



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.13

文章编号: 2095-1264(2024)05-0602-05

卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响^{*}

张迪^{1*}, 戴颖¹, 张博亚¹, 王英杰¹, 郭琳娜¹, 徐福田²
(廊坊市人民医院¹全科医学科, ²普通外科, 河北廊坊, 065000)

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合卡培他滨与奥沙利铂(CapeOX 方案)治疗老年晚期胃癌的疗效及对患者 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法** 采用随机数字法将 2020 年 11 月—2022 年 11 月我院收治的 80 例老年晚期胃癌患者平均分为两组。对照组给予 CapeOX 方案治疗, 研究组在对照组基础上联合卡瑞利珠单抗治疗。比较两组患者临床疗效、毒副反应及治疗前后 T 淋巴细胞亚群、肿瘤标志物水平。**结果** 与对照组相比, 研究组患者治疗有效率更高($P<0.05$); 治疗后两组患者 CD4+、CD3+、CD4+/CD8+ 水平升高, CD8+ 水平降低, 且研究组优于对照组($P<0.05$); 治疗后两组患者血清 CA199、CEA、CA724 水平均明显降低, 且研究组显著低于对照组($P<0.05$); 两组患者毒副反应发生率无明显差异($P>0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗晚期胃癌具有显著疗效, 不仅可提高患者免疫功能, 还能降低肿瘤标志物水平, 且毒副反应无明显增加, 值得临床推广。

关键词: 晚期胃癌; 卡瑞利珠单抗; CapeOX 方案; 临床疗效; T 淋巴细胞亚群

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Clinical efficacy of camrelizumab combined with CapeOX for elderly patients with advanced gastric cancer and its effect on T lymphocyte subsets^{*}

ZHANG Di^{1*}, DAI Ling¹, ZHANG Boya¹, WANG Yingjie¹, GUO Linna¹, XU Futian²

(¹General Practice Department, ²Department of General Surgery, the People's Hospital of Langfang City, Langfang, 065000, Hebei, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of camrelizumab combined with capecitabine and oxaliplatin (CapeOX) in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer and its effect on T lymphocyte subsets. **Methods** Eighty elderly patients with advanced gastric cancer enrolled in the hospital between November 2020 and November 2022 were randomly divided into two groups. The control group was treated with CapeOX regimen, and the study group with camrelizumab and CapeOX. The clinical efficacy, toxic and side effects, and the levels of T lymphocyte subsets and tumor markers before and after treatment were analyzed and compared between the two groups. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). As compared with before treatment, the levels of CD4+ and CD3+, and the CD4+/CD8+ were increased, while the CD8+ level was decreased in both groups after treatment ($P<0.05$). Moreover, the levels of CD4+ and CD3+, and the CD4+/CD8+ in study group were significantly higher and the CD8+ level was lower than those of the control group after treatment ($P<0.05$). The serum levels of CA199, CEA and CA724 in both groups were decreased after treatment ($P<0.05$), and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). No significant differences were found in the incidence of gastrointestinal reactions,

^{*}基金项目: 2022 年度河北省卫生健康委员会计划项目(20221595)。

作者简介: 张迪, 女, 副主任医师, 研究方向为胃癌。

bone marrow suppression, liver and kidney damage and peripheral nerve toxicity between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with CapeOX has great efficacy in the treatment of advanced gastric cancer, not only improving immune function, but also inhibiting the levels of tumor markers. In addition, it has no significant increase in toxic and side effects, so it is worthy of clinical application.

Key words: Advanced gastric cancer; Camrelizumab; CapeOX protocol; Clinical efficacy; T lymphocyte subsets

