

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.005

❖ 临床研究 ❖

# 卡瑞利珠单抗联合化疗对转移性食管鳞癌患者免疫功能及肿瘤标志物水平的影响

刘占伟, 祖恩霞, 李丹

(淮南东方医院集团肿瘤医院肿瘤内科, 安徽 淮南 232035)

**【摘要】目的:** 评估化疗联合卡瑞利珠单抗对转移性食管鳞癌 (ESCC) 患者免疫功能、营养状态及肿瘤标志物水平的影响。**方法:** 选取 105 例转移性 ESCC 患者做为研究对象, 根据治疗方案将患者分为化疗组 ( $n=59$ ) 和联合组 ( $n=46$ )。化疗组采用紫杉醇 + 顺铂化疗方案; 联合组在化疗组方案的基础上联合滴注卡瑞利珠单抗。全部患者均接受至少两个周期的治疗。比较两组患者治疗前后免疫功能指标、营养指标及肿瘤标志物水平, 并于治疗后 1 个月评估治疗效果。**结果:** 治疗后, 两组患者  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均低于治疗前, 且联合组低于化疗组 ( $P < 0.05$ );  $CD8^+$  水平均高于治疗前, 且联合组高于化疗组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA) 水平均高于治疗前, 且联合组高于化疗组 ( $P < 0.05$ ); 两组患者血清鳞状细胞癌抗原 (SCC)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 水平均低于治疗前, 且联合组低于化疗组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 1 个月, 联合组治疗有效率高于化疗组 (78.26% vs. 59.32%,  $P < 0.05$ )。**结论:** 化疗联合卡瑞利珠单抗有利于提高转移性 ESCC 患者的疗效, 改善其免疫功能及营养状态, 降低肿瘤标志物表达水平。

**【关键词】** 卡瑞利珠单抗; 化疗; 转移性食管鳞癌; 免疫功能; 营养指标; 肿瘤标志物

**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A

## Effect of combination chemotherapy with Camrelizumab on immune function and tumor marker levels in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma

LIU Zhan-wei, ZU En-xia, LI Dan

(Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Huainan East Hospital Group, Huainan 232035, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the effects of combination chemotherapy with Camrelizumab on immune function, nutritional indicators, and tumor marker levels in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** 105 patients with metastatic ESCC were selected as the research subjects. They were divided into chemotherapy group ( $n=59$ ) and combination group ( $n=46$ ) according to the treatment methods. The chemotherapy group received paclitaxel + cisplatin chemotherapy regimen, patients in the combination group were treated with Camrelizumab in addition to the chemotherapy group. All patients received at least 2 cycles of treatment. The immune function indicators, nutritional indicators, and tumor marker levels were compared between the two groups of patients before and after treatment, and evaluate the treatment effect 1 month after treatment. **Results:** After treatment, the levels of  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in the combination group were lower than those before treatment and in the chemotherapy group ( $P < 0.05$ ), while the levels of  $CD8^+$  were higher than those before treatment and in the chemotherapy group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of total protein (TP), albumin (ALB), and prealbumin (PA) in the combination group were higher than those before treatment and in the chemotherapy group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of squamous cell carcinoma antigen (SCC), and Cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1) in the combination group were lower than those before treatment and in the chemotherapy group ( $P < 0.05$ ). 1 month after treatment, the effective rate of the combination group was higher than that of the chemotherapy group (78.26% vs. 59.32%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Camrelizumab combined with chemotherapy is beneficial for improving the therapeutic effect of metastatic ESCC patients, improving their immune function and nutritional status, and reducing the expression level of tumor markers.

**【Key words】** Camrelizumab; Chemotherapy; Metastatic esophageal squamous cell carcinoma; Immune function; Nutritional indicators; Tumor markers

食管癌 (esophageal carcinoma, EC) 是一种常见的消化道恶性肿瘤, 具有较高的发病率和死亡

基金项目: 安徽省自然科学基金项目 (2008085J10)

