

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.008

❖ 临床研究 ❖

卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌的近期疗效及机制研究

孙正平¹, 朱洋¹, 夏丽丽¹, 叶兵¹, 倪升发¹, 蔡宝中², 李强²

(安徽理工大学附属新华医院, 1. 肿瘤内科; 2. 普外科, 安徽 淮南 232052)

【摘要】目的: 分析卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌的近期疗效及可能的作用机制。**方法:** 选取102例晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方法不同将患者分为A组和B组, 每组各51例, 两组患者均使用白蛋白紫杉醇治疗, B组(对照组)口服阿帕替尼治疗; A组(实验组)静脉注射卡瑞利珠单抗治疗。治疗6个周期后, 对比两组患者的疗效、安全性、血清可溶性血管内皮细胞生长因子受体1(sVEGFR-1)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平、生存质量及不良反应发生情况。**结果:** A组的ORR和DCR分别为43.14%和74.51%, 均高于B组的21.57%和54.90% ($P < 0.05$)。治疗前, 两组血清sVEGFR-1、TGF- β 1和生存质量各维度评分均无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清sVEGFR-1和生存质量各维度评分均升高 ($P < 0.05$), 且A组高于B组 ($P < 0.05$); TGF- β 1均降低 ($P < 0.05$), 且A组低于B组 ($P < 0.05$)。A组的不良反应总发生率为15.69%, 低于B组的39.22% ($P < 0.05$)。**结论:** 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇在晚期胃癌中的疗效确切, 可有效减轻患者的不良反应, 改善生存质量, 其作用机制可能与调控血清sVEGFR-1、TGF- β 1水平有关。

【关键词】 卡瑞利珠单抗; 白蛋白紫杉醇; 晚期胃癌; sVEGFR-1; TGF- β 1

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Recent efficacy and mechanism of carrelizumab combined with albumin-paclitaxel in the treatment of advanced gastric cancer

SUN Zheng-ping¹, ZHU Yang¹, XIA Li-li¹, YE Bing¹, NI Sheng-fa¹, CAI Bao-zhong², LI Qiang²

(1. Department of Oncology; 2. Department of General Surgery, Affiliated Xinhua Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232052, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To analyze the short-term efficacy and possible mechanism of carrelizumab combined with albumin paclitaxel in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** 102 patients with advanced gastric cancer were included and divided into Group A and Group B according to different treatment methods, with 51 patients in each group. Both groups of patients were treated with albumin paclitaxel, while Group B (control group) received oral apatinib treatment, and Group A (experimental group) received intravenous injection of carelizumab for treatment. After 6 cycles of treatment, the efficacy, safety, serum sVEGFR-1 and TGF- β 1, quality of life, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The ORR and DCR of Group A were 43.14% and 74.51%, respectively, which was higher than Group B's 21.57% and 54.90% ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in serum sVEGFR-1, TGF- β 1, and quality of life scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the serum sVEGFR-1 and quality of life scores of both groups of patients were increased ($P < 0.05$), and Group A was higher than Group B ($P < 0.05$). The TGF- β 1 of both groups of patients decreased ($P < 0.05$), and Group A was lower than Group B ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in Group A was lower than that in Group B (15.69% vs. 39.22%, $P < 0.05$). **Conclusion:** The effect of carrelizumab combined with albumin paclitaxel in the treatment of advanced gastric cancer is exact, which can effectively reduce the adverse reactions of patients and improve the quality of life. The mechanism may be related to the regulation of serum sVEGFR-1 and TGF- β 1 by carrelizumab combined with albumin paclitaxel.

【Key words】 Karelizumab; Albumin paclitaxel; Advanced gastric cancer; sVEGFR-1; TGF- β 1