前言

胃癌是一种发病率、复发转移率和死亡率均较高的消化道恶性肿瘤,特别是晚期患者常因错过最佳手术时机而采取化疗等保守治疗手段^[1]。卡培他滨联合奥沙利铂(CapeOX方案)是目前临床抑制晚期肿瘤细胞侵袭的有效化疗方案之一^[2]。既往研究发现,卡培他滨联合奥沙利铂可有效提高晚期胃癌患者疗效,且不良反应较轻^[3]。但同时有研究发现,CapeOX方案联合免疫治疗晚期胃癌的疗效会更好,同时还能有效调节患者免疫功能^[4]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的PD-1抑制剂,不仅能抑制肿瘤细胞生长,还能恢复免疫功能^[5]。既往研究发现,卡瑞利珠单抗可有效延缓晚期肺腺癌发展^[6]。但目前卡瑞利珠单抗联合CapeOX方案治疗老年晚期胃癌的研究较少,本研究拟分析卡瑞利珠单抗联合CapeOX方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字法将2020年11月—2022年11月我院收治的80例老年晚期胃癌患者平均分为两组,各40例。研究组男21例、女19例;年龄60~79岁,平均年龄(70.65±2.22)岁;病理分型:低分化、中分化、高分化腺癌分别19例、15例、6例。对照组男22例、女18例;年龄61~80岁,平均年龄(70.88±2.48)岁;病理分型:低分化、中分化、高分化腺癌分别19例、16例、5例。两组患者年龄、性别、病理分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获我院伦理委员会批准。纳入标准:①符合胃癌诊断标准^[7],并经胃镜及病理检查确诊;②TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;③患者均知情同意。排除标准:①心、肺、肾严重功能障碍;②合并其他恶性肿瘤;③复发性胃癌;④对本研究使用的药物过敏或有其他放化疗等抗肿瘤治疗史;⑤近期有手术史;⑥卡氏功能状态量表(Karnofsky performance status, KPS)评分<60分;⑦临床资料不全;⑧无法完全配合本研究。

1.2 治疗方法

对照组给予CapeOX方案化疗:奥沙利铂(扬子江药业集团有限公司,国药准字20094158)130 mg·m⁻²静脉滴注,d1;卡培他滨(商品名:艾瑞卡,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20133365)1 000 mg·m⁻²口服,2次/d,d1~d14。3周为1个疗程,共4个疗程。

研究组在对照组基础上加用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027)200 mg静脉滴注,d1,3周为1个疗程,共4个疗程。

1.3 观察指标

①临床疗效:治疗4个疗程后,依据实体瘤评价标准^[8]评价临床疗效,包括完全缓解、部分缓解、稳定、无效。总有效率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数×100%。

②T淋巴细胞亚群:治疗前及治疗4个疗程后,采用美国BD公司生产的FACSCalibur流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群,包括CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+。试剂盒均购自美国BD公司,具体步骤严格按照说明书进行。

③血清CA199、CEA、CA724:治疗前及治疗4个疗程后,采用化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724水平。试剂盒及相关仪器均购自美国雅培公司,具体步骤严格按照说明书进行。

④毒副反应:记录治疗过程中的胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾损伤等毒副反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,计量资料用“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用“率”(%)表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)(表1)。

表 1 两组患者临床疗效对比[例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	无效	有效率
研究组	40	6(15.00)	14(20.00)	16(60.00)	4(5.00)	20(50.00)
对照组	40	4(10.00)	6(15.00)	15(37.50)	15(37.50)	10(25.00)
χ^2						5.333
<i>P</i>						0.021

2.2 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 均显著

升高 ($P < 0.05$), CD8+ 显著降低 ($P < 0.05$), 且研究组以上指标均明显优于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 治疗前后两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较

Tab. 2 Comparison of T lymphocyte subsets before and after treatment between the two groups

组别	例数	CD4+/(%)		CD8+/(%)		CD4+/CD8+		CD3+/(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	27.74±2.74	39.55±3.40*	27.22±2.62	20.25±1.15*	1.02±0.32	1.95±0.64*	58.55±6.62	74.58±7.84*
对照组	40	27.55±2.28	32.50±3.35*	27.18±2.58	24.01±2.09*	1.01±0.12	1.35±0.18*	58.50±6.57	68.96±7.01*
<i>t</i>		0.337	9.342	0.069	9.969	0.185	5.708	0.034	3.380
<i>P</i>		0.737	<0.001	0.945	<0.001	0.854	<0.001	0.973	0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.3 两组患者肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清 CA199、CEA、CA724 水平均明

