

〔文章编号〕 1007-0893(2021)15-0131-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.15.061

免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的效果观察

涂辉阳 熊超 曾灵芝*

(九江市第一人民医院, 江西 九江 332000)

〔摘要〕 目的: 探讨免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的效果。方法: 选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在九江市第一人民医院肿瘤科治疗的 76 例胃癌患者, 随机分为两组, 每组 38 例, 对照组使用 XELOX 或 FOLFOX 方案化疗, 观察组在对照组基础上联合使用免疫治疗, 比较两组患者的临床疗效、T 细胞亚群水平、肿瘤标志物水平及不良反应发生率。结果: 观察组患者客观缓解率 (ORR) 为 55.26%、疾病控制率 (DCR) 为 81.57%, 明显高于对照组的 28.95%、60.53%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 均明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后癌胚抗原 (CEA)、癌胚抗原 199 (CA199)、CA724 水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的效果显著, 能有效提升机体免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 有助于提升整体疗效。

〔关键词〕 胃癌; 免疫治疗; 化疗

〔中图分类号〕 R 735.2 〔文献标识码〕 B

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 在我国占有所有恶性肿瘤死因的 25%^[1]。胃癌起病隐匿, 早期诊断率较低, 根治性手术是未发生远处转移胃癌的首选治疗方法, 但术后局部复发及远处转移率高, 需要辅助全身化疗。XELOX 或 FOLFOX 化疗方案是中晚期胃癌的一线化疗方案, 虽然能在一定程度上延长生存时间, 但化疗会产生明显毒副反应, 严重影响患者的生存质量, 5 年生存率仍不足 20%^[2]。临床研究表明, 胃癌的发病与机体免疫功能减退密切相关, 免疫治疗受到临床的逐渐重视。抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) / PD-L1 免疫治疗属于二、三线治疗方案, 可通过拮抗肿瘤细胞上 PD-L1 的表达, 阻断肿瘤细胞 PD-L1 通路, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别和清除能力, 在胃癌的治疗中获得了较好的效果^[3]。本研究进一步分析免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在本院肿瘤科治疗的 76 例胃癌患者, 随机分为两组, 每组 38 例。观察组男 22 例, 女 16 例, 年龄 33~74 岁, 平均年龄 (51.7 ± 10.2) 岁; 对照组男 23 例, 女 15 例, 年龄 31~75 岁, 平均年龄 (52.1 ± 10.6) 岁。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: (1) 所有患者经术后病理检查确诊为胃癌^[4],

且均为晚期; (2) 美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分 0~1 分, Karnofsky 功能状态评分 > 60 分, 预计生存期 > 6 个月。排除标准: (1) 合并严重心肝肾疾病者; (2) 长期服用免疫抑制剂者; (3) 生物制品有过敏者; (4) 骨髓功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 根据《胃癌规范化诊疗指南(试行)》^[4] 使用 XELOX 或 FOLFOX 方案化疗, 期间给予止吐、保肝、抗过敏等常规处理。XELOX 方案: 第 1~14 天给予卡培他滨 (上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H20073024) 1000 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1 天给予奥沙利铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20093127) 130 mg·m⁻² 静脉滴注; FOLFOX 方案: 第 1~5 天给予亚叶酸钙 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20020177) 200 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1~5 天给予天替加氟 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H37021326) 600 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1 天给予奥沙利铂 130 mg·m⁻² 静脉滴注; 3 周为 1 个化疗周期, 共化疗 3 个周期。

1.2.2 观察组 在对照组治疗基础上, 观察组使用抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗, 给予帕博利珠单抗 (MSD Ireland (Carlow), 进口药品注册证号 S20180019), 于化疗第 1 天 2 mg·kg⁻¹ 静脉滴注, 30 min 内滴完, 3 周为 1 个周期, 共治疗 3 个周期^[5]。

1.3 疗效判定标准

根据实体瘤疗效评价标准评估疗效。完全缓解 (complete

〔收稿日期〕 2021-05-12

〔作者简介〕 涂辉阳, 男, 主治医师, 主要研究方向是肿瘤学。

〔*通信作者〕 曾灵芝 (E-mail: dawn3399@sina.com; Tel: 13879233399)

response, CR): 肿瘤病灶完全消失, 持续4周以上; 部分缓解 (partial response, PR): 肿瘤病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$, 持续4周以上; 稳定 (stable disease, SD): 肿瘤病灶长径总和缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$, 持续4周以上; 进展 (progressive disease, PD): 肿瘤病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶^[6]。客观缓解率 (objective response rate, ORR) = (CR + PR) / 总例数 $\times 100\%$, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

