

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging ResearchPD-1 抑制剂靶向治疗联合 mFOLFOX6 化疗
方案在局部进展期中低位直肠癌术前新辅助
治疗中的临床研究Clinical trail of PD-1 inhibitor targeted therapy combined with mFOLFOX6
chemotherapy regimen in preoperative neoadjuvant treatment of locally advanced
middle-low rectal cancer

曲龙飞, 刘凯华, 苏国强

(厦门大学附属第一医院 结直肠肿瘤外科, 福建
厦门 361000)QU Long-fei, LIU Kai-hua,
SU Guo-qiang(Department of Colorectal Oncology
Surgery, the First Affiliated Hospital of
Xiamen University, Xiamen 361000,
Fujian Province, China)作者简介: 曲龙飞(1990-), 男, 主治医师, 主要
从事结直肠肿瘤外科方面的临床工
作和研究通信作者: 苏国强, 主任医师, 博士生导师
MP: 18064470967
E-mail: qu179328@163.com

摘要:目的 探究程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂靶向治疗联合奥沙利铂 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 (mFOLFOX6) 化疗方案在局部进展期中低位直肠癌术前新辅助治疗中的临床疗效和安全性。方法 将局部进展期中低位直肠癌老年患者根据治疗方法分为对照组和试验组。对照组患者常规行 mFOLFOX6 化疗方案, 每 2 周 1 个周期, 治疗 4 个周期。试验组患者常规行 mFOLFOX6 方案同时第 1 天联合应用 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗注射液, 200 mg 静脉输注, 每 2 周 1 个周期, 治疗 4 个周期。化疗结束后的 4~6 周内行手术治疗。比较 2 组实体肿瘤近期疗效评价、恶性肿瘤标志物、肛肠动力学、手术效率, 并进行安全性评价。结果 共入组 97 例患者, 其中对照组 54 例, 试验组 43 例。治疗后, 对照组和试验组的客观有效率 (ORR) 分别为 25.93% (14 例/54 例) 和 48.84% (21 例/43 例), 疾病控制率 (DCR) 分别为 57.41% (31 例/54 例) 和 76.74% (33 例/43 例), 2 组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的癌胚抗原 (CEA) 分别为 (3.27 ± 0.48) 和 $(2.75 \pm 0.43) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 糖类抗原 (CA) 199 分别为 (22.19 ± 3.17) 和 $(19.80 \pm 2.94) \text{KU} \cdot \text{L}^{-1}$, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。治疗后, 对照组和试验组的直肠静息压 (RRP) 分别为 (11.36 ± 1.75) 和 $(13.95 \pm 2.03) \text{mmHg}$, 直肠最大耐受容量 (MTV) 分别为 (142.97 ± 18.39) 和 $(135.43 \pm 15.96) \text{mL}$, 直肠顺应性 (RC) 分别为 (3.13 ± 0.58) 和 $(2.75 \pm 0.39) \text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1}$, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。对照组和试验组的术后并发症发生率为 20.37% (11 例/54 例) 和 18.60% (8 例/43 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 术前使用 PD-1 抑制剂进行靶向治疗并结合 mFOLFOX6 化疗方案, 有助于提高局部进展期中低位直肠癌患者实体肿瘤疗效评价, 改善肿瘤标志物水平、肛肠动力学及生活质量, 且对免疫功能抑制较轻、安全性良好。

关键词: 程序性死亡受体 1 抑制剂; 奥沙利铂注射液; 局部进展期中低位直肠癌; 新辅助治疗; 近期疗效

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.005

中图分类号: R735.3 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0326-07

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of programmed death-1 (PD-1) inhibitor targeted therapy combined with the oxaliplatin + 5-fluorouracil + calcium leucovorin (mFOLFOX6) chemotherapy regimen in the preoperative neoadjuvant treatment of locally

