

## 白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌的临床研究

方圆, 孟玮\*, 赵丽霞, 黎鹏, 刘兰

河北北方学院附属第一医院 肿瘤内科, 河北 张家口 075000

**摘要:** **目的** 观察白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 7 月—2021 年 3 月在河北北方学院附属第一医院治疗的 62 例进展期食管癌患者, 按照随机数字表法分为对照组 (31 例) 和治疗组 (31 例)。对照组采取调强放疗联合含铂类化疗方案, 临床靶区总剂量 54 Gy, 1.8 Gy/次, 肿瘤靶区总剂量 63 Gy, 2.1 Gy/次, 5 次/周, 连续治疗 6 周; 同时第 1~3 天静脉滴注注射用奈达铂, 80 mg/m<sup>2</sup> 加入生理盐水 100 mL。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 第 1、8 天给药, 260 mg/m<sup>2</sup> 加入 100 mL 生理盐水。3 周为 1 个周期, 两组患者共治疗 2 个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床疗效和生存率,  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、食管癌相关基因 4 (ECRG4)、10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (PTEN)、肿瘤相关细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA)、鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)、血红素氧合酶-1 (HO-1)、血管内皮生长因子 C (VEGF-C)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、免疫球蛋白 (Ig) M 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组疾病缓解率为 83.87%, 对照组疾病缓解率为 58.06%, 治疗组疾病缓解率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 ECRG4、PTEN 水平升高 ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin、CCND1 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组患者 ECRG4、PTEN 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin、CCND1 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 IgM、CD4<sup>+</sup> 水平升高, CD8<sup>+</sup> 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 IgM、CD4<sup>+</sup> 水平平均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌患者, 可提升抑癌基因水平, 降低原癌基因、肿瘤标志物、MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平, 减少机体免疫损伤, 提升临床疗效, 减少不良反应发生率。

**关键词:** 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型); 注射用奈达铂; 调强放疗; 进展期食管癌; 抑癌基因; 原癌基因; 免疫损伤

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)12-2844-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.031

## Clinical study on albumin paclitaxel combined with platinum chemotherapy regimen in treatment of advanced esophageal cancer

FANG Yuan, MENG Wei, ZHAO Li-xia, LI Peng, LIU Lan

Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

**Abstract: Objective** To observe clinical effect of albumin paclitaxel combined with platinum chemotherapy regimen in treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** Patients (62 cases) with advanced esophageal cancer in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from July 2020 to March 2021 were divided into control (31 cases) and treatment (31 cases) group according to the random number table method. Patients in the control group were administered with intensity modulated radiotherapy combined with platinum-containing chemotherapy, total dose of clinical target was 54 Gy, 1.8 Gy/time, total dose of tumor target was 63 Gy, 2.1 Gy/time, five times every week for 6 weeks. At the same time, patients in the control group were iv administered with Nedaplatin for injection on the 1st to 3rd day, and 80 mg/m<sup>2</sup> was added with 100 mL of normal saline. Patients in the treatment group were iv administered with Paclitaxel for injection (Albumin Bound) on the basis of the control group on the first day and the eighth day, and 260 mg/m<sup>2</sup> was added to 100 mL saline. 3 weeks was a course of treatment, and patients in two groups were treated for 2 cycles.

收稿日期: 2022-05-13

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20220617)

作者简介: 方圆, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为肿瘤放疗与姑息治疗。E-mail: fangyuan\_8902@126.com

\*通信作者: 孟玮, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放疗与姑息治疗。E-mail: serttiry@163.com

