

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.020

重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案治疗 胃肠癌恶性腹水患者的疗效评价

高雅丽, 李红艺

新郑华信民生医院肿瘤内科, 河南郑州 451100

摘 要:目的 探讨重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案(卡培他滨+奥沙利铂)治疗胃肠癌恶性腹水患者的效果。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月该院胃肠癌恶性腹水患者 86 例为研究对象,依据随机数字表法分为研究组 43 例和对照组 43 例。研究组采取重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案,对照组仅采取 CapeOx 方案治疗。统计两组治疗效果、治疗前后免疫功能指标($CD3^+$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞、 $CD4^+/CD8^+$),血清肿瘤标志物[糖类抗原(CA)19-9、CA242、癌胚抗原(CEA)]水平,不良反应发生率。**结果** 研究组总有效率为 72.09%,高于对照组的 51.16%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组 $CD3^+$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ T 细胞低于对照组($P<0.05$);治疗后研究组血清 CA19-9、CA242、CEA 水平低于对照组($P<0.05$);研究组骨髓抑制、血小板减少、肝肾功能损伤、呕吐恶心、胃肠道反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案治疗胃肠癌恶性腹水效果显著,且具有安全性。

关键词:重组人血管内皮抑制素注射液; CapeOx 方案; 胃肠癌恶性腹水

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2382-04

Evaluation of the efficacy of recombinant human endostatin injection combined with CapeOx regimen in the treatment of gastrointestinal cancer patients with malignant ascites

GAO Yali, LI Hongyi

Department of Medical Oncology, Xinzheng Huaxin Mingsheng Hospital, Zhengzhou, Henan 451100, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of recombinant human endostatin injection combined with CapeOx (capecitabine+oxaliplatin) regimen in the treatment of gastrointestinal cancer patients with malignant ascites. **Methods** A total of 86 patients with malignant ascites of gastrointestinal cancer in the hospital from January 2018 to April 2020 were selected and divided into a study group of 43 cases and a control group of 43 cases according to the random number table method. The study group was treated with recombinant human endostatin injection combined with CapeOx regimen, and the control group was treated with CapeOx regimen only. The treatment effect, immune function indexes ($CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, $CD4^+/CD8^+$), serum tumor markers [carbohydrate antigen (CA) 19-9, CA242, carcinoembryonic antigen (CEA)] and the incidence of adverse reactions were counted in the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of the study group was 72.09%, higher than 51.16% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD4^+/CD8^+$ in the study group were higher than those in the control group, and $CD8^+$ T cells were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of CA19-9, CA242 and CEA in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression, thrombocytopenia, liver and renal function damage, vomiting and nausea, and gastrointestinal reactions between the study group and the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of recombinant human endostatin injection and CapeOx regimen is effective and safe in the treatment of malignant ascites of gastrointestinal cancer.

Key words: recombinant human endostatin injection; CapeOx regimen; malignant ascites of gastrointestinal cancer

胃肠癌为临床多发恶性肿瘤疾病,近年来其发生率持续升高,且患者发病早期无明显特异性临床表

现,故绝大多数患者确诊时疾病已至中晚期阶段,存在恶性腹水,丧失根治性手术治疗机会,且预后通常

较差^[1]。因此,如何对胃肠癌恶性腹水患者进行安全有效的治疗仍是研究热点。CapeOx 方案(卡培他滨+奥沙利铂)为胃肠癌恶性腹水患者重要化疗方案,可有效杀除肿瘤细胞,但整体治疗效果不佳,且易引发不良反应^[2]。近年来,重组人血管内皮抑制素注射液在胃肠癌恶性腹水中的价值得到普遍关注,可抑制腹水增多,且具有抗瘤谱广、毒性低等优势^[3]。基于此,本研究拟选取本院胃肠癌恶性腹水患者 86 例,分组探讨重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案的治疗价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月本院胃肠癌恶性腹水患者 86 例为研究对象,依据随机数字表法分为研究组 43 例及对照组 43 例。研究组中男 24 例,女 19 例;年龄 46~79 岁,平均(62.41±6.11)岁;临床分期:Ⅲa 期 9 例,Ⅲb 期 22 例,Ⅳ期 12 例;肿瘤位置:胃 23 例,肠 20 例;肿瘤类型:腺癌 11 例,黏液腺癌 32 例。对照组男 26 例,女 17 例;年龄 44~82 岁,平均(63.05±5.67)岁;临床分期:Ⅲa 期 11 例,Ⅲb 期 21 例,Ⅳ期 11 例;肿瘤位置:胃 21 例,肠 22 例;肿瘤类型:腺癌 10 例,黏液腺癌 33 例。两组性别、年龄、临床分期、肿瘤位置、肿瘤类型等临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

