

· 论 著 ·

免疫检查点抑制剂治疗晚期恶性肿瘤所致免疫相关不良反应

葛磊, 李红霞, 汪毅, 王宇, 孙峰, 高俊峰, 刘思涵, 许阳
安徽医科大学第三附属医院 合肥市第一人民医院肿瘤科, 安徽 合肥 230032

摘要: **目的** 观察晚期恶性肿瘤患者免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗中免疫相关不良反应(irAEs)的发生情况,以期提高对irAEs的诊治水平。**方法** 回顾性分析2019年1月至2021年5月在安徽医科大学第三附属医院进行ICIs(信迪利单抗)治疗的80例晚期恶性肿瘤患者,观察治疗期间患者发生的irAEs,包括不良反应的种类、分级、发生时间、处理措施、预后等。**结果** 80例患者中,32例患者发生irAEs,总体发生率40.0%,不良反应中位发生时间4.857周,其中14例免疫性输注反应,7例免疫性皮炎,5例免疫性甲状腺功能异常,5例免疫性胃肠道毒性,1例免疫性肺炎;1、2级不良反应发生率为96.9%;31例患者经对症治疗、激素冲击治疗和维持治疗后不良反应完全缓解,1例患者因免疫性肺炎死亡。**结论** irAEs发生率较高,大部分为1、2级不良反应,总体安全性较高,不良反应可耐受。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 信迪利单抗; 免疫相关不良反应; 免疫治疗; 恶性肿瘤, 晚期
中图分类号: R730.51 R979.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)05-0644-05

Immune checkpoint inhibitors in the treatment of immune-related adverse reactions caused by advanced malignant tumors

GE Lei, LI Hong-xia, WANG Yi, WANG Yu, SUN Feng, GAO Jun-feng, LIU Si-han, XU Yang
*Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University,
Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui 230032, China*

Abstract: **Objective** To observe the immune related adverse reactions caused by immune checkpoint inhibitors in 80 patients with advanced malignant tumors. **Methods** Retrospective analysis was performed on 80 patients with advanced malignant tumor who received immune checkpoint inhibitor treatment in the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2019 to May 2021. The immune related adverse reactions during the treatment period were observed, including the type, grade, occurrence time, treatment measures and prognosis of adverse reactions. **Results** Among the 80 patients, 32 patients developed immune treatment-related adverse reactions, with an overall incidence of 40.0% and a median occurrence time of 4.857 weeks, including 14 cases of immunological infusion reaction, 7 cases of immunological dermatitis, 5 cases of immunological thyroid dysfunction, 5 cases of immunological gastrointestinal toxicity and 1 case of immunological pneumonia. The grade 1 or 2 adverse reactions incidence of 96.9%. After symptomatic treatment, hormone shock therapy and maintenance therapy, 31 patients had complete remission of adverse reactions, and 1 patient died of immune pneumonia. **Conclusion** The incidence of immune-related adverse reactions is high, most of which are grade 1 or 2 adverse reactions. The overall safety is high and the adverse reactions can be tolerated.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors; Sintilimab; Immune-related adverse reactions; Immunotherapy; Malignant tumors, advanced

以细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)、
程序性细胞死亡蛋白受体-1(PD-1)及程序性细胞死

亡蛋白配体-1(PD-L1)为通路的免疫检查点抑制剂
(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在恶性肿瘤的治

疗中取得了突破性进展^[1]。与传统的细胞毒性药物不同,ICIs 通过阻断免疫细胞或肿瘤细胞上表达的负性调节因子来增强自身免疫性杀死癌细胞的能力^[2]。ICIs 单独或联合治疗已成为各种恶性肿瘤标准一线或二线治疗方法。对 ICIs 的持久反应使一小部分癌症成为了“慢性疾病”。ICIs 的广泛应用也导致了与免疫治疗相关不良反应的增多,免疫相关不良反应(immune related adverse events, irAEs)不同于传统的化疗药物或靶向药物导致的不良反应,irAEs 不应被忽视,早期识别和正确处理 irAEs 是临床成功应用 ICIs 的关键。本研究通过回顾性分析 80 例接受 ICIs 治疗的恶性肿瘤患者的临床资料,对治疗期间出现的 irAEs 进行临床总结和分析,以期能进一步提高临床医生对于 irAEs 的诊治能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月至 2021 年 5 月安徽医科大学第三附属医院接受 ICIs 治疗的晚期恶性肿瘤患者共 80 例。其中男性 61 例,女性 19 例;年龄 30~88 岁,中位年龄 70 岁;包括肺癌 24 例,食管癌 22 例,胃癌 9 例,结直肠癌 7 例,肝癌 4 例,恶性黑色素瘤 2 例,其他癌种 12 例。纳入标准:均有细胞学或病理学确诊的晚期转移性恶性肿瘤;既往至少接受过一线或多线治疗;至少完成 2 周期及以上免疫治疗;完成为期 3 个月的随访,相关临床资料完整。排除标准:长期使用激素或免疫抑制剂治疗者;器官移植术后者;存在免疫系统慢性基础疾病者;临床资料不完整或治疗中途退出者;患者未完成 2 个周期免疫治疗。所有患者均签署免疫治疗知情同意书和超适应证范围知情同意书。