After treatment, the clinical evaluation and survival rate were evaluated, the levels of  $\beta$ -catenin, CCND1, ECRG4, PTEN, CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, MMP-9, HO-1, VEGF-C, IgM, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup>, adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease remission rate was 83.87% in the treatment group and 58.06% in the control group, and which in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ECRG4 and PTEN were increased ( $P < 0.05$ ), while the levels of  $\beta$ -catenin and CCND1 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ECRG4 and PTEN in treatment group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of  $\beta$ -catenin and CCND1 in treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag levels in both groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag levels in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of MMP-9, HO-1 and VEGF-C in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels of MMP-9, HO-1 and VEGF-C in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IgM and CD4<sup>+</sup> were increased, while the levels of CD8<sup>+</sup> were decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IgM and CD4<sup>+</sup> in the treatment group were higher than those in the control group, while the levels of CD8<sup>+</sup> were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Albumin paclitaxel combined with platinum chemotherapy regimen in treatment of advanced esophageal cancer can increase the level of tumor suppressor genes, reduce the levels of proto-oncogenes, tumor markers, MMP-9, HO-1, and VEGF-C, reduce the immune damage, improve clinical efficacy, and reduce the incidence of adverse reactions.

**Key words:** Paclitaxel for injection (Albumin Bound); Nedaplatin for injection; intensity-modulated radiotherapy; advanced esophageal cancer; tumor suppressor gene; proto-oncogene; immune damage

食管癌是发生于食管上皮细胞的恶性肿瘤，大多数为鳞状细胞癌，全球每年约有 50 万人患食管癌，其中我国占一半以上，在我国全部肿瘤中其病死率居第 4 位<sup>[1-2]</sup>。吸烟、重度饮酒、亚硝胺暴露、维生素缺乏等因素为食管癌发病的高危因素，男性患病率较女性高，农村人群患病率高<sup>[3]</sup>。手术治疗是其首选治疗方式，但部分患者确诊时已进展为晚期，且部分患者身体条件不适应手术治疗，此类患者主要采用放化疗。铂类化疗方案是临床常用化疗手段，可控制癌细胞进展，有效防止癌细胞转移，调强放疗对病灶位置调高剂量进行照射治疗，进而杀灭肿瘤细胞，且可减少正常组织损伤。白蛋白紫杉醇是一种新型紫杉醇药物，较紫杉醇而言疗效显著提升，不良反应降低<sup>[4]</sup>，奈达铂是顺铂的衍生物，其保留了顺铂的治疗效果，同时降低了顺铂的肾毒性和消化道毒性<sup>[5]</sup>，奈达铂作用机制为破坏 DNA 结构及功能，并阻止 DNA 复制，进而抑制肿瘤细胞增殖<sup>[6]</sup>。故本次研究旨在观察白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌临床疗效及短期随访。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选择 2020 年 7 月—2021 年 3 月在河北北方学院附属第一医院治疗的 62 例进展期食管癌患者，其中男 41 例，女 21 例，年龄 41~69 岁，平均年龄 ( $59.32 \pm 3.35$ ) 岁；病灶分布：4 例下胸段，35 例中胸段，13 例上胸段；5 颈段；鳞癌 57 例，腺癌 5 例；

临床分期：II 期 25 例，III 期 37 例。本研究经河北北方学院附属第一医院医学委员会批准 (K2021167)。

### 1.2 纳入标准

食管癌诊断均符合《食管癌诊疗规范(2018 年版)》<sup>[7]</sup>诊断标准，经病理检查确诊，处于进展期；临床分期为 II~III 期；年龄 40~70 岁；依从性良好；KPS 评分 > 80 分；预计生存期在 6 个月以上；患者及家属签订知情同意书。

### 1.3 排除标准

合并其他恶性肿瘤、免疫系统疾病、脏腑功能不全、造血系统疾病、代谢系统疾病、传染病者；无法正常沟通者；无法耐受放化疗者；哺乳期或妊娠期妇女；行手术治疗者；存在重度营养不良者；精神障碍患者；对本次所用药物过敏者。

### 1.4 药物

注射用奈达铂由南京先声东元制药有限公司生产，规格 10 mg/支，产品批号 20200618、20200817、20210518；注射用紫杉醇（白蛋白结合型）由 Fresenius Kabi USA, LLC 生产，规格 100 mg/瓶，产品批号 20200211。

