

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0008-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.003

贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案对结直肠癌患者肿瘤标志物水平的影响

魏应凤¹ 叶 鹏¹ 汤建华¹ 温建军¹ 郭 声²

(1. 赣州市人民医院, 江西 赣州 341000; 2. 赣州市第五人民医院, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的: 探讨贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案对结直肠癌 (CRC) 患者肿瘤标志物水平的影响。方法: 选取 2021 年 6 月至 2022 年 2 月赣州市人民医院收治的 113 例 CRC 患者, 随机分为对照组 (57 例) 和观察组 (56 例)。对照组予以 FOLFOX 化疗方案治疗, 观察组在对照组基础上予以贝伐珠单抗治疗。比较两组患者临床疗效、肿瘤标志物水平、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平、Karnofsky 行为状态 (KPS) 评分与 Zubrod 行为状态 (ZPS) 评分、毒副反应发生情况。结果: 观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 125、CA199 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VEGF 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 KPS 评分高于治疗前, ZPS 评分低于治疗前, 且观察组优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗 CRC 患者效果较好, 可降低肿瘤标志物与 VEGF 水平, 改善身体状况, 且安全性较好。

[关键词] 结直肠癌; 贝伐珠单抗; 奥沙利铂; 肿瘤标志物

[中图分类号] R 735.3⁺7 **[文献标识码]** B

Effect of Bevacizumab Combined with FOLFOX Chemotherapy Regimen on Tumor Marker Levels in Colorectal Cancer Patients

WEI Yingfeng¹, YE Peng¹, TANG Jianhua¹, WEN Jianjun¹, GUO Sheng²

(1. Ganzhou People's Hospital, Jiangxi Ganzhou 341000; 2. Ganzhou Fifth People's Hospital, Jiangxi Ganzhou 341000)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of bevacizumab combined with FOLFOX chemotherapy regimen on tumor marker levels in colorectal cancer (CRC) patients. **Methods** A total of 113 CRC patients admitted to Ganzhou People's Hospital from June 2021 to February 2022 were selected and randomly divided into a control group (57 cases) and an observation group (56 cases). The control group was treated with FOLFOX chemotherapy program, and the observation group was treated with bevacizumab on the basis of the control group. The clinical efficacy, tumor marker levels, vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, Karnofsky behavioral status (KPS) score and Zubrod behavioral status (ZPS) scores, and the occurrence of toxic side effects were compared between the two groups. **Results** The clinical efficacy rate of patients in the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), glycolyx antigen (CA) 125 and CA199 in the two groups were lower than that before treatment, and these indexes in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF in the two groups were lower than those before treatment, and the index in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score of the two groups of patients was higher than that before treatment, and the ZPS score was lower than that before treatment, and the observation group was better than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparing the incidence of toxic side effects between the two groups, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with FOLFOX chemotherapy regimen is more effective in treating patients with CRC, which can reduce the levels of tumor markers and VEGF, improve the physical condition, and has better safety.

[Keywords] Colorectal cancer; Bevacizumab; Oxaliplatin; Tumor marker

[收稿日期] 2023 - 09 - 12

[基金项目] 江西省卫生健康委科技计划项目 (202311829)

[作者简介] 魏应凤, 男, 主治医师, 主要从事消化内科的工作。

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 作为恶性肿瘤常见类型, 其确切病因尚未明确, 多认为是饮食、环境等共同作用导致, 具有起病隐匿特点, 早期无特异性症状, 大部分患者出现便血、乏力等症状就诊时, 病情已发展至中晚期, 错过最佳手术时机。目前, 中晚期 CRC 主要采用化疗方案治疗, 其中 FOLFOX 作为一线化疗方案, 可遏制肿瘤生长与转移, 改善患者预后, 但临床研究发现, 单纯使用化疗方案治疗 CRC 疗效不达标理想预期^[1]。随着靶向技术的发展, 研究指出, 在恶性肿瘤化疗基础上予以靶向药物治疗, 可提高对肿瘤杀伤作用, 更好地抑制其进展^[2]。贝伐珠单抗作为肿瘤新型靶向药物, 其主要作用在于抑制肿瘤新血管生成, 通过阻碍内皮细胞分裂,

