

# 晚期胃癌患者外周血单个核细胞中 AIM2 的表达及其与肠道菌群和靶向治疗疗效的关系研究

李爱丽, 魏宏英, 高先凤 (国药同煤总医院肿瘤内科, 山西大同 037003)

**摘要:** **目的** 探讨晚期胃癌 (GC) 患者外周血单个核细胞 (PBMC) 中黑素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 基因表达及其与肠道菌群和靶向治疗疗效的关系。**方法** 选取 2023 年 1 ~ 12 月收治的 83 例晚期 GC 患者, 均给予曲妥珠单抗/纳武利尤单抗联合常规化疗治疗, 4 周/疗程, 持续治疗 3 个疗程, 评价靶向治疗疗效。利用 16S rDNA 测序技术检测患者肠道菌群丰度; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 PBMC 中 AIM2 mRNA 表达水平, 按其中位数分为高表达组和低表达组; 采用 Pearson 相关性分析 AIM2 表达与肠道菌群相对丰度、靶向治疗疗效及临床特征的关系。**结果** 在门水平上, AIM2 高表达组拟杆菌门 ( $0.70 \pm 0.15$ ) 和变形菌门 ( $0.71 \pm 0.21$ ) 相对丰度明显低于低表达组 ( $0.81 \pm 0.17$ ,  $0.80 \pm 0.16$ ), 厚壁菌门 ( $0.73 \pm 0.12$ ) 相对丰度明显高于低表达组 ( $0.64 \pm 0.08$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=3.108, 2.210, 4.061$ , 均  $P < 0.05$ ); 在属水平上, AIM2 高表达组拟杆菌属 ( $0.13 \pm 0.02$ ) 相对丰度明显低于低表达组 ( $0.19 \pm 0.04$ ), 肠球菌属 ( $0.31 \pm 0.08$ ) 和大肠埃希菌属 ( $0.18 \pm 0.04$ ) 相对丰度明显高于低表达组 ( $0.12 \pm 0.05$ ,  $0.10 \pm 0.02$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=8.472, 15.462, 11.722$ , 均  $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示, 门水平上, AIM2 表达与厚壁菌门相对丰度呈正相关 ( $r=0.598$ ,  $P < 0.05$ ), 与拟杆菌门和变形菌门相对丰度呈负相关 ( $r=-0.641, -0.520$ , 均  $P < 0.05$ ); 属水平上, AIM2 表达与肠球菌属和大肠埃希菌属相对丰度呈正相关 ( $r=0.529, 0.577$ , 均  $P < 0.05$ ), 与拟杆菌属相对丰度呈负相关 ( $r=-0.574$ ,  $P < 0.05$ )。83 例晚期 GC 患者中靶向治疗有效 17 例, 靶向治疗无效 66 例, 总客观缓解率 (ORR) 为 20.48%; AIM2 高表达组病灶直径 ( $5.73 \pm 0.74\text{cm}$ ) 和 cTNM 分期 IV 期占比 (53.85%) 显著低于低表达组 ( $6.08 \pm 0.51\text{cm}$ , 75.00%), 靶向治疗 ORR (30.77%) 高于低表达组 (11.36%), 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2/Z=2.477, 6.558, 4.780$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** 晚期 GC 患者 PBMC 中 AIM2 表达与患者肠道菌群失调及靶向治疗效果密切相关, 检测 AIM2 表达有利于指导临床筛选出对靶向治疗受益的患者。

**关键词:** 晚期胃癌; 黑素瘤缺乏因子 2; 肠道菌群; 靶向治疗

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-006-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.002

## Study on the Expression of AIM2 in PBMC of Patients with Advanced Gastric Cancer and Its Relationship with Intestinal Microbiota and the Efficacy of Targeted Therapy

