

Vasorin 是一种 I 型跨膜糖蛋白,相对分子质量约为 110×10^3 ,2004 年在人血管平滑肌中被发现^[2]。Vasorin 在主动脉中表达最高,在肾脏和胎盘组织中呈中等表达,在脑、心脏、肝脏、肺和骨骼肌组织中表达最低,可能参与调控血管内皮细胞迁移、血管生成、上皮间质转化、低氧应激、氧化应激等多种生理活动^[2-6]。CD34 是血管内皮细胞的特异性标志物,可用于微血管密度(MVD)的测定,是目前公认较敏感的血管标志物^[7],可以定量反映新生毛细血管的生长情况。目前已有研究表明 Vasorin 在一些癌症中可呈过表达,如神经胶质瘤^[8]、肝癌^[9-10]、乳腺癌^[11]、喉癌^[12]、结直肠癌^[13]、肺癌^[14]等,其可能在肿瘤细胞生长、存活、转移和血管生成等肿瘤发病机制中发挥作用,可能是一种潜在的肿瘤生物学标志物。本研究通过免疫组织化学技术检测 Vasorin 和 CD34 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织及癌旁组织中的表达,探讨 Vasorin 与血管生成之间的关系,以期 NSCLC 寻找一种新的分子标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1—10 月川北医学院附属医院收治的 40 例 NSCLC 患者癌组织及癌旁组织标本。所有患者术前均未进行化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗及其他抗肿瘤治疗,临床资料完整。40 例 NSCLC 患者中肺腺癌 21 例,肺鳞癌 19 例;男 29 例,女 11 例;年龄 41~84 岁,平均 (62.4 ± 10.8) 岁;有吸烟史 30 例,无吸烟史 10 例;淋巴结转移 16 例,无淋巴结转移 24 例;肺膜侵犯 16 例,无肺膜侵犯 24 例。根据肿瘤最大径分为 3 组,其中肿瘤最大径 < 3 cm 者 17 例,3~5 cm 者 15 例, > 5 cm 者 8 例。肺癌 TNM 分期参照第 9 版国际肺癌 TNM 分期修订指南^[15],其中 I+II 期 30 例,III 期 10 例。本研究通过川北医学院附属医院医学伦理委员会审核批准[伦理编号 2021ER(A)014]。所有纳入研究的患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:显微镜及成像系统购自日本奥林巴斯公司,免疫组织化学抗原修复盒、温育盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。主要试剂:Vasorin 抗体(ab233181)、CD34 抗体(ab81289)均购自英国 Abcam 公司;即用型免疫组织化学试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒、枸橼酸组织抗原修复液均购自福州迈新生物技术开发有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS)购自中国 Biosharp 公司。

1.3 方法 应用免疫组织化学 SP 法对组织标本的 Vasorin 和 CD34 进行检测。选取患者癌组织及距此 2 cm 以上的癌旁组织石蜡标本,切 $4 \mu\text{m}$ 左右的厚度。应用 Vasorin 和 CD34 抗体对组织切片进行处理。Vasorin 抗体水平为 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$,CD34 抗体的稀释比例为 1:3 000。组织切片均使用经微波修复的抗原,严格依照试剂盒说明书实施操作,使用 DAB 溶液进行显色,使用苏木精进行复染。将 PBS 代替一抗

作为阴性对照,以排除假阳性结果。染色结果由 2 名专业医师通过双盲阅片进行判断,对染色范围及强度进行观察、记录。

1.4 评价标准

1.4.1 Vasorin 免疫组织化学结果判读 Vasorin 免疫组织化学结果判读采用半定量计数法^[16]。(1)染色强度:无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别记为 0、1、2、3 分。(2)染色范围:阳性细胞所占百分比 $< 5\%$ 为 0 分; $5\% \sim 25\%$ 为 1 分; $> 25\% \sim 50\%$ 为 2 分; $> 50\% \sim 75\%$ 为 3 分; $> 75\%$ 为 4 分。(1)×(2)作为总评分, < 2 分为阴性(-); $2 \sim 4$ 分为弱阳性(+); $> 4 \sim 8$ 分为中等阳性(++); > 8 分为强阳性(+++)。每张切片随机观察具有代表性的 5 个高倍镜视野,计算总评分,取平均值作为 Vasorin 表达评分。

1.4.2 MVD 参照文献^[17]的方法,选取 CD34 标记的,与邻近血管、肿瘤细胞或其他组织界限清楚的单个棕色血管内皮细胞或细胞簇作为一个微血管进行计数。先在低倍镜($100 \times$)下于肿瘤间质内寻找 5 个血管内皮细胞染色最多的区域即“热点”,继而在高倍镜($400 \times$)下计数 5 个视野的微血管数,取其平均值作为 MVD。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对资料进行统计分析。对数据进行正态性检验,呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,配对资料比较采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。Vasorin 和 CD34 表达的相关性采用 Spearman 相关进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