作者简介: 刘占伟 (1979 -), 男, 副主任医师。E-mail: 13956402964@163.com

率<sup>[1-2]</sup>。EC 按病理类型可分为鳞癌和腺癌,其中食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)占绝大多数。ESCC 初期症状不明显,确诊时往往已发展至中、晚期,此时肿瘤通常已出现转移,不宜手术治疗,因此 ESCC 晚期患者的治疗多以化疗为主<sup>[3-4]</sup>。临床上目前使用的化疗药对 ESCC 的疗效有限,且极易产生耐药性,导致患者通常预后不佳<sup>[5]</sup>。近年来,恶性肿瘤治疗中免疫疗法的应用逐渐增多,其中免疫检查点抑制剂可通过对免疫系统中产生抑制作用的调节分子进行阻断,进而解除对免疫细胞的制约,使其能够有效地识别和攻击肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。卡瑞利珠单抗属于人源化程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)抑制剂,通过干扰 PD-1 受体和 PD-L1 配体间的相互作用,激活细胞的免疫功能,从而抑制肿瘤的生长和转移<sup>[7]</sup>。卡瑞利珠单抗已经在多种实体肿瘤的治疗中得到应用,在具有较好的治疗效果的同时,不增加不良反应发生风险<sup>[8]</sup>。基于此,本研究旨在评估卡瑞利珠单抗联合化疗对转移性 ESCC 患者的治疗效果,并分析其对患者免疫功能、营养状态和肿瘤标志物水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月淮南东方医院集团肿瘤医院收治的 105 例转移性 ESCC 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 EC 诊断标准<sup>[9]</sup>,病理证实为 ESCC;(2)TNM 分期 III ~ IV 期,不适宜根治手术;(3)有可测量的转移灶;(4)东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分为 0 ~ 2 分。排除标准:(1)有严重的出血倾向或凝血功能障碍;(2)合并严重的感染或免疫缺陷;(3)存在严重精神类疾病或认知障碍;(4)对本研究采用的治疗药物不耐受;(5)正在接受其他抗肿瘤治疗或参与其他临床试验。根据治疗方案,将 105 例患者分为化疗组( $n = 59$ )及联合组( $n = 46$ )。化疗组中男性 40 例,女性 19 例;年龄( $66.72 \pm 9.31$ )岁;行食管癌根治术治疗者 7 例,未行手术治疗者 52 例;低分化者 53 例,中高分化者 6 例;28 例有肝转移,31 为肺、骨、脑等其他部位转移。联合组中男性 32 例,女性 14 例;年龄( $67.18 \pm 8.93$ )岁;行食管癌根治术治疗者 9 例,未行手术治疗者 37 例;低分化者 38 例,中高分化者 8 例;24 例有肝转移,22 为肺、骨、脑等其他部位转移。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,患者自愿参加且已签署知情同意书。

### 1.2 方法

两组患者均需进行预防用药处理,给药前 12 h 和 6 h 口服地塞米松 10 mg;给药前 30 ~ 60 min 给予肌肉注射苯海拉明 20 mg、静脉注射西咪替丁 300 mg。化疗组采取紫杉醇 + 顺铂治疗方案:d1,静脉滴注紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup>;d1,静脉滴注顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>。联合组在化疗组方案的基础上,于静脉滴注紫杉醇前,静脉滴注卡瑞利珠单抗 200 mg。对于两组中出现肝功能损害、骨髓抑制的患者,给予常规对症治疗。以 21 d 为 1 个周期,每个患者均接受至少两个周期的治疗。

### 1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗结束后,采集患者空腹静脉血各 10 mL,抗凝并离心 10 min 提取血清,并置于 -20 °C 保存。(1)免疫功能指标检测:采用 BD FACSVerse 流式细胞仪检测患者 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 水平,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值。(2)营养指标检测:采用 Beckman coulter AU5800 全自动血液生化分析仪检测患者血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、血清前白蛋白(PA)水平。(3)肿瘤标志物检测:采用酶联免疫吸附法,检测患者血清中鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)水平,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。(4)治疗后 1 个月,评估治疗效果:根据 WHO 实体瘤评价标准 1.1<sup>[10]</sup>,肿瘤完全消失且未出现新病灶视为完全缓解(CR);肿瘤直径总和持续 4 周以上显著缩小 30% 视为部分缓解(PR);肿瘤缩小范围不足 30% 或增大不足 20% 视为病情稳定(SD);肿瘤范围增大超过 20% 或有新发病灶发生视为病情进展(PD)。有效率 = (CR + PR + SD) 例数/总例数 × 100%

### 1.4 统计学分析

采用 SCPPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较使用独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗前,两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于治疗前,且联合组低于化疗组( $P < 0.05$ );CD8<sup>+</sup> 水平高于治疗前,且联合组高于化疗组( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后营养指标比较

治疗前,两组患者 TP、ALB、PA 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 TP、ALB、PA 水平

