

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 化疗对晚期
结肠癌的效果及 VEGF/VEGFR2 信号
通路的影响Effect of bevacizumab combined with FOLFIRI chemotherapy on advanced colon
cancer and its impact on VEGF/VEGFR2 signaling pathway

梁振华, 祁娟, 李冲

(新乡市中心医院、新乡医学院第四临床学院
肿瘤科, 河南 新乡, 453000)LIANG Zhen-hua, QI Juan,
LI Chong(Department of Oncology, Fourth
Clinical College of Xinxiang Medical
University, Xinxiang Central Hospital,
Xinxiang 453000, Henan Province,
China)基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (编号
LHGJ20210902)作者简介: 梁振华 (1982 -), 女, 主治医师, 主
要从事肿瘤方面疾病治疗研究/工作

通信作者: 梁振华

MP: 15993074089

E-mail: liangzhenhua2024@163.com

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 伊立替康 (FOLFIRI) 方案化疗治疗晚期结肠癌的效果及对血管内皮生长因子 (VEGF)/血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 信号通路的影响。方法 将本院收治的晚期结肠癌患者按随机数字表法分为对照组和试验组。对照组给予 FOLFIRI 方案化疗: 第 1 d 伊立替康注射液 $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} + 500 \text{ mL}$ 生理盐水静脉滴注给药; 亚叶酸钙 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} + 250 \text{ mL}$ 生理盐水, 静脉滴注给药, 2 h 滴注完毕; 氟尿嘧啶注射液 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉推注给药; 取氟尿嘧啶 $2400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 46 h 静脉泵入。试验组在对照组基础上给予贝伐珠单抗治疗: 于化疗治疗完成后, 取贝伐珠单抗 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 500 \text{ mL}$ 生理盐水, 静脉滴注给药。两组均 14 d 为 1 个周期, 共治疗 2 个周期。比较两组治疗效果、肿瘤标志物 [结肠癌特异性抗原 -2 (CCSA-2)、癌胚抗原 (CEA)、胸苷激酶 (TK1)、糖类抗原 199 (CA199)]、血管内皮生长因子 (VEGF)/VEGF 受体 2 (VEGFR2) 信号通路因子、免疫功能 (外周血 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)、生存质量 [癌症治疗功能评估 - 结直肠癌量表 (FACT-C) 评分] 及不良反应, 并随访 1 年, 比较两组 1 年生存率。结果 共纳入 98 例患者, 其中对照组和试验组各 49 例。治疗后, 试验组疾病缓解率和疾病控制率 (55.10%、69.39%) 均高于对照组 (34.69%、44.90%) ($P < 0.05$); 治疗后, 试验组和对照组外周血 CD3^+ 分别为 $(60.75 \pm 3.29)\%$ 和 $(58.81 \pm 3.10)\%$; $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 分别为 $(1.76 \pm 0.40)\%$ 和 $(1.29 \pm 0.38)\%$; CD4^+ 分别为 $(38.65 \pm 3.05)\%$ 和 $(33.12 \pm 2.86)\%$; 血清 CEA 分别为 (18.71 ± 4.10) 和 $(23.69 \pm 3.68) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 血清 VEGF 分别为 (236.28 ± 55.79) 和 $(380.44 \pm 81.32) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 血清 CA199 分别为 (22.48 ± 4.26) 和 $(37.19 \pm 4.55) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; 血清 VEGFR2 分别为 (1131.16 ± 142.53) 和 $(1514.79 \pm 215.41) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 血清 TK1 分别为 (1.15 ± 0.23) 和 $(1.92 \pm 0.31) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 血清 CCSA-2 分别为 (15.13 ± 3.06) 和 $(19.04 \pm 3.25) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 外周血 CD8^+ 分别为 $(22.02 \pm 2.15)\%$ 和 $(25.68 \pm 2.62)\%$; 试验组外周血 CD3^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD4^+ 均高于对照组, 血清 CEA、VEGF、CA199、VEGFR2、TK1、CCSA-2 及外周血 CD8^+ 均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 2 个周期后试验组与对照组 FACT-C 中躯体状况评分分别为 (21.35 ± 2.39) 和 (18.07 ± 3.16) 分; 社会/家庭状况评分分别为 (24.27 ± 1.31) 和 (20.94 ± 1.75) 分; 情绪状况评分分别为 (18.56 ± 1.81) 和 (16.17 ± 2.03) 分; 功能状况评分分别为 (22.42 ± 1.64) 和 (19.78 ± 2.18) 分; 结直肠癌特异模块评分分别为 (30.52 ± 2.18) 和 (27.16 ± 2.35) 分; 试验组上述指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组白细胞减少、胃肠道反应发生率 (34.69%、16.33%) 低于对照组 (61.22%、36.73%) ($P < 0.05$); 随访 1 年, 试验组生存率 (80.85%) 高于对照组 (62.50%) ($P < 0.05$)。结论 FOLFIRI 方案化疗与贝伐珠单抗联合治疗晚期结肠癌患者可有效调控 VEGF/VEGFR2 信号通路, 降低肿瘤标志物水平, 还能改善机体免