纳入标准:(1)经 CT、超声、脱水脱落细胞学检查等确诊;(2)预计生存期≥6 个月;(3)临床分期为Ⅲa~Ⅳ期;(4)卡式评分≥60 分。排除标准:(1)纳入研究前 1 个月内采取局部放疗或全身化疗者;(2)合并其他良恶性肿瘤者;(3)对本研究药物过敏者;(4)依从性差,无法配合完成调查研究者;(5)存在出血倾向者;(6)正在接受抗凝及溶栓治疗者。

1.2 方法 研究组采取重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声生物制药有限公司,批准文号:S20050088)联合 CapeOx 方案治疗,重组人血管内皮抑制素注射液 15 mg+500 mL 生理盐水,静脉滴注,于 3~4 h 内滴注完成,1 次/周,共治疗 2~3 次,每次间隔 1 周;第 1 天静脉推注盐酸格雷司琼 9 mg,130 mg/m² 奥沙利铂(Sanofi-Aventis France,批准文号:H20171064)+500 mL 生理盐水,静脉滴注,第 1 天至第 14 天口服卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,

批准文号:H20133365)1 250 mg/m²,2 次/天,3 周为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。对照组仅采取 CapeOx 方案治疗,卡培他滨、奥沙利铂用药方法及周期同研究组。

1.3 观察指标 (1)统计两组治疗效果,完全缓解:腹水彻底消失,且持续时间≥4 周;部分缓解:腹水减少≥50%,且持续时间≥4 周;稳定:腹水减少不足 50%或增加不足 25%;进展:腹水增加≥25%;总有效率=完全缓解率+部分缓解率^[4]。(2)统计两组治疗前及治疗结束后免疫功能指标(CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺),抽取外周血 4 mL,经 FACS Caliber 型流式细胞仪测定。(3)于治疗前后统计两组血清肿瘤标志物[糖类抗原(CA)19-9、CA242、癌胚抗原(CEA)]水平,抽取 5 mL 外周静脉血,离心(2 500 r/min,10 min)取上清液,收集上清液并保存于一 70 ℃冰箱待检,采用美国 Bio-Rad 公司 550 型酶标仪与配套试剂盒经酶联免疫吸附试验测定肿瘤标志物水平。(4)统计两组不良反应发生率,以相关标准进行分级^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,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 两组治疗效果比较 研究组总有效率为 72.09%,高于对照组的 51.16%,差异有统计学意义($\chi^2=3.983, P=0.046$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
研究组	43	9(20.93)	22(51.16)	9(20.93)	3(6.98)	31(72.09)
对照组	43	4(9.30)	18(41.86)	14(32.56)	7(16.28)	22(51.16)

2.2 两组免疫功能指标比较 治疗前两组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前降低,CD8⁺ T 细胞较治疗前升高,且研究组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ T 细胞低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ T 细胞(%)		CD4 ⁺ T 细胞(%)		CD8 ⁺ T 细胞(%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	64.04±6.01	58.02±5.15 ^a	41.28±5.31	35.40±3.82 ^a	26.68±3.06	29.54±2.50 ^a	1.54±0.50	1.22±0.31 ^a
对照组	43	64.38±5.85	53.39±6.01 ^a	40.64±4.69	32.07±4.02 ^a	27.11±3.23	34.24±3.08 ^a	1.51±0.49	0.96±0.27 ^a
<i>t</i>		0.266	3.836	0.592	3.938	0.634	7.769	0.281	4.147
<i>P</i>		0.791	<0.001	0.555	<0.001	0.528	<0.001	0.779	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较 治疗前两组血清 CA19-9、CA242、CEA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组血清 CA19-9、CA242、CEA 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA19-9(U/mL)		CA242(U/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	238.53±26.07	100.45±13.11 ^a	82.38±16.37	27.04±7.33 ^a	15.68±2.71	3.09±1.11 ^a
对照组	43	242.04±28.21	139.64±16.32 ^a	84.02±18.31	38.11±9.61 ^a	16.12±3.02	5.89±2.21 ^a
t		0.599	12.276	0.438	6.006	0.711	7.424
P		0.551	<0.001	0.663	<0.001	0.479	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	肝肾功能损伤		骨髓抑制		呕吐恶心		胃肠道反应		血小板减少	
		1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级
研究组	43	4(9.30)	3(6.98)	8(18.60)	4(9.30)	4(9.30)	6(13.95)	5(11.63)	4(9.30)	6(13.95)	3(6.98)
对照组	43	3(6.98)	5(11.63)	6(13.95)	7(16.28)	5(11.63)	3(6.98)	6(13.95)	2(4.65)	8(18.60)	2(4.65)
χ ²		0.000	0.138	0.341	0.938	0.000	0.496	0.104	0.179	0.341	0.000
P		1.000	0.711	0.559	0.333	1.000	0.481	0.747	0.672	0.559	1.000

