

中图分类号: R965; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)09-0040-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.009



# PD-1 / PD-L1 抑制剂联合化学治疗方案治疗 pMMR / MSS 型胃癌患者预后差异的蛋白质组学研究\*

金蕊<sup>1,2</sup>, 郭甲民<sup>1</sup>, 丁彩霞<sup>1</sup>, 王晓敏<sup>1</sup>, 赵培西<sup>1Δ</sup>

(1. 陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

**摘要:**目的 探索驱动程序性死亡受体-1(PD-1)耐药的关键分子机制,寻找错配修复正常(pMMR)/微卫星稳定(MSS)型胃癌的疗效预测标志物。方法 选取医院2021年1月1日至2024年12月31日收治的经病理确诊且行根治术的pMMR/MSS型胃癌患者10例,根据患者预后的不同分为临床获益[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)]组和疾病进展组(PD组),各5例。收集患者术后标本,采用定量蛋白质组学技术[串联质谱标签(TMT)+滤膜辅助样品制备技术(FASP)],结合生物信息学方法分析其中关键的蛋白和分子机制,探讨候选分子的功能机制,筛选潜在靶点。结果 两组共鉴定出336个差异表达蛋白,其中168个上调、168个下调,腺嘌呤核苷酸转运蛋白2(ANT2)显著上调,并伴随谷胱甘肽过氧化物酶3(GPX3)和超氧化物歧化酶3(SOD3)显著下调。基因本体论(GO)分析结果显示,线粒体功能障碍和氧化还原失衡可能是PD-1耐药的重要机制。京都基因和基因组数据库(KEGG)通路富集分析结果显示,主要涉及铁死亡、脂肪酸代谢、氨基酸代谢、细胞衰老、白细胞介素17信号、过氧化物酶体等通路,其中铁死亡通路较显著,这与GO分析中氧化应激相关通路的富集结果相互印证。结论 ANT2上调与氧化应激通路异常可能共同促成PD-1耐药,可为pMMR型胃癌联合治疗策略的制订提供新靶点。

**关键词:**错配修复正常/微卫星稳定型胃癌;程序性死亡受体-1耐药;腺嘌呤核苷酸转运蛋白2;线粒体功能障碍

## Proteomic Study on the Prognostic Differences in pMMR / MSS Gastric Cancer Patients Treated with PD-1 / PD-L1 Inhibitors Combined with Chemotherapy

JIN Rui<sup>1,2</sup>, GUO Jiamin<sup>1</sup>, DING Caixia<sup>1</sup>, WANG Xiaomin<sup>1</sup>, ZHAO Peixi<sup>1Δ</sup>

(1. Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

**Abstract: Objective** To explore the key molecular mechanisms of driving-programmed death-1 (PD-1) resistance, and to identify predictive biomarkers of therapeutic efficacy in patients with gastric cancer with proficient mismatch repair (pMMR) / microsatellite stable (MSS) type. **Methods** Ten patients with pMMR/MSS gastric cancer who were pathologically confirmed and underwent radical surgery from January 1, 2021 to December 31, 2024 were selected. Based on their prognostic outcomes, the patients were divided into the clinical benefit [complete response (CR) + partial response (PR) + stable disease (SD)] group and the progression disease (PD) group, with five cases in each group. The patients' postoperative specimens were collected, the key proteins and molecular mechanisms were analyzed by the quantitative proteomics techniques [tandem mass tag (TMT) + filter-aided sample preparation (FASP)] combined with bioinformatics method, the functional mechanisms of candidate molecules were investigated, and the potential therapeutic targets were screened. **Results** A total of 336 differentially expressed proteins were identified, including 168 up-regulated and 168 down-regulated proteins. The adenine nucleotide translocator 2 (ANT2) significantly up-regulated, and the glutathione peroxidase 3 (GPX3) and superoxide dismutase 3 (SOD3) significantly downregulated. Gene Ontology (GO) analysis showed that the important mechanisms of inducing PD-1 resistance might be mitochondrial dysfunction and redox imbalance. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis enriched ferroptosis, fatty acid metabolism, amino acid metabolism, cellular senescence, interleukin-17 signaling, and peroxisome pathways, etc. Among these, the ferroptosis pathway was particularly prominent, which was consistent with the enrichment results of oxidative stress-related pathways in the GO analysis. **Conclusion** The upregulation of ANT2 and the abnormalities of oxidative stress pathways may collectively induce PD-1 resistance, which provide novel targets for establishing combination therapy strategies for the treatment of pMMR gastric cancer.