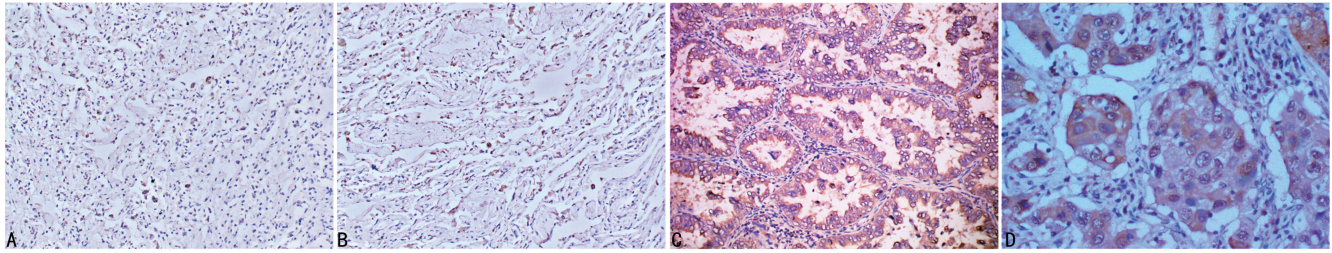
2 结果

2.1 Vasorin 和 CD34 在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达情况 Vasorin 在癌旁组织中均为阴性表达(图 1A、图 1B)。Vasorin 在 NSCLC 组织中呈不同程度的阳性表达,其阳性表达率为 97.5%,其中阴性 1 例,弱阳性 23 例,中等阳性 10 例,强阳性 6 例。Vasorin 在 NSCLC 细胞质、细胞膜中着色,阳性着色呈淡黄色、棕黄色或棕褐色(图 1C、图 1D)。经正态性检验,Vasorin 表达评分、MVD 不满足正态分布。在 NSCLC 组织中 Vasorin 表达评分为 $4(4 \sim 8)$ 分,明显高于癌旁组织的 $0(0 \sim 0)$ 分,差异有统计学意义($Z = 5.547, P < 0.001$)。CD34 阳性表达为血管内皮细胞呈棕黄色或棕褐色(图 2)。CD34 在癌灶的实质及间质中均有表达,部分呈灶状或管状。MVD 在 NSCLC 组织中为 $23.5(20.8 \sim 27.6)$ 条,明显高于癌旁正常组织中的 $5.6(4.4 \sim 6.0)$ 条,差异有统计学意义($Z = 5.511, P < 0.001$)。

2.2 不同临床病理参数 NSCLC 患者 Vasorin 表达评分和 MVD 比较 不同肿瘤最大径、TNM 分期患者 Vasorin 表达评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),不同性别、年龄、吸烟史、组织学类型、淋巴结转移、肺膜侵犯情况患者 Vasorin 表达评分比较,差异

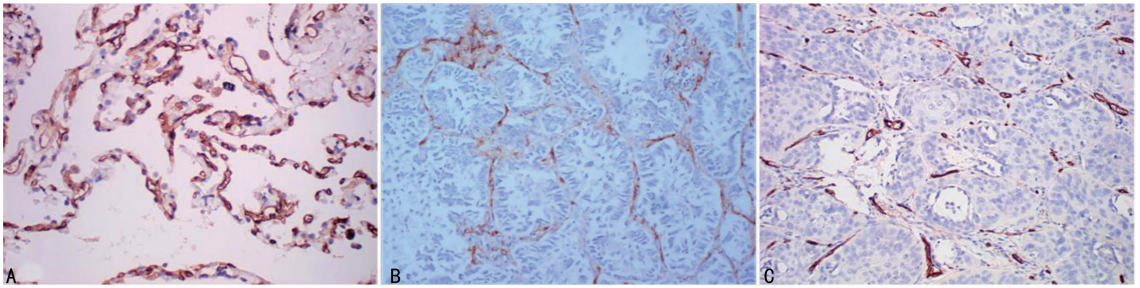
均无统计学意义($P>0.05$)。不同肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移情况患者 MVD 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),不同性别、年龄、吸烟史、组织学

类型、肺膜侵犯情况患者 MVD 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。



注: A、B 分别为 Vasorin 在肺鳞癌、肺腺癌癌旁组织中呈阴性表达; C 为 Vasorin 在肺腺癌组织中呈阳性表达; D 为 Vasorin 在肺鳞癌组织中呈阳性表达。

图 1 Vasorin 在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达(SP 法, 200×)



注: A 为 CD34 在癌旁组织中呈阳性表达(SP 法, 400×); B 为 CD34 在肺腺癌组织中呈阳性表达(SP 法, 200×); C 为 CD34 在肺鳞癌组织中呈阳性表达(SP 法, 200×)。

