

# PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗晚期胃癌对 COX-2 及 Survivin 的影响研究

王智权 童文 李海燕

(峨眉山佛光医院 四川乐山 614200)

**摘要:**目的:探究使用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗晚期胃癌对 COX-2 及 Survivin 的影响。方法:选取我院收治的晚期胃癌患者 98 例,将其按照随机分组法分为对照组:49 例,使用 FOLFOX 方案化疗治疗;观察组:49 例,使用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗。对两组的治疗效果进行分析。结果:两组患者在接受治疗后均取得一定效果,但观察组采用联合治疗后,其肿瘤标志物水平、免疫功能指标、不良反应发生率均优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:在晚期胃癌患者治疗过程中,采用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗能取得较佳的效果,可有效改善肿瘤标志物水平,提升免疫功能水平,减少不良反应的出现。

**关键词:**晚期胃癌;PD-1 抑制剂;FOLFOX 方案化疗;COX-2;Survivin

胃黏膜上皮细胞生长失去控制,就会形成胃癌。癌细胞除了在胃壁生长,蔓延侵袭至相邻器官外,还可能进入淋巴系统,形成淋巴结转移,并可通过血液途径或癌细胞脱落,扩散到胃外,播散至其他器官<sup>[1]</sup>。早期胃癌可能没有任何症状,随着病情的进展,部分患者可能出现消化不良和胃部不适等症。晚期胃癌或者可能出现腹部或中腹部不适或疼痛,甚至出现黑便、呕吐或呕血、吞咽困难等症。对于无法手术根治的胃癌,通过放疗、化疗等治疗方法,有可能转化为可手术的情况,即使不能手术,通过综合治疗也有助于延长生存时间,改善生存质量<sup>[2]</sup>。因此,对于晚期胃癌患者采取合理有效的治疗措施显得十分重要。本文研究了对其使用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗的临床效果,具体如下:

## 1. 对象和方法

### 1.1 对象

选取我院于 2021.02-2022.02 月 1 年内收治的晚期胃癌患者 98 例。将其按照随机分组法,分为对照组(49 例,男 26 例,女 23 例,年龄  $63.29 \pm 3.45$  岁)和观察组(49 例,男 27 例,女 22 例,年龄  $63.36 \pm 3.61$  岁)。均符合晚期胃癌诊断标准,为其详细讲解本研究内容和目的后,已签署知情同意书。排除标准:患有精神障碍者,患有其他恶性肿瘤者,对药物存在过敏反应者。两组一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

对照组使用 FOLFOX 方案化疗治疗,具体如下:5-氟尿嘧啶(海南卓泰制药有限公司,国药准字 H20051627,规格 0.5g/瓶),使用 0.5g 溶于 5%葡萄糖溶液(500ml), $400\text{mg}/\text{m}^2$ ,采用静脉滴注;奥沙利铂(深圳海王药业有限公司,国药准字 H20031048,规格 0.1g/支),使用 0.1g 溶于 5%葡萄糖溶液(250ml)与 5.1g 甘露醇, $85\text{mg}/\text{m}^2$ ,采用静脉滴注 1d,再使用 5-氟尿嘧啶连续滴注 46h。

观察组在对照组的基础上加以 PD-1 抑制剂(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号:20160214,规格 5mg/瓶)治疗,剂量为  $2\text{mg}/\text{kg}$ ,采用静脉滴注 1d,1 个疗程时间为 21d,持续治疗 6 个疗程。

### 1.3 观察指标

对两组肿瘤标志物水平进行对比,包括癌胚抗原(CEA)、环氧化酶(COX-2)、凋亡抑制蛋白(Survivin);对其免疫功能指标进行对比,主要为 T 淋巴细胞亚群:包括  $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ ;对其不良反应发生率进行对比,包括恶心呕吐、神经毒性、白细胞减少、肝功能异常、骨髓抑制。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析,使用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示计量资料,使用  $\chi^2$  和 % 表示计数资料, $P < 0.05$  表示数据差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 两组肿瘤标志物水平对比

观察组 CEA 水平为  $13.28 \pm 4.84\text{ng}/\text{ml}$ 、COX-2 水平为  $2.82 \pm 0.81$ 、Survivin 水平为  $6.13 \pm 1.29$ ;对照组 CEA 水平为  $22.38 \pm 5.39\text{ng}/\text{ml}$ 、COX-2 水平为  $4.12 \pm 1.68$ 、Survivin 水平为  $4.13 \pm 1.76$ 。观察组肿瘤标志物水平明显优于对照组,差异均有统计学意义( $t=8.793$ ,  $P=0.001$ ;  $t=4.879$ ,  $P=0.001$ ;  $t=6.416$ ,  $P=0.001$ )。

