

· 综 述 ·

Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃癌研究进展*

钟丰羽¹综述, 王 婷¹, 古文姝¹, 许 琦¹, 周 玲¹, 陈文隆¹, 谢佳涛¹, 唐梅文^{1,2△} 审校

(1. 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530000; 2. 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科, 广西南宁 530000)

[摘要] 胃癌是常见的消化科恶性肿瘤, 传统治疗方式主要采用外科手术、辅助化疗等治疗手段, 但复发及耐药性问题亟须解决。美国食品和药物管理局已批准 Pembrolizumab 和曲妥珠单抗联合化疗药物用于晚期胃癌的一线治疗。Pembrolizumab 和曲妥珠单抗主要通过抑制程序性死亡蛋白-1 活性、抑制微小 RNA 的表达及阻断人类表皮生长因子 2 (HER2) 二聚化增强抗肿瘤活性, 抑制胃癌细胞的增殖, 提高客观应答率, 延长总生存期。该文综述了 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗对 HER2 阳性晚期胃癌的作用及其最新研究进展, 以为晚期胃癌的治疗提供新的切入点。

[关键词] HER2 阳性胃癌; Pembrolizumab; 曲妥珠单抗; 程序性死亡蛋白-1/程序性死亡配体-1; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.026

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1009-5519(2023)21-3730-06

文献标识码: A

Research progress of Pembrolizumab combined with trastuzumab in the treatment of HER2 positive gastric cancer*

ZHONG Fengyu¹, WANG Ting¹, GU Wenshu¹, XU Qi¹, ZHOU Ling¹,
CHEN Wenlong¹, XIE Jiatao¹, TANG Meiwen^{1,2△}

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China;

2. Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] Gastric cancer is a common digestive malignant tumor. Traditional treatment methods mainly include surgery, adjuvant chemotherapy and radiotherapy, but the problems of recurrence and drug resistance need to be solved urgently. The U. S. Food and Drug Administration has approved Pembrolizumab and trastuzumab combined with chemotherapeutic drugs for the first-line treatment of advanced gastric cancer. Pembrolizumab and trastuzumab enhance anti-tumor activity mainly by inhibiting the activity of programmed death protein-1, inhibiting the expression of microRNA and blocking HER2 dimerization, inhibiting the growth and reproduction of gastric cancer cells, improving the objective response rate and prolonging the overall survival. This article reviewed the effect of Pembrolizumab combined with trastuzumab on HER2 positive advanced gastric cancer and its latest research progress, in order to provide a new entry point for the treatment of advanced gastric cancer.

[Key words] HER2 positive gastric cancer; Pembrolizumab; Trastuzumab; Programmed death protein-1/programmed death ligand-1; Review

胃癌是世界常见的恶性肿瘤之一, 具有侵袭性强、转移率高等特点, 全球发病率位居第 5 位, 在中国是第二大最常见的癌症, 也是癌症相关死亡的第二大原因, 较高的发病率和死亡率严重威胁人类生命安全, 尤其是

晚期胃癌, 预后差且严重影响患者生活质量^[1-2]。近年来, 据文献报道, 对无法手术的 IV 期胃癌患者应用靶向及免疫等药物治疗成为主要的治疗手段, 为后期手术治疗提供机会, 改善患者的远期生存情况^[3]。因此, 对患

* 基金项目: 广西中医药大学青年基金项目(2020QN004); 广西中医药大学大学生科研项目(2022DXS31)。

△ 通信作者, E-mail: 648979206@qq.com。

有局部晚期或远处转移性疾病的胃癌患者药物治疗被认为是主要的治疗方式,是延长患者生存期和提高生活质量的主要策略。早在十几年前曲妥珠单抗已作为人类表皮生长因子 2(HER2)阳性胃癌的一线治疗方案^[4],随着近年来其耐药性的增加,严重影响了临床疗效。现着重介绍 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃癌研究过程的新进展,以期更好地指导临床治疗,提高胃癌患者生存率及生活质量。