图 2 CD34 在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达情况

表 1 不同临床病理参数 NSCLC 患者 Vasorin 表达评分和 MVD 比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	n	Vasorin			MVD		
		表达评分(分)	Z/H	P	计数(条)	Z/H	P
组织学类型			-0.542	0.588		-0.786	0.432
腺癌	21	4(4~8)			22.8(21.2~25.6)		
鳞癌	19	4(4~8)			25.0(19.8~35.8)		
性别			-1.555	0.120		-1.682	0.093
男	29	4(4~8)			25.6(20.8~35.8)		
女	11	4(4~4)			22.6(20.6~23.6)		
年龄(岁)			-1.178	0.239		-0.671	0.502
≤60	15	4(4~8)			24.8(20.4~32.6)		
>60	25	4(4~8)			23.2(21.2~26.7)		
肿瘤最大径(cm)			12.716	0.002		8.341	0.015
≤3	17	4(4~6)			21.4(19.4~23.5)		
3~5	15	4(4~8)			24.8(22.6~27.6)		
>5	8	8(8~12)			35.5(21.6~38.8)		
肺癌 TNM 分期			-2.329	0.020		-3.655	<0.001
I+II 期	30	4(4~8)			22.6(20.2~24.9)		
III 期	10	8(4~12)			38.1(31.2~39.3)		
淋巴结转移			-1.223	0.221		-4.101	<0.001
无	24	4(4~8)			21.9(19.4~23.6)		
有	16	4(4~11)			33.2(24.8~38.8)		
肺膜侵犯			-0.850	0.395		-0.456	0.649
无	24	4(4~8)			23.3(20.5~32.3)		
有	16	6(4~8)			23.9(21.3~27.4)		
吸烟史			-1.401	0.161		-1.047	0.295
无	10	4(4~5)			22.9(21.4~23.6)		
有	30	4(4~8)			25.3(20.0~34.8)		

2.3 NSCLC 组织 Vasorin 表达评分和 MVD 之间的

相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,在

NSCLC 中 Vasorin 表达评分与 MVD 无相关性($r_s = 0.246, P > 0.05$)。

3 讨 论

肺癌的发生、发展是一个多因素、多步骤和多基因参与的复杂过程。在我国,由于人口老龄化、工业化、城市化进程的加剧,生活方式的转变等原因,肺癌的发病率和病死率呈不断上升趋势,且中青年患者的比例逐渐增加^[18],肺癌疾病负担日益加重。尽管目前肺癌的研究层出不穷,但肺癌的早期诊断、早期治疗依旧存在不足,肺癌预后仍不理想。Vasorin 通过激活 STAT3 和抑制 Notch 通路促进神经胶质瘤的进展和血管生成^[8],通过调控 STAT3 磷酸化及下游基因 CCND1 和 MMP2 的表达促进肝细胞癌的增殖和迁移^[10],通过影响 YAP/TAZ 的表达促进喉癌的发展^[12],Vasorin 与 YAP 相互作用,通过激活 YAP/TAZ-TEAD 靶基因 CTGF 和 PTEN/PI3K/AKT 通路抑制 YAP 磷酸化并刺激结肠癌增殖、迁移和侵袭^[13]。Vasorin 参与了多种肿瘤的信号通路,可能在肿瘤细胞生长、存活、转移和血管生成等肿瘤发病机制中发挥作用,可能是一种潜在的肿瘤生物学标志物。目前,Vasorin 在 NSCLC 血管生成方面的研究较缺乏,基于此,本研究通过对 Vasorin 和 CD34 进行免疫组织化学研究,探讨 Vasorin 与 NSCLC 血管生成之间的关系,以期在 NSCLC 寻找一种新的分子标志物。

本研究结果显示,Vasorin 在 NSCLC 组织中的表达评分明显高于癌旁组织,并且不同肿瘤最大径、TNM 分期 NSCLC 患者 Vasorin 表达评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究结果与以下结果相似:LIANG 等^[8]研究表明,Vasorin 过表达导致胶质瘤肿瘤增大,并且 Vasorin 的表达评分与 MVD 呈正相关,Vasorin 促进胶质瘤的进展和血管生成,被确定为胶质瘤不良进展的预测因子。CHEN 等^[14]研究表明,Vasorin 在人肺癌组织和细胞系中的表达增加,Vasorin 过表达在肺腺癌(52.7%)中显著高于肺鳞癌(21.0%),与肺腺癌患者的生存率呈负相关,但与肺鳞癌患者生存率的关系尚不明确,Vasorin 可能参与了肺腺癌、肺鳞癌的发病机制。本研究结果显示,Vasorin 表达评分在肺腺癌和肺鳞癌中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。上述研究结果的差异可能与肺腺癌、肺鳞癌中 TNM 分期的分布不同,以及与 Vasorin 的评估方法不同有关,未来需要更深入地研究肺腺癌、肺鳞癌患者 Vasorin 表达与生存率的关系及可能作用机制。