疫,减少不良反应的发生,有助于提高治疗效果,改善患者生存质量,并能提升生存率。

关键词:贝伐珠单抗;晚期;结肠癌;血管内皮生长因子;受体;生存质量

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.007

中图分类号:R735.3+5 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)19-2735-06

Abstract: Objective To investigate the efficacy of bevacizumab combined with 5-fluorouracil + calcium folinate + irinotecan (FOLFIRI) chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer and its impact on the vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) signaling pathway.

Methods The patients with advanced colon cancer admitted to our hospital were divided into control group and experimental group according to the random number table method. The control group was given FOLFIRI chemotherapy regimen: on the first day, irinotecan injection $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} + 500 \text{ mL}$ normal saline was given by intravenous drip; calcium folinate $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} + 250 \text{ mL}$ normal saline, intravenous infusion, 2 h infusion completed; fluorouracil injection $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, intravenous injection; fluorouracil $2400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 46 h intravenous pumping. The experimental group was treated with bevacizumab on the basis of the control group: after the completion of chemotherapy, bevacizumab $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 500 \text{ mL}$ normal saline was intravenously administered. Both groups were treated for 2 cycles with 14 days as a cycle. The therapeutic effect, tumor markers [colon cancer specific antigen-2 (CCSA-2), carcinoembryonic antigen (CEA), thymidine kinase (TK1), carbohydrate antigen 199 (CA199)], vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 (VEGFR2) signaling pathway factors, immune function (peripheral blood CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$), quality of life [cancer treatment function assessment-colorectal cancer scale (FACT-C) score] and adverse reactions were compared between the two groups, and followed up for 1 year, the 1-year survival rate was compared between the two groups. **Results** In this study, 98 patients were screened, all of whom completed the treatment and were followed up for one year. Two patients in the experimental group were lost to follow-up, and one patient in the control group was lost to follow-up. After 2 cycles of treatment, the disease remission rate and disease control rate of the experimental group (55.10%, 69.39%) were higher than those of the control group (34.69%, 44.90%) ($P < 0.05$). After 2 cycles of treatment, the peripheral blood CD3^+ in the experimental group and the control group were $(60.75 \pm 3.29)\%$ and $(58.81 \pm 3.10)\%$; $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ were $(1.76 \pm 0.40)\%$, $(1.29 \pm 0.38)\%$; CD4^+ were $(38.65 \pm 3.05)\%$, and $(33.12 \pm 2.86)\%$; the serum CEA was (18.71 ± 4.10) and $(23.69 \pm 3.68) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; the serum VEGF levels were (236.28 ± 55.79) and $(380.44 \pm 81.32) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; the serum CA199 levels were (22.48 ± 4.26) and $(37.19 \pm 4.55) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; serum VEGFR2 were (1131.16 ± 142.53) and $(1514.79 \pm 215.41) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; serum TK1 was (1.15 ± 0.23) and $(1.92 \pm 0.31) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the serum CCSA-2 levels were (15.13 ± 3.06) and $(19.04 \pm 3.25) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. Peripheral blood CD8^+ were $(22.02 \pm 2.15)\%$, $(25.68 \pm 2.62)\%$; the peripheral blood CD3^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ and CD4^+ in the experimental group were higher than those in the control group, and the serum CEA, VEGF, CA199, VEGFR2, TK1, CCSA-2 and peripheral blood CD8^+ were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 2 cycles of treatment, the physical status scores of FACT-C in the experimental group and the control group were (21.35 ± 2.39) and (18.07 ± 3.16) scores; the scores of social/family status were (24.27 ± 1.31) and (20.94 ± 1.75) scores; the scores of emotional status were (18.56 ± 1.81) and (16.17 ± 2.03) scores; the functional status scores were (22.42 ± 1.64) and (19.78 ± 2.18) scores; the specific module scores of colorectal cancer were (30.52 ± 2.18) and (27.16 ± 2.35) scores; the above indexes in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of leukopenia and gastrointestinal reactions in the experimental group (34.69%, 16.33%) was lower than that in the control group (61.22%, 36.73%) ($P < 0.05$). After 1 year of follow-up, the survival rate of the experimental group (80.85%) was higher than that of the control group (62.50%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination therapy of FOLFIRI chemotherapy and bevacizumab for patients with advanced colon cancer can effectively regulate the VEGF/VEGFR2 signaling pathway, reduce tumor