advanced middle – low rectal cancer. **Methods** Elderly patients with locally advanced middle – low rectal cancer were divided into control group and treatment group according to the treatment method. Patients in the control group received the conventional mFOLFOX6 chemotherapy regimen, with one cycle every 2 weeks for a total of 4 cycles. Patients in the treatment group received the conventional neoadjuvant chemotherapy with the mFOLFOX6 regimen combined with the PD – 1 inhibitor camrelizumab injection (200 mg intravenously infused on day 1 of each cycle), with one cycle every 2 weeks for a total of 4 cycles. The surgical intervention was undertaken 4 – 6 weeks following completion of the chemotherapy regimen. The short – term efficacy evaluation of solid tumors, malignant tumor markers, anorectal dynamics and surgical efficiency were compared between the two groups and the safety was evaluation. **Results** A total of 97 patients were recruited, with 54 assigned to the control group and 43 in the treatment group. After treatment, the objective response rates (ORR) were 25.93% (14 cases/54 cases) in the control group and 48.84% (21 cases/43 cases) in the treatment group; the disease control rates (DCR) were 57.41% (31 cases/54 cases) in the control group and 76.74% (33 cases/43 cases) in the treatment group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the control group and treatment group were (3.27 ± 0.48) and (2.75 ± 0.43) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the carbohydrate antigen 199 (CA199) levels were (22.19 ± 3.17) and (19.80 ± 2.94) $\text{KU} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The above indicators demonstrated statistically significant differences between the treatment and control groups (all $P < 0.001$). After treatment, the rectal resting pressure (RRP) levels in the control group and treatment group were (11.36 ± 1.75) and (13.95 ± 2.03) mmHg, respectively; the maximal tolerable rectal volume (MTV) levels were (142.97 ± 18.39) and (135.43 ± 15.96) mL, respectively; the rectal compliance (RC) levels were (3.13 ± 0.58) and (2.75 ± 0.39) $\text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1}$, respectively. The above indicators demonstrated statistically significant differences between the treatment and control groups (all $P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was 20.37% (11 cases/54 cases) in the control group and 18.60% (8 cases/43 cases) in the treatment group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Preoperative targeted therapy with a PD – 1 inhibitor combined with the mFOLFOX6 chemotherapy regimen can significantly improve the short – term efficacy of solid tumors, reduce tumor marker levels, optimize anorectal dynamics and quality of life in patients with locally advanced middle – low rectal cancer, with mild immunosuppression and good safety.

Key words: programmed death – 1 inhibitor; oxaliplatin injection; locally advanced middle – low rectal cancer; neoadjuvant treatment; short – term efficacy

直肠癌是肛肠外科常见的肿瘤类型,该病在通过手术切除病灶时,可能会影响肛门括约肌,进而造成排便功能障碍,因此这类患者的治疗难度相对较大^[1]。局部进展期中低位直肠癌是指发生在直肠中低位部位的恶性肿瘤,在肠道内容易出现粘连现象且肿瘤体积通常较大,这些因素均增加了治疗复杂性^[2]。新辅助治疗是局部进展期直肠癌的标准治疗方案,已广泛应用于临床,可缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,改善患者预后^[3]。卡瑞利珠单抗为程序性死亡受体 1 (programmed death – 1, PD – 1) 特异性抑制剂,可以有效阻断 T 细胞表面 PD – 1 与其受体结合,起到抑制肿瘤细胞免疫逃逸的作用^[4]。奥沙利铂 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 (oxaliplatin + 5 – fluorouracil + calcium leucovorin, mFOLFOX6) 化疗方案是一种治疗胃肠道肿瘤的经典方案,已广泛应用于临床使用,该方案包

含了氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂等药物,能够促进癌细胞的凋亡,控制病情进展,延长患者生存时间^[5]。本研究旨在探索 PD – 1 抑制剂靶向治疗联合 mFOLFOX6 化疗方案用于局部进展期中低位直肠癌的临床疗效和安全性,以期为直肠癌临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 1 月至 2024 年 9 月以我院收治的局部进展期中低位直肠癌老年患者纳入为研究对象。本研究经厦门大学附属第一医院伦理委员会审核批准,伦理批号:[2024]科研伦审字(158)号。