以诱导肿瘤凋亡^[3]。鉴于此, 本研究选取 2021 年 6 月至 2022 年 2 月赣州市人民医院收治的 113 例 CRC 患者进行观察, 旨在探讨贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案对 CRC 患者肿瘤标志物水平的影响, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 2 月赣州市人民医院收治的 113 例 CRC 患者, 随机分为对照组 (57 例) 和观察组 (56 例)。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (20210412)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 / 例		年龄 / $\bar{x} \pm s$, 岁	肿瘤位置 / 例		肿瘤 TNM 分期 / 例	
		男	女		结肠	直肠	III 期	IV 期
对照组	57	33	24	57.44 ± 3.62	29	28	36	21
观察组	56	34	22	57.89 ± 3.71	30	26	33	23

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合 CRC 相关诊断标准^[4], 且经病理活检确诊; (2) 年龄 18 ~ 80 岁; (3) 预期生存时间 ≥ 3 个月; (4) 肿瘤 TNM 分期为 III ~ IV 期; (5) Karnofsky 行为状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分 ≥ 70 分, Zubrod 行为状态 (Zubrod performance status, ZPS) 评分 ≤ 2 分; (6) 入组前 1 个月未接受相关治疗; (7) 意识清楚; (8) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并其他脏器器质性改变; (2) 合并精神疾病; (3) 合并多发性脑转移; (4) 既往有结直肠手术史; (5) 合并感染性疾病; (6) 合并血液、免疫系统疾病; (7) 合并其他部位恶性肿瘤; (8) 有酒精、药物依赖史; (9) 未完成治疗者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 予以 FOLFOX 化疗方案治疗, 每个化疗周期第 1 天, 予以奥沙利铂 (山东新时代药业, 国药准字 H20170395) 85 mg · m⁻² 静脉滴注, 于 120 min 滴注完成; 第 1 天, 予以亚叶酸钙 (江苏恒瑞医药, 国药准字 H32022390) 400 mg · m⁻² 静脉滴注, 于 120 min 滴注完成; 第 1 天, 先予以氟尿嘧啶 (天津金耀药业, 国药准字 H12020959) 400 mg · m⁻² 静脉推注, 再予以 2400 mg · m⁻² 连续静脉滴注 46 h; 奥沙利铂与亚叶酸钙给药间隔时间为 60 min 左右, 而氟尿嘧啶在亚叶酸钙给药后 4 ~ 6 h 应用; 每 2 周给药 1 次 (即为 1 个化疗周期), 共治疗 12 个周期。

1.3.2 观察组 在对照组基础上予以贝伐珠单抗 (齐

鲁制药, 国药准字 S20190040) 治疗, 将 5 mg · m⁻² 贝伐珠单抗溶于 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中进行静脉滴注, 首次滴注时间为 90 min, 后改为 60 min, 每 2 周给药 1 次 (即为 1 个化疗周期), 共治疗 12 个周期。

1.4 观察指标

观察两组患者临床疗效、肿瘤标志物水平、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平、KPS 评分与 ZPS 评分、毒副反应发生情况。

(1) 临床疗效。依据 RECIST 标准^[5] 评定, 完全缓解: 影像学检查可见肿瘤消失, 未见新的病灶生成, 肿瘤标志物水平处于正常范围, 维持 4 周及以上; 部分缓解: 肿瘤最长径之和下降 ≥ 30%, 维持 4 周及以上; 稳定: 肿瘤最长径总和下降 < 30%, 但增加 < 20%; 进展: 肿瘤最长径总和增加 ≥ 20%, 或有新病灶生成。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。

(2) 肿瘤标志物水平。治疗前后采集患者 5 mL 空腹静脉血, 离心 (离心转速 3500 r · min⁻¹; 离心半径 10 cm; 离心时间 10 min) 取血清, 用化学发光法测定癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 125、CA199 水平。(3) VEGF 水平。治疗前后取患者血清, 方法同上, 以酶联免疫吸附试验法测定 VEGF 水平。(4) KPS 评分与 ZPS 评分。治疗前后根据 KPS 评分^[6] 与 ZPS 评分^[7] 对两组患者进行评定。KPS 总分为 100 分, 分值越高对应机体健康状况越好; ZPS 总分为 5 分, 分值越高对应体力状况越差。(5) 毒副反应。记录两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、肾功能异常、神经毒性等毒副反应

发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 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 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

观察组患者临床总有效率为 62.50%，高于对照组的 42.10%，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	57	6(10.53)	18(31.58)	19(33.33)	14(24.56)	24(42.10)
观察组	56	13(23.21)	22(39.29)	14(25.00)	7(12.50)	35(62.50) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组患者血清 CEA、CA125、CA199 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