### 1.5 分组及治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各 31 例。其中对照组女性 11 例，男性 20 例，年龄 43~69 岁，平均年龄 ( $59.25 \pm 3.41$ ) 岁，病灶分布：2 例下胸段，17 例中胸段，7 例上胸段，5 颈段；鳞癌 28 例，腺癌 3 例，临床分期：II 期 13 例，III 期

18 例。治疗组 31 例, 女性 10 例, 男性 21 例, 年龄 41~68 岁, 平均年龄  $(59.11 \pm 3.25)$  岁, 病灶分布: 2 例下胸段, 18 例中胸段, 6 例上胸段, 5 颈段; 鳞癌 29 例, 腺癌 2 例, 临床分期: II 期 12 例, III 期 19 例。两组患者一般资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组采取调强放疗联合含铂类化疗方案。调强放疗: 采用 CT 模拟定位; 肿瘤靶区: 食管旁、心包角淋巴结 (短径大于 0.5 cm)、气管食管沟, 食管壁增厚 0.5 cm 以上的肿瘤, 其他部位转移淋巴结 (短径小于 1 cm); 临床靶区: 食管肿瘤靶区上、下各扩 2~3 cm, 周围扩大 0.5 cm, 在血管等解剖屏障范围内, 胸下段包括胃周、8 区、腹腔干等相应淋巴引流区, 颈段、胸上段包括颈段食管旁、锁骨上区、2 区、3P 区等相应淋巴引流区; 计划靶区: 在临床靶区基础上外放 0.5 cm。临床靶区总剂量 54 Gy, 1.8 Gy/次, 肿瘤靶区总剂量 63 Gy, 2.1 Gy/次, 每周治疗 5 次, 连续治疗 6 周; 含铂类化疗: 第 1~3 天静脉滴注注射用奈达铂,  $80 \text{ mg/m}^2$  加入生理盐水 100 mL。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 第 1、8 天给药,  $260 \text{ mg/m}^2$  加入 100 mL 生理盐水。3 周为 1 个周期, 两组患者共治疗 2 个周期。

## 1.6 疗效评价标准

参照实体瘤疗效评定标准<sup>[8]</sup>对患者疗效进行评价。完全缓解: 给予患者 CT 检测, 目标病灶消失, 至少坚持 4 周; 部分缓解: 病灶长径缩小 50% 以上, 至少坚持 4 周; 稳定: 病灶长径缩小 50% 及以下, 或增大 25% 以下, 至少坚持 4 周; 疾病进展: 病灶长径增加 25% 以上, 或伴随新的病灶产生。

疾病缓解率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数

疾病控制率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 稳定例数) / 总例数

## 1.7 观察指标

**1.7.1  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、食管癌相关基因 4 (ECRG4)、10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (PTEN) 水平** 治疗前后取患者病灶组织采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测两组  $\beta$ -catenin、CCND1、ECRG4、PTEN 水平, 其中  $\beta$ -catenin 试剂盒购自美国 Abcam 公司, CCND1 试剂盒购自 eBioscience 公司, ECRG4 试剂盒和 PTEN 试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司, DMEM 培养基购

自美国 Gibco Invitrogen 公司, 荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司, 高速低温离心机和核酸蛋白定量测定仪购自德国 Eppendorf 公司, 严格根据试剂盒说明书以及仪器说明书进行操作。

**1.7.2 肿瘤相关指标** 治疗前后抽取所有患者静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附试验法 (深圳市科润达生物工程有限公司) 检测两组细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA)、鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)、血红素氧合酶-1 (HO-1)、血管内皮生长因子 C (VEGF-C)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平; 采用流式细胞仪 (赛默飞 Attune NxT) 检测两组 T 淋巴细胞亚群  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  水平; 采用免疫比浊法检测两组免疫球蛋白 M (IgM) 水平。