LI Aili, WEI Hongying, GAO Xianfeng (Department of Oncology, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi Datong 037003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the expression of absent in melanoma 2 (AIM2) gene in peripheral blood peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of patients with advanced gastric cancer (GC) and the intestinal flora and the efficacy of targeted therapy. **Methods** 83 patients with advanced GC who were treated from January to December 2023 were all given Trastuzumab/Nabuliumab combined with conventional chemotherapy for 4 weeks/course and 3 continuous courses of treatment to evaluate the efficacy of targeted therapy. The abundance of intestinal flora was analyzed using 16S rDNA sequencing technologies. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect AIM2 mRNA expression levels in PBMC, which were divided into a high expression group and a low expression group according to the median digit. Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between AIM2 expression and the relative abundance of intestinal flora, the efficacy of targeted therapy and clinical features. **Results** At the phylum level, the relative abundance of *Bacteroidetes* ( $0.70 \pm 0.15$ ) and *Proteobacteria* ( $0.71 \pm 0.21$ ) in the high expression group of AIM2 was significantly lower than that in the low expression group ( $0.81 \pm 0.17$ ,  $0.80 \pm 0.16$ ), and the relative abundance of *Firmicutes* ( $0.73 \pm 0.12$ ) was significantly higher than that in the low expression group ( $0.64 \pm 0.08$ ), and the differences were statistically significant ( $t=3.108, 2.210, 4.061$ , all  $P < 0.05$ ). At the genus level, the relative abundance of *Bacteroides* ( $0.13 \pm 0.02$ ) in the high expression group of AIM2 was

基金项目: 山西省基础研究计划青年科学研究项目, 编号: 202203021222351。

作者简介: 李爱丽 (1980-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 胃癌的诊疗, E-mail: 58236900@qq.com。

significantly lower than that in the low expression group ( $0.19 \pm 0.04$ ), and the relative abundance of *Enterococcus* ( $0.31 \pm 0.08$  vs  $0.12 \pm 0.05$ ) and *Escherichia coli* ( $0.18 \pm 0.04$  vs  $0.10 \pm 0.02$ ) was significantly higher than that in the low expression group ( $0.12 \pm 0.05$ ,  $0.10 \pm 0.02$ ), and the differences were statistically significant ( $t=8.472$ ,  $153.462$ ,  $11.722$ , all  $P<0.05$ ). Pearson correlation showed that at phylum level, AIM2 expression was positively correlated with the relative abundance of *Firmicutes* ( $r=0.598$ ,  $P<0.05$ ), and negatively correlated with the relative abundance of *Bacteroides* and *Proteobacteria* ( $r=-0.641$ ,  $-0.520$ , all  $P<0.05$ ). At the genus level, AIM2 expression was positively correlated with the relative abundance of *Enterococcus* and *Escherichia coli* ( $r=0.529$ ,  $0.577$ , all  $P<0.05$ ), and negatively correlated with the relative abundance of *Bacteroides* ( $r=-0.574$ ,  $P<0.05$ ). Among the 83 patients with advanced GC, 17 cases were effective and 66 cases were ineffective, and the Overall response rate (ORR) was 20.48%. The lesion diameter ( $5.73 \pm 0.74\text{cm}$ ) and the proportion of cTNM stage IV (53.85%) in AIM2 high expression group were significantly lower than those in low expression group ( $6.08 \pm 0.51\text{cm}$ , 75.00%), and the targeted therapy ORR (30.77%) was higher than that in low expression group (11.36%), with statistical significance ( $t/\chi^2/Z=2.477$ ,  $6.558$ ,  $4.780$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of AIM2 in PBMC of advanced GC patients is closely related to the imbalance of intestinal flora and the effect of targeted therapy. Detection of AIM2 expression is conducive to guiding clinical screening of patients who benefit from targeted therapy.

