

• 论 著 •

贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨对晚期结肠癌患者疗效、免疫功能及肿瘤标志物的影响

陶 洪, 吴福道, 赵祥丽, 付江萍, 张小静[△]

四川省达州市中心医院肿瘤科, 四川达州 635000

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨对晚期结肠癌患者疗效、免疫功能及肿瘤标志物的影响。方法 选择该院 2018 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 99 例晚期结肠癌患者为研究对象。采用随机数字表法将患者分为两组, 对照组 50 例患者采取奥沙利铂及卡培他滨治疗, 观察组 49 例患者采取贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗, 比较两组患者疗效、治疗前后糖类抗原(CA)242 及癌胚抗原(CEA)水平变化及白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平、T 细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺)变化、不良反应发生情况, 同时比较治疗前后患者生活质量量表(KPS)评分及视觉模拟疼痛评分(VAS 评分)变化、治疗满意度。结果 观察组总有效率(53.06%)高于对照组(32.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 CA242、CEA、IL-6、IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺水平高于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 KPS 评分高于对照组, VAS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗满意度(91.84%)高于对照组(70.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨对晚期结肠癌患者疗效较好, 对患者免疫功能、生活质量具有积极影响, 患者恢复好, 安全可靠, 值得临床推广应用。

关键词:结肠癌; 贝伐珠单抗; 奥沙利铂; 卡培他滨; 疗效; 免疫功能; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.020

中图法分类号:R735.3+5

文章编号:1673-4130(2022)12-1500-04

文献标志码:A

Effect of bevacizumab combined with oxaliplatin and capecitabine on efficacy, immune function and tumor markers in patients with advanced colon cancer

TAO Hong, WU Fudao, ZHAO Xiangli, FU Jiangping, ZHANG Xiaojing[△]

Department of Oncology, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: Objective To explore the effect of bevacizumab combined with oxaliplatin and capecitabine on efficacy, immune function and tumor markers in advanced colon cancer patients. **Methods** A total of 99 patients with advanced colon cancer who were admitted to the hospital from January 2018 to January 2021 were divided into two groups by random number table method. A total of 50 patients in the control group were treated with oxaliplatin and capecitabine, and 49 patients in the observation group were treated with bevacizumab combined with oxaliplatin and capecitabine. Curative effects, carbohydrate antigen 242 (CA242), carcinoembryonic antigen (CEA), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 β) level change before and after the treatment, T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺), side effects, patients' quality of life scale before and after the treatment (KPS) score and visual analog score (VAS score) change, treatment satisfaction were analyzed. **Results** Compared with control group (32.00%), the effective rate of observation group (53.06%) was significantly higher ($P < 0.05$). CA242, CEA, IL-6 and IL-1 β levels of observation group after treatment were significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). CD3⁺ and CD4⁺ levels of observation group after treatment were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). KPS score of observation group after treatment was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). VAS score of observation group after treatment was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The rates of side effects in two groups had no significant significance ($P > 0.05$). The satisfaction rate of the observation group (91.84%) was significantly higher than that of the control group (70.00%), difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with oxaliplatin and capecitabine has a good effect on advanced colon

cancer patients, and has a positive effect on the immune function and quality of life of patients. Patients recover well, side effects can be alleviated, and it is safe and reliable, which is worthy of application.

Key words: advanced colon cancer; bevacizumab; oxaliplatin; capecitabine; curative effect; immune function; tumor marker