**1.7.3 1 年内生存率** 随访 1 年, 记录两组患者 1 年内生存率。

## 1.8 不良反应

治疗过程中记录两组患者恶心呕吐、血小板计数降低、白细胞计数降低、肌肉关节疼痛、放射性食管炎、食欲降低等不良反应。

## 1.9 统计学分析

将以上统计数据采用 SPSS 23.0 软件进行整理和分析, 以  $\bar{x} \pm s$  形式表示计量资料, 若符合正态分布则采用配对  $t$  检验检测组内治疗前后数据, 采用成组  $t$  检验检测组间数据, 不符合正态分布则采用 U 检验; 以 “例数 (%)” 形式表示计数资料, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效和生存率比较

治疗后, 治疗组疾病缓解率为 83.87%, 对照组疾病缓解率为 58.06%, 治疗组疾病缓解率高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 1 年内生存率为 80.65%, 对照组 1 年内生存率为 70.97%, 治疗组 1 年内生存率略高于对照组, 差异无统计学意义, 见表 1。

### 2.2 两组 $\beta$ -catenin、CCND1、ECRG4、PTEN 水平比较

治疗后, 两组 ECRG4、PTEN 水平升高 ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin、CCND1 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组患者 ECRG4、PTEN 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin、CCND1 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平比较

治疗后, 两组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组 CEA、

CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

## 2.4 两组 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平比较

治疗后, 两组患者 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平明显降低 ( $P<0.05$ ), 且治疗组患者 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平低于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

## 2.5 两组 IgM、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平比较

治疗后, 两组 IgM、CD4<sup>+</sup>水平升高, CD8<sup>+</sup>水平降低 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组 IgM、CD4<sup>+</sup>水平平均高于对照组, CD8<sup>+</sup>水平低于对照组 ( $P<0.05$ ),

见表 5。

## 2.6 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率为 16.13%, 对照组不良反应发生率为 41.94%, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 6。

## 3 讨论

食管癌是食管上皮细胞异常增生产生的恶性病变, 是多种因素、多阶段相互作用的结果, 还涉及多种原癌基因、抑癌基因的改变<sup>[9-10]</sup>。食管癌发生的元凶为不良生活习惯。研究发现, 常食霉变食物、

