

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.021

重组人 p53 腺病毒注射液联合 TP 化疗方案治疗晚期宫颈癌的疗效

何小囡, 吴 玉, 邱雪洲

河南省方城县妇幼保健院妇产科, 河南南阳 473200

摘 要:目的 研究重组人 p53 腺病毒(rAd-p53)注射液联合顺铂+紫杉醇(TP)化疗方案对晚期宫颈癌(CC)患者疾病控制率及无进展生存时间的影响。方法 以 2019 年 10 月至 2021 年 10 月该院收治的 116 例晚期 CC 患者为研究对象,根据治疗方案将患者分为对照组与联合组,每组 58 例。对照组采用 TP 化疗方案治疗,联合组采用 rAd-p53 注射液联合 TP 化疗方案治疗。比较两组疾病控制率,治疗前、治疗 2 个周期后欧洲癌症研究与治疗组织生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)、癌症疲乏量表(CFS)评分,血清肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)]、血清成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)、脊椎蛋白 2(Spondin-2)水平,无进展生存时间。结果 联合组疾病控制率为 84.48%,高于对照组的 67.24%($P<0.05$);治疗 2 个周期后联合组 EORTC QLQ-C30 评分高于对照组($P<0.05$),CFS 评分低于对照组($P<0.05$);治疗 2 个周期后联合组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA、SCCA、FGFR4、Spondin-2 水平低于对照组($P<0.05$);联合组无进展生存时间为 7.12(95%CI:5.83~9.41)个月,长于对照组的 5.77(95%CI:4.08~7.36)个月($P<0.05$)。结论 在 TP 化疗方案治疗晚期 CC 的基础上,加用 rAd-p53 注射液可有效控制疾病进展,缓解临床症状,降低血清肿瘤标志物水平,改善无进展生存时间。

关键词:重组人 p53 腺病毒注射液; TP 化疗; 晚期宫颈癌; 疾病控制率

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)19-2868-04

Effects of recombinant human adenovirus p53 injection combined with TP chemotherapeutic regimen in treating advanced cervical cancer

HE Xiaonan, WU Yu, QIU Xuezhou

Department of Obstetrics and Gynecology, Fangcheng County Maternal and Child Health Care Hospital, Nanyang, Henan 473200, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of recombinant human adenovirus p53 (rAd-p53) injection combined with TP chemotherapeutic regimen on the disease control rate and progression-free survival time in the patients with advanced cervical cancer (CC). **Methods** A total of 116 patients with advanced CC admitted to the hospital from October 2019 to October 2021 were selected as the research subjects and divided into the control group and combination group according to the treatment regimen, 58 cases in each group. The control group was treated with the TP chemotherapeutic regimen, and the combination group adopted the rAd-p53 injection combined with TP chemotherapeutic regimen. The disease control rate, European Cancer Research and Therapeutic Tissue Quality of Life Scale (EORTC QLQ-C30) score, Cancer Fatigue Scale (CFS) score, serum tumor marker [squamous cell carcinoma-associated antigen (SCCA), carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA)], serum fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) and Spondin-2 levels, progression-free survival time were compared between the two groups. **Results** The disease control rate in the combination group was 84.48%, which was higher than 67.24% in the control group ($P<0.05$). After 2 cycles of treatment, the EORTC QLQ-C30 score of the combined group was higher than that of the control group, and the CFS score was lower than that of the control group ($P<0.05$). After 2 cycles of treatment, the levels of serum CYFRA21-1, CA125, CEA, SCCA, FGFR4 and Spondin-2 in the combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The progression-free survival time in the combination group was 7.12 (95%CI:5.83-9.41) months, which was higher than 5.77 (95%CI:4.08-7.36) months in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** On the basis of TP chemotherapeutic regimen in the treatment of advanced CC, the addition of rAd-p53 injection could effectively control the progression of the disease, relieve clinical symptoms, reduce the levels of serum tumor mark-

ers and improve the progression-free survival time.

Key words: recombinant human adenovirus p53 injection; TP chemotherapy; advanced cervical cancer; disease control rate