(1) 临床疗效; (2) 治疗前后检测 T 细胞亚群, 包括 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD56⁺, 抽取静脉血 3 mL, 使用流式细胞仪检测; (3) 治疗前后检测肿瘤标志物水平, 包括癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724, 抽取静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附法测定。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者 ORR 为 55.26%、DCR 为 81.57%, 明显高于对照组的 28.95%、60.53%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (n = 38, 例)

组别	CR	PR	SD	PD	ORR/n (%)	DCR/n (%)
对照组	0	11	12	15	11(28.95)	23(60.53)
观察组	2	19	10	7	21(55.26) ^a	31(81.57) ^a

与对照组比较, ^a $P < 0.05$

注: CR — 完全缓解; PR — 部分缓解; SD — 稳定; PD — 进展; ORR — 客观缓解率; DCR — 疾病控制率

2.2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群水平比较

治疗后, 观察组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD56⁺ 均明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群水平比较

(n = 38, $\bar{x} \pm s$, %)

组别	时间	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺
对照组	治疗前	75.36 \pm 8.82	35.64 \pm 5.65	32.78 \pm 6.41	13.58 \pm 4.14	6.27 \pm 3.11
	治疗后	54.39 \pm 9.27	24.42 \pm 3.51	31.20 \pm 6.79	9.02 \pm 2.87	3.29 \pm 1.82
观察组	治疗前	75.41 \pm 8.26	35.27 \pm 5.48	31.96 \pm 6.05	13.97 \pm 3.94	6.32 \pm 3.25
	治疗后	78.45 \pm 10.04 ^b	38.91 \pm 8.72 ^b	36.83 \pm 7.16 ^b	17.68 \pm 7.21 ^b	7.08 \pm 3.49 ^b

与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较

治疗后, 观察组患者 CEA、CA199、CA724 水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较 (n = 38, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CA19-9/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	CA724/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	67.75 \pm 20.97	102.13 \pm 31.04	62.05 \pm 9.24
	治疗后	35.41 \pm 12.09	59.73 \pm 17.21	38.92 \pm 6.57
观察组	治疗前	67.42 \pm 21.38	101.79 \pm 30.68	61.72 \pm 9.16
	治疗后	21.83 \pm 9.70 ^e	42.64 \pm 14.15 ^c	28.11 \pm 5.43 ^e

与对照组治疗后比较, ^e $P < 0.05$

注: CEA — 癌胚抗原; CA199 — 糖类抗原 199; CA724 — 糖类抗原 724

3 讨论

目前, 临床尚无有效根治胃癌的方法, 早期手术配合化疗是主要的治疗手段, 虽明显提高了治疗有效率, 延长了生存时间, 但对体内残留的肿瘤微小病灶清除效果较差, 发生复发及转移的几率较高, 加之放化疗产生的明显毒副反应, 导致机体免疫功能减退, 生存质量下降, 整体病死率仍很高^[7]。

近年来, 临床对胃癌的研究向细胞和分子领域发展, 免疫治疗已成为胃癌治疗的重要手段之一。肿瘤的发生发展

与自身免疫系统功能密切相关。免疫系统通过识别肿瘤细胞, 使其产生基因突变, 通过一系列免疫反应清除肿瘤细胞。而肿瘤细胞可通过多种途径逃避免疫系统的监控和杀伤, 使得肿瘤细胞增殖不受控, 发生肿瘤的生长。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 和 PD-1 是最受关注的免疫检查点。PD-1 主要在肿瘤浸润的淋巴细胞、B 细胞、自然杀伤细胞以及树突细胞表面表达, 与 PD-L1 结合, 使得已活化的 T 细胞变为无反应型 T 细胞^[8]。临床研究证实, 通过加强对 PD-1/PD-L1 通路的抑制, 可增强机体免疫系统对肿瘤的免疫反应, 从而提升自身免疫系统对肿瘤细胞的清除能力, 达到抗肿瘤的目的^[9]。帕博利珠单抗属于一线免疫检查点抑制剂, 通过与含铂类化疗药物的化疗方案协同使用能提升抗肿瘤效果, 改变机体免疫抑制状态, 增强自身抗肿瘤免疫功能, 增加淋巴系统识别肿瘤抗原, 发挥非特异性免疫作用, 提高抗肿瘤活性, 达到限制性杀瘤、杀伤机体内微小肿瘤病灶的效果, 能清除肿瘤微转移灶, 抑制肿瘤的复发和转移, 延长患者生存时间^[10]。