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 n/例 | 完全缓解/例 | 部分缓解/例 | 稳定/例 | 疾病进展/例 | 疾病缓解率/% | 疾病控制率/% | 1 年内生存率/% |
|--------|--------|--------|------|--------|---------|---------|-----------|
| 对照 31  | 5      | 13     | 11   | 2      | 58.06   | 93.55   | 70.97     |
| 治疗 31  | 10     | 16     | 4    | 1      | 83.87*  | 96.77   | 80.65     |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表 2 两组  $\beta$ -catenin、CCND1、ECRG4、PTEN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on levels of  $\beta$ -catenin, CCND1, ECRG4 and PTEN between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | $\beta$ -catenin  | CCND1             | ECRG4             | PTEN              |
|----|-----|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 对照 | 31  | 治疗前  | 1.03 $\pm$ 0.21   | 1.06 $\pm$ 0.17   | 0.44 $\pm$ 0.12   | 0.66 $\pm$ 0.11   |
|    |     | 治疗后  | 0.85 $\pm$ 0.13*  | 0.81 $\pm$ 0.11*  | 0.76 $\pm$ 0.15*  | 0.81 $\pm$ 0.15*  |
| 治疗 | 31  | 治疗前  | 1.05 $\pm$ 0.19   | 1.04 $\pm$ 0.19   | 0.42 $\pm$ 0.11   | 0.64 $\pm$ 0.10   |
|    |     | 治疗后  | 0.66 $\pm$ 0.08*▲ | 0.62 $\pm$ 0.07*▲ | 1.08 $\pm$ 0.19*▲ | 0.98 $\pm$ 0.19*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on levels of CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | CEA/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |                   | CYFRA21-1/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |                   | SCC-Ag/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |                   |
|----|-----|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------|
|    |     | 治疗前                                     | 治疗后               | 治疗前                                           | 治疗后               | 治疗前                                        | 治疗后               |
| 对照 | 31  | 19.21 $\pm$ 3.52                        | 12.61 $\pm$ 2.11* | 4.53 $\pm$ 0.85                               | 3.31 $\pm$ 0.53*  | 1.39 $\pm$ 0.32                            | 0.93 $\pm$ 0.19*  |
| 治疗 | 31  | 19.05 $\pm$ 3.33                        | 8.19 $\pm$ 1.46*▲ | 4.45 $\pm$ 0.79                               | 2.76 $\pm$ 0.24*▲ | 1.43 $\pm$ 0.35                            | 0.67 $\pm$ 0.11*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on levels of MMP-9, HO-1 and VEGF-C between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | MMP-9/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |                      | HO-1/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |                   | VEGF-C/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |                      |
|----|-----|------------------------------|----------------------|------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------|
|    |     | 治疗前                          | 治疗后                  | 治疗前                                      | 治疗后               | 治疗前                           | 治疗后                  |
| 对照 | 31  | 156.53 $\pm$ 25.45           | 124.76 $\pm$ 14.21*  | 14.33 $\pm$ 2.41                         | 11.31 $\pm$ 1.59* | 342.01 $\pm$ 30.45            | 251.61 $\pm$ 20.32*  |
| 治疗 | 31  | 155.28 $\pm$ 24.41           | 110.58 $\pm$ 10.12*▲ | 14.09 $\pm$ 2.20                         | 9.07 $\pm$ 1.03*▲ | 341.05 $\pm$ 29.48            | 221.28 $\pm$ 18.25*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组 IgM、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison on IgM, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | IgM/(g·L <sup>-1</sup> ) |             | CD4 <sup>+</sup> /% |              | CD8 <sup>+</sup> /% |              |
|----|-----|--------------------------|-------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
|    |     | 治疗前                      | 治疗后         | 治疗前                 | 治疗后          | 治疗前                 | 治疗后          |
| 对照 | 31  | 1.65±0.35                | 1.90±0.39*  | 32.27±3.28          | 35.28±2.55*  | 27.37±1.18          | 25.15±1.22*  |
| 治疗 | 31  | 1.71±0.38                | 2.18±0.27*▲ | 32.12±3.12          | 38.14±2.26*▲ | 27.25±1.12          | 23.60±1.67*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment表 6 两组不良反应比较 ( $n = 31$ )Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups ( $n = 31$ )

| 组别 | 恶心呕吐/例 | 血小板计数降低/例 | 白细胞计数降低/例 | 肌肉关节疼痛/例 | 放射性食管炎/例 | 食欲降低/例 | 发生率/%  |
|----|--------|-----------|-----------|----------|----------|--------|--------|
| 对照 | 1      | 3         | 3         | 1        | 4        | 1      | 41.94  |
| 治疗 | 2      | 0         | 0         | 0        | 1        | 2      | 16.13* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

粗糙食物、嗜好烟酒、维生素 B12、维生素 C 缺乏等均可诱发食管炎、食管糜烂及食管增生,在其基础上若受到致病细菌、真菌侵袭感染,可产生慢性持续性真菌性食管炎,细菌、真菌逐渐破坏食管上皮细胞;在化学作用下,多种细菌将机体中的硝酸盐转化为亚硝酸盐,如白色念珠菌可促进机体产生 N-亚硝基甲基-苄基胺,且食管炎状态是亚硝胺合成的内环境,机体产生的亚硝胺可作用于食管上皮细胞,刺激底层细胞使其产生增生,促进 DNA 复制,增加致癌物质敏感性,引起 DNA 突变,进而进展为食管癌;食管癌的发生还与遗传因素有关,食管癌具有家族聚集性特征<sup>[11-14]</sup>。