宫颈癌(CC)是女性常见恶性肿瘤,该病早期无明显体征、症状,多数患者就诊时已处于晚期,错失最佳手术治疗时机^[1-2]。现阶段,化疗作为治疗晚期 CC 的重要方式之一,紫杉醇(PTX)、顺铂(DDP)组成的 TP 化疗可有效抑制肿瘤细胞往深层间质浸润,抑制肿瘤细胞分裂^[2],但易引发不良反应,导致部分患者难以顺利完成化疗^[3-4]。重组人 p53 腺病毒(rAd-p53)注射液属肿瘤基因增敏剂^[5],可诱发细胞凋亡基因表达,激活线粒体及受体凋亡程序,诱导肿瘤细胞凋亡^[6],还可提升肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[7]。但在 TP 化疗方案治疗晚期 CC 的基础上,加用 rAd-p53 注射液是否能进一步提升疗效,临床报道较少。基于此,本研究选取本院 116 例晚期 CC 患者作为研究对象,旨在从疾病控制率、无进展生存时间等层面探究上述治疗方案的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 10 月至 2021 年 10 月收治的 116 例晚期 CC 患者作为研究对象。纳入标准:符合 CC 诊断标准^[8]。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;凝血功能异常者;原发严重器官功能障碍者;自身免疫性疾病者;原发严重全身性疾病者;认知障碍、精神异常者;过敏体质者。根据治疗方案将患者分为对照组与联合组,每组 58 例。其中对照组年龄 36~76 岁,平均(55.22±6.89)岁;国际妇产科联合会(FIGO)分期:Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 33 例;病理分型:鳞癌 31 例,腺癌 27 例。观察组年龄 34~78 岁,平均(57.14±6.85)岁;FIGO 分期:Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 34 例;病理分型:鳞癌 28 例,腺癌 30 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审核,患者及其家属知情且签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采取 TP 化疗方案治疗。TP 方案:第 1 天采用 PTX(成都倍特得诺药业有限公司,国药准字 H20046119,规格:5 mL:30 mg)注射液,将 PTX 135 mg/m² 溶于 0.9%氯化钠溶液 500 mL,静脉滴注 30 min,无过敏反应后,继续缓慢静脉滴注 3 h;第 2 天采用 DDP(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字 H20043889,规格:10 mg)注射液,将 DDP 25 mg/m² 溶于 0.9%氯化钠溶液 500 mL 中,1 次/天,静脉滴注 1~3 d。4 周为 1 个周期,共治疗 2 个周期。

1.2.2 联合组 在对照组基础上加入 rAd-p53 注射液(深圳市赛百诺基因技术有限公司,国药准字 S20040004)治疗,2 支/次,溶入 0.9%氯化钠溶液 100

mL,静脉滴注 30 min,1 次/周。4 周为 1 个周期,共治疗 2 个周期。

1.3 疗效评估标准 完全缓解:可见靶病灶消失,维持时间至少≥4 周。部分缓解:肿瘤体积较治疗前缩减≥25%,未出现新病灶。疾病稳定:肿瘤体积缩减<25%或增加<25%。疾病进展:肿瘤体积较治疗前增加≥25%或出现新病灶。将完全缓解率、部分缓解率、疾病稳定率计入疾病控制率。

1.4 观察指标 (1)比较两组疾病控制率。(2)比较两组治疗前、治疗 2 个周期后欧洲癌症研究与治疗组织生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)、癌症疲乏量表(CFS)评分。EORTC QLQ-C30 评分可评估患者生活质量^[9],包括认知、躯体、社会、情绪、角色功能,总分为 100 分,分值越高生活质量越好。CFS 评分可评估癌因性疲乏程度^[10],包括情感、认知、躯体等,共 15 条,总分 0~60 分,分值越高疲乏程度越重。(3)比较两组治疗前、治疗 2 个周期后血清肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)]水平。(4)比较两组治疗前、治疗 2 个周期后血清成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)、脊椎蛋白 2(Spondin-2)水平。(5)随访 1 年,比较两组无进展生存时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。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。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病控制率比较 联合组疾病控制率为 84.48%,高于对照组的 67.24%,差异有统计学意义($\chi^2=4.708, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疾病控制情况比较[n(%)]					
组别	n	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展 疾病控制率
联合组	58	7(12.07)	26(44.83)	16(27.59)	9(15.52) 49(84.48)
对照组	58	5(8.62)	21(36.21)	13(22.41)	19(32.76) 39(67.24)

2.2 治疗前、治疗 2 个周期后两组 EORTC QLQ-C30、CFS 评分比较 与对照组相比,治疗 2 个周期后联合组 EORTC QLQ-C30 评分明显升高,CFS 评分明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前、治疗 2 个周期后两组血清肿瘤标志物水平比较 治疗 2 个周期后联合组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA、SCCA 水平降低幅度大于对照组,差

异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

后联合组血清 FGFR4、Spondin-2 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 治疗前、治疗 2 个周期后两组血清 FGFR4、Spondin-2 水平比较 与对照组相比,治疗 2 个周期