1.2 治疗方案 信迪利单抗注射液(商品名:达伯舒),规格为每支 100 mg,批号 S20180016,信达生物制药(苏州)有限公司生产,用法用量为静脉注射,每 21 天 1 次,每次 200 mg。药物使用至疾病进展或不可耐受的不良反应。

1.3 数据收集 收集患者的年龄、性别、ECOG 评分、吸烟史、BMI,检测血常规。

1.4 不良反应的观察和评估 按照美国国立卫生研究院国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版评估药物不良反应。包括不良反应的类别、分级、发生时间、预后等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件处理数据。非正态分布计量资料以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-

Whitney U 检验;计数资料以频表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 irAEs 发生情况及基线资料比较 80 例患者中,32 例发生 irAEs(有 irAEs 组),发生率为 40.0%,48 例未发生 irAEs(无 irAEs 组),发生率为 60.0%。两组患者性别、年龄、血常规指标等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。32 例发生 irAEs 中 1、2 级不良反应 31 例(96.9%),3 级不良反应 1 例(3.1%),不良反应中位发生时间为 4.857 周。见表 2。

表 1 两组患者临床基线资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical baseline data between two groups

指标	有 irAEs 组 (n=32)	无 irAEs 组 (n=48)	χ^2/Z 值	P 值
性别(例)				
男	25	36	0.104	0.748
女	7	12		
年龄(例)				
<64 岁	8	16	0.635	0.426
≥64 岁	24	32		
ECOG 评分(例)				
<2 分	17	26	0.008	0.927
≥2 分	15	22		
吸烟史(例)				
有	16	20	0.136	0.439
无	16	28		
BMI(例)				
≥25	19	21	0.117	0.472
<25	13	27		
血常规指标 [$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]				
白细胞计数	5.215 (3.958, 7.060)	4.980 (3.893, 7.025)	0.206	0.837
中性粒细胞绝对值	3.525 (2.553, 4.438)	3.240 (2.570, 5.385)	0.059	0.953
淋巴细胞绝对值	0.950 (0.673, 1.478)	0.955 (0.600, 1.425)	0.678	0.498
单核细胞绝对值	0.445 (0.350, 0.598)	0.420 (0.335, 0.610)	0.123	0.902
血小板计数	181.5 (130.5, 262.7)	179.5 (144.9, 235.5)	0.378	0.705

表 2 使用 ICIs 发生治疗相关毒性反应情况

Tab. 2 Treatment-related toxicity occurred with ICIs

irAEs	中位发生 时间(周)	例数	分级(例)			
			1	2	3	4
输注反应(h)	0.525	14	10	4	0	0
皮肤反应(周)	6.100	7	5	2	0	0
甲状腺功能异常(周)	7.571	5	2	3	0	0
胃肠道毒性(周)	6.286	5	3	2	0	0
免疫相关性肺炎(周)	/	1	0	0	1	0
合计	4.857	32	20	11	1	0

2.2 irAEs 的处理 80 例患者中,10 例出现 1 级输注反应,予以减慢输液速度或暂停输液后,患者症状自行缓解;4 例出现 2 级输注反应,予以应用抗组胺药物后患者症状缓解。5 例出现 1 级皮肤反应,予以局部外用氢化可的松乳膏;2 例出现 2 级皮肤反应,予以暂停治疗,并应用泼尼松 0.5~1 mg/(kg·d) 治疗至症状改善,并在 4~6 周内减量并停药。2 例出现 1 级甲状腺功能减低,予以临床严密观察;3 例出现 2 级甲状腺功能减低,予以左甲状腺素片替代治疗。3 例出现 1 级胃肠道毒性,偶有腹泻,<4 次/d,给予止泻对症处理;2 例出现 2 级胃肠道毒性,予以暂停免疫治疗,使用泼尼松 1 mg/(kg·d) 治疗 48 h 后,患者症状改善。1 例出现 3 级免疫相关性肺炎,应用甲