结肠癌是消化道常见恶性肿瘤,多数患者发现时已为晚期,该病发病率及病死率较高,危害较大^[1]。目前,临床治疗晚期结肠癌多采取化疗,已取得较好治疗效果,延长了患者生存时间^[2]。奥沙利铂与卡培他滨联合治疗晚期结肠癌效果显著,临床应用广泛,相关报道较多,深受医患好评^[3]。随着医疗技术发展,癌症靶向药物用于临床,取得显著疗效,其中贝伐珠单抗为常用靶向药之一,可明显提高晚期结肠癌患者生存时间,具有较高的临床价值^[4-5]。因此,笔者纳入 99 例晚期结肠癌患者进行研究,探讨贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 99 例晚期结肠癌患者为研究对象。采用随机数字表法将患者分为两组,观察组患者 49 例,其中男 29 例,女 20 例;年龄 48~69 岁,平均(55.56±6.55)岁;腺癌 30 例,黏液腺癌 10 例,未分化癌 9 例;合并转移患者 5 例。对照组患者 50 例,其中男 29 例,女 21 例;年龄 45~69 岁,平均(55.55±6.66)岁;腺癌 31 例,黏液腺癌 10 例,未分化癌 9 例;合并转移患者 7 例。纳入标准:(1)患者符合晚期结肠癌诊断,自愿加入研究;(2)患者可接受贝伐珠单抗、奥沙利铂、卡培他滨治疗。排除标准:(1)预估生存时间在 6 个月内的患者;(2)存在化疗禁忌证的患者;(3)合并心脏疾病患者;(4)智力障碍、无听力、视力等无法配合研究的患者;(5)依从性较差的患者。所有研究对象均签署知情同意书,且本研究获得本院伦理会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者均接受奥沙利铂[费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司;国药准字 H200933892]与卡培他滨(上海罗氏制药有限公司;国药准字 H20073024)联合治疗:130 mg/m² 奥沙利铂,静脉滴注,第 1 天;同时服用 1 000 mg/m² 卡培他滨,每天两次,口服,治疗 2 周停药 1 周,21 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。观察组在对照组治疗基础上联合贝伐珠单抗(Roche Diagnostics GmbH; S20120069)治疗:5 mg/kg 静脉滴注贝伐珠单抗,第 1 天与第 15 天,21 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。

1.2.2 疗效评价 (1)疗效标准^[6]:完全缓解(CR),患者病灶消失,肿瘤标志物水平恢复正常,持续时间 4

周以上;部分缓解(PR),患者病灶缩小 30.00%以上,肿瘤标志物水平降低,持续时间 4 周以上;稳定(SD),患者病灶未缩小,肿瘤标志物水平无变化;进展(PD),出现新的病灶,肿瘤标志物水平上升。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。(2)采取酶联免疫吸附法^[7]测定两组患者治疗前后糖类抗原(CA)242、癌胚抗原(CEA)、白细胞介素(IL)-6 及 IL-1β 水平。(3)采取流式细胞仪测定两组患者治疗前后 T 细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺)^[8]。(4)采用生活质量量表(KPS)评分评价患者生活质量:满分 100 分,分值越高表示生活质量越好^[9]。(5)采用疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)评价患者的疼痛程度:共 0~10 分,分值越低表示疼痛越轻^[10]。(6)记录患者化疗的不良反应发生情况,采用问卷调查患者治疗满意度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效的比较 对照组的总有效率为 32.00%(16/50),低于观察组的 53.06%(26/49),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.494 1, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD
对照组	50	0(0.00)	16(32.00)	24(48.00)	10(20.00)
观察组	49	1(2.04)	25(51.02)	13(26.53)	10(20.41)

2.2 治疗前后患者 CA242 及 CEA 水平变化 治疗前,两组患者 CA242 及 CEA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者 CA242 及 CEA 水平降低,观察组患者治疗后 CA242 及 CEA 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CA242 及 CEA 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CA242(U/mL)	CEA(μ g/L)
对照组	50	治疗前	88.53±24.55	61.25±18.74
		治疗后	50.23±10.56*	30.23±10.55*
观察组	49	治疗前	88.51±24.52	61.29±18.58
		治疗后	30.25±10.38*#	19.28±10.38*#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后两组患者 IL-6 及 IL-1β 水平的比较

治疗前两组患者 IL-6 及 IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 IL-6 及 IL-1 β 水平降低,观察组治疗后 IL-6 及 IL-1 β 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 IL-6 及 IL-1 β 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	IL-6(ng/L)	IL-1 β (pg/L)
对照组	50	治疗前	37.53 \pm 2.66	155.63 \pm 6.55
		治疗后	27.43 \pm 1.66*	138.53 \pm 4.23*
观察组	49	治疗前	37.51 \pm 2.63	155.38 \pm 6.49
		治疗后	21.24 \pm 1.59*#	120.56 \pm 4.20*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.4 治疗前后患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平的比较 治疗前,两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺ 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 治疗前后患者 KPS 及 VAS 评分比较 两组患者治疗前 KPS 及 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组 KPS 评分高于对照组,VAS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	脱发	白细胞减少	出血	胃肠道反应	神经毒性	骨髓抑制	其他
对照组	50	7(14.00)	7(14.00)	4(8.00)	9(18.00)	6(12.00)	3(6.00)	8(16.00)
观察组	49	6(12.24)	7(14.29)	5(10.20)	7(14.29)	4(8.16)	2(4.08)	5(10.20)
χ^2		0.008 6	<0.001	0.145 5	0.348 4	0.491 1	0.232 5	0.868 3
P		0.926 2	1.000 0	0.702 9	0.555 0	0.483 4	0.629 7	0.351 4