胃癌是我国常见恶性肿瘤疾病, 患者患病初期无明显的特异性症状, 因此在确诊时有30%的患者已经出现了远处转移, 预后较差^[1-2]。随着靶向治

疗和免疫治疗研究的深入, 晚期胃癌患者的治疗方案逐渐增多, 阿帕替尼作为有效的靶向药物, 近年来有研究^[3-4]发现其虽然有较好的治疗效果, 但患者

的不良反应发生率却相对较高。因此,晚期胃癌患者仍需寻找一种安全且有效的治疗方案以改善患者的预后。卡瑞利珠单抗是一种人源化程序性死亡受体 1(PD-1) 抑制剂,可抑制肿瘤生长和转移,近年来被广泛应用于各类肿瘤疾病的治疗中,并发挥出了确切的疗效^[5-6]。有报道^[7]指出,卡瑞利珠单抗可逆转 T 细胞对肿瘤的杀伤效应,发挥抗肿瘤作用。目前,虽然有部分针对卡瑞利珠单抗治疗胃癌的临床研究,但普遍集中于对临床疗效及患者预后的观察,缺少对其可能机制的分析^[8]。本研究旨在分析卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇对晚期胃癌患者血清可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1(sVEGFR-1)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2023 年 10 月安徽理工大学附属新华医院收治的 102 例晚期胃癌患者为研究对象,所有患者均签署知情同意书,且经组织学证实为不可切除的晚期胃癌^[9],排除生存时间 <3 个月、合并其他原发肿瘤或转移以及无法耐受本次研究治疗方案者。按照治疗方法将患者分为 A 组和 B 组,每组各 51 例,B 组使用白蛋白紫杉醇治疗;A 组在 B 组基础上使用卡瑞利珠单抗治疗。本次研究经院内伦理委员会批准,两组间一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)
	男	女		
A 组($n=51$)	27(52.94)	24(47.06)	62.24 \pm 5.95	5.24 \pm 2.29
B 组($n=51$)	30(58.82)	21(41.18)	61.14 \pm 7.23	5.53 \pm 2.06
χ^2/t 值	0.358		0.839	0.672
P 值	0.550		0.404	0.503

1.2 方法

两组患者均使用白蛋白紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司)治疗,分别于第 1 天和第 8 天静脉注射 130 mg/m²。B 组口服阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司)治疗,500 mg/次,1 次/d。A 组于第 1 天静脉注射 200 mg 卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司)。两组患者均以 21 d 为 1 个治疗周期,共治疗 6 个周期。

1.3 观察指标

(1)参照 WHO 的实体瘤疗效判定标准(RECIST1.1)^[10]对患者的近期疗效进行评估,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展

(PD),客观缓解率(ORR) = (CR + PR) 例数/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)于治疗前后抽取患者的空腹静脉血检测血清 sVEGFR-1 和 TGF- $\beta 1$ 的表达水平,采用酶联免疫吸附试验,按照试剂盒(上海酶联生物科技)说明进行操作。(3)使用癌症患者生活质量测定量表(FACT 4.0 中文版)^[11]对患者的生存质量进行评估,量表共包括 27 个条目,可分为 4 个维度,分数越高生存质量越好。(4)记录两组患者的不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验;计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较服从正态分布使用独立样本 t 检验,不服从正态分布用秩和检验,组内比较用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

A 组的 ORR 和 DCR 分别为 43.14% 和 74.51%,均高于 B 组的 21.57% 和 54.90% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 [$n(\%)$]

组别	PR	SD	PD	ORR	DCR
A 组($n=51$)	22(43.14)	16(31.37)	13(25.49)	22(43.14)	38(74.51)
B 组($n=51$)	11(21.57)	17(33.33)	23(45.10)	11(21.57)	28(54.90)
χ^2 值				5.420	4.293
P 值				0.020	0.038

2.2 两组患者血清 sVEGFR-1 和 TGF- $\beta 1$ 比较

治疗前,两组患者血清 sVEGFR-1 和 TGF- $\beta 1$ 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的血清 sVEGFR-1 均升高 ($P < 0.05$),且 A 组高于 B 组 ($P < 0.05$);TGF- $\beta 1$ 均降低 ($P < 0.05$),且 A 组低于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血清 sVEGFR-1 和 TGF- $\beta 1$ 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	sVEGFR-1		TGF- $\beta 1$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组($n=51$)	248.69 \pm 51.06	336.24 \pm 54.51*	133.78 \pm 25.47	86.32 \pm 20.33*
B 组($n=51$)	253.52 \pm 45.87	292.05 \pm 48.66*	135.04 \pm 22.39	110.27 \pm 21.95*
t 值	0.503	4.319	0.265	5.717
P 值	0.616	<0.001	22.39	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者生存质量比较

