

- 感染率及茶树精油联合氟米龙的疗效 (J). 国际眼科杂志, 2019, 19(9): 1566-1569.
- (13) 高莹莹, 许锻炼, 黄丽娟, 等. 睑缘鳞屑与眼睑蠕形螨寄居关系的临床分析 (J). 中华眼科杂志, 2009, 45(9): 834-835.
- (14) 李经纬, 杨燕宁, 黄林英, 等. 强脉冲激光治疗睑板腺功能障碍的临床观察 (J). 国际眼科杂志, 2017, 17(10): 1956-1959.

(文章编号) 1007-0893(2021)24-0089-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.24.030

替吉奥胶囊联合卡瑞利珠单抗用于 III ~ IV 期胃癌疗效研究

黄小涛 顾泽苗 张晓忠 李旭丹 李金圳

(康美医院, 广东 普宁 515300)

〔摘要〕 **目的:** 探讨替吉奥胶囊联合卡瑞利珠单抗用于 III ~ IV 期胃癌的临床疗效。**方法:** 选取康美医院 2020 年 3 月至 2021 年 5 月期间收治的 60 例拒绝静脉化疗晚期胃癌患者, 按随机数表法分为对照组与观察组, 各 30 例。对照组给予替吉奥胶囊治疗, 观察组给予替吉奥胶囊联合卡瑞利珠单抗治疗。比较两组间临床治疗效果、治疗前后生活质量评价量表 (SF-36) 评分变化及治疗期间的不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者的疾病控制率为 63.33%, 高于对照组的 36.67%, 观察组患者的 SF-36 各项评分均高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组患者不良反应发生率为 46.67%, 高于对照组的 26.67%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但主要表现为免疫相关不良事件, 以轻度为主, 采取相应措施治疗均好转。**结论:** 卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊治疗 III ~ IV 期胃癌临床疗效显著, 可有效控制疾病进展, 改善患者生活质量, 不良反应多为轻中度。

〔关键词〕 III ~ IV 期胃癌; 卡瑞利珠单抗; 替吉奥

〔中图分类号〕 R 735.2 **〔文献标识码〕** B

Study on the Efficacy of Tegio Capsule Combined with Carrelizumab on Stage III-IV Gastric Cancer

HUANG Xiao-tao, GU Ze-miao, ZHANG Xiao-zhong, LI Xu-dan, LI Jin-zhen

(Kangmei Hospital, Guangdong Puning 515300)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the clinical effect of tegio capsule combined with carrelizumab on stage III-IV gastric cancer. **Methods** 60 patients with advanced gastric cancer who refused intravenous chemotherapy in Kangmei Hospital from March 2020 to May 2021 were selected. According to the random number table method, they were divided into control group and observation group, with 30 cases in each group. The control group was treated with tegio capsule, and the observation group was treated with tegio capsule combined with carrelizumab. The clinical treatment effect, the score changes of quality of life assessment scale (SF-36) before and after treatment and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** The disease control rate in the observation group was 63.33%, which was significantly higher than 36.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the each dimension scores of SF-36 scales in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group was 46.67%, which was significantly higher than 26.67% in the control group ($P < 0.05$), but the main manifestations were immune related adverse events, mainly mild to moderate, which were improved after taking corresponding measures. **Conclusion** Carrilizumab combined with tegio capsule has significant clinical efficacy in the treatment of stage III-IV gastric cancer, which can effectively control the disease progression and improve the quality of life of patients, and most of the adverse reactions are mild to moderate.

