doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.03.009

贝伐珠单抗联合XELOX方案对胃癌患者T细胞亚群水平的影响*

郭 英,郑 峥△,邹长鹏,田 勍,薄常文,马文华

(河北医科大学第一医院,河北 石家庄 050031)

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合XELOX方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)对胃癌患者T细胞亚群水平的影响。**方法** 选取医院2016年3月至2018年3月收治的胃癌患者130例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。两组患者均予XELOX方案进行化疗,观察组患者加用贝伐珠单抗,两组均治疗9周。**结果** 观察组患者的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为73.85%和96.92%,显著高于对照组的47.69%和78.46%($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者化疗后的CD_3^+和CD_4^+细胞水平均显著更高,CD_8^+细胞水平显著更低,糖类抗原125(CA125)、糖类抗原19－9(CA19－9)、组织多肽特异抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)水平均显著更低,生存质量显著更高($P<0.05$);两组患者化疗过程中的不良反应发生率相当($P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合XELOX方案治疗胃癌疗效显著,可改善患者的T细胞亚群水平,降低血清肿瘤标志物水平,改善生存质量。

关键词:贝伐珠单抗;奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案;胃癌;T细胞亚群;疗效;安全性

中图分类号:R979.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)03－0028－03

Effect of Bevacizumab Combined with XELOX Regimen on T Cell Subsets in Patients with Gastric Cancer

GUO Ying, ZHENG Zheng, ZOU Changpeng, TIAN Qing, BO Changwen, MA Wenhua

(*The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031*)

Abstract: Objective To investigate the effect of bevacizumab combined with XELOX regimen(oxaliplatin+calcium folinate+fluorouracil) on T cell subsets in patients with gastric cancer. **Methods** Totally 130 patients with gastric cancer admitted to our hospital from March 2016 to March 2018 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 65 cases in each group. The patients in the two groups were given XELOX regimen for chemotherapy, on this basis, the patients in the observation group were treated with bevacizumab. Both groups were treated for 9 weeks. **Results** The objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the observation group were 73.85% and 96.92%, which were significantly higher than 47.69% and 78.46% of the control group($P<0.05$). After chemotherapy, the levels of CD_3^+ and CD_4^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). The levels of carbohydrate antigen 125(CA125), carbohydrate antigen 19－9(CA19－9), tissue polypeptide specific antigen(TPS) and carcinoembryonic antigen(CEA) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The quality of life in the observation group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the course of chemotherapy was similar between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with XELOX regimen is effective in the treatment of patients with gastric cancer, it can significantly improve the levels of T－cell subsets, reduce the level of serum tumor markers, and improve the quality of life.

Key words: bevacizumab; oxaliplatin+calcium folinate+fluorouracil regimen; gastric cancer; T cell subsets; efficacy; safety

胃癌为起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,由于临床症状不明显,难以引起重视,发现时多需要进行化学治疗(简称化疗)[1]。目前,临床常用XELOX方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)进行治疗,但单一化疗方案患者难以忍受,且副作用大[2]。贝伐珠单抗是一种单克隆抗体,能抑制血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管合成,破坏肿瘤血管,使肿瘤组织缺氧,进而发挥抗肿瘤作用,已应用于多种恶性肿瘤的治疗[3]。本研究中探讨了贝伐珠单抗联合XELOX方案对胃癌患者T细胞亚群水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《临床肿瘤学》中胃癌诊断标准[4],且经胃镜、CT等检查确诊;生命体征稳定,临床资料完整。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:精神异常;伴有心脑血管疾病,肝、肾功能不全;化疗禁忌证;伴有其他恶性肿瘤。

*基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题[20180255]。

第一作者:郭英,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)n30c9ue@163.com。

△通信作者:郑峥,男,满族,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)zhengz9@163.com。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=65$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=65$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	TNM 分期[例(%)]			病理组织学诊断[例(%)]			
			Ⅲa 期	Ⅲb 期	Ⅳ期	未分化	低分化	中分化	高分化
对照组	35/30	57.15±8.07	23(35.38)	25(38.46)	17(26.15)	4(6.15)	24(36.92)	19(29.23)	18(27.69)
观察组	34/21	57.20±8.09	22(33.85)	26(40.00)	17(26.15)	3(4.62)	23(35.38)	21(32.31)	18(27.69)
χ^2/t 值	0.775	0.035		0.119			0.279		
P 值	0.379	0.972		0.905			0.780		