治疗前,两组患者生存质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的生存质量各维度评分均升高($P < 0.05$),且 A 组高于 B 组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后生存质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	生理状况	社会/家庭状况	情感状况	功能状况
A 组(n=51)				
治疗前	14.04 ± 2.51	15.32 ± 2.74	10.02 ± 1.87	12.56 ± 2.63
治疗后	17.88 ± 2.67*	18.75 ± 2.33*	12.83 ± 2.11*	15.54 ± 2.03*
t 值	7.483	6.810	7.118	6.406
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
B 组(n=51)				
治疗前	14.23 ± 2.75	15.58 ± 2.36	10.11 ± 1.75	12.39 ± 2.88
治疗后	16.19 ± 2.06	16.91 ± 2.14	11.52 ± 2.49	13.97 ± 2.28
t 值	4.074	2.981	3.309	3.072
P 值	<0.001	0.004	0.001	0.003

* $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.4 两组患者不良反应比较

A 组的不良反应发生率为 15.69%,低于 B 组的 39.22% ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	肝肾损伤	手足综合征	合计
A 组(n=51)	2(3.92)	3(5.88)	1(1.96)	2(3.92)	8(15.69)
B 组(n=51)	5(9.80)	7(13.73)	4(7.84)	4(7.84)	20(39.22)
χ^2 值					7.089
P 值					0.008

3 讨论

胃癌是一种高异质性的肿瘤,其预后极差,尤其是中、晚期。通过传统的手术、放射治疗及化学治疗,进展期胃癌的 OS 很少能达到 1 年以上。目前,虽然常规的放疗和化疗等治疗可以提高中晚期胃癌的生存率,但效果不佳,且治疗的毒副作用大,严重影响患者的生存质量^[12-13]。因此,寻求更加安全且有效的抗肿瘤药物成为医学领域的重要课题。免疫疗法作为一种有效的治疗方法,可以利用自身的免疫能力攻击体内的肿瘤细胞,具有持续时间长、毒副作用小等多种优势^[14-15]。白蛋白紫杉醇是一种新型紫杉醇制剂,可以通过与人白蛋白的相互作用,提高其溶解性、稳定性,减少不良反应^[16]。PD-1 可通过与其配体之间的相互作用,影响机体的免疫应答,使肿瘤细胞逃避免疫破坏,使用 PD-1/PD-L1 靶向抑制剂进行治疗,对 T 细胞所介导免疫应答的激

活,阻止了肿瘤细胞的免疫逃逸。卡瑞利珠单抗是一种新型 PD-1/PD-L1 靶向抑制剂,可提高机体抗肿瘤免疫反应,提高临床疗效,甚至增强化疗的敏感性。近年来,有部分报道^[17-18]发现卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇在许多恶性肿瘤疾病的治疗中有确切的疗效和安全性,如食管癌、非小细胞肺癌等,可有效提高患者的生存质量。

本研究中,A 组的 ORR 和 DCR 分别为 43.14% 和 74.51%,高于 B 组的 21.57% 和 54.90% ($P < 0.05$),说明卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇的治疗方案在中晚期胃癌患者中表现出了较高的疗效,可能与卡瑞利珠单抗的免疫调节作用和白蛋白紫杉醇的抗肿瘤作用相互协同,共同抑制肿瘤细胞的生长和转移有关。进一步分析发现,治疗后两组患者的血清 sVEGFR-1 显著升高($P < 0.05$),且 A 组高于 B 组($P < 0.05$);治疗后两组患者的 TGF- β 1 均降低($P < 0.05$),且 A 组低于 B 组($P < 0.05$),说明卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇的治疗方案可能通过调节血清 sVEGFR-1 和 TGF- β 1 的表达水平来发挥抗肿瘤作用。sVEGFR-1 的升高可能反映了肿瘤血管生成的抑制,进一步抑制了肿瘤细胞的增殖和转移。血清 sVEGFR-1 和 TGF- β 1 是与肿瘤生长和转移密切相关的生物标志物。sVEGFR-1 是血管内皮生长因子受体 1 (VEGFR-1) 的可溶性形式,可以通过与 VEGF 结合来调节血管生成和肿瘤生长。相关临床研究^[19]发现,sVEGFR-1 在非小细胞肺癌患者中的表达水平显著降低,且与患者的病情、预后等密切相关,提示 sVEGFR-1 可能参与了恶性肿瘤的发生和进展。TGF- β 1 则是一种具有多种生物学功能的细胞因子,参与了细胞的增殖、分化等^[20]。因此,通过对血清 sVEGFR-1 和 TGF- β 1 水平的调控,可能对肿瘤细胞的增殖抑制有重要作用。