显降低,且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 两组患者肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA199/(U·mL ⁻¹)		CEA/(U·mL ⁻¹)		CA724/(mg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	87.44±10.65	65.52±8.46*	22.44±5.63	15.10±3.25*	47.74±6.66	35.55±6.10*
对照组	40	87.40±10.60	74.58±9.52*	22.40±5.60	18.74±4.36*	47.70±6.60	40.44±6.47*
<i>t</i>		0.017	4.499	0.032	4.233	0.027	3.478
<i>P</i>		0.987	<0.001	0.975	<0.001	0.979	0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 两组患者毒副反应比较

两组毒副反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 4), 且均以 I ~ II 级为主, 经对症处理

后缓解,不影响治疗。

表 4 两组患者毒副反应比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of toxic and side effects between the two groups [n (%)]

组别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	肝肾损伤	周围神经毒性
研究组	40	10(25.00)	6(15.00)	4(10.00)	2(5.00)
对照组	40	13(32.50)	7(17.50)	6(15.00)	4(10.00)
χ^2		0.549	0.092	0.457	0.721
<i>P</i>		0.459	0.762	0.499	0.396

3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,近年来发病率呈升高趋势^[9]。大部分胃癌患者确诊时已处于中晚期,无法选择手术切除作为最佳治疗方案,只能接受以全身化疗为主的综合治疗。CapeOX 方案作为目前治疗肿瘤的一线化疗方案,因吸收迅速、给药途径便捷等优点而被临床广泛应用。虽然 CapeOX 方案在晚期胃癌中取得了一定的效果,但有效率仅 30% 左右,且不良反应发生率较高^[10-11]。因此,如何

进一步提高晚期胃癌患者的疗效、改善其生存预后,成为临床研究的重要方向。有研究认为,CapeOX 方案联合治疗晚期胃癌的近、远期效果更显著,不仅可提高患者免疫功能及生活质量,还不会增加毒副反应^[12]。卡瑞利珠单抗是一种具有阻断 PD-1 通路、增强机体抗肿瘤免疫应答作用的人源化单克隆抗体^[13],既往研究发现其在肺癌、肝癌、食管鳞状细胞癌的治疗中均发挥了重要作用^[14-16]。因此,本研究分析了卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组($P<0.05$),且毒副反应无明显差异($P>0.05$),提示卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案能更有效地提高晚期胃癌的临床疗效,且不增加毒副反应。T 淋巴细胞是人体重要的免疫细胞,主要反映机体的免疫状况,包括 CD3+、CD4+、CD8+ 等亚群,在细胞免疫中发挥主导作用。CD3+ 可反映机体免疫水平;CD4+ 是调控免疫反应最重要的枢纽细胞;CD8+ 作为抑制性 T 细胞具有直接杀伤作用;而 CD4+/CD8+ 反映了机体的抗肿瘤能力和患者预后,比值升高表示机体抗肿瘤能力增强。既往研究发现,在肿瘤的治疗中可通过提高机体免疫功能来抑制肿瘤进展^[17]。本研究显示,研究组 CD3+、CD4+ 水平和 CD4+/CD8+ 显著高于对照组,CD8+ 水平显著低于对照组($P<0.05$),提示卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案可有效提高晚期胃癌患者的免疫功能。卡培他滨在体内可活化代谢为具有细胞毒性的氟尿嘧啶,通过干扰 RNA 和蛋白质合成、抑制细胞分裂发挥抗肿瘤作用;而奥沙利铂不仅可杀死肿瘤细胞,同时还能增强肿瘤细胞免疫原性表达。卡瑞利珠单抗可通过与 PD-1 受体结合抑制 PD-1/PD-L1 通路,增强机体抗肿瘤免疫应答,与 CapeOX 方案联合可有效提高患者免疫力,增强其抗肿瘤能力。

CA199、CEA、CA724 均是目前临床常用的特异性肿瘤标志物,其表达水平随多种恶性肿瘤的进展而升高。本研究结果显示,研究组患者上述血清肿瘤标志物水平显著低于对照组($P<0.05$),提示卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案更能有效延缓晚期胃癌患者的疾病进展。正常状态下,免疫系统能够识别并清除肿瘤细胞,但在肿瘤的发展过程中,肿瘤细胞经 PD-1/PD-L1 信号通路逃避免疫监视,促进肿瘤细胞快速增殖分化。卡瑞利珠单抗作为 PD-1 抑制剂,可通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路恢复免疫

