

## 阿帕替尼联合卡培他滨+奥沙利铂方案对中晚期结直肠癌患者近期疗效及血管生成指标的影响

郭琴琴<sup>1</sup>, 张静<sup>2</sup>, 燕丽香<sup>3\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京潞河医院 安宁疗护中心, 北京 101108

2. 山西省肿瘤医院 特诊老年科, 山西 太原 030013

3. 北京石景山医院 肿瘤科, 北京 100040

**摘要:** **目的** 观察阿帕替尼联合卡培他滨+奥沙利铂 (XELOX) 化疗治疗中晚期结直肠癌患者的近期疗效。**方法** 选取2019年6月—2023年3月北京石景山医院和山西省肿瘤医院收治的76例中晚期结直肠癌患者,按1:1原则将患者随机分为对照组和试验组,每组各38例。对照组采用XELOX化疗方案,试验组在XELOX化疗基础上同时口服甲磺酸阿帕替尼片,每次850 mg,每天1次,餐后服用,每3周为1个疗程,连续治疗至疾病进展,或无法耐受。对比两组近期疗效,比较两组治疗前后血管生成指标、肿瘤标志物、炎症指标、免疫功能指标等,比较两组治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组在进行2个周期治疗后,近期疾病缓解率60.53%显著高于对照组的39.47% ( $P<0.05$ )。治疗前,两组血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素 (Ang)-1、Ang-2及白细胞介素 (IL)-8、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 125 (CA125)、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、自然杀伤细胞 (NK) 等各项指标比较,差异均不显著 ( $P>0.05$ )。治疗2个周期后,两组Ang-1、Ang-2、VEGF、IL-8水平均较本组治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ),CEA、CA19-9、CA125水平均较本组治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$ 及NLR、PLR均较本组治疗前显著降低 ( $P<0.05$ )。治疗2个周期后,试验组的VEGF、Ang-1、Ang-2及IL-8水平均显著低于对照组 ( $P<0.05$ ); TNF- $\alpha$ 、NLR、PLR水平均显著低于对照组 ( $P<0.05$ ); 肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA125水平显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗2个周期后,对照组CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NK细胞较治疗前无显著变化 ( $P>0.05$ ),而试验组各项免疫功能指标较治疗前有所改善 ( $P<0.05$ ),且试验组CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NK细胞均高于对照组 ( $P<0.05$ )。两组治疗期间的不良反应均可控,且3~4级不良反应发生率较低,两组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常、血液学毒性发生率比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 阿帕替尼联合XELOX化疗治疗中晚期结直肠癌患者的近期疗效较好,且能降低血管生成因子表达,在一定程度上改善患者免疫功能,值得临床关注。

**关键词:** 阿帕替尼; XELOX化疗; 卡培他滨; 奥沙利铂; 结直肠癌; 血管生成

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 04-0809-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.014

## Effect of apatinib combined with capecitabine and oxaliplatin regimen on short-term efficacy and angiogenesis indicators in patients with advanced colorectal cancer

GUO Qinqin<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, YAN Lixiang<sup>3</sup>

1. Anning Care Center of Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101108, China

2. Department of Special Diagnosis and Geriatrics, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, China

3. Department of Oncology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100040, China

**Abstract:** **Objective** To observe the short-term efficacy of apatinib combined with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) chemotherapy in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. **Method** 76 patients with advanced colorectal cancer admitted to Beijing Luhe Hospital affiliated with Capital Medical University from June 2019 to March 2023 were randomly divided