病例选择与分组：选取我院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治的胃癌患者 130 例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各 65 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者予 XELOX 方案化疗。第 1 天静脉滴注 85 mg/m² 注射用奥沙利铂（江苏奥赛康药业有限公司，国药准字 H20064296，规格为每瓶 50 mg），共 2 h；第 1，2 天静脉滴注 200 mg/m² 亚叶酸钙注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20000584，规格为每支按 $C_{20}H_{23}N_7O_7$ 计 10 mL∶0.1 g），共 2 h；迅速静脉注射 400 mg/m² 氟尿嘧啶注射液（上海旭东海普药业有限公司，国药准字 H31020593，规格为每支 10 mL∶0.25 g），并以 600 mg/m² 持续泵注 22 h。观察组患者在对照组治疗基础上静脉滴注 7.5 mg/kg 贝伐珠单抗注射液（Roche Diagnostics GmbH，进口药品注册证号 S20170035，规格为每瓶 100 mg∶4 mL）化疗。两组均以 3 周为 1 个疗程，共 3 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标：T 细胞亚群水平，分别于化疗前后抽取患者的静脉血，离心（3 000 r/min）10 min，取血清，采用免疫荧光法测试 T 细胞亚群 CD_3^+，CD_4^+，CD_8^+ 细胞水平。血清肿瘤标志物水平，采用电化学发光免疫法测试患者化疗前后的糖类抗原 125（CA125）、糖类抗原 19－9（CA19－9）、组织多肽特异抗原（TPS）、癌胚抗原（CEA）水平。生存质量改善情况[5]，采用卡氏生活质量评分（KPS）量表评定，KPS 增加 10 分以上判定为提高，KPS 下降 10 分以上判定为降低，介于提高与降低之间判定为稳定。

疗效判定[6]：临床症状完全消失且持续 4 周以上判定为完全缓解（CR）；临床症状显著改善，病灶面积缩小 50% 以下且持续 4 周以上判定为部分缓解（PR）；临床症状和病灶面积变化较小或无变化且持续 4 周以上判定为疾病稳定（SD）；临床症状加重，病灶面积增大或病灶转移判定为疾病进展（PD）。客观缓解（ORR）= CR + PR；疾病控制（DCR）= CR + PR + SD。

不良反应：统计患者治疗期间出现的不良反应，包括血小板减少、白细胞减少、周围神经毒性、恶心呕吐及肝肾功能异常。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

胃癌是消化道系统中的常见恶性肿瘤[7]，目前临床常用 XELOX 方案治疗。奥沙利铂是替代顺铂的第 3 代铂类化疗药物，水溶性更优，抗癌活性更广，且奥利沙铂的 1，2－二氨基环己烷基团具有避开某些耐药机制的作用，以脱氧核糖核酸（DNA）为靶作用部位，与 DNA 链结合形成链内和链间交联，使 DNA 损伤细胞快速死亡，起到抗肿瘤作用；亚叶酸钙为叶酸还原型甲酰化衍生物，由于过量的叶酸拮抗物在体内会产生毒性反应，亚叶酸钙可直接提供叶酸在体内的活化形式，促进胸腺

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)，$n=65$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)，$n=65$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	10(15.38)	21(32.31)	20(30.77)	14(21.54)	31(47.69)	51(78.46)
观察组	30(46.15)	18(27.69)	15(23.08)	2(3.08)	48(73.85)	63(96.92)
χ^2 值					9.325	10.263
P					<0.05	<0.05

表 3 两组患者 T 细胞亚群水平比较（$\bar{X}\pm s$，%，$n=65$）

Tab. 3 Comparison of T cell subsets levels between the two groups（$\bar{X}\pm s$，%，$n=65$）

组别	CD_3^+		CD_4^+		CD_8^+	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	58.41±5.84	63.52±6.35*	36.25±3.63	42.17±4.22*	34.05±3.41	26.34±2.63*
观察组	58.37±5.83	68.91±6.89*	36.24±3.62	47.52±4.75*	34.11±3.41	21.17±2.12*
t 值	0.039	4.638	0.016	6.789	0.100	12.339
P 值	0.969	0.000	0.988	0.000	0.920	0.000

注：与本组化疗前比较，* $P<0.05$。表 4 同。

Note: Compared with those before chemotherapy, * $P<0.05$, as well as Tab. 4.

表4 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\overline{X} \pm s$, $n=65$)

Tab. 4 Comparison of serum tumor markers levels between the two groups($\overline{X} \pm s$, $n=65$)

组别	CA125(U/mL)		CA19-9(U/mL)		TPS(U/L)		CEA(ng/mL)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	59.92±5.99	32.05±3.21*	87.52±8.75	33.42±3.34*	156.35±15.64	66.24±6.62*	15.24±2.35	4.52±0.92*
观察组	60.01±6.00	14.81±1.48*	88.01±8.80	16.52±1.65*	156.82±15.68	23.57±2.36*	15.28±2.37	1.27±0.34*
t值	0.086	39.322	0.318	36.575	0.171	48.949	0.097	26.715
P值	0.932	0.000	0.751	0.000	0.864	0.000	0.923	0.000

表5 两组患者生存质量比较[例(%), $n=65$]