**Keywords:** advanced gastric cancer; absent in melanoma 2; intestinal flora; targeted therapy

胃癌 (gastric cancer, GC) 患者由于早期缺乏典型症状体征, 确诊时大多已处于晚期, 失去根治手术指征<sup>[1]</sup>。目前临床采用靶向治疗以特异性靶向药物阻断肿瘤生长、增殖和信号传导达到缓解症状体征和延长生存期的目的, 但仍难以避免耐药现象<sup>[2]</sup>。研究发现, 肠道微生物群构成与恶性肿瘤的发生、发展和治疗效果密切相关, 调节机体肠道菌群可通过调控免疫状态途径实现改善恶性肿瘤靶向治疗疗效的目的<sup>[3-4]</sup>。近年随着对微观分子生物学的研究, 发现细胞焦亡参与肿瘤恶性进展及免疫抑制, 适度的细胞焦亡可诱导抗肿瘤免疫活性, 清除肿瘤<sup>[5]</sup>。黑素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 是可以介导细胞焦亡发生的炎症小体, 也是细胞内唯一能够识别细胞质双链 DNA 的小体, 主要在单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞中表达, 可通过激活炎症反应, 调节细胞焦亡或启动固有免疫应答发生<sup>[6]</sup>。研究报道, AIM2 异常表达作为一类抑癌或促癌因子在不同肿瘤中发挥作用, 参与人类多种疾病的发生发展<sup>[7]</sup>; AIM2 作为免疫反应相关 HIN-200 蛋白家族一员, 能够参与肿瘤微环境中的免疫细胞, 参与抗肿瘤免疫应答, 在肿瘤免疫治疗中起到重要作用<sup>[8]</sup>, 逐渐受到学者关注。董建龙等<sup>[9-10]</sup>研究也报道, AIM2 与肠道微生物存在协同作用, 可影响结直肠癌等的发生发展, 且肠道菌群种植与肿瘤患者治疗疗效相关。考虑目前有关 AIM2 在晚期 GC 中的作用及其对肠道菌群和靶向治疗应答中的影响知之甚少。因此, 本研究探讨外周血单个核细胞 (PBMC) 中 AIM2 表达与晚期 GC 患者肠道菌群及靶向治疗疗效的关系, 旨在为晚期 GC 靶向治疗决策及疗效监测提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象 选取 2023 年 1 ~ 12 月国药同煤总

医院肿瘤内科收治的 83 例晚期 GC 患者。纳入标准:

①符合 GC 诊断标准<sup>[11]</sup>; ②cTNM 分期 III ~ IV 期; ③符合靶向治疗指征; ④近 3 个月内未接受手术或同类型药物治疗; ⑤预期生存期 > 3 个月; ⑥患者及家属了解并知情同意。排除标准: ①并发严重心、肝、肾等脏器功能不全及其它免疫性相关性疾病; ②并发其他恶性肿瘤; ③对本研究所采用的药物过敏; ④妊娠、哺乳期; ⑤并发心理、精神疾病。本研究经医院伦理委员会通过 (伦理批号: 20220711)。

1.2 主要仪器和试剂 EZNA soil 试剂盒 (上海创赛科技有限公司); Trizol 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司); 荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); AIM2 引物序列由上海生工生物工程公司合成。

### 1.3 方法

1.3.1 靶向治疗方案及疗效评估: 所有患者均接受紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶的常规化疗联合曲妥珠单抗/纳武利尤单抗的靶向治疗方案, 其中紫杉醇和顺铂分别按照  $125\text{mg}/\text{m}^2$  和  $60\text{mg}/\text{m}^2$  剂量加入 500ml 的 5g/dl 葡萄糖静脉滴注, 1 次/天; 氟尿嘧啶按  $60\text{mg}/\text{kg}$  剂量静脉注射, 1 次/天; 曲妥珠单抗/纳武利尤单抗注射液皮下注射,  $400\text{mg}/\text{次}$ , 1 次/4 周, 4 周/疗程, 持续治疗 3 个疗程。于治疗前、治疗结束时及治疗结束后 4 周进行 CT 检查, 测量晚期 GC 患者肿瘤病灶大小, 根据治疗前后肿瘤靶病灶变化情况评估疗效<sup>[12]</sup>, 包含完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD) 和疾病进展 (PD), 客观缓解率 (overall response rate, ORR) = (CR+PR) / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.3.2 肠道菌群丰度检测: 于入院次日, 取无菌棉拭子擦取患者新鲜粪便 5g, 置入含 DNA 稳定剂的采便管内编号标记待检。使用 EZNA soil 试

剂盒提取总 DNA 并检测浓度和纯度, 1g/dl 琼脂糖凝胶电泳检测提取质量。采用聚合酶链反应扩增 16S 核糖体 RNA 基因的 v3-v4 可变区序列, 荧光计定量检测回收产物, 引物 338F 序列为 5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 引物 806R 序列为 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'。构建基因文库以 Lumina 公司 Miseq PE300 平台测序, 应用 FLASH 软件拼接, OTU 分析云平台质控后的序列。使用 version 7.1 版本 UPARSE 序列分析软件, 根据 97% 相似度对序列进行 OTU 聚类, 剔除嵌合体后对每条序列进行物种分类注释, 采用注释数据库 Silva 进行对比, 比对阈值设置为 70%, 基于 I-Sanger 云平台的生物信息学软件对数据进行分析。记录肠道菌群在门水平和属水平上的丰度, 目标菌门包含拟杆、厚壁、变形、放线和软壁菌门, 目标菌属包含拟杆、肠球菌、大肠埃希菌、肠道普氏菌和罗氏菌属。

