

[参考文献]

- [1] 高志军, 朱俊, 姚帅辉. 颈椎后路单开门微型钛板内固定治疗多节段脊髓型颈椎病的短期疗效 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12 (2): 94-97.
- [2] 季威, 张磊, 刘滔, 等. 颈椎后路单开门椎板成形术中微型钛板数量对手术疗效的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (23): 2146-2150.
- [3] 中华外科杂志编辑部. 颈椎病的手术治疗及围手术期管理专家共识 (2018) [J]. 中华外科杂志, 2018, 56 (12): 881-884.
- [4] 周非非, 韩彬, 刘楠, 等. 颈椎后路手术加速康复外科实施流程专家共识 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12 (7): 498-508.
- [5] 韩思林, 王存平, 朱喆, 等. 改良颈后路单开门椎管扩大成形术治疗多节段颈椎管狭窄症 [J]. 临床骨科杂志, 2018, 21 (4): 399-401.
- [6] 江标, 杜建业, 赵资坚, 等. 微型钛板固定与传统缝线悬吊固定在颈椎单开门术中应用效果比较 [J]. 临床骨科杂志, 2017, 20 (4): 385-389.
- [7] 卢海霖, 岳晓东, 李宏, 等. Centerpiece 微型钛板固定与传统丝线悬吊在颈椎后路单开门椎管扩大成形术中的应用效果比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (16): 3080-3084.
- [8] 蒋继乐, 田伟. 颈椎椎管成形术后轴性症状相关研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37 (9): 569-576.
- [9] 李其一, 胡建华, 田野, 等. 颈椎手术后 C5 神经根麻痹的临床观察与分析 [J]. 中国骨与关节外科, 2012, 5 (5): 433-437.
- [10] 王瑞, 谭明生. 脊柱手术并发硬脊膜破损和脑脊液漏的诊治现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (24): 2270-2273.

[文章编号] 1007-0893(2023)17-0018-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.17.005

## 特瑞普利联合舒尼替尼对晚期肾透明细胞癌 VEGF、GDF-15 及肾功能影响

刘洪杰 苏陈强 林泽斌 许振强

(福建医科大学附属漳州市医院, 福建 漳州 363000)

[摘要] 目的: 研究特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌的效果及对血管内皮生长因子 (VEGF)、生长分化因子 15 (GDF-15) 及肾功能的影响。方法: 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月福建医科大学附属漳州市医院收治的采用特瑞普利联合舒尼替尼治疗的 20 例晚期肾透明细胞癌患者。分析患者生活质量、血清 VEGF、GDF-15 水平、肾功能指标、T 淋巴细胞亚群水平、不良反应发生情况、临床疗效。结果: 治疗后, 患者临床疗效的总有效率为 60%; 患者血清 VEGF、GDF-15 水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 患者血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 及尿白蛋白 (ALB) 水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗前后, 患者 T 淋巴细胞亚群水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 患者生理领域、心理领域、社会关系及环境领域评分均高于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 患者不良反应发生率为血液学毒性 35%、腹泻 20%、食欲不振 30%、发热 20% 及脱发 60%。结论: 特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌效果明显, 可有效改善 VEGF、GDF-15 及肾功能水平。

[关键词] 肾透明细胞癌; 晚期; 特瑞普利; 舒尼替尼

[中图分类号] R 737.11 [文献标识码] B

### The Effect of Trepril Combined with Sunitinib on VEGF, GDF-15, and Renal Function in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma

LIU Hongjie, SU Chenqiang, LIN Zebin, XU Zhenqiang

(Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University, FuJian Zhangzhou 363000)

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of trepril combined with sunitinib in the treatment of advanced renal clear