诊断与入选标准 符合《中国结直肠癌诊疗规范》^[6]中关于直肠癌的诊断标准,经病理组织学检查证实为直肠癌,且评估为中低位局部进展期;①年龄 ≥ 60 岁;

②卡氏功能状态评分 ≥ 60 ,无化疗禁忌;③未合并其他原发性肿瘤;④临床症状评估较好,生存时间 >6 个月。

排除标准 ①临床病理资料不完整者;②对本研究所用抑制剂或化疗药物过敏者;③合并严重脏器损害或伴有精神疾病者;④存在自身免疫性疾病或免疫抑制药物应用史者;⑤凝血功能障碍者;⑥近期有严重感染未控制者。

2 药品、试剂与仪器

奥沙利铂注射液,规格:每支10 mL/50 mg,批号:FB1Y4017,批准文号:国药准字H20203216,齐鲁制药(海南)有限公司生产;注射用亚叶酸钙,规格:每支0.1 g,批号:06230702Y,批准文号:国药准字H20054302,山东罗欣药业集团股份有限公司生产;注射用氟尿嘧啶,规格:每支0.25 g,批号:02240709,批准文号:国药准字H20051113,山西普德药业有限公司生产;注射用卡瑞利珠单抗,规格:每瓶200 mg,批号:202207035F,批准文号:国药准字S20190027,江苏苏州盛迪亚生物医药有限公司生产;肿瘤型M2丙酮酸激酶(tumor-type M2-pyruvate kinase, Tu M2-PK)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)199、CA724、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)试剂盒,均由江西江蓝纯生物试剂有限公司生产。

EPICS XL II型流式细胞仪,美国Beckman Coulter公司产品;ADVIACentaur全自动电化学发光仪,德国西门子公司产品;ZGJ-D2型肛肠压力检测仪,上海朗逸医疗器械有限公司产品。

3 分组与治疗方法

据治疗方案分为对照组和试验组。对照组行mFOLFOX6化疗方案:第1天,奥沙利铂注射液 $85\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉输注2 h;注射用亚叶酸钙 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉输注2 h;注射用氟尿嘧啶 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉注射,2400 $\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 持续静脉输注46 h。每2周1个周期,治疗4个周期。试验组患者常规行新辅助化疗mFOLFOX6方案同时联合应用PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗注射剂,第1天,200 mg静脉输注。每2周1个周期,治疗4个周期。化疗结束后的4~6周内行手术治疗。

4 观察指标与疗效评价

免疫功能^[7] 清晨空腹取血,用流式细胞仪检测2组患者化疗前、化疗后外周血T淋巴细胞17(T helper lymphocyte17, Th17)、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T细胞亚群CD3⁺T淋巴细胞(cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte, CD3⁺)、CD4⁺和CD8⁺的水

平,计算CD4⁺/CD8⁺和Th17/Treg比值。

恶性肿瘤标志物水平^[8] 用全自动电化学发光仪与酶联免疫吸附法检测血清中Tu M2-PK、CA199、CA724、CEA水平。

肛肠动力学^[8] 用肛肠压力检测仪检测直肠顺应性(rectal compliance, RC)、直肠最大耐受容量(maximal tolerable rectal volume, MTV)、直肠静息压(rectal resting pressure, RRP)。

生存质量^[9] 用生存质量测定量表简表评分进行评价。

实体肿瘤近期疗效评价^[10] 根据RECIST1.1进行评估,完全缓解(complete response, CR):病灶消失且时间持续超过4周;部分缓解(partial response, PR):全部目标病灶最大径之和减少30%且时间持续超过4周;稳定(stable disease, SD):病灶在PR与疾病进展(progressive disease, PD)之间;PD:病灶最大径之和增加20%或有新病灶出现。客观有效率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)的统计方法如下:ORR依据CR与PR的病例占比计算,DCR则在ORR基础上纳入SD病例后计算总占比。