1.3.3 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 检测 PBMC 中 AIM2 mRNA 表达水平: 于入院次日清晨, 采集患者空腹静脉血 5ml, 采用 Ficoll 分层法分离得到 PBMC。Trizol 法提取 PBMC 中总 RNA, 分光光度计测定 RNA 浓度和纯度。以提取的 RNA 为模板制备 cDNA, 利用 Primer 5 软件根据美国国家生物技术信息中心 (national center for biotechnology information, NCBI) 公布的人 AIM2 和内参基因  $\beta$ -actin 的 cDNA 序列信息为模板设计 PCR 引物, 由上海生工生物工程公司合成。AIM2: 正向 5'-ATCTCCTGCTTGCCCTTCTTG-3', 反向 5'-AAGTCTCTCCTCATGTTAAGCCTG-3';  $\beta$ -actin: 正向 5'-CCTGGCACCCAGCACAAAT-3', 反向 5'-GGGC-CGGACTCGTCATAC-3'。反应体系: 90℃ 30s, 95℃ 3s, 60℃ 30s, 共 45 个循环。以溶解曲线及扩增曲线验证扩增产物特异性, 设定极限值和阈值, 读取阈循环 ( $C_t$ ) 值, 采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 AIM2 mRNA 相对表达量。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 统计

学软件, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验; 计数资料用百分比 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  或秩和检验; Pearson 相关性分析晚期 GC 患者 PBMC 中 AIM2 表达与肠道菌群构成的相关性。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AIM2 表达与晚期 GC 患者肠道菌群构成的比较 经检测 AIM2 mRNA 相对表达量为  $2.19 \pm 0.37$ , 按中位数将其分为 AIM2 高表达组 ( $n=39$ ) 和 AIM2 低表达组 ( $n=44$ ), 见表 1。在门水平上, AIM2 高表达组拟杆菌门、变形菌门相对丰度明显低于低表达组, 厚壁菌门相对丰度明显高于低表达组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 在属水平上, AIM2 高表达组拟杆菌属相对丰度明显低于低表达组, 肠球菌属和大肠埃希菌属相对丰度明显高于低表达组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ),

表 1 AIM2 高表达组和低表达组患者肠道菌群构成比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

		高表达组 ( $n=39$ )	低表达 ( $n=44$ )	$t$ 值	$P$ 值
门水平	拟杆菌门	$0.70 \pm 0.15$	$0.81 \pm 0.17$	3.108	0.003
	厚壁菌门	$0.73 \pm 0.12$	$0.64 \pm 0.08$	4.061	< 0.001
	变形菌门	$0.71 \pm 0.21$	$0.80 \pm 0.16$	2.210	0.030
	放线菌门	$0.89 \pm 0.10$	$0.92 \pm 0.04$	1.833	0.071
	软壁菌门	$0.91 \pm 0.07$	$0.93 \pm 0.04$	1.621	0.109
属水平	拟杆菌属	$0.13 \pm 0.02$	$0.19 \pm 0.04$	8.472	< 0.001
	肠球菌属	$0.31 \pm 0.08$	$0.12 \pm 0.05$	15.462	< 0.001
	大肠埃希菌属	$0.18 \pm 0.04$	$0.10 \pm 0.02$	11.722	< 0.001
	肠道普氏菌属	$0.20 \pm 0.07$	$0.18 \pm 0.03$	1.726	0.088
	罗氏菌属	$0.09 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.03$	1.763	0.082

2.2 AIM2 表达与肠道菌群构成的相关性分析 见表 2。Pearson 相关性分析, 在门水平上, AIM2 表达与厚壁菌门相对丰度呈正相关, 与拟杆菌门和变形菌门相对丰度呈负相关 (均  $P < 0.05$ ); 在属水平上, AIM2 表达与肠球菌属和大肠埃希菌属相对丰度呈正相关, 与拟杆菌属相对丰度呈负相关 ( $P < 0.05$ )。