〔Key Words〕 Stage III-IV gastric cancer; Carrelizumab; Tegio

〔收稿日期〕 2021 - 09 - 15

〔基金项目〕 揭阳市医学科学技术研究立项项目资助课题 (4401120211351K)

〔作者简介〕 黄小涛, 男, 主治医师, 主要从事胃肠外科及肿瘤外科工作。

晚期胃癌已无法切除或已发生恶性转移，错过了根治性手术时机，临床尚无有效治愈手段，死亡率位于恶性肿瘤的首位^[1]。目前，临床治疗晚期胃癌以缓解患者临床症状，尽可能延长患者生存期为主要目的。目前晚期胃癌的临床一线治疗方案尚未明确，而氟尿嘧啶类是其最为常用的化疗药物，其中替吉奥胶囊是氟尿嘧啶衍生物，由于其持续稳定的抗癌性以及低副作用，在临床得到广泛应用^[2]。近年来，免疫治疗胃癌取得了较大的进展，其中卡瑞利珠单抗目前已获批用于治疗难治性霍奇金淋巴瘤、肝癌以及肺癌等疾病^[3]，但对于胃癌的治疗效果尚未明确，相关临床研究较少。故本研究旨在探讨替吉奥胶囊联合卡瑞利珠单抗在拒绝静脉化疗 III ~ IV 期胃癌患者中的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2020 年 3 月至 2021 年 5 月期间收治的 60 例拒绝静脉化疗晚期胃癌患者，按随机数表法分为对照组与观察组，各 30 例。观察组男 18 例，女 12 例；年龄 53 ~ 72 岁，平均年龄 (62.79 ± 5.58) 岁；肿瘤分期系统 (tumor node metastasis classification, TNM) 分期：III 期患者 21 例，IV 期患者 9 例；肿瘤部位：近端胃癌 7 例，中部胃癌 17 例，远端胃癌 6 例；Lauren 分型：肠型 13 例，弥漫型 17 例。对照组男 16 例，女 14 例；年龄 52 ~ 73 岁，平均年龄 (61.75 ± 5.21) 岁；TNM 分期：III 期患者 19 例，IV 期患者 11 例；肿瘤部位：近端胃癌 6 例，中部胃癌 19 例，远端胃癌 5 例；Lauren 分型：肠型 14 例，弥漫型 16 例。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。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 经过内镜及组织病理学、影像学检查等确诊为胃癌；(2) 胃癌 TNM 分期为 III ~ IV 期；(3) 免疫组化检查结果为 PD-L1 阳性者；(4) 患者及家属对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 病灶难以测量者；(2) 合并脏器功能严重障碍者；(3) 行手术治疗者；(4) 对研究药物存在禁忌证者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予替吉奥胶囊 (齐鲁制药有限公司，国药准字 H20100150) 口服治疗，根据体表面积确定初始标准剂量，体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 的患者给予 40 mg，每日 2 次。作为初始标准日剂量， $1.25 \text{ m}^2 \leq$ 体表面积 $< 1.5 \text{ m}^2$ 的患者给予 50 mg 作为初始标准日剂量， $\geq 1.5 \text{ m}^2$ 给予 60 mg 作为初始标准，每日早晚餐后口服，用药 14 d，再停药 7 d，21 d 为 1 个疗程，持续治疗 6 个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上联合注射用卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字

S20190027) 静脉注射治疗，200 mg · 次⁻¹，每 3 周 1 次，治疗时间同对照组。21 d 为 1 个疗程，持续治疗 6 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准 采用计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检测瘤体计算变化，瘤体缩小率 (或增大率) = (治疗前后瘤体最大横截面垂直径线的乘积之差值) / 治疗前瘤体最大横截面垂直径线的乘积 × 100 %。其中完全缓解 (瘤体缩小并完全消失)；部分缓解 (瘤体缩小率 $\geq 50 \%$)；稳定 (瘤体缩小率 $< 50 \%$ ，或瘤体增大率 $< 25 \%$)；进展 (瘤体增大率 $\geq 25 \%$)。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数 × 100 %^[4]。