收稿日期: 2023-12-15

第一作者: 郭琴琴,女,硕士,主治医师,主要从事晚期恶性肿瘤的综合治疗、癌痛的诊治工作。E-mail: guoguo88lucky@163.com

\*通信作者: 燕丽香,女,本科,主任医师,主要从事肿瘤的综合治疗以及恶性肿瘤晚期的症状控制。E-mail: ylx.xiang@tom.com

into a control group and an experimental group based on a 1 : 1 ratio, with 38 cases in each group. The control group received XELOX chemotherapy regimen, while the experimental group received concurrent oral administration of Apatinib Mesylate Tablets at a dose of 850 mg per dose, once a day, after meals, for a course of treatment every three weeks until disease progression or intolerance. The recent therapeutic effects of two groups was compared, the angiogenesis indicators, tumor markers, inflammation indicators, immune function indicators were compared, before and after treatment. The incidence of adverse reactions during the treatment period between the two groups was compared. **Results** After two cycles of treatment, the recent disease remission rate of the experimental group was 60.53%, which was significantly higher than that of the control group (39.47%,  $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin (Ang)-1, Ang-2, interleukin (IL)-8, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carbohydrate antigen 125 (CA125), CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, natural killer cell (NK) and other indicators between the two groups ( $P > 0.05$ ). After two cycles of treatment, the levels of Ang-1, Ang-2, VEGF and IL-8 in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), the levels of CEA, CA19-9 and CA125 were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and TNF- $\alpha$ , NLR and PLR were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). After two cycles of treatment, the levels of VEGF, Ang-1, Ang-2 and IL-8 in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), the levels of TNF- $\alpha$ , NLR and PLR were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), the levels of tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After two cycles of treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, NK cells in the control group had no significant change compared with those before treatment ( $P > 0.05$ ), while the immune function indexes in the experimental group were improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of CD3<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, NK cells in the experimental group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The adverse reactions in the two groups during treatment were controllable, and the incidence of grade 3—4 adverse reactions was low. There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, liver and kidney dysfunction, hematological toxicity between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Apatinib combined with XELOX chemotherapy has a good short-term effect in the treatment of advanced colorectal cancer patients, and can reduce the expression of angiogenic factors, improve the immune function of patients to a certain extent, which is worthy of clinical attention.

**Key words:** apatinib; XELOX chemotherapy; capecitabine; oxaliplatin; colorectal cancer; angiogenesis

结直肠癌是全球发病率排在前几位的恶性肿瘤,疾病早期无特异性症状,多数患者就诊后,疾病进展下进入中晚期,使化疗成为其主要治疗方案<sup>[1]</sup>。目前,卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)是治疗中晚期结直肠癌的标准化疗方案,虽然能在短期内遏制肿瘤进展,促使肿瘤细胞凋亡,但长期应用下不良反应多,使患者无法耐受化疗,或产生肿瘤耐药性,导致肿瘤复发或转移<sup>[2]</sup>。近年来,恶性肿瘤的靶向治疗进展迅速,为患者带来新的治疗选择。由于血管生成在肿瘤的生长、增殖、转移等过程中起到关键作用,抑制病灶血管生成成为治疗恶性肿瘤新的研究方向<sup>[3]</sup>。阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),通过有效抑制肿瘤细胞内血管新生及生成,影响血管内皮细胞的增殖、迁移,使肿瘤细胞丧失血流供应,促使肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。由于阿帕替尼在我国起步较晚,目前常用于胃癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗,通过与常规化疗相联合,可提高恶性肿瘤的近期效果,治疗作用及安全性均得到肯定<sup>[5-6]</sup>。但阿帕替尼与 XELOX 化疗方案相联合,

对中晚期结直肠癌患者的治疗效果,临床研究较少。基于此,本研究观察阿帕替尼联合 XELOX 化疗方案治疗中晚期结直肠癌患者的近期疗效,探讨对患者血管生成指标的影响,以期临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年6月—2023年3月北京石景山医院和山西省肿瘤医院收治的76例中晚期结直肠癌患者,按1:1原则将患者随机分为对照组和试验组,每组各38例。

### 1.2 纳排标准

**1.2.1 纳入标准** (1)患者经组织学、细胞学及病理学等检查,与结直肠癌诊断标准相符,且临床病理分期为中晚期<sup>[7]</sup>;(2)至少有1个可经影像学检查及测量的靶病灶;(3)预估患者的生存时间 $\geq 6$ 个月;(4)患者知晓研究,并签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** (1)既往应用顺铂、长春碱类等会诱发神经毒性的化疗药物;(2)有免疫性疾病史