安全性评价^[11] 药物不良反应程度的判定以《抗肿瘤药急性及亚急性毒性反应分度标准》进行。

手术效率^[12] 记录2组患者术后并发症种类、发生率。

远期疗效^[12] 以电话、门诊、住院等方式进行随访,以患者接受治疗日期作为随访开始时间,随访截至2024年12月31日,随访时间4~36个月,中位随访时间20个月。无进展生存期(progression-free survival, PFS):自开始接受治疗至疾病进展或死亡的时间,总生存期(overall survival, OS):自开始接受治疗至患者死亡或末次随访时间。

5 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验,评估时间与分组的交互效应用重复测量方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共入组97例患者,对照组54例、试验组43例。试验组和对照组患者性别、年龄、身体质量指数、肿瘤家族史、吸烟史和分化程度等一般资料在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general clinical data between two groups

Item	Control (n = 54)	Treatment (n = 43)
Sex (n, %)		
Male	34 (62.96)	30 (69.77)
Female	20 (37.04)	13 (30.23)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	67.13 $\pm$ 5.05	66.74 $\pm$ 4.71
Body mass index (kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.67 $\pm$ 3.18	24.32 $\pm$ 3.56
HR (beat $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	73.15 $\pm$ 6.97	73.58 $\pm$ 6.42
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125.79 $\pm$ 10.31	124.43 $\pm$ 11.05
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.22 $\pm$ 7.15	77.75 $\pm$ 6.98
Family history of tumor (n, %)	12 (22.22)	15 (34.88)
Smoking history (n, %)	17 (31.48)	10 (23.26)
Tumor diameter $\leq$ 3 cm (n, %)	31 (57.41)	26 (60.47)
Distance from tumor to anus $\leq$ 5 cm (n, %)	23 (42.59)	25 (58.14)
Degree of differentiation (n, %)		
Poor differentiation	13 (24.07)	15 (34.88)
Moderate differentiation	32 (59.26)	22 (51.16)
Well differentiation	9 (16.67)	6 (13.95)
Histological type (n, %)		
Adenocarcinoma	32 (59.26)	25 (58.14)
Mucinous cell carcinoma	15 (27.78)	10 (23.26)
Signet ring cell carcinoma	7 (12.96)	8 (18.60)
Clinical stage (n, %)		
III	25 (46.30)	23 (53.49)
VI	29 (53.70)	20 (46.51)

HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure;
Control group: Oxaliplatin, calcium folinate and fluorouracil; Treatment
group: Oxaliplatin, calcium folinate, fluorouracil and camrelizumab.

表2 2组患者治疗后免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of immune function after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 54)		Treatment (n = 43)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NK (%)	18.51 $\pm$ 2.39	19.58 $\pm$ 2.57 [#]	17.86 $\pm$ 2.14	21.72 $\pm$ 2.83 ^{***#}
CD3 ⁺ (%)	48.74 $\pm$ 4.59	33.80 $\pm$ 3.77 [#]	47.89 $\pm$ 4.25	35.57 $\pm$ 3.26 ^{***#}
Th17/Treg	1.62 $\pm$ 0.28	1.35 $\pm$ 0.17 [#]	1.68 $\pm$ 0.24	1.09 $\pm$ 0.13 ^{***#}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.50 $\pm$ 0.23	0.97 $\pm$ 0.16 [#]	1.58 $\pm$ 0.25	0.72 $\pm$ 0.14 ^{***#}

NK: Natural killer; Th17/Treg: T helper lymphocyte17/regulatory T cells; Compared with control group at the same time, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$;
Compared with before treatment in same group, [#] $P < 0.05$.

表3 2组患者肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of tumor markers between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 54)		Treatment (n = 43)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CEA ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	6.52 $\pm$ 1.04	3.27 $\pm$ 0.48 [#]	6.39 $\pm$ 1.15	2.75 $\pm$ 0.43 ^{***#}
CA199 (KU $\cdot$ L ⁻¹)	51.84 $\pm$ 6.35	22.19 $\pm$ 3.17 [#]	52.66 $\pm$ 6.57	19.80 $\pm$ 2.94 ^{***#}
CA724 (KU $\cdot$ L ⁻¹)	45.71 $\pm$ 6.96	21.63 $\pm$ 3.82 [#]	47.04 $\pm$ 7.63	18.35 $\pm$ 3.27 ^{***#}
Tu M2 - PK (KU $\cdot$ L ⁻¹)	20.92 $\pm$ 3.58	13.43 $\pm$ 1.94 [#]	20.36 $\pm$ 3.39	11.28 $\pm$ 1.61 ^{***#}