marker levels, improve immune function, decrease the occurrence of adverse reactions, enhance treatment efficacy, improve patients' quality of life, and increase survival rates.

Key words: bevacizumab; advanced stage; colon cancer; vascular endothelial growth factor; receptor; quality of life

结肠癌是常见消化系统恶性肿瘤,其发病率、死亡率处于上升趋势^[1]。晚期结肠癌治疗难度大,预后差^[2]。5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康(5-fluorouracil + calcium folinate + irinotecan, FOLFIRI)方案化疗是治疗晚期结肠癌的一线治疗方案,但会损伤机体免疫功能,毒副反应发生率较高^[3]。随着医学科研的不断进步,靶向治疗药物受到临床关注,贝伐珠单抗通过靶向作用于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达通路,阻断新生血管生成,抑制癌细胞增殖,其于2010年在国内首批上市,已逐步应用于多种恶性肿瘤治疗中^[4-5]。临床推荐贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案治疗晚期结肠癌^[6],但近年来研究^[7]发现,部分患者对贝伐珠单抗表现出耐药性,导致治疗效果降低,关于贝伐珠单抗真实应用效果及安全性仍缺乏大规模人群验证数据。因此,本研究尝试开展前瞻性研究分析FOLFIRI方案与贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌患者的临床效果,以期为贝伐珠单抗的推广应用提供支持。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、开放、阳性药物对照、单中心、临床研究方法设计。

2 病例选择

2022年1月至2024年1月以我院肿瘤科就诊的晚期结肠癌患者为研究对象。本研究经新乡市中心医院伦理委员会审批(审批号:2022-365-01)。所有患者均签署知情同意书。

纳入标准 ①经临床病理学诊断确诊为晚期结肠癌,符合结直肠癌诊疗规范(2015年版)诊断标准^[8];②均首次确诊患者;③TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;④预计生存时间>3个月;⑤Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分≥60分;⑥符合化疗治疗标准;⑦影像学检查提示有1个及以上的可测量病灶。

排除标准 ①合并严重器官功能障碍,不耐受化疗治疗者;②合并其他恶性肿瘤者;③既往接受过抗血管生成的靶向药物治疗者。

剔除及脱落标准 ①未按计划完成既定治疗方

案者;②不明原因转院者;③自愿放弃治疗者。

3 药品试剂与仪器

药品:伊立替康注射液,规格:2 mL/40 mg,批准文号:H20153210,哈药集团生物有限公司生产;亚叶酸钙,规格:25 mg,批准文号:H20034072,哈尔滨三联药业有限公司生产;氟尿嘧啶注射液,规格:10 mL/0.25 g,批准文号:H50020128,西南药业有限公司生产;贝伐珠单抗,规格:100 mg/4 mL,批准文号:S20190040,齐鲁制药有限公司生产。