2.7 患者治疗满意度分析 对照组治疗满意度为 70.00%(35/50),低于观察组的 91.84%(45/49),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

随着我国居民饮食结构的改变及生活压力的不断增加,结肠癌发病率逐年上升,影响患者健康、生命及生活质量,危害甚大,引起医学界较多关注^[11]。早期结肠癌临床表现并不典型,因此多数患者确诊时已发展为晚期^[12]。晚期结肠癌患者多行化疗方案治疗,化疗是以杀灭患者肿瘤细胞为目的,预防肿瘤细胞转移、复发,从而延长患者生命^[13]。晚期结肠癌患者化疗方案的选择较多,治疗方法并不统一^[14]。奥沙利铂属于新型铂类抗肿瘤药物,可抑制 DNA 合成,达到抗肿瘤目的。卡培他滨属于 5-氟尿嘧啶前体药物,该药进入机体后可在机体内代谢成为具有抗肿瘤效果的 5-氟尿嘧啶,抑制细胞分裂,干扰蛋白质与 RNA 合

表 4 两组患者治疗前后 CD3⁺、CD4⁺ 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺
对照组	50	治疗前	54.23 \pm 2.44	24.36 \pm 2.49
		治疗后	59.22 \pm 3.00*	31.25 \pm 3.06*
观察组	49	治疗前	54.20 \pm 2.41	24.35 \pm 2.50
		治疗后	63.19 \pm 2.69*#	36.58 \pm 2.78*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后 KPS 及 VAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	KPS	VAS 评分
对照组	50	治疗前	42.12 \pm 4.23	7.23 \pm 1.11
		治疗后	57.34 \pm 4.75*	4.23 \pm 0.77*
观察组	49	治疗前	42.19 \pm 3.29	7.20 \pm 1.08
		治疗后	67.88 \pm 3.77*#	3.00 \pm 0.47*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生情况分析 两组患者主要不良反应为脱发、白细胞减少、出血、胃肠道反应、神经毒性、骨髓抑制等,均可经治疗后缓解。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

成,发挥治疗肿瘤的作用^[15]。多项研究表明,卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结肠癌效果显著,可较好地抑制肿瘤细胞,延长患者生存时间^[16-17]。

分子靶向药物的出现为诸多癌症患者带来益处,联合化疗可较好地抑制肿瘤细胞^[18]。贝伐珠单抗是美国食品药品监督管理局首个批准的抑制肿瘤血管生成的分子靶向药物,该药物可阻断肿瘤患者人血管内皮生长因子单克隆抗体,抑制其生物活性,抑制血管内皮细胞增殖与迁移,抑制肿瘤新生血管生成,预防肿瘤恶化,达到治疗目的^[19-20]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组治疗有效率更高($P<0.05$),提示贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗晚期结肠癌近期疗效良好。CEA、CA242 为目前消化道肿瘤治疗中应用最广泛的肿瘤标志物,本研究结果显示,经贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗后的患者 CEA、CA242 水平下降,可见该治疗方案可较好抑

制晚期结肠癌患者肿瘤标志物水平,对肿瘤杀灭效果良好。

晚期结肠癌患者机体存在炎症反应,本研究结果显示,晚期结肠癌患者经贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗后,IL-6 及 IL-1 β 水平降低,可见该治疗方案具有较好的抗炎症效果,可较好地抑制患者机体炎症反应,从而改善患者症状,提升疗效。肿瘤与机体免疫功能息息相关,受肿瘤影响,患者机体免疫功能多处于抑制状态,机体抗肿瘤能力显著下降,影响临床治疗,T 淋巴细胞介导的免疫反应可用于评估患者免疫功能,本研究发现,晚期结肠癌患者经贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗后,患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平显著升高,说明患者免疫功能得到一定程度提升。受疾病影响,晚期结肠癌患者生活质量较差,本研究发现,患者经贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗后,KPS 评分上升,可见该治疗方案效果显著,改善了患者生活质量。两组患者主要不良反应为脱发、白细胞减少、出血、胃肠道反应、神经毒性、骨髓抑制等,均可经治疗后缓解,组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗晚期结肠癌安全性尚可;同时,本研究结果显示,观察组治疗满意度高于对照组($P<0.05$),提示晚期结肠癌患者较为认可贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗方案。

