

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.004

消化系统肿瘤专题

胃癌患者 PD-L1 蛋白表达与 CD8⁺ 浸润淋巴细胞的相关性及预后预测价值

吕慧清, 申洪昌, 展博, 王潍博



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473483)

作者单位: 250021 济南, 山东第一医科大学(吕慧清); 山东第一医科大学附属省立医院肿瘤中心化疗科(吕慧清、申洪昌、王潍博); 247000 山东菏泽, 山东省立医院菏泽医院肿瘤科(展博)

通信作者: 王潍博, E-mail: 15628967760@163.com

【摘要】目的 分析胃癌组织 PD-L1 蛋白表达与 CD8⁺ 浸润淋巴细胞(TILs)数目的相关性以及对患者预后的预测价值。方法 回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在山东省立医院肿瘤中心化疗科和山东省立医院菏泽医院肿瘤科诊治的胃癌患者 163 例,分析 PD-L1 与 CD8⁺ TILs 的相关性,以及两者与临床特征的关系,随访截止至 2024 年 6 月,记录患者的总生存期(OS),采用生存函数 Cox 回归分析胃癌患者预后死亡的危险因素,采用 Hosmer-Lemeshow 和 ROC 曲线分析模型对胃癌患者预后死亡的预测价值。结果 163 例患者中,PD-L1 阳性表达 67 例,阴性表达 96 例;胃癌患者 CD8⁺ TILs 高密度表达 69 例,低密度表达 94 例;经 Kendall's tau-b 分析,胃癌患者 PD-L1 表达与 CD8⁺ TILs 表达呈负相关($r = -0.211, P = 0.007$)。PD-L1 阳性患者 TNM 分期、分化程度、浸润深度、肿瘤残留和 PD-L1 阴性患者相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CD8⁺ TILs 高密度表达患者 TNM 分期和 CD8⁺ TILs 低密度表达患者 TNM 分期相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。163 例患者到随访结束死亡 23 例,生存 140 例,PD-L1 阳性患者和 PD-L1 阴性患者、CD8⁺ TILs 高密度表达患者和 CD8⁺ TILs 低密度表达患者 Kaplan-Meier 曲线比较,差异均有统计学意义($\chi^2/P = 31.282/ < 0.001, 10.257/ < 0.001$)。经生存函数 Cox 回归分析,肿瘤直径 ≥ 5 cm、分化程度低分化、浸润深度 T3 ~ T4、淋巴结转移、肿瘤残留、PD-L1 蛋白阳性是胃癌患者预后的危险因素[OR(95% CI) = 3.588 (1.468 ~ 8.771), 2.598 (1.056 ~ 6.396), 4.102 (1.738 ~ 9.682), 4.946 (2.242 ~ 10.915), 2.964 (1.121 ~ 7.837), 3.357 (1.153 ~ 9.775), $P < 0.05$], CD8⁺ TILs 高密度是胃癌患者预后的保护因素[OR(95% CI) = 0.315 (0.102 ~ 0.974), $P < 0.05$]。通过危险因素构建胃癌患者预后的预测模型, Hosmer-Lemeshow 检验显示,模型拟合优度较好($\chi^2 = 3.981, P = 0.895$), ROC 曲线分析得出, Cox 回归模型预测胃癌患者预后死亡的 AUC 为 0.945, 准确性为 0.908。结论 PD-L1 阳性表达高与 CD8⁺ TILs 密度低密切相关,均是胃癌患者预后死亡的独立危险因素,通过危险因素构建的 Logistic 回归模型对胃癌患者预后具有较好的预测价值。

【关键词】 胃癌; PD-L1 蛋白表达; CD8⁺ 浸润淋巴细胞数目; 相关性; 预后; 预测价值

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

Correlation between PD-L1 protein expression and number of CD8⁺ infiltrating lymphocytes and predictive value of prognosis in patients Lyu Huiqing*, Shen Hongchang, Zhan Bo, Wang Weibo. * Department of Chemotherapy of Cancer Center, Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Shandong, Jinan 250021, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81473483)

Corresponding author: Wang Weibo, E-mail: 15628967760@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between PD-L1 protein expression and the number of CD8⁺ infiltrating lymphocytes (TILs) in gastric cancer and its predictive value for patient prognosis. Methods 163 gastric cancer patients treated in our hospital from January 2020 to December 2022 were selected to analyze the correlation between PD-L1 and CD8⁺ TILs, as well as the relationship between PD-L1, CD8⁺ TILs expression and clinical characteristics. The patients were followed up until June 2024, and their overall survival (OS) was recorded. Cox regression analysis was used to identify risk factors for prognostic mortality in gastric cancer patients, and Hosmer Lemeshow and ROC curve analysis models were used to assess the predictive value of prognostic mortality in gastric cancer patients. Results 67 cases showed positive expression of PD-L1 and 96 cases showed negative expression; 69 cases of high-density expression and 94 cases of low-density expres-