1 HER2 阳性胃癌

HER2 是酪氨酸受体激酶的 HER 家族成员,由 17 号染色体上的原癌基因 ERBB2 编码,HER2 的过度表达和扩增均会导致消化道癌变,其中胃癌在 HER2 阳性率中所占比例较高^[5]。HER2 阳性胃癌是一种独特的肿瘤亚型,HER-2/neu 基因是 erb-B 癌基因家族成员,HER2 的基因扩增是公认导致乳腺癌的重要标志物^[6]。HER2 阳性胃癌具有染色体不稳定性和较低的肿瘤突变特点,主要特点是 HER2 过度表达,对 HER2 靶向治疗反应良好。HER2 扩增主要存在于染色体不稳定亚型中,KMT2C 基因突变主要在 HER2 阳性样本中被检测到,KMT2C 的灭活可作为抑制肿瘤的基因,KMT2C 突变可作为评估 HER2 状态的一个参数,以评估胃癌患者的预后^[7]。况且 HER2 的基因扩增可能是一种非定位的私有突变,极有可能发生在胃癌的早期阶段,且 HER2 过度表达可能参与了早期胃癌的进展,并且可能使早期胃癌患者肿瘤复发率增高^[8-9]。胃癌患者前期一般无明显症状,少数患者可在体检中发现,疾病发展至中晚期会出现相关的临床表现,如腹胀、腹痛、恶心、呕吐、食欲下降、乏力、体重下降等,一般发现患癌已是中晚期,在疾病治疗中已失去最合适的时机。曲妥珠单抗是抗 HER2 治疗的一线用药,临床上单用此药耐药问题凸显。有研究发现,其不敏感及原发继发耐药问题可能与肿瘤表面程序性死亡配体-1(PD-L1)上调相关^[10]。临床前试验也表明,抗程序性死亡蛋白-1(PD-1)抗体加 HER2 靶向治疗对 HER2 阳性胃癌患者的临床疗效更高^[11]。因此,使用联合疗法能克服 HER2 阳性胃癌患者的曲妥珠单抗耐药性,更好地阻断 HER2 家族受体信号。

2 Pembrolizumab、曲妥珠单抗及两药联合治疗胃癌的疗效

2.1 曲妥珠单抗治疗胃癌 曲妥珠单抗是一种以 HER2 为靶点的单克隆抗体,诱导抗体依赖性细胞毒性,可抑制 HER2 介导的信号传导,阻断 HER2 产生抗肿瘤作用。曲妥珠单抗联合化疗药物是治疗 HER2 阳性晚期转移性胃癌的一线用药,延长了中位

总生存期,提高了客观应答率(ORR),有相对较长的生存期,但其也有如全血细胞减少症、肺炎等不良反应,并且易耐药,具有一定的局限性^[12-13]。HER2 临床试验也表明,曲妥珠单抗治疗晚期 HER2 阳性胃癌患者 ORR 为 46.7%,中位无进展生存期达 7.1 个月,得到与 ToGA 试验非常相似的结果^[14]。虽然曲妥珠单抗联合化疗明显提高了总生存期,却未根据患者原籍地进行分层,亚洲人群中大约有一半的 HER2 阳性胃癌患者在接受曲妥珠单抗加化疗后肿瘤未缩小,表明在中国有大量患者可能仍没有从 HER2 靶向治疗中受益^[15]。不仅如此,美国的一项研究表明,使用曲妥珠单抗在身体系统方面产生的最常见信号是心脏病和心脏瓣膜疾病,尤其常见于老年患者,会增加该人群的心脏毒性风险^[16]。所以,在使用曲妥珠单抗治疗前均应评估患者心脏功能,在治疗中达到利大于弊的效果。此外,SHITARA 等^[17]再次证实,曲妥珠单抗是治疗 HER2 阳性晚期胃癌的较好选择,疗效和安全性均可观。总之,曲妥珠单抗拮抗癌细胞,抑制 HER2 高表达肿瘤细胞的增殖,使肿瘤缩小或使肿瘤无进展,将肿瘤大小控制在理想范围内,为下一步治疗提供更多手段,延长了患者生存期。