肿瘤的生长、侵袭、转移与微血管的形成密不可分^[19]。本研究结果发现不同肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移情况 NSCLC 患者 MVD 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与其他研究结果一致^[20-21]。但本研究发现,Vasorin 评分与 MVD 无相关性($P > 0.05$),提示 Vasorin 在 NSCLC 血管生成方面可能不具有关键性作用。

Vasorin/活性氧(ROS)/自噬/凋亡通路是肺癌的发病机制,涉及肺癌发展的早期阶段^[14]。Vasorin 在 NSCLC 中过表达,是一种潜在的肺癌促癌因子,通过抑制 ROS 介导的自噬和凋亡,促进香烟烟雾诱导的支气管上皮细胞转化。本研究结果发现 Vasorin 表达评分与肿瘤大小、TNM 分期密切相关,可能参与了 NSCLC 发生、发展过程,临床可将 Vasorin 作为评估 NSCLC 进展和预后的重要指标进行检测,为临床治疗提供参考。Vasorin 在 NSCLC 的作用机制及其是否可作为预测预后的指标仍有待后期多中心、大样本研究进一步探讨和阐明。

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] IKEDA Y, IMAI Y, KUMAGAI H, et al. Vasorin, a transforming growth factor beta-binding protein expressed in vascular smooth muscle cells, modulates the arterial response to injury in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(29): 10732-10737.
- [3] LI D, ZHANG T, YANG X Q, et al. Identification of functional mimotopes of human vasorin ectodomain by bio-panning[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(4): 461-470.
- [4] CHOKSI S, LIN Y, POBEZINSKAYA Y, et al. A HIF-1 target, AT1A, protects cells from apoptosis by modulating the mitochondrial thioredoxin, TRX2[J]. Mol Cell, 2011, 42(5): 597-609.
- [5] BONNET A L, CHAUSSAIN C, BROUTIN I, et al. From vascular smooth muscle cells to folliculogenesis: what about vasorin[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 335.
- [6] GUO X P, SUN J M, LIANG J N, et al. Vasorin contributes to lung injury via FABP4-mediated inflammation[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(10): 9335-9344.
- [7] 程继荣, 徐斌, 王淑琴, 等. 肺癌组织 CD31、CD34 及 CD105 标记的微血管密度的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(8): 638-640.
- [8] LIANG W Y, GUO B Y, YE J C, et al. Vasorin stimulates malignant progression and angiogenesis in glioma[J]. Cancer Sci, 2019, 110(8): 2558-2572.
- [9] LI S H, LI H, YANG X Q, et al. Vasorin is a potential serum biomarker and drug target of hepatocarcinoma screened by subtractive-EMSA-SELEX to clinic patient serum[J]. Oncotarget, 2015, 6(12): 10045-10059.
- [10] WAN F J, LI H, HUANG S P, et al. Vasorin promotes proliferation and migration via STAT3 signaling and acts as a promising therapeutic target of hepatocellular carcinoma[J]. Cell Signal, 2023, 110: 110809.
- [11] YEO H L, FAN T C, LIN R J, et al. Sialylation of vasorin by ST3Gal1 facilitates TGF- β 1-mediated tumor angiogenesis and progression[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1996-2007.

肿瘤实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.004

白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌的疗效及血清 HE4、CA125、淋巴细胞亚群检测的临床意义*

徐利本,徐 惠,龙璐璐,林方方,王承伟[△]

江苏大学附属人民医院放疗科,江苏镇江 212000

摘要:目的 探讨白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性,分析人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原(CA)125、淋巴细胞亚群检测的临床意义。方法 回顾性分析 2018 年 12 月至 2022 年 12 月该院收治的晚期卵巢癌患者临床资料,对照组(29 例)采用紫杉醇脂质体联合卡铂治疗,观察组(29 例)采用白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗,两组均治疗 6 个疗程。比较两组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、不良反应及治疗前后血清 HE4、CA125、T 淋巴细胞亚群的变化。结果 观察组 ORR 为 79.31%,高于对照组的 51.72%($\chi^2=4.884, P=0.027$)。观察组 DCR 为 93.10%,高于对照组的 79.31%($\chi^2=4.062, P=0.044$)。对照组各项不良反应发生率均高于观察组($P<0.05$)。重复测量方差分析结果显示,两组 HE4 及 CA125 水平存在组间效应、时间效应和交互效应($P<0.001$)。单因素重复测量方差分析结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗 2、4、6 个周期后 HE4、CA125 水平均下降($P<0.008$),多变量方差分析结果显示,观察组治疗 2、4、6 个周期后 HE4、CA125 水平均低于对照组($P<0.001$)。两组治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞比例及 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺ 淋巴细胞比例及 CD4⁺ 淋巴细胞/CD8⁺ 淋巴细胞比值升高($P<0.05$),观察组高于对照组($P<0.05$),治疗后两组 CD8⁺ T 淋巴细胞比例下降,观察组低于对照组($P<0.05$)。结论 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌患者临床疗效更佳,安全性更好,且可明显降低血清 HE4、CA125 水平,促进淋巴细胞发挥免疫调节作用,改善机体免疫状态。