3 讨 论

胃肠癌早期确诊率较低,而中晚期患者多伴有恶性腹水,其不仅会增加抗肿瘤治疗难度,并会导致患者消化系统、循环系统及呼吸系统等多个系统功能损伤,且患者预后通常较差。因此,及时采取有效措施对胃肠癌恶性腹水进行治疗极为重要。

CapeOx 方案为临床治疗恶性肿瘤疾病的常用方案,其中卡培他滨可于机体中转化为 5-氟尿嘧啶的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物,对细胞分裂予以抑制,影响合成蛋白质及 RNA;奥沙利铂则可作用于 DNA,通过产生链内与链间交联,以此对 DNA 合成予以干扰,从而有效降低肿瘤活性,抑制细胞毒作用^[6]。但常规化疗在发挥治疗作用的同时,极易引发诸多不良反应,且整体效果与临床预期存在一定差异。而重组人血管内皮抑制素注射液是一种新型抗肿瘤药物,可对肿瘤血管内皮细胞发挥特异性作用,控制其增殖和迁移,从而加速细胞凋亡,降低血管内皮生长因子表达水平,阻止肿瘤血管生成,抑制肿瘤增殖。本研究结果显示,治疗后研究组总有效率高于对照组,血清肿瘤标志物水平低于对照组,表明联合治疗可有效下调胃肠癌恶性腹水患者血清肿瘤标志物水平,提升治疗效果。分析其原因主要在于:重组人血管内皮抑制素注射液可结合于内皮细胞,控制内皮细胞迁移,并激活内皮细胞凋亡机制,拮抗肿瘤血管形成。秦叔逵等^[7]研究证实,其还可降低腹水及血清内 CD44V6、基质金属蛋白酶 2、骨桥蛋白、整合素

见表 3。
2.4 两组不良反应比较 研究组肝肾功能损伤、骨髓抑制、呕吐恶心、胃肠道反应、血小板减少发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

水平,抑制肿瘤细胞转移及侵袭,以此避免机体生成腹水。此外,其可阻止肿瘤及胸腹膜中形成新生血管,对血管生成因子分化与增殖造成干扰,同时还可改善新生血管通透性,抑制红细胞及蛋白质等进入腹腔,从而减少恶性腹水的生成。

此外,胃肠癌恶性腹水患者多伴有不同程度免疫功能障碍,CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞均为临床评估机体免疫功能的重要指标,其水平异常可影响机体免疫功能状态^[8]。而本研究结果表明,治疗后研究组 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ T 细胞低于对照组,提示在 CapeOx 方案基础上联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗对恶性腹水患者免疫功能影响较小,与李超等^[9]研究结果具有一致性,主要是因为化疗药物在发挥治疗作用的同时可杀除部分免疫细胞,且骨髓抑制作用可下调 T 淋巴细胞水平,损伤免疫功能,而重组人血管内皮抑制素注射液仅需通过影响血管通透性而减少恶性腹水生成,并可减少化疗药物所致的免疫细胞损伤,故加用重组人血管内皮抑制素注射液可减轻患者免疫功能的损伤。另由本研究结果可知,研究组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明联合治疗安全性具有保证。

综上所述,采取重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOx 方案治疗胃肠癌恶性腹水效果显著,可有效降低机体内血清肿瘤标志物水平,对免疫功能损伤小,且具有安全性。(下转第 2388 页)

染色体畸变与孕妇年龄等有关,因此,高龄孕妇孕期行羊水穿刺产前诊断检查尤为重要^[20]。通过对孕早期稽留流产绒毛染色体的核型进行分析,可为孕妇再次妊娠,以及为育龄期女性的优生优育提供重要的理论依据。

参考文献

[1] 陈小丽,蓝信强. 532 例稽留流产绒毛的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(11):80-82.

[2] 王婕,王福玲. 不同年龄组孕妇稽留流产绒毛染色体分析[J]. 现代妇产科进展,2019,28(12):931-932.