sion of CD8⁺ TILs in gastric cancer patients; According to Kendall's tau-b analysis, there was a negative correlation between PD-L1 expression and CD8⁺ TILs expression in cancer patients ($r = 0.211$, $P = 0.007$). There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in TNM staging, differentiation degree, infiltration depth, tumor residue between the PD-L1 positive group and the PD-L1 negative group; There was a statistically significant difference in TNM staging between the CD8⁺ TILs high-density group and the CD8⁺ TILs low-density group ($P < 0.05$). All patients were followed up until June 2024, with 23 deaths and 140 survivors. The Kaplan Meier curves of PD-L1 positive and PD-L1 negative groups, CD8⁺ TILs high-density group, and CD8⁺ TILs low-density group were compared and statistically significant (Log Rank (Mantel Cox) $\chi^2 = 31.282$, 10.257, $P < 0.001$, $P = 0.001$). According to survival function Cox regression analysis, tumor diameter ≥ 5 cm, infiltration depth (T3-T4), lymph node metastasis, tumor residue, and PDL1 protein (positive) are risk factors for the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$), while differentiation degree (medium high differentiation) and CD8⁺ TILs (high density) are protective factors for the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$). The Hosmer Lemeshow test was used to construct a predictive model for the prognosis of gastric cancer patients based on risk factors. The results showed a chi square (χ^2) of 3.981 and a P-value of 0.895. ROC curve analysis showed that the AUC of the logistic regression model for predicting the prognosis and mortality of gastric cancer patients was 0.945, the Youden index was 0.782, the sensitivity and specificity were 90.3% and 87.9%, respectively, and the accuracy was 90.8%. **Conclusion** High PD-L1 positive expression and low CD8⁺ TILs density are closely related and are independent risk factors for prognosis and mortality in gastric cancer patients. The logistic regression model constructed through risk factors has good predictive value for the prognosis of gastric cancer patients.

【Key words】 Gastric cancer; PD-L1 protein expression; Number of infiltrating CD8⁺ lymphocytes; Correlation; Prognosis; Predictive value

胃癌作为全球范围内普遍存在的恶性肿瘤,对人类健康与生命构成了重大威胁。因其在早期缺乏特异性预警症状,多数胃癌患者在确诊时已进展至中晚期,导致治疗挑战增加,预后不佳^[1-2]。鉴于此,探寻有效的生物标志物,以助力胃癌的早期诊断、治疗决策及预后评估,显得尤为迫切。近年来,肿瘤免疫学领域取得了显著进展,揭示了免疫细胞在胃癌起始、进展乃至预后中的核心作用。特别是程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 蛋白,作为一种重要的免疫抑制分子,其在肿瘤微环境中的表达水平与胃癌的免疫逃避机制紧密相关^[3-4]。然而,关于 PD-L1 在胃癌组织中的具体表达情况,及其与肿瘤浸润淋巴细胞,尤其是 CD8⁺ T 细胞数量之间的相互关系,以及如何共同影响胃癌患者的预后,目前仍存在诸多未解之处。CD8⁺ 浸润淋巴细胞作为肿瘤微环境的关键成分,其数量及功能状态直接关联到肿瘤的免疫反应及患者的最终预后^[5]。因此,深入分析 PD-L1 蛋白表达及其与 CD8⁺ 浸润淋巴细胞数量之间的相关性,并探究两者对胃癌预后的预测价值,对于优化胃癌的免疫治疗方案及提升预后评估准确性具有至关重要的意义,基于此,本研究对其进行深入分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在山东省立医院肿瘤中心化疗科和山东省立医院菏泽医院肿瘤科诊治的胃癌患者 163 例,其中男 78 例,女 85 例;年龄 < 60 岁 91 例, ≥ 60 岁 71 例;病理类

型:腺癌 127 例,黏液腺癌 16 例,印戒细胞癌 20 例;TNM 分期 I ~ II 期 99 例, III ~ IV 期 64 例。本研究经医院伦理委员会批准同意 (SWYX: NO. 2024-425), 全部患者或家属对研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;均为首次确诊;均开展胃癌根治术治疗;术后病理以及胃镜活检诊断为胃癌;临床资料完整。排除标准:胃癌复发者;免疫系统疾病者;感染性疾病者;严重的慢性疾病者;肝肾功能存在异常者;肠梗阻或肠穿孔者;合并其他恶性肿瘤者;合并低蛋白血症者。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:记录患者临床资料,包含性别、年龄、BMI (< 18.5 、 $18.5 \sim 23.9$ 、 ≥ 24.0)、肿瘤部位 (胃窦、胃体、贲门)、病理类型 (腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌)、肿瘤直径 (< 5 cm、 ≥ 5 cm)、TNM 分期 (I ~ II、III ~ IV)、分化程度 (中高分化、低分化)、浸润深度 (T1 ~ T2、T3 ~ T4)、淋巴结转移、脉管癌栓、肿瘤残留、辅助放化疗、吸烟史、饮酒史等。

1.3.2 胃癌组织 PD-L1 蛋白表达检测:取 163 例胃癌患者手术标本存档的石蜡组织块,制作 4 μ m 厚连续切片,脱蜡后高压修复后加入兔抗人 PD-L1 单克隆抗体 (ZR3, 即用型)。免疫组化采用 GTVision 两步法,操作步骤严格按照产品说明书,以 PBS 代替一抗作为阴性对照,以胎盘绒毛及淋巴结作为 PD-L1 阳性对照^[6],其中抗体及 DAB 显色剂等均购自上海基因公司。由 2 位高年资病理医师阅片 (双盲法),独立评估

结果。阳性判定标准^[7-8]:PD-L1 阳性染色为定位于细胞膜上的棕黄色颗粒,按联合阳性分数(combined positive score,CPS)评分,即 PD-L1 染色细胞(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)计数/所有肿瘤细胞 $\times 100$,以 PD-L1 <1 为阴性表达, ≥ 1 为阳性表达(其中 1~49 为低表达, ≥ 50 为高表达)。