或凝血异常、血液疾病者；(3)正在进行免疫抑制剂治疗者；(4)对研究内的药物过敏者；(5)伴有其他恶性肿瘤者；(6)心肺异常、肝肾功能障碍者。

### 1.3 方法

对照组采用XELOX化疗方案：注射用奥沙利铂（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20213313，规格：20 mL:100 mg，生产批号：20190324、20201208、20210812、20221108），剂量 $130\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，以葡萄糖注射液250 mL溶解，静脉滴注，疗程的第1天给药；卡培他滨片（上海罗氏制药有限公司，国药准字H20073023，规格0.15 g，生产批号：20190424、20201128、20211208、20221204）剂量 $1000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，口服，每天2次，连续14 d，暂停7 d，此为1个疗程方案；治疗直至患者肿瘤进展，或无法耐受该化疗方案。试验组在对照组方案的基础上，同时口服甲磺酸阿帕替尼片（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20140103，规格0.25 g，生产批号：20190512、20200920、20211206、20230104），每次850 mg，每天1次，餐后服用，每3周为1个疗程，连续治疗至疾病进展，或无法耐受。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 近期效果<sup>[8]</sup>** 在2个化疗周期后，参照实体瘤评估标准，基于患者可测量靶病灶体积的变化判定疗效。完全缓解(CR)：可测量肿瘤已消失，且在4周内未复发；部分缓解(PR)：可测量的肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ ，4周内肿瘤无复发；稳定(SD)：可测量的肿瘤病灶缩小不足50%，或增加不及25%；进展(PD)：肿瘤病灶增加幅度在25%以上，或有新的病灶出现。

疾病缓解率=(CR+PR)例数/总例数

**1.4.2 血管生成因子水平测定** 分别于治疗前、治疗2个周期后(简称治疗后)采集患者静脉血5 mL， $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心处理10 min，留取血清，用酶联免疫法检测血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素(Ang)-1、Ang-2及白细胞介素(IL)-8水平，试剂盒由美国R&D公司生产。

**1.4.3 肿瘤标志物测定** 分别于治疗前、治疗后采集患者静脉血5 mL， $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心处理10 min，留取血清，用酶联免疫法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原125(CA125)水平，检测试剂盒购自美国R&D公司。

**1.4.4 TNF- $\alpha$ 及血液学指标测定** 分别于治疗前、治疗后采集患者静脉血5 mL， $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心处理10 min，留取血清，用酶联免疫法检测TNF- $\alpha$ 水

平，同时用迈瑞M800型全自动生化分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数，计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)。

**1.4.5 免疫功能指标测定** 分别于治疗前、治疗后采集患者静脉血5 mL， $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心处理10 min，留取血清，用贝克曼库尔特CytoFLEX-流式细胞仪检测患者CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、自然杀伤细胞(NK)比例。

**1.4.6 不良反应观察** 参照肿瘤不良反应分级<sup>[9]</sup>，分为1~4级，涉及不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常、血液学毒性等。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理，计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采取 $t$ 检验；计数资料以例数或百分率表示，组间比较采取 $\chi^2$ 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

对照组38例，男23例，女15例；年龄50~76岁，平均 $(64.28 \pm 5.15)$ 岁；美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分：0分14例、1分24例；病理学分期：III期28例、IV期10例；肿瘤位置：右半位置18例、左半位置20例；转移部位：膀胱15例、淋巴结14例、肝脏4例、肺脏2例，其他3例；鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)状态：突变12例、野生18例、未测8例；化疗线数：二线20例、二线及以上18例；抗血管靶向药治疗史12例；病理分化：高分化4例、中分化25例、低分化9例。试验组38例，男20例，女18例；年龄50~77岁，平均 $(65.12 \pm 5.28)$ 岁；ECOG体力状况评分：0分18例、1分20例；病理学分期：III期25例、IV期13例；肿瘤位置：右半位置16例、左半位置22例；转移部位：膀胱18例、淋巴结12例、肝脏3例、肺脏3例，其他2例；KRAS状态：突变15例、野生15例、未测8例；化疗线数：二线18例、二线及以上20例；抗血管靶向药治疗史10例；病理分化：高分化6例、中分化24例、低分化8例；两组患者各项临床资料比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