[收稿日期] 2023 - 07 - 23

[作者简介] 刘洪杰, 男, 副主任医师, 主要从事泌尿外科的工作。

cell carcinoma and its effects on vascular endothelial growth factor (VEGF), growth differentiation factor 15 (GDF-15), and renal function. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 20 patients with advanced renal clear cell carcinoma admitted to Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University from January 2019 to January 2021, who were treated with trepril combined with sunitinib. Analyze the patients' quality of life, serum VEGF, GDF-15 levels, renal function indicators, T lymphocyte subgroup levels, incidence of adverse reactions, and clinical efficacy. **Results** After treatment, the total effective rate of the patients' clinical efficacy was 60%. After treatment, the serum levels of VEGF and GDF-15 in patients were lower than those before treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and urinary albumin (ALB) in patients were lower than those before treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Before and after treatment, there was no statistically significant difference in the levels of T lymphocyte subsets among patients ( $P > 0.05$ ). After treatment, the patients' scores in the fields of physiology, psychology, social relations, and environment were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in patients was 35% for hematological toxicity, 20% for diarrhea, 30% for loss of appetite, 20% for fever, and 60% for hair loss. **Conclusion** The combination of trepril and sunitinib has a significant therapeutic effect on advanced renal clear cell carcinoma, and can effectively improve the levels of VEGF, GDF-15, and renal function.

**[Keywords]** Renal Clear Cell Carcinoma; Late stage; Trepril; Sunitinib

晚期肾透明细胞癌是泌尿系统的恶性肿瘤,在肾脏肿瘤中占有较高比例,高危发病年龄为 50~70 岁,严重影响患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。肿瘤的生长和转移依赖新生血管,其能为肿瘤细胞提供充分的营养。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种促血管内皮细胞生长因子;生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF-15)是一种与肿瘤发展密切相关的免疫相关分子,在各种恶性肿瘤的发展中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。目前对于晚期肾透明细胞癌的治疗主要是免疫疗法。舒尼替尼是一种具有多靶点酪氨酸激酶抑制活性的小分子靶向药物,能够抑制多种酪氨酸激酶活性,具有抑制肿瘤新生血管生成和肿瘤细胞增殖的作用,是临床中一线治疗药物<sup>[4-5]</sup>。特瑞普利是我国自主研发的一种针对程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)的免疫治疗药物,能够有效阻止肿瘤的免疫逃逸,破坏肿瘤的免疫耐受,激活淋巴细胞的抗肿瘤活性,产生抗肿瘤作用,被证实在胃癌等肿瘤中效果明确,但在晚期肾透明细胞癌中的效果尚不明确<sup>[6]</sup>。因此,本研究通过观察特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌的效果,分析其对 VEGF、GDF-15 及肾功能的影响,具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月福建医科大学附属漳州市医院收治的采用特瑞普利联合舒尼替尼治疗的 20 例晚期肾透明细胞癌患者。其中男性 11 例,女性 9 例,患者年龄 18~68 岁,平均(46.58±8.46)岁;其中肾左侧肾透明细胞癌 8 例,肾右侧肾透明细胞癌 12 例,肿瘤长径平均(2.45±0.56)cm;文化程度:小学 2 例,中学 12 例,大学 6 例。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)病理确诊为晚期肾透明细胞癌<sup>[7]</sup>; (2)预计生存时间>3 个月; (3)年龄>18 岁; (4)患者因其他原因无法手术或者无法耐受手术; (5)患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1)重要器官功能不全; (2)妊娠期患者; (3)血压控制不佳患者; (4)双侧肾脏患病者; (5)随访过程中因其他疾病死亡; (6)既往接受舒尼替尼或信迪利单抗治疗; (7)消化道急性感染; (8)多器官衰竭者; (9)接受肾移植术。

### 1.3 方法

所有患者使用特瑞普利(上海君实生物医药科技股份有限公司,国药准字 S20180015)联合舒尼替尼(美国 Pfizer Europe MA EEIG,国药准字 H20171140)进行治疗,口服舒尼替尼 50 mg,每日 1 次,用药 4 周,然后停用 2 周。静脉注射特瑞普利 240 mg,每 3 周 1 次。患者均维持治疗至无法耐受或病情进展。