2.2 Pembrolizumab 在胃癌治疗中的作用 HER2 阳性胃癌单臂期 I b/II 期临床试验表明,ERBB2 扩增状态有助于识别更好的反应和生存结果的患者子集,表现出更好的反应和更高的存活率,基因突变靶点增加了免疫治疗的抗原性,使肿瘤显著收缩,具有持久的疗效和安全性^[18]。同时,Pembrolizumab 已被证明在晚期胃癌患者中具有可控的安全特征,KEYNOTE-059、KEYNOTE-061、KEYNOTE-062 等相关研究均表明,Pembrolizumab/Pembrolizumab 加化疗用于治疗晚期胃癌,与单纯应用化疗药物比较,总生存率、ORR 均得到了显著改善,提高了生存效益^[19-21]。微卫星不稳定性高(MSI-H)胃癌或胃食管结直肠癌患者 Pembrolizumab 单一疗法在 KEYNOTE-059、KEYNOTE-061、KEYNOTE-062 等相关研究中的 ORR 分别为 57.1%、46.7%、57.1%(95%可信区间:18.4%~90.1%、21.3%~73.4%、28.9%~82.3%);其中 KEYNOTE-062 研究 Pembrolizumab 加化疗的 ORR 达到了 64.7%(95%可信区间:38.3%~85.8%)^[22]。表明 Pembrolizumab/Pembrolizumab 加化疗为 MSI-H 胃癌患者提供了持久的抗肿瘤活性。Pembrolizumab 在治疗胃癌方面取得了突破,其反应率较高,具有良好的临床潜力。

2.3 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗的研究进展 第三阶段 KEYNOTE-811 研究表明,Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌的 ORR 可

高达 74.4%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；双重 HER2 和 PD-1 抑制之间可能存在协同作用，表现出更持久的抗肿瘤活性^[23-24]。基于第三期 KEYNOTE-811 研究结果，JANJIGIAN 等^[25]再次验证了 Pembrolizumab 与曲妥珠单抗组合治疗胃癌具有较高的敏感性和抵抗力。WAKS 等^[26]进行的 Ib 期研究也表明，Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗癌症是安全且可忍受的方案。另外，美国食品和药物管理局已批准了 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗和化疗药物用于局部晚期或不可切除或转移性胃癌的一线治疗。在曲妥珠单抗和化疗中添加 Pembrolizumab 的客观缓解率比曲妥珠单抗和单独化疗更高，HER2 阳性晚期胃癌患者总生存率得到大幅提高。Pembrolizumab 临床疗效可观，据 1 例临床病例的文献报道，MSI-H 胃癌对 Pembrolizumab 具有完全的病理反应，抑制剂通过抑制 PD-1/PD-L1 之间的结合，防止免疫细胞抑制 MSI-H/DNA 错配修复基因/PD-L1 阳性肿瘤，肿瘤标志物明显下降，肿瘤也明显缩小，疗程足量后甚至肿瘤还会消失，预后好，复发可能性低^[27]。另 1 例老年胃食管癌病例的文献报道表明，Pembrolizumab 和曲妥珠单抗的双重抗体策略在用于一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌中增加了患者生存率，Pembrolizumab 的加入使疾病治疗获得了生存益处(中位总生存期为 12.48 个月)^[28]。靶向治疗与免疫治疗相结合最大限度地提高了治疗益处和最小化毒性，为无法接受手术患者提供了参考依据，为临床治疗胃癌增加了更多的选择。

3 作用机制

免疫检查点抑制剂的作用机制为阻断检查点与其配体结合打破免疫耐受，增强免疫细胞活性，促进肿瘤细胞的免疫清除^[29]。Pembrolizumab 主要通过 T 淋巴细胞和肿瘤细胞的表达上调诱导免疫抑制，从而进行免疫逃逸^[30]。曲妥珠单抗主要通过激活抗体依赖性细胞毒性、抑制 HER2 胞外结构域切割、破坏 HER2 受体同二聚体和异二聚体等机制发挥其肿瘤抑制作用^[31]。二者联合治疗具有协同作用，共同作用于 PD-1 通路、微小 RNA(miRNA)及二聚化^[32-34]。