### 2.2 两组近期疗效比较

试验组在进行2个周期化疗后，近期疾病缓解率高于对照组( $P < 0.05$ )，见表1。

### 2.3 两组血管生成因子水平比较

治疗前，两组相关血管生成因子水平比较，差

表1 两组治疗2个周期的近期效果比较

Table 1 Comparison of short-term effects after two treatment cycles between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例(占比/%)	SD/例(占比/%)	PD/例(占比/%)	疾病缓解率/%
对照	38	0	15(39.47)	19(50.00)	4(10.53)	39.47
试验	38	0	23(60.53)	14(36.84)	1(2.63)	60.53*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗2个周期后,两组Ang-1、Ang-2、VEGF、IL-8水平均较本组治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且试验组血清Ang-1、Ang-2、VEGF、IL-8水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

#### 2.4 两组肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组血清肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA125水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗2个周期后,两组CEA、CA19-9、CA125水平均较

本组治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且试验组各肿瘤标志物水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

#### 2.5 两组TNF- $\alpha$ 及血液学指标比较

治疗前,两组血清TNF- $\alpha$ 及NLR、PLR比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在治疗2个周期后,两组TNF- $\alpha$ 及NLR、PLR均较本组治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且试验组TNF- $\alpha$ 及NLR、PLR均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

表2 两组Ang-1、Ang-2、VEGF、IL-8水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of Ang-1, Ang-2, VEGF, and IL-8 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	时间	Ang-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	Ang-2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	VEGF/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-8/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	38	治疗前	3 289.82±2 516.02	2 098.86±712.15	298.86±62.30	19.86±2.30
		治疗后	13 685.20±1 636.89*	918.87±102.28*	165.28±28.54*	13.26±2.05*
试验	38	治疗前	3 358.51±2 496.38	2 115.28±652.86	305.24±58.46	20.12±2.28
		治疗后	6 852.49±985.21**	385.48±98.53**	82.54±13.05**	8.84±1.16**

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 两组肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )		CA19-9/(U·mL <sup>-1</sup> )		CA125/(U·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	59.96±7.15	36.36±5.20*	88.87±9.16	56.84±6.85*	109.89±12.08	68.84±8.84*
试验	38	61.15±6.82	24.15±4.18**	91.25±8.48	42.58±6.36**	112.04±11.58	52.46±6.36**

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TNF- $\alpha$ 及NLR、PLR比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of TNF- $\alpha$  and NLR, PLR between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		NLR		PLR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	41.82±6.42	26.69±4.82*	7.98±1.62	5.28±1.28*	208.87±70.14	158.84±52.84*
试验	38	42.12±6.39	18.53±4.18**	8.12±1.58	4.28±1.04**	215.85±65.89	128.58±45.26**

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.

### 2.6 两组免疫功能指标比较

治疗前,两组各项免疫功能指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在治疗2个周期后,对照组  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞较治疗前无显著变化( $P > 0.05$ ),而试验组各项免疫功能指标较治疗前有所改善( $P < 0.05$ ),

见表5。

### 2.7 两组不良反应比较

两组治疗期间的不良反应均可控,且3~4级不良反应发生率较低,两组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常、血液学毒性发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表6。

表5 两组各项免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of various immune function indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	$CD3^+/\%$		$CD3^+CD4^+$		$CD4^+/CD8^+$		NK 细胞/ $\%$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	60.13±8.36	61.08±8.20	31.12±5.36	32.05±5.40	1.06±0.31	1.08±0.33	14.61±1.70	15.01±1.73
试验	38	58.86±8.25	68.89±6.36 <sup>#</sup>	30.89±5.28	38.84±5.25 <sup>#</sup>	1.05±0.30	1.85±0.52 <sup>#</sup>	14.58±1.68	17.24±1.82 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表6 两组治疗期间不良反应比较