### 1.4 观察指标

(1)生活质量。治疗前后采用卡氏行为状态评分(Karnofsky performance status, KPS)评估患者生活质量,包括生理领域、心理领域、社会关系、环境领域,共 4 个领域。每个领域总分为 100 分,评分越高,则生活质量越好。(2)血清 VEGF、GDF-15 水平、肾功能指标、T 淋巴细胞亚群水平。采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,以 3000 r·min<sup>-1</sup>,有效离心半径 10 cm,离心 10 min,提取上层血清后置入 EP 管,并置于冷冻箱内储存以备检测。使用酶联免疫吸附法对血清 VEGF、GDF-15 水平、肾功能指标[肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)]进行检测,试剂盒购于英国 Abcam 公司,仪器均使用东芝 GA800 生化分析仪;肾功能指标中尿白蛋白(albumin, ALB)

采用尿蛋白定量试验测定；采用全自动流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>) 水平。(3) 不良反应。记录患者血液学毒性、腹泻、食欲不振、发热及脱发等不良反应发生情况。(4) 临床疗效。评价标准分为：显效，病灶减小 ≥ 50%；有效，病灶减小 30%~49%；无效，临床无客观改善证据。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理，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  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床疗效

治疗后，患者临床疗效为显效 4 例 (20%)，有效 8 例 (40%)，无效 8 例 (40%)，总有效率为 60% (12/20)。

### 2.2 患者治疗前后血清 VEGF、GDF-15 水平比较

治疗后，患者血清 VEGF、GDF-15 水平均低于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 患者治疗前后血清 VEGF、GDF-15 水平比较  
(*n* = 20,  $\bar{x} \pm s$ , ng · mL<sup>-1</sup>)

时 间	VEGF	GDF-15
治疗前	461.28 ± 94.26	258.53 ± 14.26
治疗后	284.76 ± 74.56 <sup>a</sup>	168.56 ± 12.53 <sup>a</sup>

注：VEGF 一血管内皮生长因子；GDF-15 一生长分化因子 15。

与治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 患者治疗前后肾功能指标比较

治疗后，患者 Scr、血 BUN 及尿 ALB 水平均低于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 患者治疗前后肾功能指标比较 (*n* = 20,  $\bar{x} \pm s$ )

时 间	Scr/μmol · L <sup>-1</sup>	尿 ALB/mg · L <sup>-1</sup>	血 BUN/mmol · L <sup>-1</sup>
治疗前	94.80 ± 8.78	156.57 ± 43.12	5.54 ± 1.78
治疗后	68.15 ± 7.23 <sup>b</sup>	88.15 ± 23.56 <sup>b</sup>	4.12 ± 0.89 <sup>b</sup>

注：Scr 一血肌酐；ALB 一白蛋白；BUN 一尿素氮。

与治疗前比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前后，患者 T 淋巴细胞亚群水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 3。

表 3 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 (*n* = 20,  $\bar{x} \pm s$ )

时 间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	67.52 ± 5.45	44.78 ± 4.32	1.67 ± 0.35
治疗后	66.72 ± 5.51	45.34 ± 4.14	1.66 ± 0.32

### 2.5 患者治疗前后生活质量评分比较

治疗后，患者生理领域、心理领域、社会关系及环境领域评分均高于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 患者治疗前后生活质量评分比较 (*n* = 20,  $\bar{x} \pm s$ , 分)

时 间	生理领域	心理领域	社会关系	环境领域
治疗前	59.61 ± 7.12	57.54 ± 9.12	49.32 ± 8.12	57.14 ± 7.45
治疗后	82.14 ± 9.34 <sup>c</sup>	85.56 ± 5.12 <sup>c</sup>	79.25 ± 8.45 <sup>c</sup>	83.25 ± 7.14 <sup>c</sup>