3.1 PD-1 通路抗肿瘤 肿瘤浸润淋巴细胞的分化是 PD-1/PD-L1 单克隆抗体有效性的必要条件。PD-1 在激活期间由 T 淋巴细胞表达，调节 T 淋巴细胞的增殖及对癌细胞的反应^[35-36]。Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗可增强 HER2 特异性 T 淋巴细胞应答，促进 T 淋巴细胞和树突状细胞运输转运，诱导外周记忆 T 淋巴细胞的扩增，从而抑制 PD-1 活性，对 HER2 阳性胃癌具有良好的活性^[25]。而 CXCL8 主要是通过诱导 PD-L1 巨噬细胞抑制 CD8⁺ T 淋巴

细胞功能，免疫抑制微环境，阻断 CXCL8 途径可能促进抗肿瘤免疫^[37]。此外，PD-L1 与 PD-1 相互作用后可诱导后者的基于免疫感受器酪氨酸抑制基序和基于硫氨酸的免疫感受器开关基序磷酸化^[38]。酪氨酸磷酸酶 SHP2 抑制会增加细胞毒性 T 淋巴细胞产生细胞因子，缓解 PD-L1 表达癌细胞引发对 T 淋巴细胞的抑制作用，增强抗肿瘤免疫力，延缓肿瘤生长^[39]。PD-1 联合化疗等疗法重塑了肿瘤微环境，极大地促进了从非炎症肿瘤到炎症肿瘤的转变^[40]。因此，肿瘤可通过 PD-L1 表达避免免疫监视机制，进行免疫逃逸，具有显著的抗肿瘤活性，抑制胃癌细胞的进展。

3.2 miRNA 抗肿瘤 miRNA 对致癌基因具有调节作用，通过靶向信使 RNA 和抑制基因表达调节细胞生长、发育和新陈代谢^[41]。PD-1 和 HER2 的双重阻断提高了 miR-20b-5p 水平，增强了肿瘤细胞的辐射敏感性，抑制肿瘤细胞生长^[42]。其次，miR-187 通过靶向 FGF9 抑制癌细胞增殖和菌落形成，在 G₀/G₁ 阶段诱导细胞周期停止^[43]。miR-187 在胃癌中的表达明显下调，其过度表达明显抑制了 MGC-803 细胞体外增殖，miR-187 的表达与患者细胞分化、TNM 分期和预后不佳有关^[41,44]。同时，胃癌中表达的主要 GABRA3 转录物 CT-GABRA3 启动子低甲基化引起的 miR-105-5p 过度表达对 PD-L1 表达的转录后调节产生功能影响，对抗癌细胞中的 PD-L1 上调引起免疫逃逸，促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的激活^[45]。总之，miRNA 在癌细胞中的高表达及其对基因的调节、控制作用可通过抑制 miRNA 使恶性细胞凋亡，有效治疗癌症。

3.3 HER2 二聚化抗肿瘤 HER2-HER3 相互作用的内在动力学被胞外结构域中最常见的 HER2 致癌突变利用，导致 HER2 激酶异常激活，HER2-HER3 异源二聚体调节了曲妥珠单抗 Fab 活性^[34]。曲妥珠单抗通过抑制 HER2-HER3 复合物形成补充抑制 HER3-AKT 信号传导，从而诱导细胞凋亡^[46]。NAMI 等^[47]研究也表明，曲妥珠单抗增加了 HER2 同源二聚化，增强了 pY1196 的 HER2 磷酸化，抑制细胞增殖、凋亡表达、自噬和坏死基因。因此，阻断 HER2 二聚化、阻断 HER2 依赖的下游信号通路、上调抗体依赖性细胞毒性可抑制癌细胞的生长^[48-49]。

综上所述，对 HER2 阳性胃癌 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗可抑制癌细胞恶性增殖，提高患者的有效性和安全性，对提高胃癌患者总生存率具有重要的意义。但目前临床药物的耐药性问题日益突出，仍需不断发现新的机制、新的药物治疗胃癌。靶向治疗联合免疫治疗是治疗 HER2 阳性晚期胃癌的新型治疗方法及研究热点，继续深入探索二者的作用机制