**Key words:** pMMR / MSS gastric cancer; PD-1 resistance; adenine nucleotide translocator 2; mitochondrial dysfunction

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,2022年全球新发病例约96.8万例,其中东亚地区占比超50%<sup>[1]</sup>。近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)在肿瘤治疗领域取得了突破性进展,特别是在错配修复缺陷(dMMR)/微卫星高

\*基金项目:陕西省西安市科技计划项目[23YXYJ0136, 24LLRHZDZX0023]。

第一作者:金蕊,女,回族,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学与个体化用药,(电子信箱)king12\_6@qq.com。

Δ通信作者:赵培西,男,博士研究生,主任药师,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)593208018@qq.com。

度不稳定(MSI-H)型胃癌的治疗中表现出显著疗效。多项临床研究证实,相较于传统化学治疗(简称化疗)方案,dMMR/MSI-H型患者接受程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂治疗后,在客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DOR)、总生存期(OS)等关键疗效指标上均展现出了显著优势<sup>[2-4]</sup>。但dMMR/MSI-H型患者仅占胃癌患者的5%~10%,绝大多数错配修复正常(pMMR)/微卫星稳定(MSS)型患者对免疫治疗的反应不佳,临床获益有限。现有研究显示,pMMR/MSS型胃癌患者接受PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗的ORR通常低于15%,且无进展生存期(PFS)和OS的改善均不显著<sup>[5]</sup>。尽管免疫治疗联合化疗方案可使pMMR型患者生存获益,但目前仍缺乏可靠的疗效预测标志物来指导临床实践<sup>[6-7]</sup>。探索pMMR/MSS型胃癌患者免疫治疗耐药的分子机制,开发有效的疗效预测标志物,对扩大免疫治疗获益人群和实现胃癌精准治疗具有重要意义。本研究中通过收集pMMR/MSS型胃癌患者的术后组织标本,采用定量蛋白质组学技术,通过生物信息学方法分析其中关键的蛋白和分子机制,进一步探讨候选分子的功能机制,筛选可用于临床转化的潜在生物标志物,为该人群制订精准的免疫治疗策略提供新的理论支持。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:通过组织病理学、免疫组化或二代测序证实为pMMR/MSS型胃癌患者<sup>[8]</sup>,并在本院接受根治术治疗;根据实体瘤反应评价标准(RECIST)1.1,至少有 $\geq 1$ 个可评估的靶病灶;年龄18~85岁;美国东部肿瘤协作组体力状况评估量表(ECOG)评分为0~1分;预计生存期 $\geq 3$ 个月。本研究方案通过我院医学伦理委员会审批[批件号:医伦审(2023科)第4号]。

排除标准:年龄 $< 18$ 岁或 $> 85$ 岁,无法耐受免疫联合靶向治疗;合并急性肾功能不全、心力衰竭、呼吸衰竭;合并大咯血、休克、其他系统原发肿瘤等疾病;妊娠期;首次和/或随访后联合治疗于外院完成,无法获取治疗前后的实验室及影像学检查数据;存在活动性乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染,活动性、慢性或复发性自身免疫性疾病史;存在严重的急、慢性感染且感染未明显控制;对联合用药方案中的药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2021年1月1日至2024年12月31日收治的经病理确诊且行根治术的pMMR/MSS型胃癌患者10例。所有患者均接受PD-1抑制剂[信迪利单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20180016,规格为每瓶100 mg:10 mL)或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,规格为每瓶200 mg)]联合化疗方案治疗。根据RECIST 1.1评估治疗反应,根据患者预后的不同分为临床获益[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)]组和疾病进展组,各5例。两组患者一般资料比较,除体质指数(BMI)外,其余各项差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 5$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 5$ )