注：与治疗前比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

### 2.6 患者不良反应发生率

治疗期间，患者不良反应发生率为血液学毒性 35% (7/20)、腹泻 20% (4/20)、食欲不振 30% (6/20)、发热 20% (4/20) 及脱发 60% (12/20)。

## 3 讨论

肾透明细胞癌是肾脏肿瘤中最常见的一种，在泌尿生殖系统中发病率仅次于膀胱癌，是泌尿系统中第二常见的恶性肿瘤，目前，每年新增患者约 20.8 万，且其中 30% 的患者确诊时已出现转移<sup>[8]</sup>。肾透明细胞癌的发病机制比较复杂，可能与遗传、吸烟、肥胖、高血压等因素有关，主要表现为腹部肿块、腰痛、血尿等症状，少数患者会有骨痛、咳嗽、咯血等症状，且容易转移，威胁患者生命健康<sup>[9]</sup>。

肾透明细胞癌具有免疫源性，对常规化疗、放疗敏感性低，近年来，随着对肾透明细胞癌发病机制研究的深入，一些学者认为靶向分子药物在治疗肾透明细胞癌方面取得了进展，其中以酪氨酸激酶受体抑制剂的小分子靶向药物为代表<sup>[10]</sup>。其中舒尼替尼是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，可有效抑制肿瘤新生血管的形成和肿瘤细胞的增殖，将晚期肾透明细胞癌患者生存时间延长至 8~30 个月；特瑞普利能有效阻止肿瘤的免疫逃逸，增强机体的免疫功能，多用于治疗晚期恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。

有研究显示，肿瘤发生时，可使肿瘤组织释放血管生成因子，使肿瘤组织周围成熟血管形成新的毛细血管，为肿瘤的生长提供支持<sup>[12]</sup>。VEGF 是一种血管通透因子，主要由肿瘤自身的分泌和肿瘤相关的基质所产生，能与胞膜上的肝素蛋白结合分泌到胞外，促进内皮细胞增殖迁移，加速血管新生，还可在体内诱导血管新生，引起肿瘤血管渗透性增高，同时能刺激血管内皮细胞增殖和分裂，诱导新血管生成，在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要的作用<sup>[13]</sup>。有研究显示，VEGF 在肾细胞癌组织中高表达，与肾细胞癌关系密切<sup>[14]</sup>。GDF-15 是一种缺氧诱导基因，与免疫系统关系密切，在调节脂质代谢方面起重要作用，在正常人群血清中呈低水平，当发生



肿瘤时, 肿瘤细胞及肿瘤周边微环境中的细胞大量分泌 GDF-15, 使其血清学水平即出现显著改变, 参与肿瘤细胞侵袭、转移等过程<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 特瑞普利联合舒尼替尼治疗后的总有效率为 60%; 且血清 VEGF、GDF-15 水平均较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 结果提示, 特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌效果明显。分析其原因可能是特瑞普利亲和力较高, 药效持久稳定, 可与 T 淋巴细胞表面 PD-1 特异性结合, 恢复机体免疫功能, 诱导更强的抗肿瘤免疫反应, 抑制肿瘤增殖和侵袭, 促使机体免疫细胞功能得到修复; 舒尼替尼是多靶向性的治疗肿瘤的口服药物, 并结合了中止向肿瘤细胞供应血液的抗血管形成和直接攻击肿瘤细胞的抗肿瘤这两种作用, 能有效抑制肿瘤新生血管的生成, 直接攻击肿瘤, 与特瑞普利联合治疗, 能够改善患者体内血清 VEGF、GDF-15 水平, 提高抗肿瘤效果。