及作用靶点、不断优化疗效策略,以期 HER2 阳性晚期胃癌患者带来更大的生存获益。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021, 41(8): 747-795.
- [3] 梁寒. IV 期胃癌转化治疗的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(2): 107-111.
- [4] 范鸣. 曲妥珠单抗在欧盟获准用于治疗 HER2 阳性胃癌[J]. *药学进展*, 2010, 34(4): 180.
- [5] WAGNER A D, ÖZDEMİR B C, RÜSCHOFF J. Human epidermal growth factor receptor 2-positive digestive tumors[J]. *Curr Opin Oncol*. 2019, 31(4): 354-361.
- [6] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. *Science*, 1987, 235(4785): 177-182.
- [7] ZHOU C, FENG X, YUAN F, et al. Difference of molecular alterations in HER2-positive and HER2-negative gastric cancers by whole-genome sequencing analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3945-3954.
- [8] LI H, LI L, ZHANG N, et al. Relationship between HER2 overexpression and long-term outcomes of early gastric cancer: A prospective observational study with a 6-year follow-up[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 238.
- [9] KANAYAMA K, IMAI H, USUGI E, et al. Association of HER2 gene amplification and tumor progression in early gastric cancer[J]. *Virchows Arch*, 2018, 473(5): 559-565.
- [10] CHAGANTY B K R, QIU S, GEST A, et al. Trastuzumab upregulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion[J]. *Cancer Lett*, 2018, 430: 47-56.
- [11] TAKEI S, KAWAZOE A, SHITARA K. The new era of immunotherapy in gastric cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(4): 1054.
- [12] 陈俊良, 王风华. 2021 版 CSCO 胃癌诊疗指南转移性胃癌更新解读[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(7): 325-330.
- [13] AOKI M, IWASA S, BOKU N. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: A clinical perspective[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 567-576.
- [14] RIVERA F, ROMERO C, JIMENEZ-FONSECA P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(6): 1175-1181.
- [15] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [16] POLYCHRONOPOULOU E, GIORDANO S H, CHOU L N, et al. Signal detection of adverse events associated with trastuzumab in a cohort of elderly patients with breast cancer[J]. *Oncologist*, 2022, 27(6): 434-440.
- [17] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430.
- [18] LEE C K, RHA S Y, KIM H S, et al. A single arm phase I b/II trial of first-line pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy for advanced HER2-positive gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6002.
- [19] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, 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.
- [20] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG Y J,

- et al. KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142):123-133.
- [21] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, 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.
- [22] CHAO J, FUCHS C S, SHITARA K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6):895-902.
- [23] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YANEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730.
- [24] CHUNG H C, BANG Y J, FUCHS S C, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(5):491-501.
- [25] JANJIGIAN Y Y, MARON S B, CHATILA W K, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: An open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):821-831.
- [26] WAKS A G, KEENAN T E, LI T, et al. Phase Ib study of pembrolizumab in combination with trastuzumab emtansine for metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10):e005119.
- [27] HIDAKA Y, ARIGAMI T, OSAKO Y, et al. Conversion surgery for microsatellite instability-high gastric cancer with a complete pathological response to pembrolizumab: A case report[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):193.
- [28] LI W L, ZHANG Y, ZHANG X L, et al. Long-term survival after immunotherapy and targeted therapy without chemotherapy in an elderly patient with HER2-positive gastroesophageal junction cancer: A case report[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 27:2121109.
- [29] 姚洋, 张艳桥. 胃癌免疫检查点抑制剂作用机制及最新研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(4):371-375.
- [30] 温炜, 黄达锭, 鲍劲霄, 等. PD-1 与单克隆抗体残基特异性结合机制的计算丙氨酸扫描研究[J]. *高等学校化学学报*, 2021, 42(7):2161-2169.
- [31] 郁丘婷, 殷玉莲, 胡春蕊, 等. 曲妥珠单抗心脏毒性机制与治疗进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2022, 49(2):103-105.
- [32] 张鑫鑫, 李帅, 吴晨, 等. HER-2 阳性晚期胃癌免疫治疗临床分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16):840-845.
- [33] RYBAKOVA Y, KOWALSKI P S, HUANG Y, et al. mRNA delivery for therapeutic anti-HER2 antibody expression in vivo[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8):1415-1423.
- [34] DIWANJI D, TRENKER R, THAKER T M, et al. Structures of the HER2-HER3-NRG1 β complex reveal a dynamic dimer interface[J]. *Nature*, 2021, 600(7888):339-343.
- [35] PAUKEN K E, GODEC J, ODORIZZI P M, et al. The PD-1 pathway regulates development and function of memory CD8⁺ T cells following respiratory viral infection[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(13):107827.
- [36] KRUEGER J, RUDD C E. Two strings in one bow: PD-1 negatively regulates via co-receptor CD28 on T cells[J]. *Immunity*, 2017, 46(4):529-531.
- [37] LIN C, HE H, LIU H, et al. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer [J]. *Gut*, 2019, 68(10):1764-1773.
- [38] WANG Z, WU X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21):8086-8121.
- [39] ZHAO M, GUO W, WU Y, et al. SHP2 inhibition triggers anti-tumor immunity and synergizes with PD-1 blockade[J]. *Acta Pharm Sin B*,