CEA: Carcinoembryonic antigen; CA: Carbohydrate antigen; Tu M2 - PK: Tumor - type M2 - pyruvate kinase; Compared with control group at the same
time, ^{***} $P < 0.001$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

2 2组患者免疫功能的比较

治疗前, 试验组和对照组 NK 细胞、CD3⁺、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, CD3⁺、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著低于治疗前, NK 细胞水平显著高于治疗前 (均 $P < 0.05$); 试验组 NK 细胞和 CD3⁺ 水平均显著高于对照组 (均 $P < 0.01$), Th17/Treg 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著低于对照组 (均 $P < 0.001$)。重复测量方差分析显示, 各项免疫指标在分组与时间上均存在交互效应, NK 细胞 ($F_{交互} = 14.98, P < 0.001$)、CD3⁺ ($F_{交互} = 5.08, P = 0.025$)、Th17/Treg ($F_{交互} = 26.41, P < 0.001$) 以及 CD4⁺/CD8⁺ ($F_{交互} = 32.549, P < 0.001$) 的交互效应均具有统计学意义, 见表2。

3 2组患者肿瘤标志物水平的比较

治疗前, 试验组和对照组血清中 CEA、CA199、CA724 和 Tu M2 - PK 水平在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 治疗后, 2 组上述指标较治疗前均显著降低 (均 $P < 0.05$), 并且试验组上述指标均显著低于对照组 (均 $P < 0.001$), 见表3。

4 2组患者肛肠动力学指标的比较

治疗前, 2 组 RRP、MTV 及 RC 水平比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 2 组 RRP 水平较治疗前均显著升高, MTV 和 RC 水平均显著降低 (均 $P < 0.05$); 试验组 RRP 水平显著高于

对照组($P<0.001$),MTV 和 RC 水平均显著低于对照组($P<0.05$, $P<0.001$),见表4。

5 2组患者生活质量的比较

治疗前,2组生活质量评分比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组生活质量评分较治疗前均显著升高(均 $P<0.05$),并且试验组显著高于对照组($P<0.01$, $P<0.001$),见表5。

6 2组患者实体肿瘤近期疗效评价的比较

治疗后,试验组 ORR 和 DCR 均显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表6。

7 安全性评价

试验组在周围神经损害、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制(包括血小板、红细胞、白细胞)方面发生率均显著低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$),在肝、肾功能(转氨酶、胆红素、肌酐)损害方面在统计学上

表6 2组患者实体肿瘤疗效评价的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of solid tumor efficacy evaluation ($n, \%$)		
Item	Control($n=54$)	Treatment($n=43$)
CR	1(1.85)	3(6.98)
PR	13(24.07)	18(41.86)
SD	17(31.48)	12(27.91)
PD	23(42.59)	10(23.26)
ORR	14(25.93)	21(48.84)*
DCR	31(57.41)	33(76.74)*

CR:Complete response; PR:Partial response; SD:Stable disease; PD:Progressive disease; ORR:Objective response rate; DCR:Disease control rate; Compared with control group, * $P<0.05$.

表4 2组患者肛肠动力学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of anorectal manometric indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=54$)		Treatment($n=43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
RRP(mmHg)	6.04 $\pm$ 0.97	11.36 $\pm$ 1.75 [#]	6.12 $\pm$ 1.18	13.95 $\pm$ 2.03*** [#]
MTV(mL)	197.82 $\pm$ 26.14	142.97 $\pm$ 18.39 [#]	194.68 $\pm$ 25.73	135.43 $\pm$ 15.96 [#]
RC(mL $\cdot$ mmHg ⁻¹)	6.08 $\pm$ 1.06	3.13 $\pm$ 0.58 [#]	5.91 $\pm$ 0.85	2.75 $\pm$ 0.39*** [#]

RRP:Rectal resting pressure; MTV:Maximal tolerable rectalvolume; RC:Rectal compliance; Compared with control group at the same time, * $P<0.05$, *** $P<0.001$; Compared with before treatment in same group, [#] $P<0.05$.