1.3.3 CD8⁺浸润淋巴细胞(TILs)检测:采用免疫组化方法检测所有患者胃癌组织 CD8⁺ TILs 密度。将胃癌组织石蜡标本切成 4 μm 厚的连续切片,经梯度脱蜡、水化及晾干后,滴加 3% 过氧化氢溶液室温放置 10 min。其次,切片经磷酸盐(PBS)溶液冲洗后,置于柠檬酸盐缓冲液中微波加热 20 min 以修复抗原,冷却后 PBS 冲洗并加一抗(兔抗人重组 anti-CD8 抗体,终浓度 1:50),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。然后,切片 PBS 冲洗后加二抗,室温放置 1 h,用二氨基联苯胺(DAB)避光显色,至组织黄染时终止,光学显微镜下观察。最后,在癌巢区随机选 3 个 CD8⁺ 细胞丰富区计算数量,取平均值作为临界值,分为 CD8⁺ TILs 低密度表达($<$ 临界值)和高密度表达($\geq$ 临界值)。

1.3.4 随访:对全部胃癌患者采用门诊复查、电话等方式随访,随访时间 18~54 个月,获取生存数据。观察的主要终点为患者死亡或至随访最后截止日期(2024 年 6 月),确保所有随访数据真实可靠,生存数据均以月为观察单位,记录患者的总生存期(OS)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,采用 χ^2 检验;采用肯德尔等级相关系数(Kendall's tau-b)分析患者胃癌组织 PD-L1、CD8⁺ TILs 表达的相关性;采用生存函数 Cox 回归分析筛选预后的危险因素;绘制 Kaplan-

Meier 曲线进行生存分析,并采用 Log-rank 检验;采用 Hosmer-Lemeshow 评估风险预测模型的拟合优度;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线进行预测价值评估,并计算曲线下面积(area under curve,AUC),以 AUC >0.9 为准确性较高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者 PD-L1、CD8⁺ TILs 表达情况及相关性分析 胃癌患者 PD-L1 阳性表达 67 例(41.10%),阴性表达 96 例(58.90%);CD8⁺ TILs 高密度表达 69 例(42.33%),低密度表达 94 例(57.67%);经 Kendall's tau-b 分析,癌患者 PD-L1 表达与 CD8⁺ TILs 表达呈负相关($r=-0.211$, $P=0.007$)。

2.2 胃癌患者 PD-L1、CD8⁺ TILs 表达与临床病理特征的关系 TNM 分期 III~IV 期、分化程度低分化、浸润深度 T3~T4、肿瘤残留患者 PD-L1 阳性率分别高于 TNM 分期 I~II 期、分化程度中高分化、浸润深度 T1~T2、无肿瘤残留患者,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 <0.01),其余不同临床病理特征患者 PD-L1 阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);TNM 分期 I~II 期患者 CD8⁺ TILs 高密度表达率高于 TNM 分期 III~IV 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不同临床病理特征患者 CD8⁺ TILs 高密度表达率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 生存分析 所有患者随访结束时死亡 31 例,存活 132 例。经 Kaplan-Meier 曲线分析发现,PD-L1 阳性、CD8⁺ TILs 低密度患者生存时间分别低于 PD-L1 阴性、CD8⁺ TILs 高密度患者,差异均有统计学意义($\chi^2/P=31.282/<0.001$ 、 $10.257/<0.001$),见图 1。

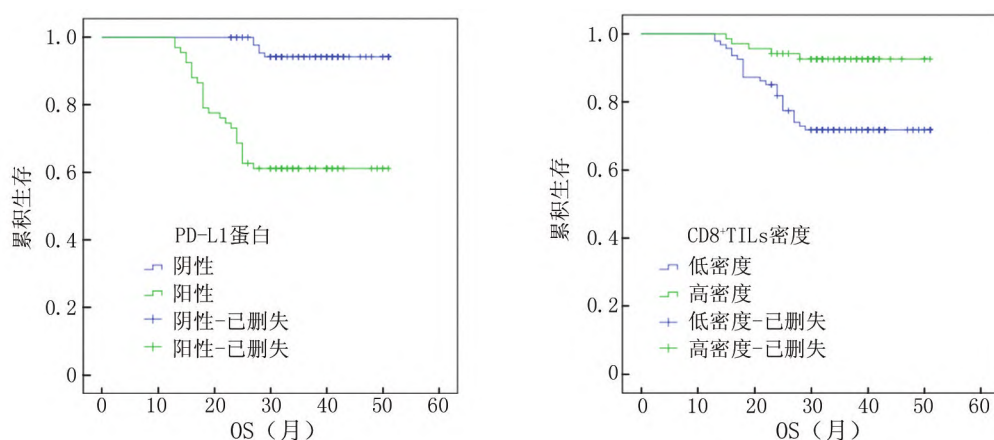


图1 不同PD-L1、CD8⁺ TILs表达胃癌患者的Kaplan-Meier曲线

Fig. 1 Kaplan Meier curves of gastric cancer patients with different PD-L1 and CD8⁺ TILs expressions

表 1 不同临床病理特征胃癌患者 PD-L1、CD8⁺ TILs 表达的比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of PD-L1 and CD8⁺ TILs expression in gastric cancer patients with different clinical pathological features