Tab. 5 Comparison of quality of life between the two groups [case(%), $n=65$]

组别	提高	稳定	下降
对照组	34(52.31)	17(26.15)	14(21.54)
观察组	50(76.92)	13(20.00)	2(3.08)
t值	8.613	0.693	10.263
P值	0.003	0.405	0.001

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=65$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=65$]

组别	血小板减少	白细胞减少	周围神经毒性	恶心呕吐	肝肾功能异常
对照组	41(63.08)	39(60.00)	40(61.54)	43(66.15)	28(43.08)
观察组	36(55.38)	34(52.31)	35(53.85)	37(56.92)	20(30.77)
χ^2值	0.796	0.781	0.789	1.170	2.114
P值	0.372	0.377	0.375	0.279	0.146

嘧啶核苷酸、DNA、核糖核酸(RNA)及蛋白质的合成,进一步提高奥沙利铂的活性;氟尿嘧啶是胃癌化疗的基础药物,能阻碍肿瘤细胞DNA的合成[2,8]。虽然XELOX方案有一定临床疗效,但效果欠佳,且有严重不良反应[9]。

贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体,能抑制肿瘤血管细胞的有丝分裂,抑制新血管的生成,进而抑制细胞的生长,阻断肿瘤细胞的转移;另外,还能促进肿瘤血管退化,降低肿瘤细胞的营养供给,使肿瘤细胞正常化[10-11]。本研究结果显示,观察组患者的ORR和DCR均显著高于对照组($P<0.05$)。

T细胞亚群是反映细胞免疫功能的主要指标之一。本研究结果显示,观察组患者的CD_3^+和CD_4^+细胞水平均显著高于对照组,CD_8^+细胞水平显著低于对照组,表明贝伐珠单抗联合XELOX方案能显著改善胃癌患者的免疫功能。

CA125是可被单克隆抗体OC125结合的糖蛋白,与胃癌病程密切相关;CA19-9是低聚糖肿瘤相关抗原,在人体血清内的水平随着肿瘤分期的增加而上升;CEA是复杂的含糖蛋白,与胃肠道肿瘤的发生密切相关;TPS在胃癌组织中的表达较高,与胃癌病情程度密切相关。上述4个指标均为临床常见肿瘤标志物,水平升高反映病情恶化,肿瘤细胞发生侵袭与转移[12]。本研究结果显示,观察组患者的CA125,CA19-9,TPS,CEA水平均显著低于对照组。

两组患者化疗过程中不良反应发生情况相当($P>0.05$),表明贝伐珠单抗联合XELOX方案在提高胃癌患者疗效的同时,未增加毒副作用。

综上所述,贝伐珠单抗联合XELOX方案治疗胃癌疗效显著,可改善患者的T细胞亚群水平,降低血清肿瘤标志物水平,改善生存质量。

参考文献

[1] 鲍 瑜,钱 江,宋文灿,等. 阿帕替尼联合替吉奥一线治疗晚期胃癌临床研究[J]. 中国药业,2019,28(11):74-77.
[2] 郭玉华,田声望,石永康,等. XELOX方案治疗进展期老年胃癌患者对血清胃蛋白酶原及GAS-17的影响[J]. 癌症进展,2017,15(11):1328-1331.
[3] 代怀杰,许春蕾,汤旭山,等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤预防与治疗,2018,31(3):166-172.
[4] 贺宏勇,马从超,刘凤林. 胃癌国际会议2017年动态报告[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):109-110.
[5] 田永立,夏宁俊,刘沈林. 328例胃癌患者临床特征分析[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(3):264-268.
[6] 柳 影,程 颖. 实体肿瘤疗效评价标准的研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2004,18(2):149-152.
[7] 季加孚,陕 飞. 中国胃癌外科发展的机遇与挑战[J]. 中华消化外科杂志,2018,17(1):18-21.
[8] 苏利萍,陈 静,朱 波,等. XELOX和FOLFOX4新辅助化疗方案治疗局部晚期胃癌的安全性和有效性[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(4):538-542.
[9] 彭良群,杨 巍,张占东,等. 新辅助化疗治疗局部进展期胃癌的倾向评分匹配法预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(10):1148-1153.
[10] 陈 睿,宁 泽,陈柯宏,等. 贝伐单抗与胃癌细胞增殖、凋亡及HER-3蛋白表达的相关性研究[J]. 医学综述,2018,24(13):2693-2696.
[11] 李毛吉,姜 雷,关泉林. VEGF和VEGFR通路抑制剂在晚期胃癌治疗中的疗效[J]. 国际肿瘤学杂志,2017,44(5):393-396.
[12] 龙孝斌,刘晓飞,郭 仪. 贝伐珠单抗联合腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌腹腔转移的临床研究[J]. 实用癌症杂志,2019,34(6):978-981.

(收稿日期:2019-12-12;修回日期:2020-08-12)