项目	临床获益组	疾病进展组	P值
年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	54.0 $\pm$ 7.6	56.8 $\pm$ 13.1	0.647
体质指数( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	19.1 $\pm$ 0.8	17.5 $\pm$ 0.5	0.003
性别(男/女,例)	4/1	3/2	0.465
肿瘤分期为IV期[例(%)]	4(80.00)	4(80.00)	$> 0.990$
错配修复正常(pMMR)病例[例(%)]	5(100.00)	5(100.00)	1.000

### 1.2 仪器与试剂

仪器:Proxeon Biosystems Easy nLC型纳升液相色谱系统,Q Exactive HF-X型高分辨质谱仪,Multiskan FC型酶标仪,均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;AKTA Purifier 100型层析系统,Eppendorf 5430R型离心机,Eppendorf Concentrator plus/Vacufuge型真空离心浓缩仪,EP601型电泳系统,均购自美国通用电气医疗集团;MP Fastprep-24型自动样品均质仪(美国MP Biomedicals公司);JY92-II型超声波细胞破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司,设定功率为100%,超声时间为30 s,间歇时间为30 s,工作时间为40 min);GNP-9080型电热恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司);QT-1型涡旋振荡器(上海琪特分析仪器有限公司);AL104型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg)。

试剂:BCA蛋白质定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号为P0012);牛血清白蛋白(BSA,生工生物工程<上海>股份有限公司,批号为A0332-25G);十二烷基硫酸钠(SDS,美国Bio-Rad公司,批号为161-0302);磷酸二氢钾(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,国药集团化学试剂有限公司,批号为10017618);胰蛋白酶(美国Promega公司,批号为317107);乙腈(Acetonitrile,德国Merck公司,批号为ACN I592230123);串联质谱标签(TMT)标记试剂(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

### 1.3 方法

采用定量蛋白质组学技术结合生物信息学方法分析两组患者关键的蛋白和分子机制,探讨候选分子的功能机制,筛选潜在靶点。首先通过滤膜辅助样品制备技术(FASP)进行蛋白质提取和胰蛋白酶消化,采用TMT

对肽段进行标记,并采用强阳离子交换色谱(SCX)进行分级。采用高分辨质谱仪耦合纳升液相色谱系统进行质谱分析,采用top10数据依赖性采集模式进行检测。通过Mascot引擎完成蛋白质鉴定和定量,设置肽段错误发现率(FDR)  $\leq 1\%$ 。后续的生物信息学分析采用Cluster 3.0软件进行层次聚类分析,采用Cello软件(<http://cello.life.nctu.edu.tw/>)预测蛋白质亚细胞定位,采用InterProScan version 5.25-64.0进行结构域注释,将差异表达蛋白导入DAVID数据库(<https://david-bioinformatics.nih.gov/>),采用Blast2GO软件(<https://www.blast2go.com/>)进行基因本体论(GO)分析,采用京都基因和基因组数据库(KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/>)进行KEGG通路富集分析。采用R语言进行Fisher精确检验和统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

由表1可见,在人口统计学指标上,临床获益组患者的平均年龄小于疾病进展组患者;两组患者的性别构成无统计学差异( $P > 0.05$ );值得注意的是,临床获益组患者的营养状态更优,其BMI显著高于疾病进展组( $P = 0.003$ );在疾病特征方面,两组患者均以胃癌晚期为主,肿瘤分期为IV期的占比均为80.00%,且所有患者均为pMMR型。

### 2.2 差异表达蛋白鉴定分析

本研究中鉴定到的5675个蛋白质中含有定量信息的有5664个。后续采用差异倍数(FC)的1.2倍变化阈值作为显著性上调或下调的判定标准, $FC > 1.2$ 倍视为显著上调, $FC < 0.83$ 倍视为显著下调,行 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计意义,并对所有统计学检验的 $P$ 值进行错误发现率(FDR)矫正。在蛋白质的显著性差异分析中,共有336个差异表达蛋白( $|FC| > 1.2, P < 0.05$ ),其中显著上调的有168个,显著下调的有168个。详见图1。图中,差异表达蛋白在横坐标上的分布趋势反映