项 目		PD-L1 阳性 (n = 67)	PD-L1 阴性 (n = 96)	χ^2/P 值	CD8 ⁺ TILs 高密度表达 (n = 69)	CD8 ⁺ TILs 低密度表达 (n = 94)	χ^2/P 值
性别	男	28 (35.90)	50 (64.10)	1.675/0.196	36 (46.15)	42 (53.85)	0.895/0.344
	女	39 (45.88)	46 (54.12)		33 (38.82)	52 (61.18)	
年龄 (岁)	<60	34 (36.96)	58 (63.04)	1.501/0.221	42 (45.65)	50 (54.35)	0.954/0.329
	≥60	33 (46.48)	38 (53.52)		27 (38.03)	44 (61.97)	
BMI (kg/m ²)	<18.5	18 (45.00)	22 (55.00)	1.629/0.443	19 (47.50)	21 (52.50)	0.636/0.728
	18.5 ~ 23.9	25 (45.45)	30 (54.55)		23 (41.82)	32 (58.18)	
	≥24.0	24 (35.29)	44 (64.71)		27 (39.71)	41 (60.29)	
吸烟史		33 (37.93)	54 (62.07)	0.776/0.378	31 (35.63)	56 (64.37)	3.430/0.064
饮酒史		39 (42.39)	53 (57.61)	0.145/0.704	38 (41.30)	54 (58.70)	0.091/0.763
ASA 分级	I ~ II 级	49 (38.28)	79 (61.72)	1.962/0.161	52 (40.63)	76 (59.38)	0.711/0.399
	≥ III 级	18 (51.43)	17 (48.57)		17 (48.57)	18 (51.43)	
肿瘤部位	胃窦	24 (38.71)	38 (61.29)	0.861/0.650	24 (38.71)	38 (61.29)	0.807/0.668
	胃体	28 (40.00)	42 (60.00)		30 (42.86)	40 (57.14)	
	贲门	15 (48.39)	16 (51.61)		15 (48.39)	16 (51.61)	
病理类型	腺癌	51 (40.16)	76 (59.84)	2.284/0.319	57 (44.88)	70 (55.12)	1.737/0.420
	黏液腺癌	5 (31.25)	11 (68.75)		6 (37.50)	10 (62.50)	
	印戒细胞癌	11 (55.00)	9 (45.00)		6 (30.00)	14 (70.00)	
肿瘤直径 (cm)	<5	30 (35.71)	54 (64.29)	2.080/0.149	36 (42.86)	48 (57.14)	0.020/0.889
	≥5	37 (46.84)	42 (53.16)		33 (41.77)	46 (58.23)	
TNM 分期	I ~ II 期	31 (31.31)	68 (68.69)	9.985/0.002	48 (48.48)	51 (51.52)	3.911/0.048
	III ~ IV 期	36 (56.25)	28 (43.75)		21 (32.81)	43 (67.19)	
分化程度	低分化	34 (52.31)	31 (47.69)	5.605/0.018	26 (40.00)	39 (60.00)	0.241/0.624
	中高分化	33 (33.67)	65 (66.33)		43 (43.88)	55 (56.12)	
浸润深度	T1 ~ T2	39 (34.51)	74 (65.49)	6.610/0.010	48 (42.48)	65 (57.52)	0.003/0.955
	T3 ~ T4	28 (56.00)	22 (44.00)		21 (42.00)	29 (58.00)	
淋巴结转移		23 (52.27)	21 (47.73)	3.105/0.078	17 (38.64)	27 (61.36)	0.337/0.562
脉管癌栓		17 (44.74)	21 (55.26)	0.270/0.603	14 (36.84)	24 (63.16)	0.612/0.434
肿瘤残留		10 (71.43)	4 (28.57)	5.818/0.016	3 (21.43)	11 (78.57)	2.741/0.098
辅助放化疗		29 (36.25)	51 (63.75)	1.529/0.216	38 (47.50)	42 (52.50)	1.719/0.190

2.4 胃癌患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析
与生存亚组比较,死亡亚组肿瘤直径≥5 cm、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、分化程度低分化、浸润深度 T3~T4、淋巴结转移、肿瘤残留、PD-L1 蛋白阳性、CD8⁺ 低密度表达比例升高($P<0.05$),见表3。以随访期间患者存活情况为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 的因素为自变量,经生存函数 Cox 回归分析,肿瘤直径≥5 cm、分化程度低分化、浸润深度 T3~T4、淋巴结转移、肿瘤残留、PD-L1 蛋白阳性是胃癌患者预后的危险因素($P<0.05$),CD8⁺ TILs 高密度是胃癌患者预后的保护因素($P<0.05$),见表4。

2.5 胃癌患者预后的风险模型构建 以 Cox 回归结果中的独立影响因素构建列线图模型,见图2。Hosmer-Lemeshow 拟合度检验显示,模型拟合优度较好($\chi^2=3.981,P=0.895$)。ROC 曲线分析显示,胃癌患者预后死亡的训练集风险模型的 AUC 为 0.945,95% CI 为 0.945~0.989,准确性为 0.908(148/163),验证

集风险模型的 AUC 为 0.964,95% CI 为 0.915~1.000,见图3。校准曲线及决策曲线见图4。

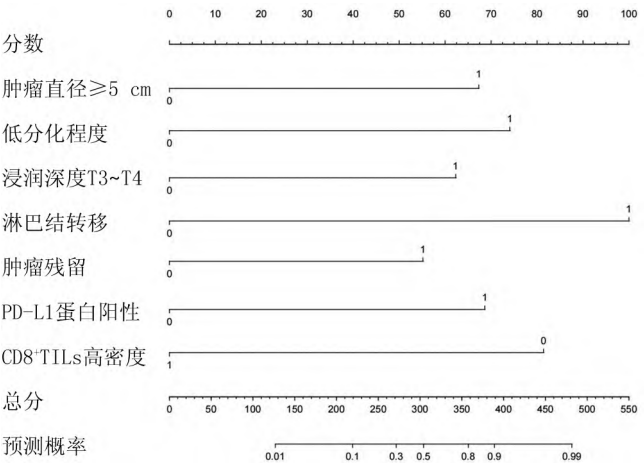


图2 预测胃癌患者预后死亡的列线图模型

Fig. 2 A column chart model for predicting prognostic death in gastric cancer patients