表5 2组患者的生活质量比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of quality of life between two groups(score, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=54$)		Treatment($n=43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Psychological domain	62.37 $\pm$ 6.92	71.19 $\pm$ 7.94 [#]	60.86 $\pm$ 7.46	78.26 $\pm$ 8.63*** [#]
Physical domain	61.06 $\pm$ 7.37	73.48 $\pm$ 8.25 [#]	62.58 $\pm$ 7.51	79.81 $\pm$ 8.53*** [#]
Social domain	67.81 $\pm$ 7.45	74.37 $\pm$ 8.16 [#]	67.33 $\pm$ 7.84	80.74 $\pm$ 11.32*** [#]
Environmental domain	73.15 $\pm$ 8.09	79.28 $\pm$ 10.58 [#]	71.49 $\pm$ 9.71	86.91 $\pm$ 11.43*** [#]

Compared with control group at the same time, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; Compared with before treatment in same group, [#] $P<0.05$.

表7 2组患者治疗相关药物不良反应情况的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of treatment-related adverse drug reactions between two groups($n, \%$)

Grade 1-3 adverse reactions	Control($n=54$)	Treatment($n=43$)
White blood cells	29(53.70)	9(20.93)**
Red blood cells	24(44.44)	7(16.28)**
Platelets	17(31.48)	5(11.63)*
Nausea and vomiting	48(88.89)	23(52.27)***
Diarrhea	30(55.56)	8(18.60)***
Peripheral nerve injury	39(72.22)	13(30.23)***
Creatinine	5(9.26)	3(6.98)
Elevated transaminases	19(35.19)	11(25.58)
Elevated bilirubin	13(24.07)	7(16.28)

Compared with control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),2组治疗过程中未出现4级药物不良反应和死亡事件,见表7。

8 2组患者手术后并发症的比较

术后,对照组发生泌尿系统感染2例、肺感染3例、肠梗阻1例、尿潴留5例,术后并发症发生率为20.37%(11例/54例);试验组发生泌尿系统感染2例、肺感染2例、肠梗阻1例、尿潴留3例,术后并发症发生率为18.60%(8例/43例)。2组比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

9 远期疗效

所有患者均获得随访,时间截止到2024年12月31日。对照组与试验组的中位PFS分别为24和28个月,中位OS分别为28和32个月。对照组总生存

率为 68.52% (37 例/54 例), 试验组总生存率为 74.42% (32 例/43 例), 上述指标 2 组间比较, 在

统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见图 1。

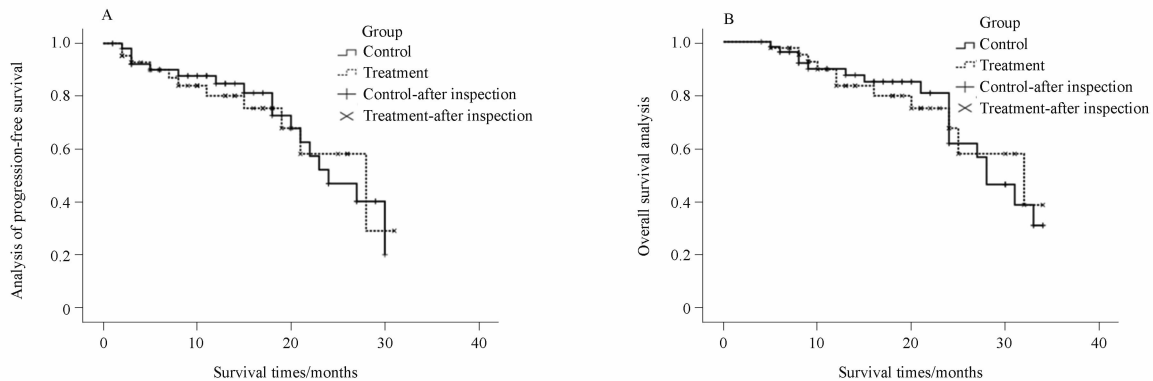


图 1 2 组患者的生存曲线图

Figure 1 Survival curves of patients in the two groups

PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; A: PFS survival curve; B: OS survival curve