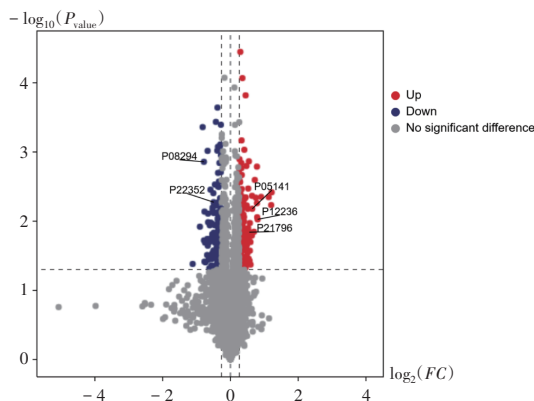


图1 差异表达蛋白火山图

Fig. 1 Volcano plot of differentially expressed proteins

其表达量变化的幅度,纵坐标则反映差异的显著程度。

### 2.3 差异表达蛋白GO分析

GO分析结果显示,差异表达蛋白在细胞组分(CC)主要富集在线粒体、内质网腔面膜整合组分和细胞质上,分子功能(MF)主要涉及TLR4结合、阴离子通道等靶点功能,生物学过程(BP)则在中性粒细胞聚集和凋亡通路最显著。将分析结果按富集倍数由高到低、自上而下制成GO分析气泡图, $P$ 值均小于0.5。详见图2。