放疗和化疗均是食管癌重要治疗方式,化疗方案中铂类药物较为常用,本次所用铂类化疗药物为奈达铂。奈达铂为顺式二胺乙醇酸铂,是顺铂的衍生物,其可与 DNA 结合,抑制 DNA 复制,减少癌细胞增殖,从而杀灭癌细胞,与顺铂相比,其疗效提升,毒副作用明显减少<sup>[6, 15]</sup>。白蛋白结合紫杉醇是一种新型抗微管药物,其可诱导和促进微管装配,对微管束的正常动力学再排列产生干扰,阻滞肿瘤细胞有丝分裂过程,抑制肿瘤细胞增殖;白蛋白结合紫杉醇注射后可以主动转运,迅速到达病灶,在病灶局部产生更高的紫杉醇浓度;其溶解性好,无需助溶剂辅助溶解,可简化化疗过程,避免了有机溶剂引起的毒副反应及超敏作用;且白蛋白结合紫杉醇可减少中性粒细胞、血小板的毒性,减少免疫损伤及不良反应<sup>[16-17]</sup>。调强放疗是调强适形放射

治疗,以 CT 三维图像信息为基础,定位病灶区域,了解要害器官与靶区的具体解剖关系,调节靶区三维形状对束强度,将足够多的照射剂量集中在靶定区域,给予病灶区域高剂量的照射,进而杀灭肿瘤细胞,同时减少靶区周围其他敏感器官照射剂量,减少对正常组织产生损伤,降低机体不良反应<sup>[18-19]</sup>。研究表示,同步放化疗可产生放射增敏作用,可促进肿瘤退缩,将肿瘤表面放疗氧增强比提高,减少肿瘤血供,抑制肿瘤细胞亚致死性损伤修复,同时也可减少潜在远处转移,提升临床疗效<sup>[20-22]</sup>。治疗组疾病缓解率高于对照组,1 年内生存率高于对照组,说明白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌患者,可提升临床疗效及生存率。

食管癌的发生与发展与原癌基因及抑癌基因密切相关,ECRG4、PTEN 属于抑癌基因,其中 ECRG4 对环氧合酶-2 及核因子-κB 的生物活性具有抑制作用,诱导癌细胞凋亡<sup>[23]</sup>;PTEN 可使多种信号分子发生去磷酸化,削弱磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶通路的增值效应;β-catenin、CCND1 为原癌基因,其中 β-catenin 可进入细胞核,增加癌细胞的侵袭活力及增值活力;CCND1 可直接参与细胞调控,促进细胞周期跨过检查点,将细胞增殖周期缩短,利于细胞增殖。本次研究结果表明:治疗组 ECRG4、PTEN 水平高于对照组,β-catenin、CCND1 水平低于对照组,说明白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案及调强放疗治疗进展期食管癌患者,可提升抑癌基因水平,降低原癌基因水平。CEA、CYFRA21-

1、SCC-Ag 均为食管癌的肿瘤标志物,与病情呈正相关<sup>[24-25]</sup>。HO-1 可保护肿瘤细胞,减少机体对肿瘤细胞的损伤;VEGF-C 与血管生成密切相关,可加速肿瘤细胞扩散;MMP-9 可刺激 VEGF-C 表达,促进肿瘤组织产生微血管,利于肿瘤细胞增殖分化<sup>[26-27]</sup>。治疗组 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组, MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平低于对照组,说明白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌患者,可降低肿瘤标志物、MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平。