表 3 胃癌患者预后的单因素分析 [例(%)]

Tab. 3 Univariate analysis of prognosis in gastric cancer patients

项目		生存亚组(<i>n</i> = 132)	死亡亚组(<i>n</i> = 31)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	64(82.05)	14(17.95)	0.111	0.739
	女	68(80.00)	17(20.00)		
年龄(岁)	<60	78(84.78)	14(15.22)	1.981	0.159
	≥60	54(76.06)	17(23.94)		
BMI(kg/m ²)	<18.5	31(77.50)	9(22.50)	0.567	0.753
	18.5 ~ 23.9	46(83.64)	9(16.36)		
	≥24.0	55(80.88)	13(19.12)		
吸烟史		71(81.61)	16(18.39)	0.048	0.827
饮酒史		78(84.78)	14(15.22)	1.981	0.159
ASA 分级	I ~ II 级	107(83.59)	21(16.41)	2.641	0.104
	≥ III 级	25(71.43)	10(28.57)		
肿瘤部位	胃窦	51(82.26)	11(17.74)	0.112	0.946
	胃体	56(80.00)	14(20.00)		
	贲门	25(80.65)	6(19.35)		
病理类型	腺癌	104(81.89)	23(18.11)	2.075	0.354
	黏液腺癌	14(87.50)	2(12.50)		
	印戒细胞癌	14(70.00)	6(30.00)		
肿瘤直径(cm)	<5	77(91.67)	7(8.33)	12.848	<0.001
	≥5	55(69.62)	24(30.38)		
TNM 分期	I ~ II 期	92(92.93)	7(7.07)	23.37	<0.001
	III ~ IV 期	40(62.50)	24(37.50)		
分化程度	中高分化	90(138.46)	8(12.31)	18.802	<0.001
	低分化	42(42.86)	23(23.47)		
浸润深度	T1 ~ T2	102(90.27)	11(9.73)	20.616	<0.001
	T3 ~ T4	30(60.00)	20(40.00)		
淋巴结转移		24(54.55)	20(45.45)	27.348	<0.001
脉管癌栓		29(76.32)	9(23.68)	0.7	0.403
肿瘤残留		7(50.00)	7(50.00)	9.545	0.002
辅助放化疗		69(86.25)	11(13.75)	2.831	0.092
PD-L1 蛋白	阳性	41(61.19)	26(38.81)	28.921	<0.001
	阴性	91(94.79)	5(5.21)		
CD8 ⁺ TILs	低密度	68(69.39)	26(26.53)	10.766	0.001
	高密度	64(92.75)	5(7.25)		

表 4 胃癌患者预后的生存函数 Cox 回归分析

Tab. 4 Cox regression analysis of survival function for prognosis of gastric cancer patients

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
肿瘤直径 ≥ 5 cm	1.278	0.456	7.849	0.005	3.588	1.468 ~ 8.771
TNM 分期 III ~ IV 期	0.899	0.502	3.200	0.074	2.456	0.918 ~ 6.576
低分化程度	0.955	0.460	4.316	0.038	2.598	1.056 ~ 6.396
浸润深度 T3 ~ T4	1.411	0.438	10.377	0.001	4.102	1.738 ~ 9.682
淋巴结转移	1.599	0.404	15.674	<0.001	4.946	2.242 ~ 10.915
肿瘤残留	1.086	0.496	4.797	0.029	2.964	1.121 ~ 7.837
PD-L1 蛋白阳性	1.211	0.545	4.930	0.026	3.357	1.153 ~ 9.775
CD8 ⁺ TILs 高密度	-1.155	0.576	4.020	0.045	0.315	0.102 ~ 0.974

3 讨 论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,占胃部恶性肿瘤的 95% 以上,是我国最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康^[9-10]。近年来,肿瘤免疫治疗特别是免疫检查点抑制治疗,为胃癌患者提供了新的治疗

选择。PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中扮演了关键角色。PD-L1 在肿瘤细胞表面表达,通过与 T 细胞上的 PD-1 结合,抑制 T 细胞的活化和增殖,进而抑制机体的抗肿瘤免疫反应^[11-12]。因此,PD-L1 的高表达往往与肿瘤的免疫逃逸和不良预后相关。另一方面,肿瘤浸润