均高于治疗前,且联合组高于化疗组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=46$ )	25.22 ± 2.88	22.30 ± 1.74 *	29.00 ± 3.10	36.50 ± 3.35 *	0.88 ± 0.15	0.62 ± 0.08 *
化疗组( $n=59$ )	25.85 ± 2.89	23.84 ± 1.80 *	29.08 ± 3.06	33.21 ± 3.05 *	0.90 ± 0.13	0.72 ± 0.08 *
<i>t</i> 值	-1.117	-4.404	-0.144	5.243	-0.569	-6.696
<i>P</i> 值	0.267	<0.001	0.886	<0.001	0.571	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 2 两组患者治疗前后营养指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TP(g/L)		ALB(g/L)		PA(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=46$ )	51.53 ± 5.45	61.68 ± 4.03 *	22.47 ± 2.02	29.38 ± 3.93 *	162.11 ± 13.32	244.29 ± 24.25 *
化疗组( $n=59$ )	50.69 ± 5.91	54.17 ± 3.71 *	22.45 ± 2.04	26.99 ± 4.24 *	166.67 ± 14.61	209.68 ± 16.72 *
<i>t</i> 值	0.743	9.922	0.026	2.957	-1.652	8.643
<i>P</i> 值	0.459	<0.001	0.979	0.004	0.102	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清 SCC、CYFRA21-1 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 SCC、CYFRA21-1 水平低于治疗前,且联合组低于化疗组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SCC(ng/ml)		CYFRA21-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=46$ )	2.02 ± 0.19	1.22 ± 0.15 *	5.31 ± 0.85	3.32 ± 0.39 *
化疗组( $n=59$ )	1.98 ± 0.19	1.39 ± 0.20 *	5.27 ± 0.79	3.70 ± 0.58 *
<i>t</i> 值	1.034	-4.843	0.253	-3.778
<i>P</i> 值	0.304	<0.001	0.801	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者治疗效果比较

治疗后 1 个月,两组中均无 CR 患者,联合组中 PR、SD、PD 的患者分别为 12 例、24 例、10 例,化疗组中分别为 9 例、26 例、24 例,联合组有效率高于化疗组(78.26% vs. 59.32%,  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗效果比较[ $n$ (%) ]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
联合组( $n=46$ )	0(0.00)	12(26.09)	24(52.17)	10(21.74)	36(78.26)
化疗组( $n=59$ )	0(0.00)	9(15.25)	26(44.07)	24(40.68)	35(59.32)
$\chi^2$ 值					4.234
<i>P</i> 值					0.040

## 3 讨论

我国 ESCC 的发病率和死亡率在全球居前列,

其中五年生存率仅为 10% ~ 15%, 远低于发达国家, 严重威胁我国人民的生命健康<sup>[11-12]</sup>。多种药物联合化疗和靶向治疗是目前 ESCC 药物治疗的主要手段, 联合化疗一般作为姑息性治疗的手段, 对于局部症状的治疗有效率通常不高, 且化疗药物往往具有较强的生物毒性, 长时间进行化疗可引起药物积累中毒, 导致患者发生多种不良反应而选择终止治疗, 导致病情发生反复<sup>[13]</sup>, 因此有必要探寻新的治疗模式。免疫疗法作为一种新兴的抗肿瘤治疗手段, 相比于传统放化疗副作用小、适用范围广、疗效显著。随多种免疫治疗药物加入医保, 治疗费用也逐渐被大多数患者接受<sup>[14]</sup>。卡瑞利珠单抗于 2021 年加入国家医保目录, 是我国自行研制的 PD-1 免疫抑制剂, 并在经济性和实用性方面均是治疗转移性 ESCC 的良好选择<sup>[15]</sup>。

本研究中, 联合组患者治疗后, CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于治疗前及化疗组( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup> 水平高于治疗前及化疗组( $P < 0.05$ )。分析原因可能为: 卡瑞利珠单抗能够与 PD-1 结合, 其可通过阻断 PD-1/PD-L1 间的信号通路, 提升 PD-L1 水平, 激活 T 淋巴细胞, 恢复免疫机制, 发挥其对肿瘤细胞的监测和杀灭作用, 表现为 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平降低, 提示卡瑞利珠单抗能够在一定程度上削弱化疗对免疫功能产生的负面作用。徐菊娣等<sup>[16]</sup>比较了单纯化疗和化疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的应用效果, 发现联合组 CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平

下降更为明显。Guo 等<sup>[17]</sup>研究表明,放疗联合卡瑞利珠单抗治疗局部晚期 ESCC 可显著增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖活性。上述结果与本研究基本一致。