综上所述,白蛋白紫杉醇联合铂类化疗方案治疗进展期食管癌患者,可提升抑癌基因水平,降低原癌基因、肿瘤标志物、MMP-9、HO-1、VEGF-C 水平,减少机体免疫损伤,提升临床疗效,减少不良反应发生率,值得推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘宇英,魏君丽,江柔,等.食管癌的流行病学及筛查研究进展[J].中华疾病控制杂志,2022,26(7):839-844.
- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等.中国食管癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J].中国肿瘤,2022,31(6):401-436.
- [3] 许若煊,李冬斌,张旭.食管癌致病因素及对预后影响的研究进展[J].河北医药,2022,44(10):1556-1560.
- [4] 刘金凤,王章桂,崔珍.白蛋白紫杉醇联合放疗治疗局部晚期食管癌的疗效[J].中华全科医学,2021,19(9):1477-1479.
- [5] 戚春辉,李斌,马杰,等.紫杉醇联合奈达铂或顺铂同步放化疗治疗中晚期食管鳞癌效果及安全性对比[J].河南医学研究,2017,26(6):1964-967.
- [6] 刘晓岗,王戎,刘春桂,等.奈达铂+5-氟尿嘧啶联合放疗对食管鳞癌的临床疗效及其作用机制[J].安徽医学,2018,39(11):1335-1338.
- [7] 国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志:电子版,2019,9(4):158-192.
- [8] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J].Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [9] Dworczak M, Le Deley M C, Adenis A, et al. Dosimetric factors related to postoperative pulmonary complications in locally advanced esophageal cancers treated with preoperative chemoradiotherapy: Literature review[J].Bull Cancer, 2020, 107(10): 982-990.
- [10] 杜娟,郭麟,陈柏林,等.食管癌的主要发病因素及其机制[J].中国医药导报,2017,14(7):40-44.
- [11] 黄楚,廖武华,龙生,等.食管癌发病情况 & 危险因素统计分析[J].中国卫生标准管理,2019,10(20):13-16.
- [12] Guan X, Liu C, Zhou T S, et al. Survival and prognostic factors of patients with esophageal fistula in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J].Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20193379.
- [13] 李林峰,陈思佳.四川北部地区和河北磁县农村居民食管癌发病影响因素及认知情况调查[J].医学食疗与健康,2020,18(9):204,206.
- [14] 蔡宁,刘振球,索晨,等.食管癌遗传易感基因多态性的研究进展[J].癌症进展,2018,16(11):1331-1334.
- [15] 黄培,孙清,赵帆,等.奈达铂同步放化疗治疗无手术指征食管癌的增敏疗效及临床观察[J].现代肿瘤医学,2020,28(4):595-598.
- [16] 黄毅雄,林义进,朱坤寿.食管鳞癌术前辅助治疗中替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+奈达铂与单纯化疗疗效的对比分析[J].福建医药杂志,2021,43(6):116-119.
- [17] 葛琴,钱霞,顾红芳,等.白蛋白结合型紫杉醇和多西他赛在食管癌同步化放疗中的应用比较[J].医学理论与实践,2021,34(7):1149-1151.
- [18] Haque W, Verma V, Butler E B, et al. Utilization of neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy and proton beam therapy for esophageal cancer in the United States[J].J Gastrointest Oncol, 2018, 9(2):282-294.
- [19] 陈慕媛,吕琳,吕孝朋.IIB~IIIB 期食管癌患者调强放疗同步化疗前后血清 CYFRA21-1、TK1 和 CA242 水平的变化[J].实用癌症杂志,2021,36(10):1637-1639,1662.
- [20] 毛文娟,么杨.复方苦参注射液联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的临床研究[J].辽宁中医杂志,2022,49(10):148-150.
- [21] 李修炜,张健,王记南.不同调强放疗联合同步化疗治疗老年食管癌的疗效及对患者血清指标和预后的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(11):1828-1830.
- [22] 巴尔夏古丽·扎比胡拉,穆克代斯·伊力亚斯.术前同步放化疗联合手术治疗食管癌的效果[J].中国医药导报,2020,17(4):106-109.
- [23] 黄植,费扬,洗惠芳,等.抑癌基因 ECRG4 的功能以及其异常甲基化与癌症关系的研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2012,4(5):351-355.
- [24] 徐晓,唐曦,徐晓明,等.TGF-β1、TSGF 及 CYFRA21-1 与食管癌放疗后病理缓解程度、预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(2):237-241.
- [25] 张金花,张国政,王志刚.血清 HO-1、CA72-4、SCC-Ag 联合检测在食管鳞癌诊断中的价值[J].现代肿瘤医学,2018,26(13):2029-2033.
- [26] 柳青,田娜,王慧杰.食管癌患者血清中血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1 表达及其与临床病理特征的关系[J].实用癌症杂志,2022,37(1):54-56,67.
- [27] 兰纲.老年食管癌患者血清 MMP-9、VEGF、NGAL 和 TGF-β1 的水平变化及意义[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1595-1597.

[责任编辑 金玉洁]