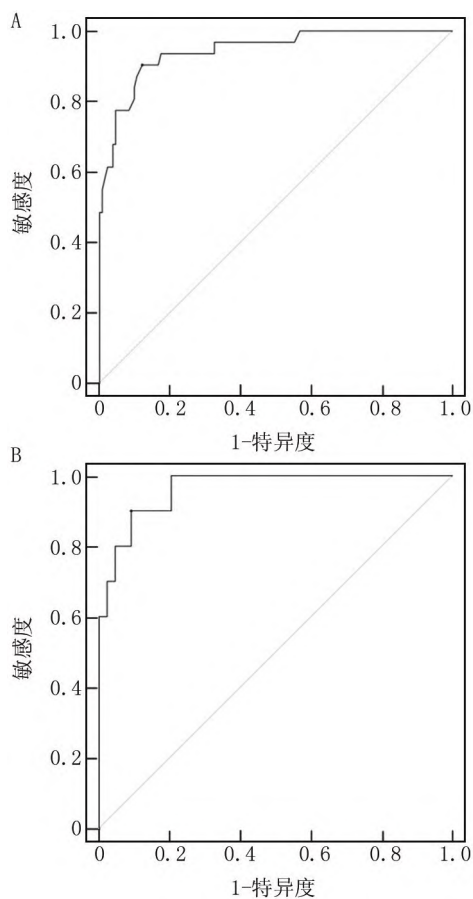


图 3 预测胃癌患者预后死亡的训练集 (A) 和验证集 (B) 列线图模型的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curves of the column chart model for predicting the prognosis and mortality of gastric cancer patients using the training and validation sets

淋巴细胞的数量,尤其是 CD8⁺ 浸润淋巴细胞的数量与活性被广泛认为是评估胃癌患者预后的重要指标。研究显示,拥有高水平浸润淋巴细胞的患者往往展现出更长的生存期及更低的癌症复发率^[13-14]。鉴于此,本研究旨在深入探讨胃癌组织中 PD-L1 蛋白的表达水平与 CD8⁺ 浸润淋巴细胞数量之间的相关性,并进一步分析 2 项指标对胃癌患者预后的预测价值。

本研究结果显示,经 Kendall's tau-b 分析,胃癌患者 PD-L1 表达与 CD8⁺ TILs 表达呈负相关;PD-L1 阳性患者 TNM 分期、分化程度、浸润深度、肿瘤残留和 PD-L1 阴性患者相比,差异均有统计学意义;CD8⁺ TILs 高密度患者 TNM 分期和 CD8⁺ TILs 低密度患者相比,差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$);PD-L1 阳性患者和 PD-L1 阴性患者、CD8⁺ TILs 高密度患者和 CD8⁺ TILs 低密度患者 Kaplan-Meier 曲线比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明患者在肿瘤大小、分期、分

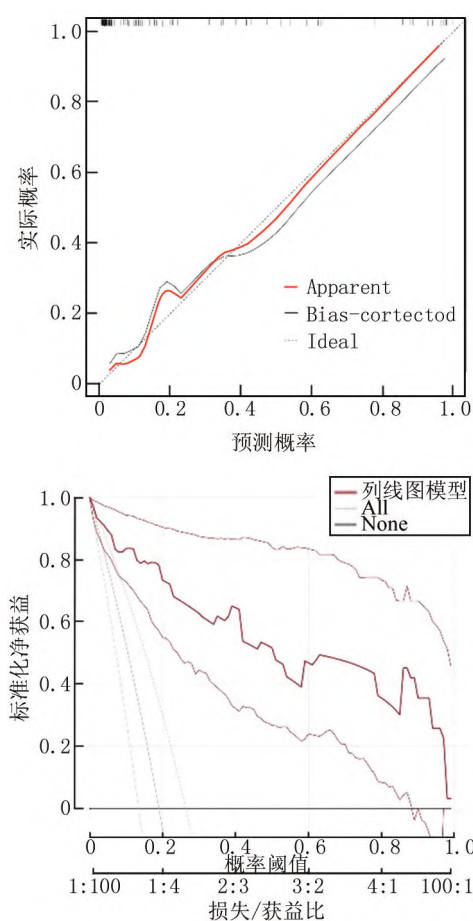


图 4 预测胃癌患者预后死亡的校准曲线和决策曲线

Fig. 4 Calibration and seccion curves for predicting prognostic death in gastric cancer patients

化程度、浸润深度、淋巴结转移以及免疫状态等方面均表现出较差的特征,这些因素共同导致了患者较高的死亡风险。而本研究进一步经生存函数 Cox 回归分析发现,肿瘤直径 ≥ 5 cm、分化程度低分化、浸润深度 T3 ~ T4、淋巴结转移、肿瘤残留、PDL1 蛋白阳性是胃癌患者预后的危险因素,CD8⁺ TILs 高密度是胃癌患者预后的保护因素,与于晶晶等^[15] 研究结果相似。分析原因为:(1) 肿瘤直径的增加往往伴随着肿瘤体积的显著增大,这不仅增加了肿瘤对周围组织的压迫和破坏,还提供了更多的癌细胞以进行无限制的生长和分裂^[16]。此外,大肿瘤更容易出现缺氧和营养不足的微环境,促使癌细胞发生基因突变和恶性转化,进而增强侵袭性和转移性。(2) 随着肿瘤浸润深度的增加,癌细胞逐渐穿透胃壁并进入更深的层次,甚至可能侵犯到邻近的器官和组织。这一过程中,癌细胞通过破坏基底膜和细胞间连接,实现了对周围组织的侵袭和渗透。同时,浸润深度的增加也意味着癌细胞与淋巴管