表 2 AIM2 表达与肠道菌群构成的相关性分析

门水平	AIM2 mRNA		属水平	AIM2 mRNA	
	$r$	$P$		$r$	$P$
拟杆菌门	-0.641	< 0.001	拟杆菌属	-0.574	< 0.001
厚壁菌门	0.598	< 0.001	肠球菌属	0.529	< 0.001
变形菌门	-0.520	0.013	大肠埃希菌属	0.577	< 0.001
放线菌门	-0.482	0.249	肠道普氏菌属	-0.462	0.974
软壁菌门	-0.463	0.123	罗氏菌属	-0.386	0.318

2.3 AIM2 表达与晚期 GC 患者临床病理特征及靶向治疗疗效的关系 见表 3。83 例晚期 GC 患者靶向治疗有效 17 例, 靶向治疗无效 66 例, 总 ORR 为 20.48%。

经对比分析显示, AIM2 高表达组病灶直径、cTNM 分期 IV 期占比显著低于低表达组, 靶向治疗 ORR 率明显高于低表达组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。



表 3 AIM2 高表达组和低表达组患者临床病理特征及靶向治疗疗效比较 [n(%), $\bar{x}\pm s$ ]						
类 别		n	高表达组 (n=39)	低表达组 (n=44)	$\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄 (岁)		-	64.73 $\pm$ 4.19	62.85 $\pm$ 5.12	1.816	0.073
病灶直径 (cm)		-	5.73 $\pm$ 0.74	6.08 $\pm$ 0.51	-2.532	0.013
性别	男	60	28 ( 71.79 )	32 ( 72.73 )	0.009	0.925
	女	23	11 ( 28.21 )	12 ( 27.27 )		
cTNM 分期	III 期	29	18 ( 46.15 )	11 ( 25.00 )	4.070	0.044
	IV 期	54	21 ( 53.85 )	33 ( 75.00 )		
病理类型	腺癌	23	13 ( 33.33 )	10 ( 22.73 )	5.206	0.074
	管状腺癌	25	7 ( 17.95 )	18 ( 40.91 )		
	印戒细胞癌	35	19 ( 48.72 )	16 ( 36.36 )		
HER-2	阳性	37	17 ( 43.59 )	20 ( 45.45 )	0.029	0.865
	阴性	46	22 ( 56.41 )	24 ( 54.55 )		
靶向治疗	PR	17	12 ( 30.77 )	5 ( 11.36 )	-2.151	0.031
	SD	21	10 ( 25.64 )	11 ( 25.00 )		
	PD	45	17 ( 43.59 )	28 ( 63.64 )		
	ORR	17	12 ( 30.77 )	5 ( 11.36 )		
					4.780	0.029

3 讨论

晚期 GC 患者肿瘤细胞通常已发生全身性、广泛性扩散和转移，无法行根治手术，临床多采取姑息性治疗以达到减轻患者病痛、最大限度延长患者生存的目的<sup>[13]</sup>。目前临床多采用以恩沃利单抗为代表的国产创新型细胞程序性死亡 - 配体 1 (PD-L1) 免疫检查点抑制剂靶向药物治疗晚期肿瘤，可在基因检测明确的靶点突变后通过针对性抑制 EGFR2 达到抑制肿瘤生长的作用，获得了较好的靶向治疗疗效<sup>[14]</sup>。但研究发现，靶向药物可加重晚期 GC 患者胃肠道菌群紊乱程度，对临床预后造成不利影响<sup>[15]</sup>。因此积极探究与晚期 GC 肠道菌群变化及靶向治疗有关的特异性指标具有一定临床意义。