仪器:FACSCanto II型流式细胞仪,BD公司产品。

4 分组与治疗方法

采用随机数字表法分组,根据患者就诊序号编号1~98号,将1~98个号码导入电脑随机数字表中,随机生成两个组别,各包含49个编号,与患者就诊顺序一致,对应编号的患者即纳入对应的分组,分为对照组、试验组。对照组给予FOLFIRI方案化疗:第1 d,伊立替康注射液,取药 $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 500 mL生理盐水,静脉滴注给药,90 min内滴注完毕;亚叶酸钙,取药 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} + 250 \text{ mL}$ 生理盐水,静脉滴注给药,2 h滴注完毕;氟尿嘧啶注射液,取药 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-1}$,静脉推注给药;随后取氟尿嘧啶 $2400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,46 h静脉泵入。14 d为1个周期,连续治疗2个周期。治疗期间检测患者肝肾功能、血常规、不良反应等,及时给予药物干预。试验组在对照组基础上给予贝伐珠单抗治疗:FOLFIRI方案化疗后,取贝伐珠单抗 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 500 \text{ mL}$ 生理盐水,静脉滴注给药,14 d为1个周期,共治疗2个周期。

5 观察指标与疗效判定

治疗效果^[9] 治疗2个周期后接受影像学检查,评定治疗效果,完全缓解:病灶消失,无新发病灶;部分缓解:靶病灶最大径总和减少≥30%;疾病稳定:靶病灶最大径总和减少不足30%,或增加未达到20%;疾病进展:靶病灶最大径总和增加达到20%及以上,或发现新发病灶。疾病缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。疾病控制率=疾病缓解率+稳定率。

实验室指标 治疗前、治疗2个周期后取普通生采血管采集患者5 mL空腹静脉血,转速 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心10 min,取移液管分离血清,冷藏至

-80℃冰柜中待检。采用酶联免疫吸附试验测定糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、VEGF、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、胸苷激酶(thymidine kinase, TK1)、结肠癌特异性抗原-2(colon cancer specific antigen-2, CCSA-2)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)。同时取抗凝管采集患者静脉血2 mL,应用测定免疫功能相关指标,包括CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。

生存质量 采用癌症治疗功能评估-结直肠癌量表(cancer treatment function assessment-colorectal cancer scale, FACT-C)^[10]评估治疗前、治疗2个周期后患者的生存质量,量表涉及躯体状况(0~28分)、情绪状况(0~24分)、社会/家庭状况(0~28分)、结直肠癌特异模块(0~36分)及功能状况(0~28分)5方面内容,评分越高表示生存质量越好。

安全性评价 记录两组治疗期间胃肠道反应(恶心、呕吐等)、白细胞减少、血小板减少、肝肾功能损伤及神经毒性等不良反应发生情况。

生存率 治疗后继续随访1年,统计2组生存率。

6 统计学处理

应用SPSS 28.0分析数据,计量资料行Shapiro-Wilk正态性检验,符合则以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立 t 检验,不符合则以M(Q25, Q75)描述,组间比较行非参数秩和(Mann-Whitney U)检验。计数资料以 $n(\%)$ 描述,组间比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。生存分析采用K-M曲线分析,并采用Log-rank,统计学检验标准均采用双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料

两组患者均完成治疗,对照组49例、试验组

49例。两组年龄、KPS评分、收缩压、舒张压、性别、病理类型、体质量指数(Body mass index, BMI)、TNM分级、肿瘤直径具有可比性($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料对比 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical data between two groups [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

Data	Control group ($n=49$)	Experimental group ($n=49$)
Gender		
Male	28(57.14)	26(53.06)
Female	21(42.86)	23(46.94)
Age (years)	53.12 $\pm$ 6.44	53.97 $\pm$ 5.99
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	21.95 $\pm$ 1.87	22.04 $\pm$ 1.90
TNM staging		
Stage III	11(22.45)	13(26.53)
Stage IV	38(77.55)	36(73.47)
Pathological type		
Adenocarcinoma	36(73.47)	38(77.55)
Mucinous adenocarcinoma	10(20.41)	9(18.37)
Other	3(6.12)	2(4.08)
KPS score (scores)	70(60,70)	60(60,70)
Tumour diameter (cm)	4.08 $\pm$ 1.05	4.10 $\pm$ 1.03
SBP(mmHg)	115.58 $\pm$ 5.64	114.97 $\pm$ 5.77
DBP(mmHg)	79.58 $\pm$ 6.59	80.22 $\pm$ 6.01

BMI: Body mass index; KPS: Karnofsky performance status; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure.