2019,9(2):304-315.

- [40] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: Current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022,21(1):28.
- [41] CHEN W, CUI Y, WANG J, et al. Effects of downregulated expression of microRNA-187 in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(2): 1061-1070.
- [42] JIANG K, ZOU H. MicroRNA-20b-5p overexpression combing Pembrolizumab potentiates cancer cells to radiation therapy via repressing programmed death-ligand 1[J]. *Bioengineered*, 2022,13(1):917-929.
- [43] LIANG Z, XU J, MA Z, et al. MiR-187 suppresses non-small-cell lung cancer cell proliferation by targeting FGF9[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):70-80.
- [44] LI C, LU S, SHI Y. MicroRNA-187 promotes growth and metastasis of gastric cancer by inhibiting FOXA2[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1747-1755.
- [45] MILIOTIS C, SLACK F J. miR-105-5p regulates PD-L1 expression and tumor immunoge-

nicity in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518:115-126.

- [46] YAMASHITA-KASHIMA Y, SHU S, YOROZU K, et al. Mode of action of pertuzumab in combination with trastuzumab plus docetaxel therapy in a HER2-positive breast cancer xenograft model[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4197-4205.
- [47] NAMI B, MAADI H, WANG Z. The effects of pertuzumab and its combination with trastuzumab on HER2 homodimerization and phosphorylation[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 375.
- [48] DONG Y, LI W, GU Z, et al. Inhibition of HER2-positive breast cancer growth by blocking the HER2 signaling pathway with HER2-glycan-imprinted nanoparticles[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(31):10621-10625.
- [49] ZHANG L, JING D, JIANG N, et al. Transformable peptide nanoparticles arrest HER2 signalling and cause cancer cell death in vivo [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(2):145-153.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-07-21)

(上接第 3729 页)

factor[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015,253(9):1465-1470.

- [40] OKOYE O, OKONKWO O, ODERINLO O, et al. Bilateral concomitant intravitreal anti vascular endothelial growth factor injection: Experience in a Nigerian tertiary private eye care facility[J]. *Niger J Clin Pract*, 2016, 19(4): 544-548.
- [41] WEILL Y, BROSH K, LEVI-VINEBERG T, et al. Vitreous hemorrhage as an early sign of acute bacterial endophthalmitis following intravitreal ranibizumab injection[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(2):799-802.
- [42] BONNIN S, DUPAS B, LAVIA C, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion[J]. *Retina*, 2019, 39

(3):426-434.

- [43] FAN L, LIU L, GAO J, et al. Influence of pars plana vitrectomy on ocular surface using non-invasive keratograph 5M[J/OL]. (2018-12-15) [2022-11-22]. https://www.researchgate.net/publication/340208548_Influence_of_Pars_Plana_Vitrectomy_on_Ocular_Surface_using_Non-Invasive_Keratograph_5M.
- [44] CAGLAR C, KOCAMIS S I, DURMUS M. Isolated sixth nerve palsy after intravitreal ranibizumab injection[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(3):248-250.
- [45] 彭丽盈, 艾三喜, 文煜冰, 等. 玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子药物引起糖尿病肾病患者肾损伤加重四例[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(8):679-682.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-06-20)