Table 6 Comparison of adverse reactions during treatment between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例(占比/ $\%$ )		胃肠道反应/例(占比/ $\%$ )		肝肾功能异常/例(占比/ $\%$ )		血液学毒性/例(占比/ $\%$ )	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
对照	38	20(52.63)	7(18.42)	23(60.53)	10(26.32)	11(28.95)	5(13.16)	5(13.16)	2(5.26)
试验	38	18(47.37)	5(13.16)	20(52.63)	8(21.05)	8(21.05)	2(5.26)	3(7.89)	0

### 3 讨论

近年来,结直肠癌发病率呈逐年增加趋势,全球患病率居所有恶性肿瘤的第3位,而死亡率居第2位,已成为危害全球居民健康的重大问题<sup>[10]</sup>。因疾病早期症状隐匿,部分患者在初诊时肿瘤已进入中晚期,失去手术根治机会,且会有50%患者将发展为转移性疾病,生存率急剧降低<sup>[11]</sup>。因此采用合理、有效的治疗措施,及时遏制肿瘤进展,促使肿瘤细胞凋亡,成为临床研究重点。

目前,化疗是中晚期结直肠癌的主要治疗手段,以XELOX化疗方案为主,其中奥沙利铂属铂类复合物,通过阻断肿瘤细胞DNA的复制、转录途径,促使肿瘤细胞凋亡<sup>[12]</sup>;吉西他滨是一种胞嘧啶核苷类衍生物,在进入人体后,经脱氧胞嘧啶激酶活化,阻滞肿瘤细胞DNA的复制、转录,遏制肿瘤进展,尤其是作用于肿瘤G<sub>1</sub>/S期,发挥明显的抗癌活性<sup>[13]</sup>。但在临床实际应用中,部分患者经单纯化疗并不能取得理想效果,长期化疗时的不良反应多,且会产生耐药性,进而影响患者化疗有效性及安全性。近年来,靶向药物的出现及应用,创建了恶性肿瘤治疗的新局面。其中阿帕替尼作为1种血管生成抑制

剂,能选择性作用血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2),起到抑制肿瘤内新生血管的生成,减少新生血管数量作用,从而能抑制肿瘤细胞的增殖与进展,促使肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。本研究发现,试验组在进行2个周期治疗后,近期疾病缓解率达60.53%,高于对照组的39.47%,治疗2个周期后肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA125水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。其结果提示阿帕替尼联合XELOX化疗治疗中晚期结直肠癌取得较好的近期效果,其结果与徐燕等<sup>[14]</sup>研究结果相一致,在该研究中,阿帕替尼联合化疗治疗结直肠癌的近期客观缓解率86.7%高于常规化疗的63.3%( $P < 0.05$ )。多项结果结果论证了加用阿帕替尼的治疗优势。

由于血管生成是促进肿瘤细胞生长、增殖及转移的关键原因,当肿瘤内血管生成,可促使肿瘤细胞吸收更多的营养物质与氧气,使肿瘤细胞随着血液流动而出现转移情况。VEGF、Ang-1、Ang-2、IL-8是反映机体血清血管生成的常用因子,可反映肿瘤微环境内的血管生成情况,其中VEGF是代表血管生成的常用因子,其可促进血管生成;Ang-1、Ang-2是调控血管重构、VEGF信号通路的重要因子,可促进