患者营养水平通常预示机体免疫能力和治疗耐受能力,Liu 等<sup>[18]</sup>研究发现,ALB 等营养标志物水平对患者的无进展生存期和总生存期具有显著影响。本研究中,治疗后联合组患者血清 TP、ALB、PA 水平高于治疗前及化疗组 ( $P < 0.05$ ),推测其机制可能与联合治疗能够抑制肿瘤增殖、减少肿瘤组织对机体的营养物质的竞争、从而改善患者的营养状况和代谢水平相关。治疗后联合组患者血清 SCC、CYFRA21-1 水平低于治疗前及化疗组 ( $P < 0.05$ )。分析原因可能如下:化疗可以阻断患者体内肿瘤的营养供给,卡瑞利珠单抗还能将抗肿瘤作用集中于肿瘤细胞,增强了化疗的效能,从而使得联合组患者体内的肿瘤指标水平改善情况更优。陈洁等<sup>[19]</sup>以晚期寡转移 NSCLC 患者为研究对象,发现在放疗的基础上联合卡瑞利珠单抗有利于降低血清 SCC-Ag、CYFRA21-1 水平,与本研究结果一致。本研究中,联合组有效率高于化疗组 (78.26% vs. 59.32%),提示联合治疗有利于提升治疗效果,推测其原因可能为:卡瑞利珠单抗联合化疗通过促进患者体内免疫功能及营养功能恢复,降低了血清肿瘤标志物水平,进一步提升了治疗效果。Zhao 等<sup>[20]</sup>以一线免疫治疗加化疗失败的转移性 ESCC 患者为研究对象,发现低剂量放疗 + 卡瑞利珠单抗治疗具有良好的效果及安全性。

综上,卡瑞利珠单抗联合化疗有利于提高转移性 ESCC 患者的治疗效果,改善免疫功能及营养状态,降低肿瘤标志物表达水平。

#### 参考文献

[1] 陈飞,王悠清. 1990—2019 年中国食管癌疾病负担及其变化趋势分析[J]. 中国肿瘤,2021,30(6):401-407.  
[2] Marom G. Esophageal cancer staging[J]. Thoracic Surgery Clinics,2022,32(4):437-445.  
[3] Voron T, Julio C, Pardo E. Cancers œsophagiens: nouveautés et défis des prises en charge chirurgicales[J]. Bulletin Du Cancer, 2023,110(5):533-539.  
[4] 寇芙蓉,朱步东,张红,等. 局部晚期及转移性食管鳞癌免疫治疗现状分析[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(6):283-290.  
[5] 欧瑶,周希法,陆忠华,等. 老年局部晚期食管癌患者调强放疗效果及预后分析[J]. 肿瘤研究与临床,2022,34(4):276-280.

[6] Fahey CC, Gracie TJ, Johnson DB. Immune checkpoint inhibitors: maximizing benefit whilst minimizing toxicity[J]. Expert Review of Anticancer Therapy,2023,23(7):673-683.  
[7] Wang R, Liu S, Chen B, et al. Recent advances in combination of immunotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancers,2022,14(20):5168.  
[8] Zheng J, Huang B, Xiao L, et al. Treatment-and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in esophageal or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Oncology. 2022,12:821626.  
[9] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南[M]. 第 2 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2013:104-107.  
[10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer,2009,45(2):228-247.  
[11] Niu C, Liu Y, Wang J, et al. Risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and its histological precursor lesions in China: a multicenter cross-sectional study[J]. BMC Cancer,2021,21(1):1034.  
[12] 崔晓颖,苗媛媛,盛李明,等. 135 例食管鳞癌肺转移预后因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2022,31(2):149-152.  
[13] 于文卉,张萍,甄娜军,等. 食管癌放疗后复发再程放疗的 Meta 分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2021,30(9):892-897.  
[14] 寇芙蓉,朱步东,张红,等. 局部晚期及转移性食管鳞癌免疫治疗现状分析[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(6):283-290.  
[15] 孙铮,李勇. 卡瑞利珠单抗联合化疗对比化疗在晚期鳞状非小细胞肺癌一线治疗中的成本效果分析[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(20):2148-2152.  
[16] 徐菊娣,黄骞,杨志勇,等. 卡瑞利珠单抗辅助化疗对中晚期 NSCLC 患者的近期疗效及对细胞免疫、血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(6):1047-1051.  
[17] Guo Z, Zhang K, Wei X, et al. Radiotherapy plus camrelizumab affects peripheral CD8 T-cell differentiation subsets expressing PD-1, TIGIT, and CTLA-4 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Leukocyte Biology,2023,113(1):11-17.  
[18] Liu J, Hu G, Zhai C, et al. Predictive value of nutritional indicators with regard to the survival outcomes in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma treated with camrelizumab[J]. Oncology Letters,2023,25(5):198.  
[19] 陈洁,刘德胜,贾钰铭,等. 卡瑞利珠单抗联合立体定向体部放疗治疗晚期寡转移非小细胞肺癌的有效性和安全性研究[J]. 中国医师进修杂志,2022,45(6):554-559.  
[20] Zhao W, Ke S, Cai X, et al. Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: an open-label, single-arm, phase II trial[J]. Radiotherapy and Oncology,2023,184:109679.

(收稿日期:2023-11-14

修回日期:2023-12-04)