综上所述,贝伐珠单抗联合奥沙利铂及卡培他滨治疗晚期结肠癌效果显著,值得临床广泛应用。

参考文献

- [1] 赵琦琦,朱涵榆.扶正健脾消积汤与 FOLFOX4 化疗方案联合治疗晚期结肠癌的临床观察[J].中国中医药科技,2021,28(1):120-121.
- [2] 王云涛,熊伟杰,徐毅,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗老年晚期结肠癌的效果及对血清学指标的影响[J].中国医药,2020,15(2):267-270.
- [3] 李义慧,刘媛媛,周洋,等.阿帕替尼单药治疗晚期结肠癌的疗效与安全性研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(2):138-142.
- [4] 黄志荣,曹齐生,杜成荣,等.贝伐珠单抗注射液联合奥沙利铂注射剂和卡培他滨片治疗晚期结肠癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):2993-2995.
- [5] 顾珈裔,叶静华,赵倩,等.阿帕替尼联合化疗治疗晚期结肠癌 1 例并文献复习[J].现代肿瘤医学,2020,28(20):3596-3599.
- [6] 徐银妹,于杰,吴仁杰.利妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗晚期结肠癌的临床疗效[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(1):15-19.
- [7] 程雄飞,喻雄杰,李珍.沙利度胺联合 XELOX 治疗老年晚期结肠癌的近远期效果及对血清肿瘤标志物的影响[J].湖北医药学院学报,2020,39(1):30-33.
- [8] 石慧,赵奎,叶振宇,等.奥沙利铂联合多西他赛治疗晚期结肠癌的效果及对环氧化酶-2 和前列腺素 E₂ 的影响[J].西北药学杂志,2019,34(6):810-813.
- [9] 艾再提·克热木,阿地力江·萨吾提,艾尼瓦尔·吾买尔.核因子- κ B 的研究现状[J].西北药学杂志,2020,35(1):143-148.
- [10] 王刚,毕聪,潘鑫.DSA 引导下自膨式金属支架治疗晚期左半结肠癌合并急性肠梗阻的临床分析[J].现代肿瘤医学,2020,28(12):2075-2079.
- [11] 邓文静,余更生,刘爱,等.贝伐珠单抗联合 mFOLFOX6 治疗转移性结直肠癌的临床疗效及左右半结肠癌的疗效差异[J].现代肿瘤医学,2020,28(5):779-783.
- [12] 闫丰,杜华,胡宝山,等.脾多肽注射液联合阿帕替尼对晚期结肠癌患者的临床疗效及对细胞免疫功能、血清炎症细胞因子和生存质量评分的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(4):420-424.
- [13] 王嘉源,董卫国.结肠癌靶向治疗研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(7):721-725.
- [14] 丁伟,韩丽,汤雷,等.贝伐单抗联合卡培他滨、奥沙利铂的新辅助化疗对局部晚期结肠癌患者疗效和预后的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(7):745-749.
- [15] 王育梅,陆建伟,彭伟,等.含雷替曲塞化疗方案一线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(6):548-552.
- [16] 邢智伟,乔晓娟,石秀换,等.参芪扶正注射液联合神经妥乐平防治晚期结肠癌患者含奥沙利铂方案所致蓄积性周围神经毒性的效果及对氧化应激的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(12):1299-1304.
- [17] 王冬慧,韩娜,孙永琨.从三药化疗到靶向免疫联合治疗结肠癌肝转移 1 例报告及文献复习[J/CD].肝癌电子杂志,2020,7(3):48-51.
- [18] 王丹丹,张科.补中固本益胃方对中晚期结肠癌根治术后化疗患者疗效及免疫平衡、血清清蛋白 1 的影响[J].河北中医,2020,42(4):507-511.
- [19] 童刚领,程勃然,吴烜,等.mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗方案围手术期治疗局部进展期结肠癌的疗效和安全性[J].现代肿瘤医学,2020,28(24):4291-4295.
- [20] 陈佳琦,翁姗姗,胡涵光,等.结直肠癌肝转移的转化治疗[J].中华肝胆外科杂志,2020,26(7):493-495.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-02-17)