血管生成,增加肿瘤微血管密度;IL-8是一种由单核细胞及巨噬细胞活化后所产生的趋化因子,也是一种血管生长因子,通过影响肿瘤细胞表面G蛋白耦联受体,促进血管生成,导致血管内皮细胞迁移、增殖<sup>[15]</sup>。赵磊等<sup>[16]</sup>研究指出Ang-1蛋白在大肠癌组阳性表达率为80.8%,明显高于大肠息肉组与肠炎组,对促进肿瘤血管形成有重要意义。孙雪梅等<sup>[17]</sup>研究指出宫颈癌患者组织中VEGF和Ang-2高表达率分别为79.84%、73.39%,与外周血VEGF和Ang-2表达呈正相关性,根据外周血VEGF和Ang-2表达可反映肿瘤微血管密度,预测肿瘤的侵袭和转移。因此通过抑制血管生成,减少病灶血管生成数量,对抑制肿瘤进展有重要意义。本研究发现,在治疗2个周期后,试验组的VEGF、Ang-1、Ang-2、IL-8表达均低于对照组( $P<0.05$ )。其结果说明联合抗血管生成的靶向药物,可抑制血管生成,阻断血管内皮细胞趋化。分析原因是采用阿帕替尼治疗,可有效结合VEGFR-2细胞内的三磷酸腺苷位点,抑制其磷酸化,降低VEGFR-2活性,进而能抑制新生血管生成,改善肿瘤微环境,提高XELOX化疗的抗肿瘤效应。

当前,全身系统性炎症反应与恶性肿瘤的发生、患者预后密切相关,通常持续的炎症反应会为恶性肿瘤的发生、进展提供良好的微环境,肿瘤导致的细胞组织破坏,会增强机体炎症反应,形成恶性循环<sup>[18]</sup>。其中TNF- $\alpha$ 、NLR、PLR是反映机体炎症反应的重要因子,于秀冰等<sup>[19]</sup>指出结直肠癌患者TNF- $\alpha$ 表达阳性率为71.67%,与组织学分化程度、浸润深度、淋巴结转移均存在相关性。王伟等<sup>[20]</sup>指出结直肠癌患者术前NLR、PLR指标均有所升高,其中NLR、PLR异常升高是影响患者预后不良的独立危险因素。本研究发现试验组治疗2个周期后TNF- $\alpha$ 、NLR、PLR水平均低于对照组( $P<0.05$ )。说明阿帕替尼结合XELOX化疗可抑制全身炎症反应,改善肿瘤微环境。原因是XELOX化疗可减轻机体肿瘤微环境,同时结合阿帕替尼抑制转录因子的表达,上调上皮-间质转化(EMT)碎片,阻断肿瘤细胞的迁移及侵袭,可进一步改善机体健康状态,进而能阻断全身炎症反应与肿瘤微环境的恶性循环,缓解机体炎症反应,增加抗肿瘤效应。

肿瘤宿主的免疫状况与肿瘤的发生、发展密切相关,其中T细胞亚群是维持机体免疫系统稳定的主要部分<sup>[21]</sup>。高平发等<sup>[22]</sup>研究指出结直肠癌术后疾病进展组患者CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>

CD8<sup>+</sup>明显降低,且可将CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>作为预测结直肠癌患者术后疾病进展风险。本研究发现,试验组治疗2个周期后的CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞数量高于对照组( $P<0.05$ )。说明阿帕替尼结合XELOX化疗能够改善机体免疫功能,而本研究发现对照组在XELOX化疗前后的免疫系统未发生改变,可能是观察时间短,患者免疫系统变化不明显。由于在肿瘤抗原的刺激下会促进机体免疫防御系统活性,增加肿瘤细胞免疫效应;而随着疾病进展,机体释放大量的免疫抑制因子,此时对肿瘤细胞产生一定的免疫耐受反应,从而降低宿主免疫功能,无法清除肿瘤细胞,导致机体免疫功能降低<sup>[22]</sup>。而采用阿帕替尼治疗后,能够进一步提高机体抗肿瘤效应,降低免疫抑制效应,从而能在一定程度上改善机体免疫功能<sup>[23]</sup>。本研究发现,两组治疗期间的不良反应均可控,且3~4级不良反应发生率较低,两组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常、血液学毒性发生率比较无差异( $P>0.05$ )。说明加用阿帕替尼并不会增加患者治疗副作用,但不排除因研究样本量少、研究时间短缘故,而未增加患者治疗副作用的可能性,需要临床进一步验证。

