zhang P, Li G, Liu T, Li X, Cai K, Nie X, Wang J, Liu J, Liu H, Zhang W, Gao J, Wu C, Wang L, Fan J, Zhang L, Wang Z, Hou Z, Ma C, Yang K, Wu G, Tao K, Zhang T. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 34725214 DOI: 10.1136/jitc-2021-003554]
- Payandeh Z, Khalili S, Somi MH, Mard-Soltani M, Baghbanzadeh A, Hajiasgharzadeh K, Samadi N, Baradaran B. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 5461-5475 [PMID: 31960962 DOI: 10.1002/jcp.29494]
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局; 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). *中华外科杂志* 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
- Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 321-328 [PMID: 30608547 DOI: 10.1093/jjco/hyy198]
- 冯禄, 张艳辉, 郭凯红. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的近远期疗效及对血清癌胚抗原、糖类抗原19-9表达水平的影响. *癌症进展* 2021; 19: 395-398 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.04.19]
- 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2011; 18: 351-354 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.02]
- Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition* 2021; 83: 111072 [PMID: 33360034 DOI: 10.1016/j.nut.2020.111072]
- Kawasumi K, Kawano Y, Kujirai A, Mano Y, Matsui R, Maeda-Minami A, Yamamoto Y, Negishi K, Shimada S, Yamaguchi M, Nagata M, Aoyama T. Risk Factors Associated With Unplanned Acute Care in Outpatient Chemotherapy With Oral Anticancer Drugs as Monotherapy or Combination Therapy With Injectable Anticancer Drugs. *Anticancer Res* 2021; 41: 5827-5834 [PMID: 34732458 DOI: 10.21873/anticancer.15401]
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-181 [PMID: 12903007 DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6]
- Lin A, Zhang J, Luo P. Crosstalk Between the MSI Status and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2020; 11: 2039 [PMID: 32903444 DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039]
- Sahin IH, Akce M, Alese O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, Wu C. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer* 2019; 121: 809-818 [PMID: 31607751 DOI: 10.1038/s41416-019-0599-y]
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmieg W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsman M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Lohr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozael W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957 [PMID: 30982686 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1]
- Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, Ruddock S, Falk S, Wadsley J, Roy R, Tillett T, Nicoll J, Cummins S, Mano J, Grumett S, Stokes Z, Kamposioras KV, Chatterjee A, Garcia A, Waddell T, Gupta K, Maisey N, Khan M, Dent J, Lord S, Crossley A, Katona E, Marshall H, Grabsch HJ, Velikova G, Ow PL, Handforth C, Howard H, Seymour MT; GO2 Trial Investigators. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 869-877 [PMID: 33983395 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0848]
- Chen X, Wu X, Wu H, Gu Y, Shao Y, Shao Q, Zhu F, Li X, Qian X, Hu J, Zhao F, Mao W, Sun J, Wang J, Han G, Li C, Xia Y, Seesaha PK, Zhu D, Li H, Zhang J, Wang G, Wang X, Li X, Shu Y. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33172881 DOI: 10.1136/jitc-2020-001240]
- Liu J, Wang Y, Tian Z, Lin Y, Li H, Zhu Z, Liu Q, Su S, Zeng Y, Jia W, Yang Y, Xu S, Yao H, Jiang W, Song E. Multicenter phase II trial of Camrelizumab combined with Apatinib and Eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer. *Nat Commun* 2022; 13: 3011 [PMID: 35641481 DOI: 10.1038/s41467-022-30569-0]
- Liu J, Liu Q, Li Y, Li Q, Su F, Yao H, Su S, Wang Q, Jin L, Wang Y, Lau WY, Jiang Z, Song E. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 32448804 DOI: 10.1136/jitc-2020-000696]
- Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, Hassani SM, Hashemy SI.

- PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 312-318 [PMID: 30522017 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.105]
- 22 Liu C, Liu R, Wang B, Lian J, Yao Y, Sun H, Zhang C, Fang L, Guan X, Shi J, Han S, Zhan F, Luo S, Yao Y, Zheng T, Zhang Y. Blocking IL-17A enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33462141 DOI: 10.1136/jitc-2020-001895]
  - 23 Hsieh RC, Krishnan S, Wu RC, Boda AR, Liu A, Winkler M, Hsu WH, Lin SH, Hung MC, Chan LC, Bhanu KR, Srinivasamani A, De Azevedo RA, Chou YC, DePinho RA, Gubin M, Vilar E, Chen CH, Slay R, Jayaprakash P, Hegde SM, Hartley G, Lea ST, Prasad R, Morrow B, Couillault CA, Steiner M, Wang CC, Venkatesulu BP, Taniguchi C, Kim YSB, Chen J, Rudqvist NP, Curran MA. ATR-mediated CD47 and PD-L1 up-regulation restricts radiotherapy-induced immune priming and abscopal responses in colorectal cancer. *Sci Immunol* 2022; 7: eabl9330 [PMID: 35687697 DOI: 10.1126/sciimmunol.abl9330.]
  - 24 Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 396 [PMID: 31139574 DOI: 10.3389/fonc.2019.00396]
  - 25 Xu M, Liu Y, Xue T, Ye Q, Xiang J, Liu L, Yan B. Prognostic Implication of Preoperative Serum Albumin to Carcinoembryonic Antigen Ratio in Colorectal Cancer Patients. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338221078645 [PMID: 35253553 DOI: 10.1177/15330338221078645]
  - 26 Seufferlein T, Ettrich TJ, Menzler S, Messmann H, Kleber G, Zipprich A, Frank-Gleich S, Algül H, Metter K, Odemar F, Heuer T, Hügler U, Behrens R, Berger AW, Scholl C, Schneider KL, Perkhof L, Rohlmann F, Muche R, Stingl JC. Green Tea Extract to Prevent Colorectal Adenomas, Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 884-894 [PMID: 35213393 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001706]
  - 27 Björkman K, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H, Pettersson K, Haglund C, Böckelman C. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol* 2021; 43: 57-70 [PMID: 33935125 DOI: 10.3233/TUB-200069]
  - 28 Luo H, Shen K, Li B, Li R, Wang Z, Xie Z. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020; 20: 742-750 [PMID: 32566000 DOI: 10.3892/ol.2020.11633]
  - 29 Wang A, Shang Y, Ni J, Wang W, Wang C, Li G, Chen SZ. Thymidine Kinase 1 Mediates the Synergistic Antitumor Activity of Ubenimex and Celecoxib via Regulation of Cell Cycle in Colorectal Cancer. *J Pharmacol Exp Ther* 2022; 382: 188-198 [PMID: 35868865 DOI: 10.1124/jpet.122.001118]
  - 30 Ren S, Chen J, Xu X, Jiang T, Cheng Y, Chen G, Pan Y, Fang Y, Wang Q, Huang Y, Yao W, Wang R, Li X, Zhang W, Zhang Y, Hu S, Guo R, Shi J, Wang Z, Cao P, Wang D, Fang J, Luo H, Geng Y, Xing C, Lv D, Zhang Y, Yu J, Cang S, Yang Z, Shi W, Zou J, Zhou C; CameL-sq Study Group. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 544-557 [PMID: 34923163 DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