### 2.2 两组免疫功能指标对比

观察组  $\text{CD}3^+$  指标为  $42.62 \pm 7.25\%$ 、 $\text{CD}4^+$  指标为  $26.58 \pm 5.56\%$ 、 $\text{CD}8^+$  指标为  $29.62 \pm 3.28\%$ ;对照组  $\text{CD}3^+$  指标为  $36.77 \pm 6.44\%$ 、 $\text{CD}4^+$  指标为  $20.19 \pm 5.42\%$ 、 $\text{CD}8^+$  指标为  $34.29 \pm 3.16\%$ 。观察组免疫功能指标明显高于对照组,差异均有统计学意义( $t=4.222$ ,  $P=0.001$ ;  $t=5.761$ ,  $P=0.001$ ;  $t=7.177$ ,  $P=0.001$ )。

### 2.3 两组不良反应发生率对比

观察组恶心呕吐 3 例、神经毒性 1 例、白细胞减少 1 例、肝功能异常 2 例、骨髓抑制 0 例,不良反应总发生率为 7(14.29%);对照组恶心呕吐 6 例、神经毒性 3 例、白细胞减少 2 例、肝功能异常 4 例、骨髓抑制 1 例,不良反应总发生率为 16(32.65%)。观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.602$ ,  $P=0.032$ )。

## 3. 讨论

胃癌是目前全球最常见的肿瘤之一,2018 年全球数据显示胃癌新发病例约为 103.3 万例、死亡病例约为 78.3 万例,分别位于恶性肿瘤发病率第 5 位、死亡率第 2 位<sup>[3]</sup>。目前并不完全明确哪些原因会导致胃癌,但研究者已经明确有些因素可能会增加患胃癌的风险。如不规律饮食、幽门螺旋菌感染、烟草、酒精、肥胖、患有胃病、胃息肉、EB 病毒感染、遗传或家族史等。而胃癌早期患者接受治疗后有治愈可能,晚期患者可延长生命、提高生活质量<sup>[4]</sup>。因此应对晚期胃癌患者采取合理有效的治疗措施。

在晚期胃癌患者治疗过程中,常使用 FOLFOX 方案化疗(包括 5-氟尿嘧啶与奥沙利铂)治疗。5-氟尿嘧啶该制剂首先是通过抗代谢素的起效,在机体内转变为高效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸后,就可能阻断去氧核糖苷酸再经胞内胸苷酸合成酶转变为胸苷酸,进而干扰 DNA 的形成。同时氟尿嘧啶也可能干扰 RNA 的形成。在口服使用时,氟尿嘧啶广泛分布在血液中,并于四小时后就完全消失。它在被转变成单核苷酸时,由活跃分化的细菌和肿瘤疾病所优先摄取,因此氟尿嘧啶很易于在脑脊液中。大约百分之零的原型物由尿液排出,另外大多数都在肝脏内被通常对尿嘧啶代谢的物质所代谢。5-氟尿嘧啶和 6-巯基嘌呤为早期的抗癌药,已在海参中提取物<sup>[5]</sup>。奥沙利铂系第三代铂液晶聚合类抗癌药,通过产生的烷化液晶聚合作用于 DNA,从而形成链内和链间的交联聚合物,从而阻断 DNA 的合成及复制,对多种鼠和人肿瘤细胞有效,其中包括对顺铂已耐药的细胞株;与氟尿嘧啶联用具协同作用,本品无顺铂的肾毒性,也无卡铂的骨髓毒性<sup>[6]</sup>。采用 FOLFOX 方案治疗后,肿瘤体积缩小。另一方面,通过病人对 FOLFOX 化疗方案的反应,还可以帮助医生判断肿瘤恶性程度,比如,有的病人在进行长期的化疗后,肿瘤体积反而增大了,这个时候医生就要考虑改变治疗方案,增加其他药物来达到治疗目的。相反,经过连续化疗,出现肿瘤体积缩小,甚至消失,说明肿瘤的恶性程度不高,可再通过多种手段联合治疗,提高疗效。但单一使用 FOLFOX 方案化疗治疗晚期胃癌患者效果不佳,且副作用较明显,因此考虑联合 PD-1 抑制剂治疗。其包括 PD-1 抗体和 PD-L1 抗体,是一类免疫治疗的新药。主要的作用机制,是阻断 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用,因为这两个蛋白的相互作用,会帮助肿瘤逃脱免疫系统的追杀,典型的“助纣为虐”。PD-1/PD-L1 抗体,通过阻断这种“罪恶的连接”,促进病人自身的免疫系统杀伤肿瘤<sup>[7]</sup>。与治疗癌症的其他方法相比,其最大优势就是它借助的是免疫系统的能力,除了比放射、化疗、手术等

传统方法更加安全以外,它还能对特定的肿瘤形成适应性和特异性,形成类似抗原的持久记忆力,这对于防止肿瘤复发有重要的意义。PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗晚期胃癌,具有协同作用,进一步增强抗肿瘤免疫,让两者的疗效提高,让患者的生存期延长<sup>[8]</sup>。