关键词:白蛋白结合型紫杉醇; 卵巢癌; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; T 淋巴细胞亚群

中图分类号:R737.31;R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)21-3121-05

Efficacy of albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin in the treatment of advanced ovarian cancer and the clinical significance of serum HE4, CA125 and lymphocyte subsets detection*

XU Liben, XU Hui, LONG Lulu, LING Fangfang, WANG Chengwei[△]

Department of Radiotherapy, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin in the treatment of advanced ovarian cancer, and to analyze the clinical significance of human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen (CA) 125 and lymphocyte subsets detection. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients with advanced ovarian cancer admitted to the hospital from December 2018 to December 2022. The control group (29 cases) was treated with liposomal paclitaxel combined with carboplatin, while the observation group (29 cases) was treated with albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin. Both groups were treated for 6 cycles of treatment. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), adverse reactions were compared between the two groups, as well as changes in serum HE4, CA125 and T lymphocyte subsets before and after treatment. **Results** The ORR in the observation group was 79.31%, which was significantly higher than the 51.72% in the control group ($\chi^2=4.884, P=0.027$). The DCR in the observation group was 93.10%, which was higher than the 79.31% in the control group ($\chi^2=4.062, P=0.044$). The incidence rates of adverse reactions in the control group were higher than those in the observation group ($P<0.05$). Repeated-measures ANOVA showed that there were between-group effects, time effects and interaction effects for HE4 and CA125 levels in both groups ($P<0.001$). The results of univariate repeated-measures ANOVA showed that HE4 and CA125 levels decreased in both groups after 2, 4 and 6 cycles of treatment compared with those before treatment ($P<0.008$), and the results of multivariate ANOVA showed that HE4 and CA125 levels were lower in the observation group than

* 基金项目:江苏省中医药科技发展项目(YB2020089)。

作者简介:徐利本,男,副主任医师,主要从事肿瘤放射治疗。 [△] 通信作者, E-mail: 535283433@qq.com。

in the control group after 2, 4 and 6 cycles of treatment ($P < 0.001$). There was no statistically significant differences in the proportions of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ T lymphocytes, as well as the $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the proportions of $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocytes, as well as the $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio increased in both group ($P < 0.05$), those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Additionally, the proportion of $CD8^+$ T lymphocytes decreased in both group ($P < 0.05$), those in the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin has better clinical efficacy and safety in the treatment of patients with advanced ovarian cancer, and significantly reduces serum HE4 and CA125 levels, promotes lymphocytes to play an immunomodulatory role, and improves the immune status of the body.

Key words: albumin-bound paclitaxel; ovarian cancer; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; T lymphocyte subsets