泼尼龙 2 mg/(kg·d)、联合抗感染,气管插管、机械通气,及丙种免疫球蛋白 10 g/d 治疗,1 个月后患者死亡。

2.3 典型不良反应病例 患者,男性,76 岁。2020 年 4 月诊断晚期转移性肺腺癌,表皮生长因子受体(EGFR)基因检测为第 20 外显子插入突变(exon 20 insertion mutation, ex20ins mutation),先后经培美曲塞联合顺铂、安罗替尼多线治疗失败后,经与患者及家属充分沟通,2021 年 3 月 3 日行信迪利单抗治疗 2 疗程,6 周后患者出现皮肤瘙痒伴苔藓样改变,累及区域占 16% 全身表面积。综合分析考虑为免疫相关性皮炎,按 irAEs 分级为 2 级,予强的松 0.5~1.0 mg/kg 对症处理后好转,总疗程 4 周。见图 1。



注:A 为治疗前;B 为强的松治疗 4 周后。

图 1 免疫相关性皮炎治疗前后临床表现图

Fig. 1 Clinical manifestations of immune-associated dermatitis before and after treatment

3 讨论

在肿瘤微环境中,ICIs 通过阻断 T 细胞负性调控信号解除免疫抑制,选择性地恢复肿瘤诱导的免疫缺陷,也破坏了机体免疫稳态,降低了 T 细胞耐受性,这种免疫系统平衡的改变会对机体多个器官产生不良影响,导致类似自身免疫样的炎症反应,即 irAEs。irAEs 多发生在皮肤、内分泌系统、胃肠、肝脏、肺等器官,偶可累及心脏、神经系统,少有致死性事件发生^[3-4]。目前来自中国人群的 irAEs 安全性数据较少。本研究通过回顾性分析 80 例晚期恶性肿瘤应用 ICIs 治疗后发生的不良反应,以期临床尽早识别及正确干预 irAEs 提供重要参考。

研究发现,不同类型 ICIs 的不良反应发生率各有差异,但总体发生率为 54%~76%^[1]。irAEs 发生时间也不尽相同,大多数在 1~6 个月内出现。而对于不同部位 irAEs 的出现似乎也有规律可循,皮肤毒性通常用药后 2~3 周开始出现,胃肠道毒性通常用药后 5 周左右出现,肝脏和内分泌毒性通常用药后 6~7 周出现^[5]。irAEs 大多为低级别的,可治疗且可

逆转,总体毒性要低于标准化疗,但是,少数不良反应可能很严重,往往导致机体永久性损伤。irAEs 通常具有延迟发生和持续时间长的特点,从而导致患者治疗依从性下降,给药剂量降低,治疗延迟或治疗中断,影响疗效^[6]。本研究发现,irAEs 发生率为 40.0%,略低于既往文献报道,可能与入组病例数较少,临床观察时间较短有关。在 32 例 irAEs 患者中,1、2 级不良反应发生率为 96.9%,而 3 级以上不良反应发生率为 3.1%。不良反应中位发生时间为 4.857 周,与大多数文献报道一致。提示大多数患者对于 ICIs 治疗耐受性良好。

研究发现,irAEs 中 34%~45% 是皮肤毒性,如皮疹、瘙痒和白癜风,重症者如中毒性表皮坏死松解症和伴有系统症状的药疹^[7]。12% 为胃肠道毒性,如腹泻、结肠炎等。5%~10% 是内分泌系统毒性,常见甲状腺功能异常和垂体炎。3%~5% 是肺毒性,如肺炎和胸膜炎^[8]。此外,irAEs 还可累及血液和神经系统。本研究 7 例发生皮肤毒性的患者,其中 5 例表现为斑丘疹、瘙痒,毒性分级为 1 级;2 例分别表现为苔藓样皮炎及大疱性皮炎,毒性分级为 2 级,在予以停