本研究结果表明,阿帕替尼结合XELOX化疗治疗中晚期结直肠癌患者的近期疗效较好,且能降低血管生成因子表达,改善机体肿瘤微环境,并在一定程度上改善患者免疫功能,有一定安全性,值得临床探讨。但本研究样本量少、研究时间短,使研究结果存在一定偏倚,故需要以后研究中扩大样本量、延长观察时间,分析阿帕替尼的联合应用下对患者远期效果的影响,是否能为中晚期结直肠癌患者的生存期延长而提供确切作用,成为以后研究的新方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Patel S G, Karlitz J J, Yen T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274.
- [2] 陈华敏,何志军,涂伟,等. XELOX化疗联合肠益方治疗对老年晚期结直肠癌患者生存质量、免疫功能及血浆硫酸类肝素蛋白多糖2、胞裂蛋白9水平的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(17): 1850-1854.
- Chen H M, He Z J, Tu W, et al. Effects of XELOX chemotherapy combined with Changyifang on quality of life, immune function and plasma heparin sulfate

- proteoglycan 2 and cytofistin 9 in elderly patients with advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Exp Med*, 2023, 22(17): 1850-1854.
- [3] 肖鹏, 李伟娟, 梅家转, 等. 阿帕替尼联合PD-1单抗后线治疗晚期结直肠癌患者的疗效和安全性 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(2): 255-261.  
Xiao P, Li W J, Mei J Z, et al. Efficacy and safety of apatinib plus PD-1 blockades as subsequent line therapy for patients with advanced colorectal cancer [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(2): 255-261.
- [4] Wang T T, Tang J, Yang H Y, et al. Effect of apatinib plus pegylated liposomal doxorubicin vs pegylated liposomal doxorubicin alone on platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The APPROVE randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(8): 1169-1176.
- [5] 陈乾, 郭宏举, 常李荣, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(2): 364-374.  
Chen Q, Guo H J, Chang L R, et al. System evaluation of apatinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(2): 364-374.
- [6] 荣秀梅, 张雅月, 吕红琼. 阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌的临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(8): 1746-1750.  
Rong X M, Zhang Y Y, Lv H Q. Clinical efficacy of apatinib combined with capecitabine in treatment of gastric cancer and its effect on serum tumor marker levels [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(8): 1746-1750.
- [7] Karl H. Erblicher darmkrebs: Klinik, diagnostik und management [J]. *Ther Umsch*, 2018, 75(10): 601-606.
- [8] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 143-152.
- [9] Basch E, Becker C, Rogak L J, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. *Clin Trials*, 2021, 18(1): 104-114.
- [10] Preventive Services Task Force U S, Davidson K W, Barry M J, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2021, 325(19): 1965-1977.
- [11] 刘萍, 骆学新. 肠益方联合XELOX化疗方案对老年晚期结直肠癌患者近期疗效及对血清SDC2、SEPT9和免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(5): 1085-1087.  
Liu P, Luo X X. Short-term efficacy of Changyifang combined with XELOX chemotherapy in elderly patients with advanced colorectal cancer and its influence on serum SDC2, SEPT9 and immune function [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(5): 1085-1087.
- [12] 陈宏宏, 苏颜平. 艾迪注射液联合XELOX化疗对晚期结直肠癌的临床疗效及安全性观察 [J]. *贵州医药*, 2022, 46(1): 54-55.  
Chen H H, Su Y P. Clinical efficacy and safety of Aidi injection combined with XELOX chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Guizhou Med J*, 2022, 46(1): 54-55.
- [13] 贺燕丽, 韩俊泉. 复方苦参注射液联合XELOX化疗对结直肠癌术后患者临床疗效的观察 [J]. *北京医学*, 2023, 45(1): 23-26, 32.  
He Y L, Han J Q. Clinical observation of compound Kushen injection combined with XELOX chemotherapy for postoperative colorectal cancer [J]. *Beijing Med J*, 2023, 45(1): 23-26, 32.
- [14] 徐燕, 王勇, 相雷, 等. 阿帕替尼联合化疗对III B~IV期结直肠癌患者肿瘤标志物、血管生成及骨髓抑制的影响 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(6): 387-390.  
Xu Y, Wang Y, Xiang L, et al. Effects of apatinib combined with chemotherapy on tumor markers, angiogenesis and bone marrow suppression in patients with stage III B-IV colorectal cancer [J]. *Cancer Res Clin*, 2020, 32(6): 387-390.
- [15] 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.  
Zhou X Y, Song X F, Zhou L S, et al. Clinical efficacy of apatinib mesylate combined with FOLFOX chemotherapy regimen in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Oncol Prog*, 2022, 20(14): 1445-1448, 1452.
- [16] 赵磊, 樊微微, 高善玲. Survivin、b-FGF和Ang-1在大肠癌中的表达及与肿瘤微血管密度的关系 [J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35(6): 482-486.  
Zhao L, Fan W W, Gao S L. The protein expression of Survivin, b-FGF and Ang-1 in tissues of colorectal cancer and relation with tumor angiogenesis [J]. *Int J Immunol*, 2012, 35(6): 482-486.
- [17] 孙雪梅, 杨敏, 田鹏, 等. 宫颈癌组织和外周血HIF-1 $\alpha$ 、PDGF、VEGF和Ang-2表达与MVD的关系 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(6): 554-558.  
Sun X M, Yang M, Tian P, et al. Relationship between expression of HIF-1 $\alpha$ , PDGF, VEGF and Ang-2 and MVD in cervical cancer tissues and peripheral blood [J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 24(6): 554-558.
- [18] 于秀冰, 夏志坤, 丁保锋. 结直肠癌患者组织TNF- $\alpha$ 、MCP-1表达水平与病理进展的相关性 [J]. *临床和实验*