卵巢癌在女性肿瘤相关死亡中位于第 5 位, 据统计, 2021 年美国卵巢癌新确诊 21 410 例, 死亡 13 770 例, 由于该病早期无明显症状、发病隐匿、筛查手段有限, 无法引起患者足够重视, 75% 以上的患者确诊时已是晚期, 伴随腹胀、盆腔大量积液、转移等, 生存期短, 无法手术根治^[1-2]。化疗是晚期卵巢癌的主要治疗手段之一, 卡铂联合紫杉醇类药物是目前一线治疗方案, 近期疗效好, 但复发率仍较高, 患者生存率无明显改善, 且传统紫杉醇类药物在肿瘤内分布浓度低、不良反应多^[3-4]。近年来, 随着临床研究的深入, 有研究发现白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗的患者生存期更长^[5]。晚期卵巢癌 5 年相对生存率为 29% 左右, 卵巢癌的早期筛查、有效的治疗至关重要。人附睾蛋白 4 (HE4)、糖类抗原 (CA) 125 是诊断和评估卵巢癌的常用肿瘤标志物, HE4、CA125 水平与卵巢癌预后均呈负相关^[6]。癌症是全身免疫功能调节失衡变化发展的结果, 淋巴细胞是机体主要的免疫效应细胞, T 淋巴细胞亚群数量与卵巢癌临床分期密切相关^[7-8]。白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗初治晚期卵巢癌的研究较少, 本研究分析本院使用该方案的晚期卵巢癌患者的疗效及安全性, 对比治疗前后 HE4、CA125 水平, 淋巴细胞亚群, 判断其对卵巢癌诊断、疗效评估的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 12 月至 2022 年 12 月于本院就诊的 58 例晚期卵巢癌患者的临床资料。对照组 (采用紫杉醇脂质体联合卡铂治疗) 29 例, 患者年龄 35~68 岁, 平均 (50.59±9.89) 岁; 浆液性腺癌 13 例, 黏液性腺癌 9 例, 子宫内膜样癌 4 例, 其他病理类型卵巢癌 3 例; 临床分期: III 期 17 例, IV 期 12 例; 分化程度: 高分化 18 例, 中/低分化 11 例。观察组 (采用白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗) 29 例, 患者年龄 33~67 岁, 平均 (49.59±10.50) 岁; 浆液性腺癌 12 例, 黏液性腺癌 10 例, 子宫内膜样癌 5 例, 其他病理类型卵巢癌 2 例; 临床分期: III 期 16 例, IV 期 13 例; 分化程度: 高分化 15 例, 中/低分化 14 例。两组患者年龄、病理类型、临床分期等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: 病理结果确诊为 III~IV 期卵巢癌; 未进行其他抗肿瘤治疗; 临床资料完整; 无化疗禁忌证; 生存期大于半年, 卡氏评分大于 60 分; 存在可测量的病灶; 依从性良好。排除标准: 存在免疫系统疾病; 存在心、肝、肾、肺等多种脏器功能障碍; 合并精神障碍; 对治疗的药物过敏; 存在造血系统异常; 存在其他部位原发性肿瘤。本研究经本院医学伦理委员会批准 (MLL20180001), 所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组: 紫杉醇脂质体静脉滴注, 第 1 天 (剂量: 135 mg/m²; 规格: 30 mg/支; 厂家: 南京绿叶思科药业有限公司; 国药准字 H20030357), 卡铂静脉滴注, 第 1 天 (曲线下面积为 5 或 6; 规格: 50 mg/支; 厂家: 齐鲁制药公司; 国药准字 H20020181)。观察组: 白蛋白结合型紫杉醇静脉滴注, 第 1 天 (剂量: 260 mg/m²; 规格: 100 mg/支; 厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司; 国药准字 H20183378), 卡铂用法同对照组。每 3 周为 1 个疗程, 两组均治疗 6 个疗程。

1.2.2 肿瘤标志物水平测定 治疗前、治疗 2 个疗程后、治疗 4 个疗程后、治疗 6 个疗程后采集患者空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 提取血清, 使用贝克曼 DXI800 自动化学发光免疫分析仪检测血清 HE4、CA125 水平。

1.2.3 免疫功能检测 抽取患者治疗前、治疗 6 个周期后空腹静脉血 2 mL, 将 100 μL 新鲜抗凝血液标本放在样品测定管内, 加入荧光标记单克隆抗体, 室温温育 30 min 后加入溶血素, 溶血后用 BD FACS caliber 流式细胞仪检测, 采用 BD FACSDiva 软件进行分析^[9]。

1.2.4 近期疗效评估 使用实体瘤疗效评价标准 (RECIST1.1) 评估治疗效果。完全缓解 (CR): 肿瘤完全消失, 监测 1 个月无新发病灶; 部分缓解 (PR): 肿瘤最大径减少 ≥ 30%; 稳定 (SD): 肿瘤最大径增大 < 20% 或缩小 < 30%; 进展 (PD): 肿瘤最大径增大 ≥ 20%。客观缓解率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%, 疾病控制率 (DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%^[10]。

1.2.5 不良反应评价 观察两组不良反应 (白细胞

减少、血红蛋白减少、血小板减少、消化道反应等)发生情况,采用 WHO 化疗毒性分级标准对不良反应进行评价,分为 0~IV 度^[11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。呈正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间比较使用独立样本 *t* 检验;重复测量资料进行重复测量方差分析,若存在交互效应,还应进一步做单独效应分析。做单独效应分析时,通过单因素重复测量方差分析组内效应,通过多变量方差分析组间效应。计数资料以例数或百分率表示,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 近期疗效 对照组 ORR 为 51.72%,观察组为 79.31%,观察组 ORR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 DCR 为 79.31%,观察组为 93.10%,观察组 DCR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不良反应 对照组各项不良反应发生率均高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而且观察组反应轻微,多为 I~II 度,患者的耐受性佳,生活质量高,治疗可持续性较强。两组患者均未出现治疗相关的死亡。见表 2。