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

组别	n	时间	CEA /ng · mL ⁻¹	CA125 /U · mL ⁻¹	CA199 /U · mL ⁻¹
对照组	57	治疗前	63.25 ± 6.39	85.36 ± 6.98	96.35 ± 7.58
		治疗后	13.21 ± 2.13 ^b	46.26 ± 4.21 ^b	62.35 ± 5.13 ^b
观察组	56	治疗前	63.98 ± 6.10	86.44 ± 6.76	97.13 ± 7.10
		治疗后	9.58 ± 1.86 ^{bc}	39.55 ± 4.12 ^{bc}	40.25 ± 4.19 ^{bc}

注：CEA—癌胚抗原；CA—糖类抗原。
与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较

治疗后，两组患者血清 VEGF 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg · mL⁻¹)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	57	185.28 ± 18.62	106.28 ± 7.42 ^d
观察组	56	183.24 ± 18.22	92.24 ± 6.12 ^{de}

注：VEGF—血管内皮生长因子。
与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^e*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后 KPS 评分与 ZPS 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分高于治疗前，ZPS 评分低于治疗前，且观察组优于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 KPS 评分与 ZPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	时间	KPS 评分	ZPS 评分
对照组	57	治疗前	71.23 ± 3.10	1.84 ± 0.32
		治疗后	75.25 ± 4.10 ^f	1.42 ± 0.26 ^f
观察组	56	治疗前	71.58 ± 3.26	1.80 ± 0.31
		治疗后	80.36 ± 4.62 ^{ge}	1.02 ± 0.17 ^{ge}

注：KPS—Karnofsky 行为状态；ZPS—Zubrod 行为状态。
与同组治疗前比较，^f*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^g*P* < 0.05。

2.5 两组患者毒副反应发生率比较

两组患者毒副反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 6。

表 6 两组患者毒副反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	肝功能异常	肾功能异常	神经毒性
对照组	57	15(26.32)	17(29.82)	4(7.02)	5(8.77)	7(12.28)
观察组	56	18(32.14)	19(33.93)	6(10.71)	5(8.93)	9(16.07)

3 讨论

CRC 发病率位居恶性肿瘤第 3 位，且由于其疾病初期症状缺乏特异性，部分患者就诊时已错失手术时机，预后不良高风险。相关调查显示，近年来 CRC 发病率、病死率呈增长趋势，且其 5 年生存率低于 10%^[8]。而临床需积极寻求 CRC 有效治疗方案，以改善患者预后。

化疗作为中晚期 CRC 常用疗法，其中 FOLFOX 化疗方案临床应用率较高。奥沙利铂为第三代铂类药物，可与肿瘤细胞脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 相结合，抑制肿瘤细胞复制、转录；氟尿嘧啶为抗代谢药物，经酶转化后可形成 5-氟尿嘧啶核苷酸，使肿瘤 DNA 合成障碍，且能够以代谢物形式参与肿瘤核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 形成过程，产生细胞毒性，影响肿瘤细胞功能；亚叶酸钙本身并无抗肿瘤作用，但其可增强氟尿嘧啶作用，且可减少毒副反应发生^[9]。但临床应用发现，单纯 FOLFOX 化疗方案治疗 CRC 效果有限，整体疾病控制率相对低下^[10]。相关研究表明，恶性肿瘤的生长有赖于新血管的生成，大量新生血管构成复杂血管网，为肿瘤生长供给营养物质，且肿瘤内部血管结构紊乱，会导致血管通透性增高，降低化疗药物敏感性，从而影响化疗效果^[11]。贝伐珠单抗为靶向抗血管药物，其通过促使血管内皮细胞分离，可阻碍血管新生，从而阻断肿瘤氧气、血液等供给，遏制肿瘤生长、转移^[12]。目前，贝伐珠单抗已被临床用于多种恶性肿瘤治疗，且研究证实该药物具有较好治疗效果^[13]。本研究结果显示，观察组患者临床总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，说明贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗

方案治疗 CRC 患者效果较好。分析原因在于，贝伐珠单抗与 FOLFOX 化疗方案联合应用，可利用其抗肿瘤 DNA 复制、抑制肿瘤新血管生成等不同机制发挥抗肿瘤作用，从而协同增强疗效，提高患者整体获益。