1.4.2 指标观测 记录两组胃癌患者治疗期间的不良事件发生情况，并及时进行对症处理。采取生活质量评价量表 (short form 36 questionnaire, SF-36) 评估患者生活质量，包括 8 个子项目，每个子项目总分 100 分，分数越低，患者生活质量越差^[5]，本研究只对其中生理机能、精神健康、精力、躯体疼痛这 4 个项目进行研究。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 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 两组患者的疾病控制率比较

观察组患者的疾病控制率为 63.33 %，高于对照组的 36.67 %，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者的疾病控制率比较 ($n = 30$, 例)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	疾病控制 / n (%)
对照组	1	6	4	19	11(36.67)
观察组	4	8	7	11	19(63.33) ^a

与对照组比较，^a $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后 SF-36 评分比较

治疗前两组患者的 SF-36 各项评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者的 SF-36 各项评分均高于对照组，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 SF-36 评分比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	生理机能	躯体疼痛	精神健康	精力
对照组	治疗前	62.07 ± 9.56	52.27 ± 7.12	60.26 ± 6.59	52.49 ± 4.76
	治疗后	68.83 ± 10.45	60.53 ± 7.24	62.32 ± 9.66	57.95 ± 7.86
观察组	治疗前	61.58 ± 10.12	50.19 ± 6.68	59.45 ± 6.82	52.17 ± 5.21
	治疗后	79.54 ± 11.61 ^b	69.61 ± 7.33 ^b	67.80 ± 10.43 ^b	65.24 ± 8.37 ^b

与对照组治疗后比较，^b $P < 0.05$

注：SF-36 一生活质量评价量表

2.3 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间，观察组患者不良反应发生率为 46.67 %，高

于对照组的 26.67%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，但主要表现为免疫相关不良事件，以轻中度为主，采取相应措施治疗均好转，见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 ($n = 30$, 例)

组别	恶心呕吐	中性粒细胞减少	肝功能损伤	甲状腺功能减退	反应性毛细血管增生症	发生率/%
对照组	3	4	1	0	0	26.67
观察组	2	3	2	4	3	46.67 ^c

与对照组比较, ^c $P < 0.05$

3 讨论

胃癌是临床常见消化道恶性肿瘤，主要源于胃黏膜上皮细胞癌变，大多数属于腺癌，发病率较高，好发于 50 岁以上人群，并且由于无特异性临床症状，早期诊断率较低，往往发现时已进入进展期^[6]。晚期胃癌具有高度异质性，临床尚无确切有效的治疗方案，早期临床常用氟尿嘧啶类联合铂类化疗，容易产生药物积累所致的毒副作用^[7]。因此，近年来临床针对胃癌免疫治疗以及靶向治疗模式着重研究，并取得了较大的进展^[8]。

第三代氟尿嘧啶衍生物替吉奥胶囊为复合制剂，其中替加氟为前体，在体内可转化成有 5- 氟尿嘧啶，发挥抗肿瘤作效应，吉美嘧啶可拮抗 5- 氟尿嘧啶代谢限速酶（二氢嘧啶脱氢酶）的活性，奥替拉西钾可抑制 5- 氟尿嘧啶转变为磷酸化代谢产物，三者协同作用，可减少消化道毒性的同时，延长药效时间，增强抗肿瘤效应，在临床胃癌化疗中效果肯定，有利于患者良好转归^[9]。

肿瘤免疫逃逸是恶性肿瘤发生进展的重要作用机制，其中程序性细胞死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂通过与 T 细胞上 PD-L1 受体进行特异性结合，诱导 T 细胞发生程序性死亡，肿瘤细胞因此避免被免疫系统识别^[10-11]。PD-1 单克隆抗体卡瑞利珠单抗可以有效阻止 PD-1 与配体结合，激活 T 细胞，介导抗肿瘤活性，促使 T 细胞持续杀伤肿瘤细胞，使癌症患者总生存率提高^[12-13]。有研究显示，对既往治疗无效的恶性肿瘤患者应用阿帕替尼及卡瑞利珠单抗联合化疗可增加抗肿瘤效应，提高疾病控制率^[14]。本研究显示，观察组进行卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊治疗，疾病控制率高达 63.33%，明显高于单独替吉奥胶囊治疗的对照组 ($P < 0.05$)，提示卡瑞利珠单抗联合替吉奥治疗晚期胃癌临床疗效确切。