2 治疗效果

治疗2个周期后,试验组完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展分别为4.08%、51.02%、14.29%、30.61%,对照组分别为0.00%、34.69%、10.20%、55.10%;试验组病缓解率为55.10%,疾病控制率69.39%,均高于对照组34.69%、44.90% ($P < 0.05$)。

3 肿瘤标志物

治疗2个周期后,两组血清CEA、CCSA-2、TK1、CA199水平较明显低于治疗前,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 2组肿瘤标志物对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor markers before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time	Group	n	CEA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CA199 ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TK1 ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CCSA-2 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Before treatment	Experimental	49	35.05 $\pm$ 3.18	46.27 $\pm$ 4.55	3.05 $\pm$ 0.42	24.67 $\pm$ 3.73
	Control	49	34.74 $\pm$ 3.52	45.81 $\pm$ 3.94	3.02 $\pm$ 0.37	24.18 $\pm$ 3.49
After 2 cycles of treatment	Experimental	49	18.71 $\pm$ 4.10 ^{*#}	22.48 $\pm$ 4.26 ^{*#}	1.15 $\pm$ 0.23 ^{*#}	15.13 $\pm$ 3.06 ^{*#}
	Control	49	23.69 $\pm$ 3.68 [*]	37.19 $\pm$ 4.55 [*]	1.92 $\pm$ 0.31 [*]	19.04 $\pm$ 3.25 [*]

Compared with the same group before treatment, ^{*} $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表 3 2 组治疗前后 VEGF/VEGFR2 信号通路因子对比($\bar{x} \pm s$, $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

Table 3 Comparison of VEGF/VEGFR2 signalling pathway factors between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

Time	Group	<i>n</i>	VEGF	VEGFR2
Before treatment	Experimental	49	552.13 ± 151.62	1 830.62 ± 288.74
	Control	49	548.70 ± 138.47	1 825.93 ± 302.16
After 2 cycles of treatment	Experimental	49	236.28 ± 55.79 ^{*#}	1 131.16 ± 142.53 ^{*#}
	Control	49	380.44 ± 81.32 [*]	1 514.79 ± 215.41 [*]

4 VEGF/VEGFR2 信号通路因子

两组治疗 2 个周期后血清 VEGFR2、VEGF 水平较治疗前降低, 试验组更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

5 免疫功能

对照组外周血 CD3^+ 、 CD8^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平治疗 2 个周期后与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2 个周期后试验组外周血 CD8^+

较治疗前下降, 且显著低于对照组, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD4^+ 、 CD3^+ 水平高于治疗前, 且明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

6 生存质量

治疗 2 个周期后两组 FACT-C 中各维度评分均明显高于治疗前, 且试验组显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 2 组治疗前后免疫功能对比($\bar{x} \pm s$, %)

Table 4 Comparison of immune function between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, %)

Time	Group	<i>n</i>	CD3^+ (%)	CD4^+ (%)	CD8^+ (%)	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
Before treatment	Experimental	49	58.62 ± 3.14	33.52 ± 2.51	25.16 ± 2.33	1.33 ± 0.37
	Control	49	58.96 ± 3.08	33.80 ± 2.74	25.07 ± 2.49	1.35 ± 0.34
After 2 cycles of treatment	Experimental	49	60.75 ± 3.29 ^{*#}	38.65 ± 3.05 ^{*#}	22.02 ± 2.15 ^{*#}	1.76 ± 0.40 ^{*#}
	Control	49	58.81 ± 3.10	33.12 ± 2.86	25.68 ± 2.62	1.29 ± 0.38

表 5 2 组治疗前后生活质量对比($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 5 Comparison of quality of survival between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