和血管的距离缩短,从而增加了通过淋巴系统和血液循环发生远处转移的风险^[17-18]。(3)淋巴结转移是胃癌转移的主要途径之一^[19]。当癌细胞通过淋巴管进入淋巴结后,会在其中增殖并形成转移灶。随着淋巴结的逐渐增大和数量的增多,癌细胞会进一步通过淋巴系统向远处扩散^[20]。淋巴结转移不仅增加了治疗的难度和复杂性,还显著降低了患者的预后生存率。(4)肿瘤残留是指手术后在原发部位或周围组织中仍残留有癌细胞的情况。这些残留的癌细胞可能由于手术操作不当、肿瘤分期较晚或患者体质较差等原因而未完全清除^[21-22]。残留的癌细胞会继续增殖并形成新的肿瘤灶,导致病情复发和恶化。(5)PD-L1 是一种免疫检查点蛋白,其阳性表达可能使癌细胞逃避免疫系统的免疫监视和攻击,从而增加肿瘤的恶性程度和预后不良的风险^[23-24]。(6)CD8⁺ T 细胞是机体免疫系统中的一种重要细胞,负责杀伤被感染的细胞和癌细胞。然而,在某些情况下,CD8⁺ T 细胞的高表达可能反映了机体对肿瘤的过度免疫反应,这种反应可能不仅无法有效清除肿瘤,反而导致免疫系统的耗竭和预后不良。此外,本研究通过上述危险因素构建胃癌患者预后死亡的预测模型拟合优度较好。ROC 曲线分析得出,模型预测胃癌患者预后死亡的 AUC 为 0.945,准确性为 0.908。表明基于危险因素构建的 Cox 回归模型对胃癌患者预后死亡具有较高的预测价值,与韩永军等^[25]研究结果基本相符。通过综合多个危险因素构建的预测模型能够更全面、更准确地评估胃癌患者的预后死亡风险。这种模型可以帮助医生更好地了解患者的疾病状况,从而制定更合理的治疗方案和更准确的随访计划。

综上所述,胃癌患者的预后与肿瘤直径、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤残留及 PD-L1 蛋白、CD8⁺ 表达有关,基于危险因素构建的 Cox 回归模型对胃癌患者预后具有较高的预测价值。但是本研究尚存在一些不足之处,如样本量偏少,需纳入更多的数据进行分析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吕慧清:设计研究方案,论文撰写;申洪昌:实施研究过程,数据整理、进行统计学分析;晨报、王博博:提出研究思路、论文修改审核

参考文献

- [1] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149 (1): 467-481. DOI: 10. 1007/s00432-022-04408-0.
- [2] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress

- and future perspectives [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16 (1): 57. DOI:10. 1186/s13045-023-01451-3.
- [3] Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (4): 392-402. DOI:10. 1200/JCO. 21. 01862.
- [4] 张竞舟,胡楠,汤佳琦,等. 胃癌中 TGF- β 、PD-L1 表达与肿瘤免疫表型的关系及其临床意义 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38 (9): 1025-1030. DOI: 10. 13748/j. cnki. issn1007-7693. 2021. 09. 001.
- [5] 韩佳雯,苏婷婷,徐元兵,等. 肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌新辅助化疗预测价值中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50 (19): 1011-1016. DOI:10. 12354/j. issn. 1000-8179. 2023. 20230567.
- [6] 李毓飞,鲍芳,项颖,等. 胃癌组织中 PD-1/PD-L1 的表达与临床病理特征及预后的相关性 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34 (6): 614-618. DOI:10. 13315/j. cnki. ejcep. 2018. 06. 006.
- [7] Wang L, Guo W, Guo Z, et al. PD-L1-expressing tumor-associated macrophages are immunostimulatory and associate with good clinical outcome in human breast cancer [J]. Cell Rep Med, 2024, 5 (2): 101420. DOI:10. 1016/j. xcrm. 2024. 101420.
- [8] 黄婷婷,陈仕高. 胃癌患者组织 PD-L1、A2aR、CD47 表达及临床意义研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (2): 278-283. DOI:10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2021. 02. 023.
- [9] 孙国辉,阿卜杜拉·阿卜迪艾尼,阿尔恒别克·吐尔拜,等. 腹腔热灌注化疗辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (6): 641-645, 652. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 06. 001.
- [10] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33 (10): 1005-1020. DOI:10. 1016/j.annonc. 2022. 07. 004.
- [11] 张迪,戴领,张博亚,等. 卡瑞利珠单抗联合化疗对晚期胃癌患者治疗效果及瘤内微生物群的影响 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (12): 32-36. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 12. 008.
- [12] 乔嘉华,郝子琪,黄也,等. PD-1、PD-L1、肿瘤浸润淋巴细胞在神经母细胞瘤组织中的表达 [J]. 中国临床研究, 2024, 37 (2): 261-265, 270. DOI:10. 13429/j. cnki. ejcr. 2024. 02. 019.
- [13] 张薇,杨丽颖,孙菊杰,等. PD-1 + CD8 和 PD-L1 + CD8 肿瘤浸润性淋巴细胞联合评估对早期 NSCLC 复发的预测价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29 (8): 564-570. DOI:10. 16073/j. cnki. ejcpt. 2022. 08. 06.
- [14] 肖锋,肖静文,邵建国,等. PD-1 在肝细胞癌肿瘤浸润淋巴细胞中的表达及与预后的相关性 [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31 (5): 419-427. DOI:10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2021. 05. 008.
- [15] 于晶晶,张丽柯,余沛沛. 胃癌患者血清 c-Myc 和 PD-L1 水平与临床病理特征及预后的相关性 [J]. 广东医学, 2024, 45 (2): 220-224. DOI:10. 13820/j. cnki. gdx. 20231373.
- [16] 张丽柯,马磊,史芳瑜,等. 胃癌组织细胞程序性死亡配体 1 表达情况和 CD8⁺ 肿瘤浸润 T 淋巴细胞密度及其与患者临床病理特征和预后的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (18): 2262-2267. DOI:10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 02. 080.