两组患者治疗后的生存质量各维度评分均升高($P < 0.05$),且 A 组均高于 B 组($P < 0.05$),说明卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇的治疗方案可以有效改善晚期胃癌患者的生存质量,这可能与抑制肿瘤细胞的生长和转移,减轻肿瘤对患者身体的负担,从而改善患者的生活质量有关。除此之外,A 组的不良反应发生率为 15.69%,低于 B 组的 39.22% ($P < 0.05$),进一步证实了该治疗方案的安全性和有效性,与既往研究^[21]结果相似。

综上,卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇在晚期胃癌中的疗效确切,可有效减轻患者的不良反应,改善生存质量,其作用机制可能与调节血清 sVEGFR-1、TGF- β 1 有关。

参考文献

[1] Li P, Zheng Y, Wang YS. DEC1 is involved in TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer [J]. American Journal of Cancer Research, 2024, 14(2): 630 - 642.

[2] 陈琦, 胡长路, 魏欣, 等. 阿帕替尼对不同血供晚期胃癌患者的临床疗效和安全性 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(15): 1546 - 1551.

[3] 刘登湘, 王娜, 何莉莉, 等. 康莱特注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 38 - 41.

[4] Chen X, Wan L, He Y, *et al.* The efficacy and safety of apatinib combined with S-1 for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2024, 103(21): e38272.

[5] 刘占伟, 祖恩霞, 李丹. 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 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39(2): 165 - 168.

[6] Luo H, Lu J, Bai Y, *et al.* Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326(10): 916 - 925.

[7] 王少军, 李超, 刘彩霞, 等. 卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌免疫相关不良事件发生情况及其与疗效关系的初步研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(1): 12 - 17.

[8] 张慧, 黄雯, 潘英. 卡瑞利珠单抗联合伊立替康治疗胃癌效果及对血清 BARD1、STAT1 影响 [J]. 转化医学杂志, 2023, 9(3): 147 - 151.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南-2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[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] 万崇华. 癌症患者生命质量测定与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2007.

[12] 侯占国, 冯吉林, 张万林, 等. FOLFOXIRI 改良方案姑息化疗治疗中老年晚期胃癌的效果 [J]. 河北医药, 2023, 45(18): 2821 - 2823, 2827.

[13] Liu Y, Chen W, Ruan R, *et al.* Deep learning based digital pathology for predicting treatment response to first-line PD-1 blockade in advanced gastric cancer [J]. Journal of Translational Medicine, 2024, 22(1): 438.

[14] 郭芬, 王玉, 时建明, 等. 基于真实世界分析信达利单抗联合化疗治疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性 [J]. 中国药业, 2023, 32(17): 111 - 115.

[15] 唐炜, 郝吉庆, 胡楠, 等. SOX 方案与奥沙利铂联合卡培他滨对晚期胃癌患者血清 miR-34a 及 let-7i 含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 4903 - 4907.

[16] 李晓琳, 靳大羲, 宋应明. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和奈达铂治疗局部晚期食管鳞癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(22): 4167 - 4171.

[17] Ren S, Chen J, Xu X, *et al.* Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-sq): a phase 3 trial [J]. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2022, 17(4): 544 - 557.

[18] 卢伟, 马西森, 李礼, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(1): 188 - 192.

[19] 周菁, 李索妮, 焦咪, 等. 非小细胞肺癌胸腔积液中细胞角蛋白片段 21-1 与可溶性血管内皮生长因子受体-1 的临床意义 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(12): 1649 - 1652.

[20] Jin Y, Wang C, Zhang B, *et al.* Blocking EGR1/TGF- β 1 and CD44s/STAT3 crosstalk inhibits peritoneal metastasis of gastric cancer [J]. International Journal of Biological Sciences, 2024, 20(4): 1314 - 1331.

[21] 徐泽宇, 汪海岩, 田园. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗晚期胃癌的疗效及安全性 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(1): 130 - 134.

(收稿日期: 2024 - 04 - 18

修回日期: 2024 - 06 - 03)