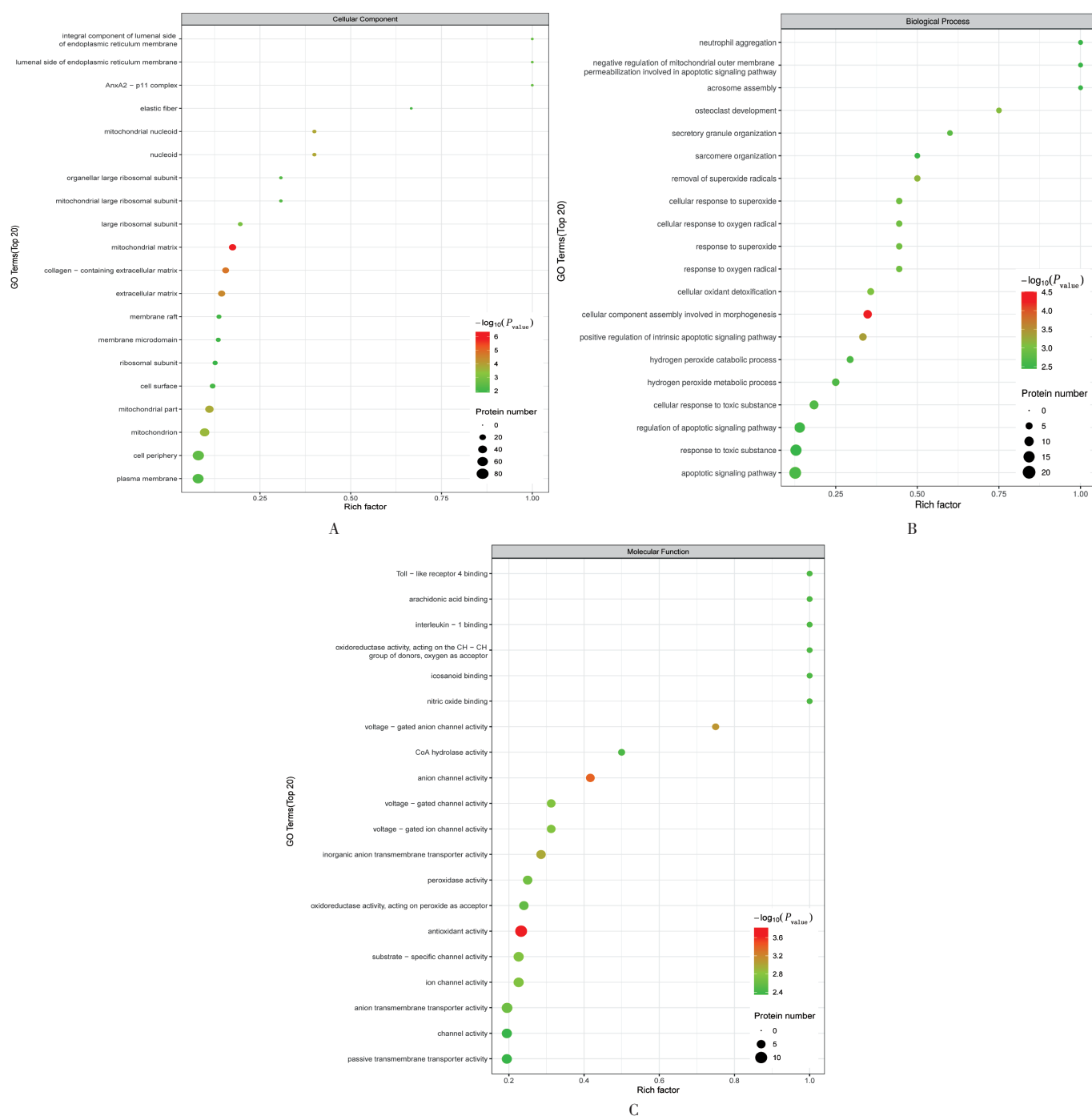
### 2.4 差异表达蛋白KEGG通路富集分析

经KEGG通路富集分析发现,差异表达蛋白显著富集的通路分别为不饱和脂肪酸的生物合成(Biosynthesis of unsaturated fatty acids),叶酸介导的一碳池(One carbon pool by folate),甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢(Glycine, serine and threonine metabolism),脂肪酸延伸代谢(Fatty acid elongation),抗原加工与提呈(Antigen processing and presentation),铁死亡(Ferroptosis),白细胞介素17(IL-17)信号通路(IL-17 signaling pathway)。详见图3。

## 3 讨论

随着肿瘤治疗进入免疫治疗时代,ICI显著改善了dMMR/MSI-H型胃癌患者的生存预后<sup>[6]</sup>。与dMMR/MSI-H型肿瘤不同,pMMR/MSS型肿瘤通常被认为是“免疫原性冷”肿瘤,即包括但不限于效应T细胞浸润缺失、肿瘤新抗原负荷低下及免疫抑制微环境。用单一的PD-1/PD-L1抗体作为一线或后线治疗的临床试验结果普遍显示,ORR低<sup>[9]</sup>。在CheckMate 649,KEYNOTE-859等的III期临床试验中,pMMR/MSS型晚期胃癌患者的中位生存期延长至13~15个月( $HR = 0.83 \sim 0.84$ )<sup>[7-10]</sup>,由此确立了其一线治疗的标准地位,但其获益程度仍受限于肿瘤异质性,找到可靠的疗效预测标志物是pMMR/MSS型晚期胃癌肿瘤免疫治疗成功的关键。

本研究中基于定量蛋白质组学技术,比较了PD-1抑制剂联合化疗后疾病进展组与临床获益组患者的关键蛋白表达差异及其潜在机制。结果两组间共鉴定出336个差异表达蛋白,其中显著性上调和下调蛋白各168个。疾病进展组特征性蛋白变化为角蛋白8/角蛋白18/角蛋白19(KRT8/KRT18/KRT19)显著上调( $FC > 1.8$ )。既往研究提示,KRT18可能通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路促进胃癌细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[11]</sup>。线粒体功能相关蛋白异常激活,包括线粒体转运体腺嘌呤核苷酸转运蛋白2(ANT2, $FC > 1.56$ )和溶质载体家族25成员6(SLC25A6, $FC > 1.75$ ),电压依赖性阴离子通道蛋白1(VDAC1, $FC > 1.47$ ),过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶1(ACOX1, $FC > 1.49$ )中,ANT2过表达可能加速线粒体膜电位崩溃,抑制 $CD_8^+$ T细胞