2.3 两组患者治疗前和治疗不同周期血清 HE4、CA125 水平比较 重复测量方差分析结果表明:两组 HE4 及 CA125 水平存在组间效应、时间效应和交互效应($P < 0.05$),见表 3。单因素重复测量方差分析结果显示:与治疗前比较,两组患者治疗后的 HE4 及 CA125 水平均下降($P < 0.001$)。进一步使用 Bonferroni 法进行校正,随着时间的延长,观察组 HE4、CA125 水平均为治疗前 > 治疗 2 个周期后 > 治疗 4 个周期后 > 治疗 6 个周期后,差异均有统计学意义($P < 0.008$)。对照组 HE4、CA125 水平均为治疗前 > 治疗 2 个周期后 > 治疗 4 个周期后 > 治疗 6 个周期后,差异均有统计学意义($P < 0.008$)。多变量方差分析结果显示:观察组治疗 2、4、6 个周期后的 HE4、CA125 水平均低于对照组($P < 0.001$)。见表 4。

2.4 T 淋巴细胞亚群的变化 两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞比例及 CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞比例,CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值均高于同组治疗前($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组 CD8⁺T 淋巴细胞比例下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 两组近期疗效比较

组别	<i>n</i>	完全缓解(<i>n</i>)	部分缓解(<i>n</i>)	稳定(<i>n</i>)	进展(<i>n</i>)	ORR[<i>n</i> (%)]	DCR[<i>n</i> (%)]
对照组	29	8	7	8	6	15(51.72)	23(79.31)
观察组	29	12	11	5	1	23(79.31)	28(93.10)
χ^2						4.884	4.062
<i>P</i>						0.027	0.044

表 2 两组不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	白细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	消化道反应	肝功能损害	脱发	神经毒性	肌肉酸痛
对照组	29	13(44.83)	11(37.93)	11(37.93)	16(55.17)	11(37.93)	16(55.17)	18(62.07)	15(51.72)
观察组	29	5(17.24)	4(13.79)	3(10.34)	7(24.14)	4(13.79)	5(17.24)	7(24.14)	6(20.69)
χ^2		5.156	4.406	6.026	5.554	4.406	9.032	8.507	6.046
<i>P</i>		0.023	0.036	0.014	0.018	0.036	0.003	0.004	0.014

表 3 两组患者血清 HE4、CA125 水平的重复测量方差分析结果

指标	时间效应		组间效应		交互效应	
	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
HE4	3 752.151	<0.001	92.784	<0.001	4.589	<0.001
CA125	7 659.599	<0.001	44.276	<0.001	6.680	0.001

表 4 两组患者治疗前和治疗不同周期血清 HE4、CA125 水平比较($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

指标	组别	<i>n</i>	治疗前	2 个周期后	4 个周期后	6 个周期后	<i>F</i>	<i>P</i>
HE4	对照组	29	360.03±20.43	188.21±16.66 ^a	109.48±13.41 ^{ab}	43.48±13.57 ^{abc}	2 028.467	<0.001
	观察组	29	363.59±18.12	159.97±17.74 ^a	90.55±14.79 ^{ab}	33.17±11.67 ^{abc}	2 081.304	<0.001
	<i>F</i>		0.491	46.478	26.006	9.628		
	<i>P</i>		0.487	<0.001	<0.001	<0.001		
CA125	对照组	29	396.52±19.22	208.66±19.31 ^a	73.52±13.57 ^{ab}	42.59±12.10 ^{abc}	2 719.494	<0.001
	观察组	29	399.66±16.25	183.90±18.58 ^a	65.76±11.65 ^{ab}	32.79±11.01 ^{abc}	3 288.811	<0.001
	<i>F</i>		0.451	24.883	5.457	33.766		
	<i>P</i>		0.505	<0.001	0.023	<0.001		

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.008$;与同组治疗 2 个周期后比较,^b $P < 0.008$;与同组治疗 4 个周期后比较,^c $P < 0.008$ 。

表 5 两组 T 淋巴细胞亚群的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 淋巴细胞(%)		CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)		CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)		CD4 ⁺ T 淋巴细胞/ CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	70.06±4.37	79.50±3.04 ^a	40.41±1.84	46.22±1.77 ^a	29.33±2.01	26.61±2.05 ^a	1.42±0.18	1.79±0.16 ^a
观察组	29	69.42±12.29	82.28±3.23 ^a	40.14±12.06	50.52±2.14 ^a	30.11±2.14	25.20±1.58 ^a	1.46±0.19	2.02±0.25 ^a
t		0.260	0.560	0.530	8.328	1.430	2.940	0.720	4.210
P		0.790	0.001	0.060	<0.001	0.160	0.005	0.480	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨 论