本文使用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗晚期胃癌患者后,COX-2 水平较治疗前明显降低。究其原因,是因为其在多数正常组织不表达,除了部分脑、肾、活性巨嗜细胞、滑膜炎症,炎症、缺氧、损伤、癌变时表达 10-80 倍。诱导型酶主要受生长机制、细胞激素、肿瘤促动作用因子等的诱导作用。可以在发炎、肿瘤组织中形成 PG,从而促肿瘤生长。它是单环氧化酶的一类,属于诱导型,通过许多影响性生化、物理学和生命因素活化的磷脂酶 A 降解细菌细胞壁磷脂,形成花生四烯酸,而它们再经 COX-催化的加氧,形成前列腺素。在本文中 Survivin 水平明显比治疗以前提高,由于它是淋巴细胞凋亡控制蛋白家族的新一员,有对肿瘤细胞特殊性,只表现在恶性肿瘤和胎儿组织中,并与恶性肿瘤细菌的分离增殖和浸润转化有关。其表现为有对细菌生命周期的独特性,并多样性地表现于细胞生命周期的 G/M 期,在 G/M 期表达基因组内可以看到细菌生命周期依赖性单元(CDE)和细菌生命周期相似结构域(CHR)出现于 Survivin 基因组的启动子内。Survivin 的抗细胞坏死活性主要取决于细胞周期的 G/M 周期的校正时间。但 survivin 在细胞中的表现也有着自己的特殊之处,在胚胎细胞和恶性肿瘤中广泛表现,包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌等;而在正常分化成熟的细胞(除胎盘、增殖期子宫内膜、分泌期子宫内膜有微量表达外)和癌旁的细胞中无表现。而 survivin 由于其选择性地表现在了癌细胞中,而在正常分离形成的细胞中则无表现,因此被认为是癌症诊断的理想靶点。Survivin 是新型的抗凋亡基因,同时有促进生长的功能,在癌症的产生、传播上具有关键性意义<sup>[9]</sup>。由于其选择性地表达于癌细胞中,已成为癌症基因治疗的特异性靶点,为癌症的基因治疗开拓了崭新的领域道路。

在本研究中,通过对晚期胃癌患者采用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗,观察组肿瘤标志物水平、免疫功能指标、不良反应发生率均优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明对晚期胃癌

患者采取联合治疗,可改善肿瘤标志物水平,提升免疫功能指标,降低不良反应发生率。在郑桂丽<sup>[10]</sup>等研究中也表示,应用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗于晚期胃癌患者治疗中,可抑制肿瘤扩散,减轻免疫抑制。与本研究结果相符,说明 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗具有较高使用价值,值得推广。

综上所述,对晚期胃癌患者采用 PD-1 抑制剂联合 FOLFOX 方案化疗治疗,可有效阻止肿瘤扩散,提升免疫功能指标,安全高效。

#### 参考文献

- [1]唐琳,高委露,武强等.PD-1 抑制剂与化学疗法联合应用治疗 HER2 阴性晚期胃癌临床观察[J].山东医药,2022,62(24):27-30.
- [2]潘静,许培培,连慧娟,等.参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(12):2596-2600.
- [3]刘文博,赵赟博.PD-1 抑制剂联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].山东医药,2021,61(16):80-84.
- [4]王喜英,徐小瑞.FOLFOX4 化疗联合 CIK 细胞治疗晚期胃癌的效果[J].中国卫生工程学,2021,20(03):511-512+517.
- [5]唐琳,翟晓阳,彭洁琼等.PD-1 抑制剂联合阿帕替尼及化疗治疗 HER2 阴性晚期胃癌的临床疗效和安全性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(09):674-680+686.
- [6]尹玉平,张鹏,蔡明等.PD-1 抑制剂联合 SOX 化疗方案在进展期食管结合部腺癌新辅助治疗中的疗效及安全性初探[J].腹部外科,2021,34(03):199-202+210.
- [7]吴坚伟,龚红卫,秦丹梅等.中药汤剂联合 FOLFOX 方案治疗 III ~ IV 期胃癌疗效和安全性的 Meta 分析[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(05):67-77.
- [8]李柏坡.艾迪注射液联合 FOLFOX4 化学治疗方案对晚期胃癌患者的疗效分析[J].实用医技杂志,2021,28(04):510-511.
- [9]牛媛瑕,张艳,魏丽琼等.阿魏酸诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡及对 COX-2、Survivin、XIAP 和 p53 的影响[J].西部中医药,2019,32(1):19-23.
- [10]郑桂丽,梁秀菊,董敏等.PD-1 抑制剂联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的效果[J].中国医药导报,2021,18(08):98-101.