[3] FU M, MU S, WEN C, et al. Whole-exome sequencing analysis of products of conception identifies novel mutations associated with missed abortion[J]. Mol Med Rep, 2018,18(2):2027-2032.

[4] 张玉萍,杨欣艳,孙盛梅,等. 佳木斯三江地区孕早期胚胎停育 196 例染色体核型分析[J]. 黑龙江医药科学,2015,38(4):123-125.

[5] 张建林,张俊荣,杨益梅,等. 226 例早期自然流产绒毛组织的细胞遗传学分析[J]. 中国妇幼保健,2018,33(17):3958-3960.

[6] 秦娟,梁灼健,廖秋燕,等. 228 例流产绒毛组织细胞染色体核型分析[J]. 当代医学,2020,26(1):60-62.

[7] KIM J W, LEE W S, YOON T K, et al. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment[J]. BMC Med Genet, 2010,11(1):153-162.

[8] 任小胖,薛会灵,刘梅云,等. 118 例胚胎停育患者绒毛染色体结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(11):48-49.

[9] 蔡美英,李英,吴小青,等. 福州地区 630 例自然流产绒毛细胞培养及核型分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(2):323-324.

[10] NORTON M E, BRAR H, WEISS J, et al. Non-invasive chromosomal evaluation (nice) study: results of a multi-

center prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207(2):137e1-e8.

[11] WANG Y, CHENG Q, MENG L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study[J]. Clin Genet, 2017, 91(6):849-858.

[12] 薛燕,刘莹,慕庆玲,等. 早期胚胎停育与绒毛染色体异常的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(11):33-35.

[13] YUSUF R Z, NAEEM R. Cytogenetic abnormalities in products of conception: a relationship revisited[J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 52(1):88-96.

[14] 雷彩霞,张月萍,伍俊萍,等. 1 437 例早孕期自然流产胚胎核型分析[J]. 生殖与避孕,2014,34(4):328-332.

[15] 徐雪琴,李焕铮,林小玲,等. 温州地区 110 例早孕胚胎停育绒毛染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2012,20(12):54-55.

[16] 刘玉昆,刘梅兰,杜涛,等. 不同年龄和流产次数的复发性流产患者绒毛染色体核型分析[J]. 现代妇产科进展,2012,21(12):925-928.

[17] WOODS L, PEREZGARCIA V, KIECKBUSCH J, et al. Decidualisation and placentation defects are a major cause of age-related reproductive decline [J]. Nat Commun, 2017,8(1):352.

[18] LAN W, HU D, LI Z, et al. Bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage for treatment of cesarean scar pregnancy: a method for preserving the uterus[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(6):1153-1158.

[19] 王珺,陈书强,高玲霞. 1 317 例早期流产患者绒毛染色体检测结果分析[J]. 生殖医学杂志,2019,28(1):7-11.

[20] 鞠彩宁,蓝信强. 威海地区 4 512 例羊水细胞染色体核型分析[J]. 医学检验与临床,2020,31(4):65-67.

(收稿日期:2021-11-25 修回日期:2022-05-08)

(上接第 2384 页)

参考文献

[1] 张鹏飞. 雷替曲噻腹腔灌注化疗治疗胃肠癌晚期顽固性腹水的临床观察[J]. 中国冶金工业医学杂志,2020,37(1):76.

[2] 曹善成,张金玲,崔莹,等. 胃肠癌恶性腹腔积液行闭合式腹腔热灌注联合卡培他滨和奥沙利铂化疗的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2019,26(1):34-37.

[3] 冯高飞,陈若,易舒婧,等. 升清降浊汤联合重组人血管内皮抑制素腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的效果[J]. 广东医学,2019,40(3):419-422.

[4] 王娴,熊盾,何兴瑞. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗晚期胃癌合并恶性腹腔积液的疗效及安全性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(6):605-607.

[5] 潘宏铭,耿宝琴. 肿瘤化疗的毒副反应和防治[M]. 上海:

上海科学技术出版社,2001.

[6] 曲波,秦晓凤. 重组人血管内皮抑素联合卡培他滨及奥沙利铂化疗治疗胃肠癌合并恶性腹腔积液的疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复,2018,25(4):443-445.

[7] 秦叔逵,孙国平,白玉贤,等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腔积液的前瞻性,随机对照,全国多中心Ⅲ期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(3):193-202.

[8] 阎雷. 顺铂腹腔灌注联合黄芪多糖治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志,2018,26(1):242-244.

[9] 李超,王建国,彭冰,等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合洛铂对恶性胸腔积液患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(13):2535-2539.

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-06-08)