表 2 治疗前、治疗 2 个周期后两组 EORTC QLQ-C30、CFS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	EORTC QLQ-C30 评分		CFS 评分	
		治疗前	治疗 2 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后
联合组	58	63.87±4.16	86.18±4.25 ^a	42.58±3.46	21.76±3.98 ^a
对照组	58	64.22±5.07	80.79±5.34 ^a	43.11±4.79	27.55±4.34 ^a
t		0.406	6.015	0.683	7.488
P		0.685	<0.001	0.496	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 治疗前、治疗 2 个周期后两组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CYFRA21-1(ng/mL)		CA125(U/mL)		CEA(μg/L)		SCCA(μg/L)	
		治疗前	治疗 2 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后
联合组	58	9.46±2.71	2.35±0.64 ^a	67.26±5.84	23.49±4.87 ^a	8.26±1.67	2.75±0.84 ^a	12.95±3.63	4.08±1.15 ^a
对照组	58	9.68±2.53	3.89±1.12 ^a	66.37±4.91	31.62±5.43 ^a	8.43±1.79	4.11±1.21 ^a	13.08±4.17	6.97±1.86 ^a
t		0.452	9.092	0.888	8.489	0.529	7.032	0.179	10.065
P		0.652	<0.001	0.376	<0.001	0.598	<0.001	0.858	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 治疗前、治疗 2 个周期后两组血清 FGFR4、Spondin-2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FGFR4(pg/mL)		Spondin-2(μg/L)	
		治疗前	治疗 2 个周期后	治疗前	治疗 2 个周期后
联合组	58	385.96±45.77	137.68±15.33 ^a	35.26±4.77	11.79±3.22 ^a
对照组	58	390.25±47.31	164.79±18.42 ^a	36.17±5.08	17.48±4.31 ^a
t		0.496	8.615	0.995	8.055
P		0.621	<0.001	0.322	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组无进展生存时间比较 治疗后随访 1 年,联合组失访 4 例,对照组失访 6 例。联合组无进展生存时间为 7.12(95%CI:5.83~9.41)个月,长于对照组的 5.77(95%CI:4.08~7.36)个月,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=5.319$, $P=0.018$)。

3 讨 论

近年来,CC 发病年龄逐渐年轻化,多数学者认为 CC 主要因性伴侣多、病毒感染、吸烟、多孕多产等因素所致,晚期多表现为便秘、尿频、尿急、腹痛等症状,严重威胁女性身体健康及生命安全^[11-12]。

TP 化疗作为针对晚期 CC 的主要化疗方案,其中 PTX 具有广谱抗肿瘤作用,可作用于细胞微管系统,促进微管蛋白聚集,阻止微管有丝分裂,抑制肿瘤细胞分裂、增殖,并促进肿瘤细胞凋亡^[13-14];DDP 作为细胞周期非特异性药物,可对肿瘤细胞 DNA 复制产生抑制作用,发挥抗肿瘤作用^[15]。但由于 PTX 不溶于水,常与聚氧乙烯蓖麻油等辅料助溶,该物质于机体内降解时可分泌组胺,使患者出现严重过敏反应,

影响预后^[16]。rAd-p53 注射液是由 5 型腺病毒为载体和人 p53 肿瘤抑制基因重组,可通过 Adp53 基因的转染作用,使肿瘤细胞内 p53 基因功能重建,提升肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[17],同时,其还可调控肿瘤细胞中血管内皮生长因子活性,抑制肿瘤新生血管增长^[18]。本研究结果显示,治疗 2 个周期后联合组疾病控制率高于对照组,EORTC QLQ-C30 评分高于对照组,CFS 评分低于对照组。这说明 rAd-p53 注射液辅助治疗晚期 CC 可进一步控制疾病发展,缓解临床症状。另外,血清肿瘤标志物可有效、敏感地反映 CC 患者病情变化^[19],血清 CYFRA21-1 为上皮细胞的结构蛋白,其水平可反映细胞恶化、浸润情况;血清 CA125 为高分子糖蛋白,其水平可反映肿瘤体积分期、大小及淋巴结是否转移;血清 CEA 可反映肿瘤细胞浸润情况;血清 SCCA 与宫颈鳞癌肿瘤浸润、FIGO 分期及淋巴结转移密切相关,其水平可反映肿瘤负荷大小及 CC 病变程度。本研究结果显示,治疗 2 个周期后联合组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA、SCCA

水平低于对照组($P<0.05$)。由此可见,rAd-p53 注射液辅助治疗 CC 可有效抑制肿瘤发展,降低血清肿瘤标志物水平。原因为 rAd-p53 注射液可抑制肿瘤细胞生长信号转导及肿瘤组织血管生成。