讨 论

直肠癌是临床常见恶性肿瘤,已成为全球重要公共卫生问题^[13]。在所有直肠癌患者中,老年人群为高发群体,因病程通常较长且早期症状不明显,许多老年患者在确诊时病情已发展到晚期^[14]。因此,及早发现并展开治疗尤为重要。PD-1 结合其配体细胞程序性死亡-配体 1/2 (programmed cell death ligand1/2, PD-L1/2) 在抗原提呈细胞和癌细胞中表达,通过 PD-1 抑制剂阻断 PD-1/PD-L1/2 信号通路可以增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性以及对癌细胞的免疫控制和杀伤能力^[15]。吴翔等^[16]研究发现,PD-1 单抗辅助治疗可改善消化道功能与治疗效果,同时对机体免疫状态起到调节增强作用,并下调结直肠癌患者肿瘤标志物浓度。刘玲等^[11]研究证明, mFOLFOX6 新辅助化疗与加味葛根芩连汤用于低位直肠癌具有良好的安全性和有效性,不仅能够有效降低化疗带来的药物不良反应,还能增强免疫功能。本研究发现,将 PD-1 抑制剂靶向治疗联合 mFOLFOX6 化疗方案应用于局部进展期中低位直肠癌患者,试验组 ORR、DCR 和心理、生理、社会、环境领域评分均高于对照组,2 组术后并发症发生率及远期疗效在统计学上差异无统计学意义。说明局部进展期中低位直肠癌患者应用 PD-1 抑制剂靶向治疗联合 mFOLFOX6 化疗方案,可明显提升近期疗效,改善患者生存质量,同时用药安全性较高。

在结直肠癌的发生和发展过程中, Treg 细胞参与

并起着关键作用, Th17 细胞及相关炎症因子发挥促瘤作用^[17]; NK 细胞能够破坏肿瘤细胞, 并使其程序性死亡^[18]。相关研究显示, 在经手术后化疗的结直肠癌患者中, CD_8^+ 细胞活性上升, 而 CD_4^+ 和 CD_3^+ 显著减少, 表明患者的细胞免疫功能受到影响^[19], 这与本研究相符。另本研究显示, 2 组均能调控细胞免疫功能, 试验组 NK 细胞和 CD_3^+ 水平均显著高于对照组, CD_4^+/CD_8^+ 和 Th17/Treg 水平均显著低于对照组, 其中试验组 CD_4^+/CD_8^+ 比值降低, 推测为联合方案协同作用的结果: 化疗诱导肿瘤细胞死亡为抗肿瘤免疫应答提供抗原基础, PD-1 抑制剂逆转 CD_8^+ T 细胞耗竭并促进其增殖活化^[20], 效应阶段以 CD_8^+ T 细胞扩增为主, 从而 CD_4^+/CD_8^+ 比值下降, 为试验组 ORR、DCR 提升提供了免疫学支撑。CEA、CA199、CA724 属于糖类抗原家族, 为消化系统肿瘤标志物^[21]。肠道组织发生病变会引起 CEA、CA199、CA724 含量升高, Tu M2-PK 在恶性肿瘤细胞中过度表达^[22]。本研究显示, 试验组肿瘤标志物水平更低, 说明试验组患者病理改善更为显著。RRP 是反映直肠顺应性的重要指标^[23]; MTV 反映肛门对自行排便的控制能力^[24]; RC 反映直肠压力变化与容积变化之间的关系, 代表直肠的可扩张性^[25]。本研究显示, 试验组 RRP 水平显著高于对照组, MTV、RC 水平均显著低于对照组, 与甄生华等文献研究 XELOX 新辅助化疗对局部进展期低位直肠癌患者的影响结果相似, 说明 PD-1 抑制剂靶向治疗联合 mFOLFOX6 化疗方案可改善患者肛肠动力学。