- 医学杂志, 2022, 21(5): 505-508.
- Yu X B, Xia Z K, Ding B F. Correlation between the expression levels of TNF- $\alpha$ , MCP-1 and pathological progression in patients with colorectal cancer [J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(5): 505-508.
- [19] 王伟, 彭军瑞, 韩丽. 术前NLR、PLR、RDW检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1147-1150, 1155.
- Wang W, Peng J R, Han L. The value of preoperative NLR, PLR, and RDW detection in the prognosis, recurrence, and metastasis of colorectal cancer [J]. J Mol Diagn Ther, 2023, 15(7): 1147-1150, 1155.
- [20] Peuker K, Strigli A, Tauriello D V F, et al. Microbiota-dependent activation of the myeloid calcineurin-NFAT pathway inhibits B7H3- and B7H4-dependent anti-tumor immunity in colorectal cancer [J]. Immunity, 2022, 55(4): 701-717.e7.
- [21] 杨长江, 赵龙, 林易霖, 等. 结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗相关预测性标志物的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(6): 296-301.
- Yang C J, Zhao L, Lin Y L, et al. Research progress of predictive markers related to immune checkpoint inhibitor therapy for colorectal cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2023, 50(6): 296-301.
- [22] 高平发, 高铭, 张捷, 等. 肿瘤组织T细胞亚群对结直肠癌患者术后疾病进展风险的预测价值 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(5): 426-431.
- Gao P F, Gao M, Zhang J, et al. Predictive value of T cell subsets in tumor tissue for the risk of postoperative disease progression in patients with colorectal cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2023, 28(5): 426-431.
- [23] 吴书胜, 陈文菊, 柯丽红, 等. 阿帕替尼联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(1): 101-107.
- Wu S S, Chen W J, Ke L H, et al. Effect of apatinib combined with chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(1): 101-107.

[责任编辑 刘东博]