本研究结果显示, 特瑞普利联合舒尼替尼治疗后, 患者 Scr、血 BUN 及尿 ALB 水平均较治疗前降低, 生理领域、心理领域、社会关系及环境领域评分均较治疗前升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 提示特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌可改善患者肾功能, 提高生活质量。分析其原因可能是因为特瑞普利可通过封闭 T 淋巴细胞的 PD-1, 解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制, 提升肿瘤细胞免疫敏感性, 使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞; 舒尼替尼具有抗肿瘤增殖和抗肿瘤血管生成的双重作用, 对肿瘤血管产生抑制作用, 对肿瘤生长所需的营养物质及血液进行阻断, 两种药物联合治疗, 提高药效, 从而抑制肾透明细胞癌生长, 改善患者预后。本研究结果显示, 治疗前后, 患者 T 淋巴细胞亚群水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 可能是因为特瑞普利和舒尼替尼阻断了 T 细胞的共抑制信号有关, T 细胞的抑制信号阻断稳定了 T 细胞的免疫活性, 避免了肿瘤细胞发生免疫逃逸。

治疗期间, 患者不良反应发生率为血液学毒性 35% (7/20)、腹泻 20% (4/20)、食欲不振 30% (6/20)、发热 20% (4/20) 及脱发 60% (12/20)。可能是与舒尼替尼的多靶点抑制作用有关, 打破了皮肤黏膜的自我保护限度和消化道功能的动态平衡, 从而导致皮肤黏膜毒性和消化道毒性增加。

综上所述, 特瑞普利联合舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌效果明显, 可有效改善 VEGF、GDF-15 及肾功能水平。

## [参考文献]

- [1] 孙晓芬, 魏广金, 蔡康, 等. 腹腔镜保留肾单位肾肿瘤切除术对肾细胞癌患者肾功能和生活质量的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (12): 1289-1292.
- [2] 刘晓光. 细胞因子诱导杀伤细胞免疫治疗在肾细胞癌治疗中的效果及价值 [J]. 实用癌症杂志, 2023, 38 (1): 95-97.
- [3] 舒涛, 杨帆, 杨增悦, 等. 肾细胞癌血清 p53、TGF- $\beta$ 1、VEGF 表达水平和病理分期相关性分析 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41 (3): 440-443.
- [4] 杨濛, 鲍一, 时佳子, 等. 特瑞普利单抗联合舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的初步疗效分析 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44 (3): 367-371.
- [5] BAHADORAM S, DAVOODI M, HASSANZADEH S, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. G Ital Nefrol, 2022, 39 (3): 2022.
- [6] 冉方兰, 张孝彬, 卢安静, 等. 特瑞普利单抗注射液联合长春瑞滨 + 顺铂化疗一线治疗晚期 NSCLC 的效果及对外周血淋巴细胞 PD-1 变化的影响 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25 (11): 981-985.
- [7] CSCO 肾癌专家委员会. 中国肾癌诊治指南: 2015 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] 潘世杰, 赵俊峰, 孙继建, 等. 腹腔镜下根治性肾切除术治疗肾细胞癌疗效、安全性及术后复发危险因素分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19 (5): 40-43.
- [9] 宋岩, 依荷芭丽·迟, 杨林, 等. 安罗替尼治疗晚期肾细胞癌的疗效和安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42 (9): 765-770.
- [10] WOLF M M, KIMRYN RATHMELL W, BECKERMANN K E. Modeling clear cell renal cell carcinoma and therapeutic implications [J]. Oncogene, 2020, 39 (17): 3413-3426.
- [11] 宋丽丽, 陆赛花. 特瑞普利单抗注射液联合 XP 方案治疗胃癌晚期的临床研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30 (2): 128-132.
- [12] 张琳, 陈怡彤, 王彦云, 等. 特瑞普利单抗联合洛铂胸腔注射治疗肺腺癌恶性胸腔积液的疗效分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27 (S1): 68-69.
- [13] LINEHAN W M, RICKETTS C J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications [J]. Nat Rev Urol, 2019, 16 (9): 539-552.
- [14] 王晓琴, 高慧, 刘静静, 等. 索拉菲尼与舒尼替尼对转移性肾细胞癌患者的近远期疗效及预后影响因素分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26 (12): 1467-1470.
- [15] 曲军, 陈宋林, 冯湖文, 等. 舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的疗效及安全性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33 (9): 71-76.