Time	Group	<i>n</i>	Physical status	Social/family status	Emotional status	Functional status	Colorectal cancer specific modules
Before treatment	Experimental	49	14.18 ± 3.04	17.76 ± 2.89	12.51 ± 2.13	15.39 ± 2.20	23.60 ± 3.68
	Control	49	14.53 ± 3.22	18.08 ± 3.01	12.68 ± 2.37	15.71 ± 2.44	24.12 ± 3.27
After 2 cycles of treatment	Experimental	49	21.35 ± 2.39 ^{*#}	24.27 ± 1.31 ^{*#}	18.56 ± 1.81 ^{*#}	22.42 ± 1.64 ^{*#}	30.52 ± 2.18 ^{*#}
	Control	49	18.07 ± 3.16 [*]	20.94 ± 1.75 [*]	16.17 ± 2.03 [*]	19.78 ± 2.18 [*]	27.16 ± 2.35 [*]

7 不良反应及 1 年生存率比较

治疗过程中对患者出现的不良反应进行对症干预, 均未影响治疗周期。试验组胃肠道反应、白细胞减少发生率分别为 34.69%、16.33%, 均低于对照组 61.22%、36.73% ($\chi^2 = 6.909$ 、 5.235 , $P = 0.009$ 、 0.022), 试验组血小板减少、肝肾损伤、神经毒性发生率分别为 12.24%、6.12%、4.08%, 与对照组 18.37%、10.20%、10.20% 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.708$ 、 0.544 、 0.615 , $P = 0.400$ 、 0.461 、 0.433)。随访 1 年, 试验组失访 2 例, 对照组失访 1 例。试验组 1 年生存率为 80.85% (38/47), 高于对照组的 62.50% (30/48) ($\text{Log-rank} = 2.714$, $P = 0.018$)。

讨 论

晚期结肠癌主要采用姑息化疗, FOLFIRI 方案是常用治疗方案, 其中 5-氟尿嘧啶进入肿瘤细胞内, 抑制 DNA/RNA 的合成, 促使细胞死亡, 伊立替康可协同促使 DNA 断裂, 而亚叶酸钙为增敏剂可增强药物细胞毒性, 多种药物联合从不同途径发挥抑制及杀灭肿瘤细胞的作用^[3]。但不良反应发生率较高。近年来贝伐珠单抗逐步应用于临床, 但其联合 FOLFIRI 方案治疗晚期结肠癌的临床数据仍存在较大空缺。

本研究尝试进行分析, 发现, 与对照组比较, 试验组疾病缓解率、疾病控制率均较高, 且治疗 2 个周期后试验组肿瘤标志物及免疫功能改善情况优于对照

组,FACT-C 各维度评分高于对照组,随访1年试验组生存率也较高,与既往学者^[11-13]的研究结果相似。贝伐珠单抗主要作用于 VEGF 相关路径,可阻断肿瘤血管的形成,抑制肿瘤细胞转移,还能降低血管通透性,改善肿瘤微环境,有助于提升化疗治疗效果从而稳定患者病情,改善生活质量^[4-5]。另本研究中试验组白细胞减少、胃肠道反应发生率低于对照组,说明联合贝伐珠单抗治疗可降低毒副反应风险。

目前临床对结肠癌的发病机制尚不完全清楚,有观点认为可能与癌基因激活及抑癌基因失活造成细胞无限制增殖有关^[14]。癌细胞大量增殖过程伴随新生血管的形成,VEGF 是一种强效血管生成因子,VEGFR2 是最重要的 VEGF 受体因子,其与 VEGF 结合诱发新生血管形成^[15-16]。本研究发现试验组治疗2个周期后 VEGF、VEGFR2 水平低于对照组。贝伐珠单抗可特异性阻断 VEGF-A 与 VEGFR2 的结合,抑制肿瘤血管新生,阻碍肿瘤血管侵袭及转移,还能调节肿瘤血管通透性,减少间质水肿并抑制肿瘤细胞存活,从而强化化疗药物的抗肿瘤效果^[4-5]。然本研究中接受贝伐珠单抗2个周期的治疗后,仍有30.61%患者表现为疾病进展,虽低于对照组的55.10%,但仍能发现晚期结肠癌预后较差,这或与部分患者存在耐药性有关。研究^[17]指出,VEGF 靶向药物在治疗过程中,肿瘤相关巨噬细胞被消耗,具有耐药性的肿瘤细胞逐渐恢复敏感性,导致治疗效果降低,且耐药机制还可能药物外排率、促血管生成替代信号通路活化及靶分子表达增加或突变相关^[18]。本研究提供了贝伐珠单抗在真实世界的研究数据,为今后探索贝伐珠单抗在结肠癌中的具体耐药机制提供支持,未来也可尝试联合多通路靶向药物以增强治疗效果,改善患者生活质量。