用 ICI 治疗,加用强的松 0.5~1 mg/kg 治疗后,症状好转。免疫治疗相关的皮肤毒性发生率相对较高,但大部分为症状较轻,无需特殊处理。免疫相关皮肤毒性的机制尚不清楚,可能是由于 PD-1/PD-L1 通路的阻断,非特异性 T 细胞激活并靶向攻击携带抗原的角质形成细胞和其他皮肤细胞。5 例内分泌系统不良反应均表现为甲状腺功能减低,临床上需要与中枢性甲状腺功能减退相鉴别。患者均没有因出现免疫相关性甲状腺炎而停止 ICI 治疗。免疫相关甲状腺功能障碍可能的机制是由细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞和表达 PD-1/PD-L1 的甲状腺组织所介导的伴有甲状腺破坏的无症状炎症性甲状腺炎^[9-10]。消化道也是 irAEs 最常见的受累部位之一,研究发现不同作用靶点的消化道 irAEs 发生率不同,而 CTLA-4 抑制剂消化道不良反应发生率明显高于 PD-1/PD-L1 抑制剂^[11]。而当 ICI 联合化疗时,当患者出现胃肠道症状时,临床医师容易忽视 ICI 导致的胃肠道毒性。免疫相关胃肠道毒性主要临床表现为食欲下降、恶心呕吐、腹痛、腹胀、便秘和腹泻等,其中腹泻是最常见的不良反应,多种因素与免疫相关胃肠道毒性的发生有关,如 ICI 剂量、自身免疫性疾病、放化疗、非甾体类抗炎药的使用等。而反复发生的腹泻与结肠炎似乎与疗效相关^[12]。本研究观察到的 1 例 3 级免疫治疗相关性肺炎,影像学上表现为双肺非特异性间质性肺炎,继而出现急性呼吸窘迫综合征,在使用激素冲击、丙种免疫球蛋白及抗感染治疗后,效果不佳,患者死亡。免疫治疗相关性肺炎缺乏特异性的临床症状,影像学表现多种多样,也缺乏血清学标志物,诊断困难,治疗棘手,因此临床医师需要早期识别、正确处理免疫治疗相关性肺炎,而规律、足量的激素治疗可控制大部分患者^[13]。本研究也发现在部分患者中出现双系统 irAEs 的发生,共有 3 例(3.7%)患者同时出现累及 2 个系统的不良反应。有研究发现,5% 的肺癌患者接受 PD-1/PD-L1 治疗后可出现多系统 irAEs,而出现皮炎、结肠炎或甲状腺功能减退的患者最有可能出现多系统不良反应。这对肿瘤免疫治疗时代的跨学科管理具有重要意义^[14]。

一些生物标志物,如 PD-L1 的表达、肿瘤突变负荷和微卫星高不稳定性/错配修复缺陷已被证明是 ICI 抗肿瘤疗效的预测因子,但是临床上仍需要有效的生物标志物来预测毒性^[15]。目前,irAEs 预测生物标志物仍处于探索阶段。研究发现,在使用伊匹单抗治疗去势抵抗性前列腺癌患者中,CD4⁺和 CD8⁺T 细胞在发生 ICI 患者中多样化更加明显^[16]。基线循环

白细胞介素-17 水平的增高与伊匹单抗导致的 3 级腹泻/结肠炎有关^[17]。通过基于液体活检的多样化检测和结合新的免疫毒性相关生物标志物是目前研究的重点^[18]。随着肿瘤患者不同阶段免疫微环境和肿瘤状态的变化,大多数生物标志物需要动态监测,以便更加全面、准确地预测可能出现的风险和发展方向。

综上所述,ICI 显著改变了恶性肿瘤的预后,更多适应证被美国、欧洲和国内的监管机构批准。受益患者的数量呈指数级增加,既改善了患者预后,但也导致了新的毒性模式的出现。虽然 irAEs 通常较容易控制,却难以避免出现严重甚至致死性 irAEs,不仅影响治疗的连续性,也危及患者生命。应寻求高效和精确的诊断和治疗方法来减少 irAEs 的发生。