A. 细胞组分 B. 生物学过程 C. 分子功能

图2 差异表达蛋白GO分析气泡图

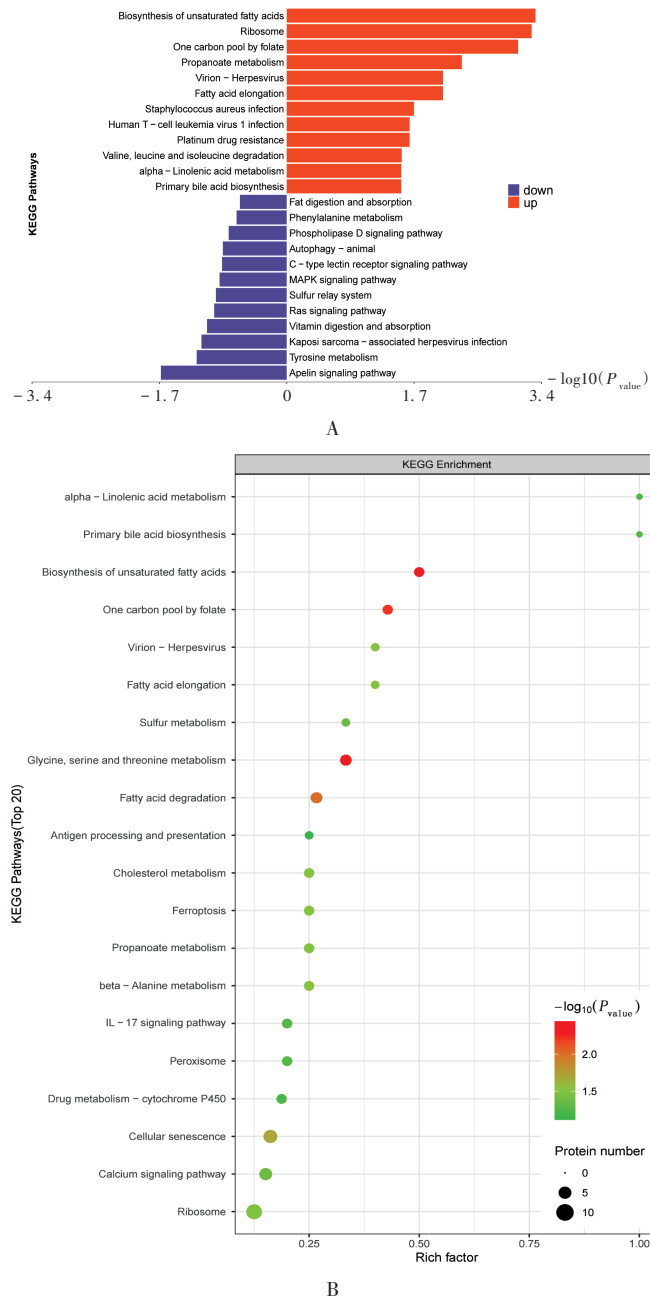
A. Cellular component B. Biological process C. Molecular function

Fig. 2 Bubble chart of GO analysis of differentially expressed proteins

抗肿瘤应答,而VDAC1上调或为代偿性机制。临床获益组胞外抗氧化系统核心组分超氧化物歧化酶3(SOD3)和谷胱甘肽过氧化物酶3(GPX3)的表达水平均显著高于疾病进展组,表明可能通过清除肿瘤微环境(TME)中的活性氧(ROS)来缓解T细胞耗竭,从而与PD-1抑制剂的治疗产生协同效应(SOD3,  $FC < 0.58$ )。此外,氧化应激相关蛋白过氧化还原酶3(PRX3,  $FC > 1.33$ )上调,而过氧化还原酶6(PRX6,  $FC < 0.83$ )下调,提示

抗氧化防御体系的动态调控<sup>[12-13]</sup>。

本研究中通过整合GO、KEGG通路富集和亚细胞定位分析,对差异表达蛋白进行了系统性的功能注释。结果显示,差异表达蛋白主要定位于细胞质、线粒体和细胞核,其功能特征提示PD-1耐药可能涉及多重生物学机制。在BP层面,最显著的发现为线粒体外膜通透性负调控、超氧化物清除等氧化应激相关通路的富集。此结果与差异表达蛋白ANT2上调和GPX3/SOD3下调一



A. 条形图 B. 气泡图

图3 差异表达蛋白KEGG通路富集分析条形图与气泡图

A. Bar chart B. Bubble chart

Fig. 3 Bar chart and Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed proteins