肿瘤标志物作为评估肿瘤进展主要指标，其中 CEA 为 CRC 敏感指标，主要以细胞膜结构蛋白形式分布在肿瘤细胞表面及周围体液，CA125、CA199 是肿瘤细胞生成的肿瘤相关蛋白质类物质，此类标志物表达增加提示肿瘤转移、增长、分化等。VEGF 作为新血管生成重要细胞因子，其可促进血管内皮细胞分裂，且可维持内皮细胞功能，从而诱导新血管生成。本研究结果显示，治疗后，两组患者 CEA、CA125、CA199 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，两组患者 VEGF 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；说明 CRC 患者采用贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗利于降低肿瘤标志物与 VEGF 水平。分析原因在于，贝伐珠单抗是 VEGF 单克隆抗体，其可与 VEGF 相结合，阻断肿瘤新血管生成，阻碍肿瘤生成，且可影响 VEGF 通路，降低血管内皮细胞修复能力、防御能力，导致内皮细胞表面胶原暴露，退化肿瘤血管，从而使肿瘤坏死。同时，研究发现，贝伐珠单抗会对血管通透性产生影响，导致组织间隙压降低，使局部组织化疗药物浓度增加，从而增强化疗效果，更好地抑制肿瘤进展，降低肿瘤标志物与 VEGF 水平^[14]。本研究结果显示，治疗后，两组患者 KPS 评分高于治疗前，ZPS 评分低于治疗前，且观察组优于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 CRC 患者采用贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗有利于改善身体状况，这与吴烁等^[15]研究结果相近。分析原因在于，贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗后，肿瘤细胞有效被抑制，可减轻患者身心不适感，从而提高身体机能，改善体力状况。此外，两组患者毒副反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，说明联合贝伐珠单抗治疗不会增加毒副反应的发生。但本研究并未观察贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗的远期疗效，以及未明确联合治疗对患者生存率的影响，研究结果存有局限性，未来仍需进一步研究验证。

综上所述，贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗 CRC 患者效果较好，可降低肿瘤标志物与 VEGF 水平，改善身体状况，且安全性较好。

[参考文献]

- [1] 聂梦君, 刘沈林, 邹玺. 益气化痰解毒方配合奥沙利铂联合氟尿嘧啶类化疗对胃癌术后患者的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (11): 6851-6854.
- [2] 徐金发, 蔡清, 章秀芳, 等. 贝伐珠单抗与奥沙利铂联合雷替曲塞治疗晚期结直肠癌临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (2): 183-187.
- [3] 谢甲贝, 杨帆, 付琳, 等. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 化疗方案治疗转移性结肠癌的疗效及对免疫功能和生活质量的影响 [J]. 癌症进展, 2021, 19 (18): 1913-1916.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中华外科杂志, 2018, 56 (4): 241-258.
- [5] 阎谦, 吴骋, 童林军, 等. RECIST1.1、PERCIST1.0、WHO 及 EORTC 用于评价结直肠癌肝脏转移化疗后疗效的对比 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37 (9): 559-563.
- [6] 王贞. Karnofsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27 (9): 827-828.
- [7] 秦茵茵, 张德华, 林心情, 等. 36 例体力状况评分 ≥ 2 分的晚期非小细胞肺癌患者的临床分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39 (11): 855-861.
- [8] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22 (9): 998-1009.
- [9] 周晓艳, 宋晓锋, 周利胜, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合 FOLFOX 化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (14): 1445-1448, 1452.
- [10] 郑波, 赵红梅, 郭鹏伟, 等. 化疗联合贝伐珠单抗靶向治疗晚期结直肠癌患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (11): 111-114.
- [11] BALASUBRAMANIAN S, PRIYATHERSINI N, JOHNSON T. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Colorectal Adenoma and Carcinoma in a Tertiary Care Center [J]. Currs, 2022, 14 (11): e31393.
- [12] 李剑萍, 高学仁, 张晓艳, 等. 卡培他滨联合贝伐珠单抗或卡培他滨单药在晚期结直肠癌维持治疗中的疗效与安全性 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 (9): 119-126.
- [13] 席领红, 李冬. 替吉奥联合贝伐珠单抗治疗胃癌晚期的临床疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50 (19): 2769-2771.
- [14] 王梅娟, 于韶荣, 黎超, 等. 卡培他滨和雷替曲塞分别联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (24): 4362-4365.
- [15] 吴烁, 彭积院, 李卫锋. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2023, 16 (27): 97-100.