AIM2 因最初被发现存在于黑色素瘤细胞中缺失而得名，近年 AIM2 在人类感染性疾病、免疫性疾病及肿瘤中的作用逐渐被报道，证实异常表达可介导细胞焦亡，参与疾病的发生发展<sup>[7,16-17]</sup>。研究报道，AIM2 作为炎症小体的重要组成，可识别并结合宿主或病原来源相关的胞质中双链 DNA，招募凋亡相关蛋白，诱导炎症小体形成，启动自身免疫应答，同时异常激活的 AIM2 可引起炎症，介导细胞焦亡发生<sup>[6,18]</sup>。本研究探究 AIM2 在晚期 GC 中的作用，发现 AIM2 表达水平越低，患者肿瘤直径越大、临床分期越高，提示 AIM2 表达与 GC 患者病情进展有关。肠道菌群是肠道微生态的重要构成部分，优势菌群在宿主生理病理过程中具有决定作用，次要菌群发挥潜在致病性作用。人类肠道菌群以拟杆、厚壁、变形和放线菌门最为常见，研究显示<sup>[19]</sup>，肠道菌群在恶性肿瘤发病和抗肿瘤治疗中均具有不可忽视的价值，调节肠道微生物群可增强机体免疫

力，抑制肿瘤细胞增殖和侵袭，在改善治疗耐受性方面具有积极意义。而本研究也证实，AIM2 表达与肠道菌群密切相关，其表达与拟杆菌门、变形菌门和拟杆菌属相对丰度呈负相关，与厚壁菌门、肠球菌属、大肠埃希菌属相对丰度呈正相关，表明晚期 GC 患者 AIM2 表达与肠道菌群丰度改变相关，AIM2 与肠道菌群均对宿主免疫系统具有调控效应，AIM2 可能通过影响 GC 肠道菌群改变，以增加有益菌群数量，帮助免疫系统对抗致病菌侵袭感染。这也提示临床应重点关注 AIM2 表达异常降低的晚期 GC 患者，早期评估其胃肠道菌群丰度变化情况，及时采取有效干预措施重建肠道屏障功能。

此外发现，AIM2 高表达患者具有更高的疾病控制率，这与饶贵安等<sup>[20]</sup>报道的直肠癌新辅助放疗敏感组 AIM2 蛋白阳性率高于不敏感组相一致。研究证实，靶向治疗可能通过诱导细胞焦亡发生的细胞程序性死亡途径对晚期肿瘤细胞生长发育进行调控<sup>[21]</sup>。肿瘤转移扩散是导致晚期 GC 患者生存率低下的主要原因，随着细胞凋亡、自噬和焦亡等在肿瘤诊疗研究领域的深入，研究已证实多种恶性肿瘤转移进展及免疫功能抑制与细胞焦亡密切相关<sup>[22]</sup>。细胞焦亡通常以激活细胞周期相关信号通路和刺激多种炎症细胞因子释放的形式加重肿瘤浸润程度，显著增高肿瘤发生和转移的风险，在促进肿瘤侵袭方面具有重要作用。AIM2 是目前研究报道介导细胞焦亡发生的相关分子，其介导的肿瘤微环境免疫细胞浸润在晚期肿瘤的进展中发挥核心作用，是影响癌症进展和免疫治疗反应的关键<sup>[23]</sup>。AIM2 可能通过介导细胞焦亡，调控肿瘤细胞抗免疫活性，参与 GC 的发生及靶向免疫治疗应答，为晚期 GC 临床研究及治疗提供新的方向和靶标。

综上所述,晚期GC患者PBMC中AIM2表达与患者肠道菌群失调及靶向治疗效果密切相关,检测AIM2表达有利于指导临床筛选出对靶向治疗受益的患者。本研究不足之处在于样本数量有限,未对AIM2表达与晚期GC患者靶向治疗远期生存情况进行对比分析,后续仍需多中心、大样本进行深入研究验证,但仍为晚期GC靶向治疗决策的制定提供了新的思路。