致,提示线粒体功能障碍和氧化还原失衡可能是PD-1耐药的重要机制<sup>[14]</sup>。在MF层面,电压门控阴离子通道活性和抗氧化活性的显著富集进一步支持了这一假设。ANT2作为线粒体膜通道蛋白,其过表达可能导致线粒体膜电位异常和ROS过度产生<sup>[15]</sup>,而抗氧化酶GPX3和SOD3的下调则削弱了细胞对氧化应激的防御能力<sup>[16]</sup>。在CC层面,线粒体部分和细胞外基质的显著富集( $P < 0.01$ )具有重要生物学意义。而细胞外基质相关蛋白的富集则可能反映了肿瘤微环境的物理屏障作

用。特别是KRT8 / KRT18等角蛋白在细胞外基质的异常表达,可能提示肿瘤细胞线粒体功能调节的变化,从而参与线粒体自噬,免疫细胞迁移、分化和激活,促进肿瘤免疫逃逸。KEGG通路富集分析揭示了显著富集的代谢通路,主要涉及铁死亡、脂肪酸代谢( $\alpha$ -亚麻酸代谢、饱和脂肪酸生物合成等)、氨基酸代谢(甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢)、细胞衰老、IL-17信号、过氧化物酶体等通路,在代谢特征方面,脂肪酸代谢相关通路( $\alpha$ -亚麻酸代谢、饱和脂肪酸生物合成和脂肪酸降解)均呈显著富集,表明肿瘤细胞存在明显的脂质代谢重编程<sup>[17]</sup>。同时,甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢和谷胱甘肽代谢通路的改变,反映了TME中氨基酸代谢的异常调控。且细胞衰老通路和IL-17信号通路的富集提示,衰老相关分泌表型(SASP)和炎症微环境的形成可能参与调控PD-1治疗的响应<sup>[18]</sup>。此外,一碳单位代谢通路的改变可能通过影响表观遗传修饰参与治疗抵抗的形成<sup>[19]</sup>。值得注意的是,尽管铁死亡通路在KEGG通路中富集,但核心效应分子GPX4未显著上调( $FC = 1.03$ ,  $P = 0.65$ ),SLC25A5(ANT2)显著上调( $FC > 1.56$ ),通过破坏线粒体膜电位(与VDAC1互作增强)<sup>[20]</sup>,诱导ROS超载,胞外抗氧化酶GPX3显著下调( $FC < 0.6$ )导致胞外ROS清除能力下降,这与GO分析中氧化应激相关通路的富集结果相互印证,提示肿瘤细胞可能通过代偿机制逃避铁死亡<sup>[21-22]</sup>。最新研究发现,ANT2在肿瘤和免疫细胞中具有“双刃剑”效应,在CD8<sup>+</sup>T细胞中,ANT2缺陷可通过糖酵解重编程增强抗肿瘤活性,而肿瘤细胞中ANT2过表达则可能通过破坏线粒体能量稳态促进免疫逃逸。这种“此消彼长”的调控模式为理解PD-1耐药提供了新视角<sup>[23]</sup>。同时,GPX3的下调可能导致谷胱甘肽代谢异常,这与抗氧化系统关键分子GPX3的显著下调相呼应,提示脂质过氧化代谢紊乱,这可能是PD-1耐药的重要机制。

本研究中虽采用配对设计减少混杂因素的影响,但10例样本量可能会限制统计效力,存在一定局限性,未来需扩大样本量进行研究。此外,当前标本未充分考虑肿瘤的空间异质性,如肿瘤边缘与核心区域在免疫微环境组成和分子特征上的潜在差异,这可能影响研究结果的准确性,特别是对于KRT8 / KRT18这类在肿瘤内分布不均的蛋白标志物,小样本量难以全面反映其真实的表达特征。在机制研究方面,虽然生物信息学分析预测了ANT2-ROS-PD-L1调控轴的存在,但ANT2在胃癌免疫调控中的具体作用机制尚待阐明,如其对线粒体功能的影响,与免疫检查点分子的交互作用,在不同免疫细胞亚群中的特异性效应,这些局限提示未来研究需扩大样本量,并进行多中心验证,结合空间组学技术解析肿瘤异质性,开展体外和体内试验