综上所述,FOLFIRI 方案与贝伐珠单抗联合应用于晚期结肠癌患者可调控 VEGF/VEGFR2 信号通路,降低肿瘤标志物表达水平,提升治疗效果,对改善患者机体免疫、减少不良反应的发生具有积极作用,有助于提高患者生存质量。但本研究仍存在不足之处,如样本量较小、未进行长期随访,缺乏对患者远期转归的调查数据、缺乏新型预测性生物标志物的探讨,未来需开展大样本量、长时间随访进一步探讨。

参考文献:

- [1] SCHIZAS D, KATSAROS I, MASTORAKI A, et al. Primary squamous cell carcinoma of colon and rectum: A systematic review of the literature[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(1): 151—156.
- [2] 向荣,文家治. 不同术式治疗左侧结肠癌并发急性肠梗阻的临床效果及预后影响因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(15): 25—29.
- [3] SERTESSEN E, ÖZTAŞ A, KARAÇIN C, et al. FOLFIRI - bevacizumab - induced acute toxic leukoencephalopathy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(6): 1516—1519.
- [4] DOHLMAN TH, MCSOLEY M, AMPARO F, et al. Bevacizumab in high - risk corneal transplantation: A pilot multicenter prospective randomized control trial [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(8): 865—879.
- [5] 李亚利,乔廷廷,王雪. 贝伐珠单抗与 GC 化疗方案联合治疗晚期非小细胞肺癌的效果及药物经济学评价[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(3): 109—113.
- [6] 田园,汪海岩,徐泽宇. 贝伐珠单抗序贯联合 mFOLFOX 或 FOLFIRI 方案治疗转移性结直肠癌的临床疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(5): 880—885.
- [7] 张顶顶,李劲松,刘涛,等. VEGFA 表达水平及微血管密度与超选择性颅内动脉灌注贝伐珠单抗治疗复发性胶质母细胞瘤疗效的关系探讨[J]. *中华神经外科杂志*, 2024, 40(9): 911—916.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(11): 1177—1191.
- [9] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228—247.
- [10] MORENO M D, GAETE D MI, MORALES - VERDEJO J, et al. Validación por expertos de encuesta fact - c para medición de calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en población chilena [Expert Validation of the FACT - C Survey for Measuring Quality of Life in Chilean Patients Diagnosed with Colorectal Cancer] [J]. *Rev Med Chil*, 2024, 152(6): 655—664.
- [11] 韩小军,袁理,郭道宁. 超声引导下微波消融联合贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌伴肝转移的临床价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2024, 26(3): 249—253.
- [12] 朱洪玲,韩坤,田聪,等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗 KRAS 突变型晚期左,右半结肠癌疗效的对比分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(7): 1262—1265.
- [13] 胡丽霞,汪超. 贝伐珠单抗联合卡培他滨维持对晚期结肠癌患者预后的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30(1): 158—163.
- [14] CHEN JL, MILLER DT, SCHMIDT LS, et al. Mosaicism in tumor suppressor gene syndromes: Prevalence, diagnostic strategies, and transmission risk [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2022, 31(23): 331—361.
- [15] 张傲,夏长河,牛志新. 组织内 HIF-1 α 、骨桥蛋白及血清 VEGF、CA19-9 水平与结直肠癌患者治疗后2年预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(10): 1029—1033.
- [16] OGASAWARA F, HIGUCHI T, NISHIMORI T, et al. Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8 - unrelated effusion large B - cell lymphoma in vivo [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(22): 5580—5589.
- [17] 王舟,汪文杰,徐伟,等. 胃癌靶向治疗及其耐药机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(1): 106—110.
- [18] 蒋海涛,许阳贤. 抗血管生成靶向药物在治疗结直肠癌的耐药机制研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(2): 193—199.

(收稿日期 2025-06-09)