#### 参考文献:

- [1] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 18(3): 534-542.
- [2] LI Xuewei, XU Jun, XIE Jun, et al. Research progress in targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer[J]. *Chinese Medical Journal (England)*, 2022, 135(11): 1299-1313.
- [3] FIDELLE M, RAUBER C, ALVES COSTA SILVA C, et al. A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers[J]. *Science*, 2023, 380(6649): eabo2296.
- [4] TONG Yao, GAO Huiru, QI Qiuchen, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5889-5910.
- [5] DING Chengsheng, YANG Xiao, LI Shuchun, et al. Exploring the role of pyroptosis in shaping the tumor microenvironment of colorectal cancer by bulk and single-cell RNA sequencing[J]. *Cancer Cell International*, 2023, 23(1): 95.
- [6] SHARMA M, DE ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 872.
- [7] SHARMA B R, KARKI R, KANNEGANTI T D. Role of AIM2 inflammasome in inflammatory diseases, cancer and infection[J]. *European Journal of Immunology*, 2019, 49(11): 1998-2011.
- [8] ZHU Huan, ZHAO Ming, CHANG C, et al. The complex role of AIM2 in autoimmune diseases and cancers[J]. *Immunity Inflammation and Disease*, 2021, 9(3): 649-665.
- [9] 董建龙, 白松. AIM2在结直肠癌发生发展中机制的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2015(6): 90-91, 92. DONG Jianlong, BAI Song. Research advances in the mechanism of AIM2 in the development of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Geriatric Care*, 2015(6): 90-91, 92.
- [10] 郑鹏, 丰大利, 吴相柏. 肠道菌群移植在结直肠癌治疗中的应用进展[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(1): 102-104. ZHENG Peng, FENG Dali, WU Xiangbai. Progress in the application of gut microbiota transplantation in the treatment of colorectal cancer[J]. *China Modern Doctor*, 2024, 62(1): 102-104.
- [11] SHITARA K, FLEITAS T, KAWAKAMI H, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(2): 1022-1026.
- [12] 蒋金玲, 周尘飞, 王超, 等. 2022年度胃癌研究和诊疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(4): 303-314. JIANG Jinling, ZHOU Chenfei, WANG Chao, et al. Advanced progress in research and diagnosis of gastric cancer in 2022[J]. *China Oncology*, 2023, 33(4): 303-314.
- [13] GUAN Wenlong, HE Ye, XU Ruihua. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2023, 16(1): 57.
- [14] 黄玉斌, 刘霄, 徐翠香, 等. 中晚期恶性肿瘤患者应用PD-1抑制剂多周期治疗对外周血淋巴细胞亚群影响的动态变化研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 23-27. HUANG Yubin, LIU Xiao, XU Cuixiang, et al. Study on the dynamic changes of the effect of PD-1 inhibitor multi-cycle therapy on peripheral blood lymphocyte subsets in patients with advanced malignant tumors[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 23-27.
- [15] WANG Haoying, LIU Mengxiao, ZENG Xi, et al. Cell death affecting the progression of gastric cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 377.
- [16] QI Miao, DAI Dan, LIU Jin, et al. AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2707-2723.
- [17] FENG Xiaojia, SONG Zaozhi, HUANG Qihui, et al. AIM2 promotes gastric cancer cell proliferation via the MAPK signaling pathway[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 2022: 8756844.
- [18] CHOU Weichun, GUO Zengli, GUO Hao, et al. AIM2 in regulatory T cells restrains autoimmune diseases[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 300-305.
- [19] MCCULLOCH J A, DAVAR D, RODRIGUES R R, et al. Intestinal microbiota signatures of clinical response and immune-related adverse events in melanoma patients treated with anti-PD-1[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(3): 545-556.
- [20] 饶贵安, 倪眺, 陈强, 等. MMP-2, AIM2在直肠癌组织中的表达及其与新辅助放化疗疗效的关系[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2): 199-202. RAO Guian, NI Tiao, CHEN Qiang, et al. Expression of MMP-2 and AIM2 in rectal cancer tissues and their relationship with the curative effect of neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Journal of Hunan Normal University(Medical Science)*, 2021, 18(2): 199-202.
- [21] XIONG Siping, JIN Long, ZENG Chao, et al. An innovative pyroptosis-related long-noncoding-RNA signature predicts the prognosis of gastric cancer via affecting immune cell infiltration landscape[J]. *Pathology and Oncology Research*, 2022, 28: 1610712.
- [22] HUANG Kaida, LIN Yubiao, QIU Guoqin, et al. Comprehensive characterization of pyroptosis phenotypes with distinct tumor immune profiles in gastric cancer to aid immunotherapy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(16): 8113-8136.
- [23] WANG Qi, GAO Su, SHOU Yi, et al. AIM2 promotes renal cell carcinoma progression and sunitinib resistance through FOXO3a-ACSL4 axis-regulated ferroptosis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(4): 1266-1283.

收稿日期: 2024-06-19

修回日期: 2024-11-27

更正: 2025年第40卷第1期123页第27和29行中“表1”更正为“附表”; 125页第一行“表4”更正为“表3”。