据相关研究报道，III~IV 期胃癌患者确诊时往往易出现明显临床症状，常出现贫血、腹部疼痛等症状，导致患者食欲和精神状态较差，生活质量严重降低^[15]。本研究显示，治疗后观察组生活质量（生理机能、躯体疼痛、精神健康、精力）评分提升幅度明显优于对照组 ($P < 0.05$)，提示卡瑞利珠单抗联合替吉奥在发挥抗肿瘤效果的同时，有效改善了患者生活质量。同时，虽然观察组不良反应高于对照组，

但主要表现为免疫相关不良事件，以轻中度为主，采取相应措施治疗均好转，提示卡瑞利珠单抗的不良反应可控，用药安全性较好。

综上所述，卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊治疗 III~IV 期胃癌临床疗效显著，可有效控制疾病进展，改善患者生活质量，不良反应多为轻中度，用药安全性较好。

[参考文献]

- (1) 徐菁, 魏启春. 局部晚期胃癌术后辅助放疗的价值 (J). 实用肿瘤杂志, 2018, 2(33): 23-26.
- (2) 陈红凯, 王玉斌. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究 (J). 现代药物与临床, 2018, 33(2): 394-398.
- (3) 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 (J). 癌症进展, 2020, 18(9): 865-890, 900.
- (4) 任晓晓, 张小茜, 张红梅, 等. 塞来昔布联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效及机制研究 (J). 中国现代医学杂志, 2018, 28(15): 27-31.
- (5) 蔡蓉, 朱志玲. 替吉奥联合奥沙利铂新辅助化疗治疗胃癌的临床效果 (J). 中外医学研究, 2017, 15(5): 1-2.
- (6) 鲍素辉. 临终关怀护理对晚期胃癌患者治疗方式的影响 (J). 中国药物与临床, 2018, 18(3): 189-191.
- (7) 戴兴, 吴朝阳. 多西他赛、奥沙利铂、替吉奥联合治疗 127 例晚期胃癌患者的临床疗效 (J). 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 443-446, 457.
- (8) 周东辉, 吴璇, 钊赉振, 等. 晚期胃癌分子靶向治疗和免疫治疗的研究进展 (J). 浙江医学, 2020, 42(3): 203-208.
- (9) 于秋菊. 替吉奥胶囊对老年胃癌患者 Survivin 和 sICAM-1 及肿瘤标志物水平的影响分析 (J). 当代医学, 2019, 25(5): 135-136.
- (10) 朱小坚, 骆晨, 朱正明. 晚期胃癌中 PD-1/PD-L1 的表达及其单抗治疗的临床现状 (J). 现代免疫学, 2019, 39(1): 52-57.
- (11) 乌日罕, 呼群, 马强, 等. PD-1 和 PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及临床意义 (J). 现代肿瘤医学, 2019, 27(9): 1635-1638.
- (12) Shen L, Peng Z, Zhang YQ. Camrelizumab combined with capecitabine and oxaliplatin followed by camrelizumab and apatinib as first-line therapy for advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: updated results from a multicenter, open label phase II trial (J). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2019, 37(15): 4030-4031.
- (13) Liu L, Zhang X, Zhou LH. Carrelizumab combined with anlotinib in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer (J). Medicine, 2021, 100(35): 27138.
- (14) 张莲花, 税明才, 唐国英. 卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究 (J). 药物评价研究, 2021, 44(7): 1502-1507.
- (15) 张华, 顾凡, 董银凤, 等. 胃癌患者症状群及其生活质量的相关性研究 (J). 重庆医学, 2016, 45(32): 4593-4596.