本研究结果显示, 观察组患者 ORR 为 55.26%、DCR 为 81.57%, 明显高于对照组的 28.95%、60.53%, 差异具有统

计学意义 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 均明显高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 CEA、CA199、CA724 水平均明显低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。充分证明免疫治疗联合化疗能协同增效，一方面化疗在杀灭肿瘤细胞的同时明显损伤了机体正常细胞功能，导致患者免疫力低下，另一方面免疫治疗能保护并提高机体免疫功能，重塑机体抗肿瘤免疫体系，增强抗肿瘤效果，延长生存时间，提高生存质量。

综上所述，免疫治疗联合化疗在胃癌中的效果确切，能有效提升机体 T 淋巴细胞水平，调节免疫系统功能，发挥间接杀灭肿瘤细胞的作用，增强对肿瘤的抑制力。

〔参考文献〕

- (1) 白日兰. 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展 (J). 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 700-704.
- (2) 祁玲, 黄镜. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的临床研究进展 (J). 中国生化药物杂志, 2016, 36(7): 4-7.
- (3) 杜敏, 李志民, 霍伟. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期胃癌的效果及对 Nrf2、ARE 蛋白表达水平的影响 (J). 临床和实验医学杂志, 2018, 17(15): 1627-1630.
- (4) 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南 (试行) (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2013, 5(8): 56-63.
- (5) 阎吕军. 免疫细胞治疗联合化疗对晚期胃癌患者的疗效及对血清 IL-6 表达水平的影响 (J). 山西医科大学学报, 2014, 45(11): 1074-1077.
- (6) 朱晓亮, 张正聪, 王海平, 等. 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞过继免疫联合化疗对胃癌根治术后患者的临床疗效分析 (J). 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(7): 801-807.
- (7) 刘海岳, 陈蓉, 赵君慧. DC-CIK 联合化疗在晚期胃癌中的疗效观察 (J). 中国现代医药杂志, 2016, 5(5): 105-108.
- (8) 代海军. 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞联合 SOX 化疗治疗晚期胃癌患者临床观察 (J). 肿瘤基础与临床, 2019, 32(5): 413-415.
- (9) 王金烁, 谢泽新, 李慧杰. DC-CIK 联合化疗治疗晚期胃癌的近期疗效 (J). 实用肿瘤杂志, 2016, 31(1): 38-42.
- (10) 樊永丽, 赵华, 于津浦, 等. 胃癌患者术后化疗联合 CIK 免疫治疗的临床疗效 (J). 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(2): 168-174.

(文章编号) 1007-0893(2021)15-0133-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.15.062

经髌上骨入路联合阻挡钉技术治疗胫骨中上段骨折的近远期疗效观察

张 幸 欧阳芳 万 岷

(南部战区海军第一医院, 广东 湛江 524000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨经髌上骨入路联合阻挡钉技术治疗胫骨中上段骨折的近远期疗效。**方法:** 选取南部战区海军第一医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月期间收治的 96 例胫骨中上段骨折患者, 根据不同入路阻挡钉治疗胫骨中上段骨折分为两组, 对照组和观察组各 48 例。经髌上骨入路阻挡钉治疗胫骨中上段骨折为观察组, 经髌韧带入路阻挡钉治疗胫骨中上段骨折为对照组。对两组患者进行术后随访, 比较分析骨折愈合时间、术后不同时间美国膝关节协会评分 (AKS), 评估近远期疗效。**结果:** 观察组患者骨折愈合时间为 (10.25 ± 1.07) 周, 短于对照组的 (11.31 ± 1.29) 周, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者术后 3 周 AKS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组术后 6 个月、9 个月 AKS 评分高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组术后末次 AKS 评分优良率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 髌上骨入路联合阻挡钉技术治疗胫骨中上段骨折能缩短骨折愈合时间, 显著提高近远期疗效。

〔关键词〕 胫骨中上段骨折; 经髌上骨入路; 阻挡钉技术

〔中图分类号〕 R 683.42 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2021-05-29

〔作者简介〕 张幸, 男, 主治医师, 主要从事创伤骨科工作。