参考文献

- [1] Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363: k4226.
- [2] 黄紫莹, 李莉娟, 郭红艳, 等. 免疫检查点抑制剂在骨髓增生异常综合征中的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1570-1573.
Huang ZY, Li LJ, Guo HY, et al. Research progress of immune checkpoint inhibitors in myelodysplastic syndrome [J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(11): 1570-1573.
- [3] 梁金, 李荣山, 周晓霜. 免疫检查点抑制剂的肾损害 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(10): 1420-1422, 1426.
Liang J, Li RS, Zhou XS. Kidney damage from immune checkpoint inhibitors [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(10): 1420-1422, 1426.
- [4] 赵琪, 邱晓华, 陈露露, 等. 恶性肿瘤经免疫检查点抑制剂治疗后并发免疫相关性肺炎临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(7): 683-685.
Zhao Q, Qiu XH, Chen LL, et al. Immunotherapy-induced pneumonitis after immune-check-point inhibitors therapy in patients with malignant tumors [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2020, 34(7): 683-685.
- [5] Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2691-2697.
- [6] de Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312-318.
- [7] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl4): iv119-iv142.
- [8] Su Q, Zhu EC, Wu JB, et al. Risk of pneumonitis and pneumonia as-

- sociated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors; a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 108.
- [9] Illouz F, Drui D, Caron P, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy [J]. *Ann D'endocrinologie*, 2018, 79(5): 555-561.
- [10] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2770-2780.
- [11] Khoja L, Day D, Chen TWW, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385.
- [12] Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach [J]. *Oncologist*, 2013, 18(6): 733-743.
- [13] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities [J]. *Chest*, 2018, 154(6): 1416-1423.
- [14] Shankar B, Zhang JJ, Barasa D, et al. Multisystem immune-related adverse events from anti-PD-1/PD-L1 in patients with lung cancer: Incidence, clinical patterns, management, and outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8_suppl): 84.
- [15] 易善永, 赵玲, 易强, 等. 肿瘤突变负荷在非小细胞肺癌免疫靶向治疗疗效预测中的应用 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 566-569.
- Yi SY, Zhao L, Yi Q, et al. Application of tumor mutation load in predicting the efficacy of immunotargeted therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Res*, 2019, 32(4): 566-569.
- [16] Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1322-1330.
- [17] Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(1): 39.
- [18] 李彦泽, 王磊, 陈志远, 等. 晚期膀胱癌 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(4): 40-43, 51.
- Li YZ, Wang L, Chen ZY, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced bladder cancer [J]. *China Med Her*, 2020, 17(4): 40-43, 51.
- 收稿日期: 2021-09-25 修回日期: 2021-11-30 编辑: 石嘉莹

(上接第 643 页)

- [14] 刘宗航, 史丽芸, 郑立锋, 等. PD-1/PD-L1 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(10): 1364-1367.
- Liu ZH, Shi LY, Zheng LF, et al. Expressions and clinical significance of PD-1/PD-L1 in colorectal carcinoma tissues [J]. *Chin J Clin Res*, 2019(10): 1364-1367.
- [15] Saleh R, Taha RZ, Toor SM, et al. Expression of immune checkpoints and T cell exhaustion markers in early and advanced stages of colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(10): 1989-1999.
- [16] 孙习英, 褚明亮, 张赟, 等. 细胞因子 PARP6, Survivin 和 Ki-67 在肠癌和正常肠组织中的表达 [J]. *贵州医药*, 2019, 43(8): 1193-1196.
- Sun XY, Chu ML, Zhang Y, et al. Expression of PARP6, Survivin and Ki-67 in intestinal cancer and normal intestinal tissues [J]. *Guizhou Med J*, 2019, 43(8): 1193-1196.
- [17] Shen Z, Gu L, Mao D, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 4.
- [18] 周欣, 李晖, 徐彩虹, 等. 结直肠癌组织中 Ki-67 和 pAKT 的表达及其临床意义 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(2): 122-127.
- Zhou X, Li H, Xu CH, et al. Expressions of pAKT and Ki-67 in colorectal carcinoma tissue and their significance [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2019, 27(2): 122-127.
- [19] Wang S, Yuan B, Wang Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(1): 117-130.
- [20] Yu J, Li S, Xu Z, et al. CDX2 inhibits epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer by modulation of Snail expression and beta-catenin stabilisation via transactivation of PTEN expression [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 270-280.
- [21] Wei F, Zhang T, Deng SC, et al. PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGA1-dependent signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 1-13.
- [22] 高雪原, 齐广莹, 苏如葵, 等. USP7 和 Ki-67 在大肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *华夏医学*, 2020, 33(2): 11-13.
- Gao XY, Qi GY, Su RK, et al. Expressions and clinical significances of USP7 and Ki-67 in colorectal carcinoma [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 33(2): 11-13.
- 收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2021-12-23 编辑: 王宇