细胞的杀伤能力,有效提高机体免疫功能,抑制肿瘤进展^[18];CapeOX 方案作为一线化疗方案,可有效杀灭肿瘤细胞并限制其生长扩散^[19],因此联合方案应用效果更佳。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗老年晚期胃癌具有显著疗效,不仅可有效调节 T 淋巴细胞水平、提高机体免疫功能,还能降低肿瘤标志物水平,且毒副反应无明显增加,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012. DOI: 10.3390/ijms21114012.
- [2] 陈怡, 曹强, 杨佳员, 等. Cape OX、SOX 及替吉奥单药新辅助化疗方案在进展期胃癌术前的应用效果及对患者 MMP-9、VEGF 水平的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(23): 3028-3031. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.23.009.
- [3] 谢博文, 臧璐, 马君俊, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨或联合替吉奥新辅助化疗方案在进展期胃癌治疗中的安全性和有效性[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(2): 138-144. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200721-00433.
- [4] 许阳阳, 贺春娇, 李红霞. IV 期胃癌伴肝转移的临床病理特点及消癌平联合 CapeOX 方案的疗效分析[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(5): 807-810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.05.029.
- [5] 牛晓强, 王怡然, 王慧敏, 等. 卡瑞利珠单抗相关甲状腺功能异常临床病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(3): 116-122. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20211028-01108.
- [6] 程柳柳. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期肺腺癌的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(12): 2870-2876. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.002.
- [7] 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)原发性胃癌诊疗指南-2017.V1, 2017.V1[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 90-100.
- [8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [9] 周家琛, 郑荣寿, 庄贵华, 等. 2000—2015 年中国肿瘤登记地区胃癌发病趋势及年龄变化[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(1): 1-5. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2020.01.001.
- [10] 张如意, 史海肖. 阿帕替尼联合 CapeOX 方案治疗晚期胃癌的临床探讨[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2023, 33(7): 18-21. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.07.006.
- [11] 高雅丽, 李红艺. 重组人血管内皮抑制素注射液联合 CapeOX 方案治疗胃肠癌恶性腹水患者的疗效评价[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(17): 2382-2384. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.020.
- [12] 王淑红, 何晓锐. 帕博利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗 Her2 阳性晚期胃癌的近远期效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(16): 46-49. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202316012.

- [13] 孙贝贝, 叶开婷, 涂友慧, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者的疗效及对血清肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(24): 2607-2611. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.24.009.
- [14] 许慧芹, 吴锦昌, 张兰胜, 等. 卡瑞利珠单抗在肺癌治疗中引起免疫性血小板减少一例[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(5): 451-453. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.091.
- [15] 肖勇, 霍前伦, 杨祎明, 等. 卡瑞利珠单抗注射剂联合手术治疗 II/III 期食管鳞状细胞癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3323-3325. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.24.005.
- [16] 蔡宇, 赵长海, 罗利琼. 卡瑞利珠单抗联合阿罗替尼治疗中晚期肝癌的疗效和安全性[J]. 循证医学, 2022, 22(4): 237-242. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2022.04.009.
- [17] WANG J T, LI R C, CAO Y F, et al. Intratumoral CXCR5⁺CD8⁺T associates with favorable clinical outcomes and immunogenic contexture in gastric cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3080. DOI: 10.1038/s41467-021-23356-w.
- [18] 王选年, 史焯萍, 岳锋. PD-1/PD-L1 抗体阻断药物的研究进展与临床应用[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2021, 49(2): 87-92. DOI: 10.16366/j.cnki.1000-2367.2021.02.012.
- [19] ZHAO X, HE Z R, HAN P Y, et al. Efficacy of neoadjuvant CapeOX/mFOLFOX6 without radiation for patients with baseline resectable mid-low locally advanced rectal cancer [J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(12): 695-704. DOI: 10.1111/1751-2980.13156.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 张迪, 戴领, 张博亚, 等. 卡瑞利珠单抗联合 CapeOX 方案治疗老年晚期胃癌的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 602-606. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.13.

Cite this article as: ZHANG Di, DAI Ling, ZHANG Boya, et al. Clinical efficacy of camrelizumab combined with CapeOX for elderly patients with advanced gastric cancer and its effect on T lymphocyte subsets [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 602-606. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.13.