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,致死率较高^[12]。多数患者确诊时即为晚期,病变广泛,虽然卵巢癌早期患者 5 年生存率可达 70%,但 III~IV 期患者生存率明显下降,且复发率高^[13-14]。新的治疗方案可提高疗效及改善预后,白蛋白结合型紫杉醇是一种水溶性好的新型药物,通过新技术将紫杉醇和人白蛋白结合形成纳米颗粒,与用助溶剂的普通紫杉醇相比,不良反应更轻,且其可与血管内特异白蛋白细胞表面受体结合,通过特殊胞吞作用向肿瘤细胞内转运,提高了抗肿瘤活性^[15]。临床研究也证实白蛋白结合型紫杉醇联合铂类,无论是在卵巢癌晚期一线治疗,还是在铂敏感或铂耐药复发二、三线治疗中,都显示了较好的疗效,且耐受性良好^[16-17]。有研究对比了白蛋白结合型和溶剂型紫杉醇对卵巢癌患者病情的控制效果,白蛋白结合型紫杉醇控制卵巢癌患者的疾病进展更加有效,抗肿瘤活性强,不良反应发生率低^[18]。本研究亦得出上述结论,白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂安全有效,靶向性强。

早期诊断可及时发现肿瘤,提高患者存活率。血清 CA125 是目前临床诊断卵巢癌最常用的指标,但盆腔炎症等一些良性疾病患者 CA125 水平也可能升高^[19],只利用一项肿瘤标志物诊断疾病存在局限性,可以进行多项标志物联合检测提高灵敏度和特异度^[20]。HE4 是一种新的生物标志物,在卵巢癌中高表达,尤其是在卵巢癌早期时就可出现明显升高,几乎不受良性病变或其他条件的影响,特异度高^[21],HE4、CA125 联合检测可提高卵巢癌的早期诊断率。研究表明 CA125 水平可以反映对治疗的反应,其随着卵巢癌的发生、好转和复发而动态变化,可以用来指导卵巢癌诊断,评估疗效,预测预后等^[22];HE4 也已被美国食品药品监督管理局批准用于监测卵巢癌的疾病发展^[23]。因此,本研究在治疗过程进行 2 项指标检测,患者治疗后各个周期的 HE4、CA125 水平低于同组治疗前,并随着化疗疗程的增加,其血清水平进一步降低,且观察组低于对照组,意味着观察组效果更好,预后可能相对理想,可帮助卵巢癌诊断及患者疗效评估。

淋巴细胞亚群是肿瘤微环境重要组成部分,肿瘤患者免疫功能受损时 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例和 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值降低,CD8⁺

T 淋巴细胞比例升高^[24],T 淋巴细胞发挥重要作用,其水平可反映免疫功能,卵巢癌分期与免疫功能下降有关^[25]。卵巢癌细胞为逃避免疫清除,分泌一系列抑制因子,引起 CD4⁺ T 淋巴细胞减少,CD8⁺ T 淋巴细胞增加,而后又负反馈抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞,导致 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值下降,所以 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值是评价机体免疫功能的敏感指标^[26]。另外一些研究也表明血清 T 淋巴细胞亚群可作为诊断及判断卵巢癌患者疗效的生物标志物^[27]。本研究发现,患者化疗后肿瘤缩小,免疫失衡改善,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例及 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值提升,且观察组升高更明显,提示白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂能够进一步改善患者的免疫功能。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗安全、有效,可明显降低晚期卵巢癌患者血清 HE4、CA125 水平,并提升 T 淋巴细胞亚群水平,改善患者机体免疫功能。

参考文献

- [1] 李润洲,周欣. ACAP1 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及其意义[J]. 中国医科大学学报,2021,50(10):865-872.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics,2021[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.
- [3] YOSHIHARA K, TAJIMA A, YAHATA T, et al. Gene expression profile for predicting survival in advanced stage serous ovarian cancer across two Independent datasets[J]. PLoS One,2010,5(3):1191-1204.
- [4] 陈绍正,岳秀英. 老年晚期铂类耐药复发性卵巢癌患者白蛋白结合型紫杉醇治疗方案的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2020,40(4):774-777.
- [5] 马春燕,管静芝. 白蛋白结合型紫杉醇单药与吉西他滨单药治疗晚期铂类耐药复发性卵巢癌的疗效比较[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(22):4057-4060.
- [6] 王雨梦. 卵巢癌血清 CA125、HE4 变化及与临床疗效的关系[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(16):2841-2843.
- [7] ZHU J, WEN H, JU X, et al. Clinical significance of programmed death ligand-1 and intra-tumoral CD8⁺ T lymphocytes in ovarian carcinosarcoma[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170879.
- [8] 付海霞,杜欣宇,宋亚男. 上皮性卵巢癌患者血清可溶性白细胞介素-2 受体、人附睾蛋白 4、T 淋巴细胞亚群水平及临床意义[J]. 癌症进展,2021,19(7):729-732.