证关键分子机制。

综上所述,本研究中通过定量蛋白质组学技术筛选出了经过PD-1治疗后不同转归的pMMR型胃癌患者的差异表达蛋白,通过生物信息学进一步分析了pMMR型胃癌患者PD-1免疫治疗响应异质性的分子机制。这些发现不仅深化了对PD-1耐药机制的理解,还发现可用于临床转化的潜在生物标志物ANT2、GPX3和潜在治疗靶点(如ANT2抑制剂)。这为理解pMMR型胃癌免疫治疗耐药机制提供了新视角,并提示代谢干预可能是改善PD-1疗效的潜在策略。后续研究可从线粒体-氧化应激轴、代谢重编程特征、免疫微环境重塑三方面着手,着重于转化医学验证和技术创新,推动个体化免疫治疗的发展。

### 参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229 - 263.
- [2] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First - line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE - 062 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571 - 1580.
- [3] FUCHS CS, DOI T, JANG RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE - 059 Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.
- [4] 王建, 赵明佐, 蒋学通, 等. 帕博利珠单抗联合XELOX治疗胃癌临床观察 [J]. *中国药业*, 2023, 32(23): 103 - 107.
- [5] XU JM, JIN YS, LIU Y, et al. Abstract CT213: ORIENT - 16: Sintilimab plus XELOX vs placebo plus XELOX as 1stline treatment for unresectable advanced gastric and GEJ adenocarcinoma [J]. *Clinical Trials*, 2019, 79(Suppl 13): CT213.
- [6] RATTI M, LAMPIS A, HAHNE JC, et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(22): 4151 - 4162.
- [7] JANJIGIAN YY, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First - line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro - oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27 - 40.
- [8] 国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9): 1137 - 1164.
- [9] 郭芬, 王玉, 时建明, 等. 基于真实世界分析信迪利单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性 [J]. *中国药业*, 2023, 32(17): 111 - 115.
- [10] RHA SY, OH DY, YAÑEZ P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2 - negative advanced gastric cancer (KEYNOTE - 859): a multicentre, randomised, double - blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1181 - 1195.
- [11] WANG PB, CHEN Y, DING GR, et al. Keratin 18 induces proliferation, migration, and invasion in gastric cancer via the MAPK signalling pathway [J]. *Lin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(1): 147 - 156.
- [12] TAVLEEVA MM, BELYKH ES, RYBAK AV, et al. Effects of Antioxidant Gene Overexpression on Stress Resistance and Malignization *in vitro* and *in vivo*: A Review [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2316.
- [13] MARTÍNEZ - REY D, CARMONA - RODRÍGUEZ L, FERNÁNDEZ - ACEÑERO MJ, et al. Extracellular Superoxide Dismutase, the Endothelial Basement Membrane, and the WNT Pathway: New Players in Vascular Normalization and Tumor Infiltration by T - Cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 579552.
- [14] JIANG X, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266 - 282.
- [15] JANG JY, LEE YS, JEON YK, et al. ANT2 suppression by shRNA restores miR - 636 expression, thereby downregulating Ras and inhibiting tumorigenesis of hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(1): e3.
- [16] WANG W, GREEN M, CHOI JE, et al. CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270 - 274.
- [17] MA XZ, BI EG, LU Y, et al. Cholesterol Induces CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143 - 156. e5.
- [18] LIU DC, WANG J, WEI YC, et al. Senescent cancer cells in immune surveillance and evasion: mechanisms and therapeutic implications [J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(9): qiaf125.
- [19] QIU YJ, XIE EM, XU HP, et al. One - carbon metabolism shapes T cell immunity in cancer [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(11): 967 - 980.
- [20] IKEDA H, KAWASE K, NISHI T, et al. Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment [J]. *Nature*, 2025, 638(8049): 225 - 236.
- [21] XU CX, SUN SG, JOHNSON T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109235.
- [22] SHAN YK, XIE TN, SUN YC, et al. Lipid metabolism in tumor - infiltrating regulatory T cells: perspective to precision immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 41.
- [23] YOSEF O, COHEN - DANIEL L, SHAMRIZ O, et al. Metabolic reprogramming driven by Ant2 deficiency augments T Cell function and anti - tumor immunity in mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4292.

(收稿日期: 2025 - 08 - 12; 修回日期: 2026 - 04 - 03)