(下转 544 页)

- lial-mesenchymal transition of trophoblast cells in preeclampsia[J]. Placenta, 2024, 146: 50-57. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.12.008.
- [6] McCann JJ, Vasilevskaya IA, Poudel NN, et al. USP22 functions as an oncogenic driver in prostate cancer by regulating cell proliferation and DNA repair[J]. Cancer Res, 2020, 80(3):430-443. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [7] Yeh SH, Li CL, Lin YY, et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15(4):921-929. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001.
- [8] Jiang Y, Han Q, Zhao H, et al. The mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 20(8):435-450. DOI: 10.2147/JHC.S307962.
- [9] Wang W, Chen Y, Wu L, et al. HBV genome-enriched single cell sequencing revealed heterogeneity in HBV-driven hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1):134. DOI: 10.1186/s12920-022-01264-2.
- [10] 秦铁城, 杜润爽, 宋雪飞. 下调 RNA 解螺旋酶 DDX5 表达对胶质瘤 SHG44 细胞周期和凋亡的影响及其机制[J]. 安徽医药, 2021, 25(12):2475-2478. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.033.
- [11] 赵鸿远, 成温玉, 李冬松, 等. DDX5 解螺旋酶在病毒感染和天然免疫调节中作用的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2023, 45(5):540-547. DOI:10.3969/j.issn.1008-0589.202208010.
- [12] Zhao H, Xie Z, Tang G, et al. Knockdown of terminal differentiation induced ncRNA (TINCR) suppresses proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the miR-218-5p/DEAD-box helicase 5 (DDX5) axis[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10):6990-7002. DOI: 10.1002/jcp.29595.
- [13] Chapus F, Giraud G, Huchon P, et al. Helicases DDX5 and DDX17 promote heterogeneity in HBV transcription termination in infected human hepatocytes[J]. J Hepatol, 2024, 81(4):609-620. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.016.
- [14] Zhang H, Zhang Y, Zhu X, et al. DEAD Box protein 5 inhibits liver tumorigenesis by stimulating autophagy via interaction with p62/SQSTM1[J]. Hepatology, 2019, 69(3):1046-1063. DOI: 10.1002/hep.30300.
- [15] Mani S, Yan B, Cui Z, et al. Restoration of RNA helicase DDX5 suppresses hepatitis B virus (HBV) biosynthesis and Wnt signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2020, 10(24):10957-10972. DOI: 10.7150/thno.49629.
- [16] Wang Y, Jia Z, Gao J, et al. Clinicopathological and prognostic value of USP22 expression in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis and database validation[J]. Front Surg, 2022, 9(8):9205-9215. DOI: 10.3389/fsurg.2022.920595.
- [17] Liao Y, Liang X, Liang W, et al. High expression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 22 is associated with poor prognosis in hepatitis B virus-associated liver cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6):5159-5168. DOI: 10.3892/ol.2019.10154.
- [18] Li Q, Zhang L, You W, et al. PRDM1/BLIMP1 induces cancer immune evasion by modulating the USP22-SPI1-PD-L1 axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):7677-7688. DOI: 10.1038/s41467-022-35469-x.
- [19] Ling S, Shan Q, Zhan Q, et al. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1alpha/USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation[J]. Gut, 2020, 69(7):1322-1334. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319616.
- [20] Zeng K, Xie W, Wang C, et al. USP22 upregulates ZEB1-mediated VEGFA transcription in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3):194-208. DOI: 10.1038/s41419-023-05699-y.
- [21] Guo J, Zhao J. USP22-JMJD8 axis promotes Lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2024, 1871(1):1196-1107. DOI: 10.1016/j.bbamer.2023.119617.

(收稿日期:2024-11-13)

(上接 538 页)

- [17] 李雪, 莫翠毅, 陈嘉嘉, 等. 早期胃癌肿瘤浸润深度与癌组织 PD-L1、Arg-1 表达的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1):19-23. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2023.01.006.
- [18] 陈卓, 张双双, 郭仁伟. 早期胃癌内镜下分型与浸润深度及淋巴结转移的关系分析[J]. 河北医学, 2024, 30(4):679-682. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2024.04.029.
- [19] 马志坚, 王科深, 任彦先, 等. 淋巴结转移率对胃癌患者的预后价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(11):1352-1356. DOI:10.7507/1007-9424.202003025.
- [20] 李刚刚, 孙继锋, 张成武, 等. 早期胃癌淋巴结转移危险因素及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(10):734-738. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20210317-00169.
- [21] 李泽锋, 郭春光, 杜春霞, 等. 切缘肿瘤细胞残留对局部进展期胃癌复发模式和远期预后的影响[J]. 癌症进展, 2024, 22(8):834-839. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.08.06.
- [22] 武慧铭, 邓敏, 李辉宇. 肿瘤相关巨噬细胞与 PD-1/PD-L1 在胃癌免疫治疗中的现状与前景[J]. 腹部外科, 2024, 37(4):237-242. DOI:10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.002.
- [23] 李丽, 叶宗媛, 王健, 等. 胃癌中 CMT6 和 PD-L1 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(1):68-73. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.01.013.
- [24] 张成伟, 唱宽, 毛志刚, 等. 食管鳞癌根治术患者组织中 CD8⁺/FOXP3⁺ 比值及 PD-L1 表达与预后的相关性[J]. 河北医学, 2020, 26(9):1441-1445. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2020.09.09.
- [25] 韩永军, 牛福勇. 胃癌手术患者血清 PD-L1 检测对预后的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(11):877-880, 890. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.11.009.

(收稿日期:2024-11-28)