另有研究发现,血清 FGFR4、Spondin-2 可参与晚期 CC 发生与发展^[20]。血清 FGFR4 属受体酪氨酸激酶家族成员之一,可与配体成纤维细胞生长因子结合,发挥调节细胞增殖、凋亡、转移及血管生成的作用,还可促进血管生成,加快 CC 进程。相关研究发现,沉默 FGFR4 基因表达可抑制 CC 细胞生长,促进细胞凋亡,还可提升对 DDP 等化疗药物的敏感性,抑制肿瘤细胞转移、侵袭。血清 Spondin-2 属分泌型细胞外基质蛋白,可通过刺激 Wnt/ β -catenin 通路,调节肿瘤细胞转移、增殖。本研究结果还显示,治疗 2 个周期后联合组血清 FGFR4、Spondin-2 水平均低于对照组($P<0.05$)。由此可见,rAd-p53 注射液辅助治疗可有效促进患者康复。这可能与 rAd-p53 注射液通过下调血管内皮生长因子的表达,抑制肿瘤细胞血管生长,增强 PTX、DDP 药物的敏感性,从而调节血清 FGFR4、Spondin-2 水平有关。此外,联合组无进展生存时间长于对照组($P<0.05$)。这说明 rAd-p53 注射液辅助治疗可有效延长无进展生存时间。因此,联合治疗可发挥药物协同作用,共同参与免疫应答环节,提升细胞免疫功能,从而稳定 T 淋巴细胞亚群,发挥抗肿瘤作用,控制疾病进展,进而延长无进展生存时间。

综上所述,rAd-p53 注射液辅助治疗 CC 可有效控制疾病发展,缓解临床症状,降低血清肿瘤标志物水平,延长无进展生存时间。

参考文献

- [1] 赵青莲,赵岩岩,张帅,等. 调强适形放疗加后装放疗联合化疗在中晚期宫颈癌治疗中的临床研究[J]. 现代妇产科进展,2018,27(2):131-133.
- [2] 赵爽,陈号,赵方辉. 全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J]. 中华医学杂志,2022,102(22):1666-1676.
- [3] 张贤雨,马欢,席强,等. 局部晚期宫颈癌患者同步放疗后应用 TP 方案巩固化疗效果及血清 miR-155、miR-24 水平变化[J]. 山东医药,2020,60(29):43-45.
- [4] 杨光润,罗福申,宋雪,等. TP 化疗联合三维适形放疗对宫颈癌患者血清 PTEN 水平、免疫功能及生存率的影响[J]. 实用癌症杂志,2019,34(7):1128-1131.
- [5] 查竺芹,雷开键. 重组人 5 型腺病毒注射液联合半相合自然杀伤细胞免疫治疗卵巢癌恶性腹腔积液 1 例[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(22):95-96.
- [6] 郭亚茹,许明娜,方苗,等. 重组人 p53 腺病毒注射液联合放疗或同步放化疗治疗宫颈癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(14):2584-2590.
- [7] 张丹,李恩孝,李曾. 重组人 p53 腺病毒注射液联合化疗治疗晚期宫颈癌的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2019,34(4):681-683.
- [8] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. 中华病理学杂志,2019,48(4):265-269.
- [9] 薛彩琴,颜红丽,任晋林,等. 紫杉醇联合卡铂治疗中晚期宫颈癌的临床疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 癌症进展,2022,20(17):1802-1805.
- [10] 罗艳,王雁. 中医热熨联合正念减压法对接受化疗宫颈癌患者的影响[J]. 中西医结合护理(中英文),2021,7(11):57-60.
- [11] 闫飞艳,程薇. 阴道镜活检和子宫颈环形电刀锥切术在诊治早期宫颈癌中的应用[J]. 贵州医药,2021,45(2):296-297.
- [12] 肖群,方燕飞,孔于兰. 同步放化疗与单纯放疗对中晚期宫颈癌患者的有效性及安全性比较[J]. 中华全科医学,2018,16(11):1813-1815.
- [13] 陈杰,曹元杰,朱莉,等. 尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床观察[J]. 中华医学杂志,2021,101(8):597-601.
- [14] 吴华,谢旭敏,金晓可,等. TP 与 PF 化疗方案对宫颈癌患者近期疗效及 VEGF 和 MVD 的影响研究[J]. 中国性科学,2018,27(7):36-39.
- [15] 秦永,胡森阳,胡艳丽,等. 乳酸菌阴道胶囊对宫颈癌 TP 化疗患者炎症及阴道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(8):936-941.
- [16] 候丽盈,刘艳,鲁鹏,等. 白蛋白结合型紫杉醇在宫颈癌新辅助化疗中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(2):135-138.
- [17] 董亚勤,许星宇,陈博,等. 同步放化疗联合 rhAd-p53 治疗局部进展期宫颈癌的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(10):979-982.
- [18] 张霆,蔡婷婷,徐蓉. 重组人 p53 腺病毒注射液联合化疗治疗复发性卵巢癌 42 例的疗效观察[J]. 医学临床研究,2018,35(5):995-997.
- [19] 刘亚红,邱育红,王欣. 血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和 HE4 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J]. 贵州医药,2022,46(6):843-844.
- [20] 钱江,宋文灿,鲍瑜,等. 紫杉醇联合洛铂治疗宫颈癌的疗效以及对患者血清 FGFR4、SCCA、Spondin-2 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(10):1085-1088.

(收稿日期:2022-12-22 修回日期:2023-04-24)