结合本研究中试验组各指标综合改善结果, 推测

PD-1 抑制剂与 mFOLFOX6 化疗联合方案具有协同增效作用。mFOLFOX6 方案可破坏 DNA 复制,促使肿瘤细胞凋亡。其中奥沙利铂能够改变免疫细胞的功能状态并调节肿瘤免疫微环境,从而增强对癌细胞的识别与清除能力,发挥其抗肿瘤效应^[26];亚叶酸钙则能够竞争性解离与二氢叶酸还原酶结合的免疫抑制分子,促进其胞外转运,从而降低此类分子对正常组织细胞的毒性作用^[27];而 PD-1 抑制剂能特异性阻断 PD-1/PD-L1/2 通路,促进 T 细胞功能恢复,放大化疗诱导的抗肿瘤免疫应答,促进效应 T 细胞、NK 细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤^[28]。实现了对肿瘤细胞的直接杀伤与免疫特异性清除,进而降低肿瘤标志物水平、提升治疗疗效。

本研究提示:术前使用 PD-1 抑制剂进行靶向治疗并结合 mFOLFOX6 化疗方案,有助于提高局部进展期中低位直肠癌患者实体肿瘤疗效评价,改善肿瘤标志物水平、肛肠动力学及生活质量,且对免疫功能抑制较轻、安全性良好。但因研究为回顾性分析设计,可能存在选择偏倚,其结论有待通过前瞻性试验提供进一步的循证医学证据支持。

参考文献:

- [1] 史静,赵瑞霞,王娟. 系统护理对直肠癌合并糖尿病患者压疮形成与满意度评价[J]. 皮肤病与性病,2019,41(1):140—141.
- [2] 高树全,张超,张迎春,等. 中低位局部进展期直肠癌术前采用新辅助放化疗和全程新辅助治疗的近期疗效与安全性[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(5):504—507.
- [3] 彭俊杰,朱骥,刘方奇,等. 中国局部进展期直肠癌诊疗专家共识[J]. 中国癌症杂志,2017,27(1):41—80.
- [4] 陶洪,吴福道,李海英,等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者临床疗效及患者生存期影响因素分析[J]. 临床军医杂志,2023,51(8):794—797,802.
- [5] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, ROSSINI D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):497—507.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志,2020,58(8):561—585.
- [7] 胡金焕,刘经选,王兰,等. 扶正祛瘀解毒配方颗粒辅助化疗对晚期结直肠癌患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(8):1211—1216.
- [8] 甄生华,万倩,张成,等. XELOX 新辅助化疗对局部进展期低位直肠癌患者根治术 R0 切除率及恶性肿瘤标志物水平的影响[J]. 河北医学,2023,29(6):912—916.
- [9] 刘怡均,林向英,张燕. 中文版世界卫生组织生存质量测定量表简表用于终末期肾病的信效度验证[J]. 首都医科大学学报,2021,42(4):635—641.
- [10] 吴东媛,张娟,刘通,等. 晚期结直肠癌患者 5-氟尿嘧啶理想血药浓度-时间曲线下面积区间值研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(11):1285—1289.
- [11] 刘玲,边士昌,王维生,等. 加味葛根苓连汤联合 mFOLFOX6 新辅助化疗治疗低位直肠癌患者临床研究[J]. 天津中医药,2024,41(5):554—558.
- [12] YU X, WANG Q X, XIAO W W, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of a single-institute phase II study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):24.
- [13] 林爱苹,孙秋芬,张秀恋. 直肠癌手术患者的围术期全程护理作用及对睡眠状况的影响[J]. 世界睡眠医学杂志,2023,10(10):2441—2443.
- [14] 蔡艳萍,薛顺和. 志苓胶囊联合 mFOLFOX6 方案用于初治老年晚期直肠癌疗效及其安全性观察[J]. 世界中医药,2017,12(10):2343—2346.
- [15] 刘序,程黎阳,王志伟,等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 VEGF/VEGFR 抑制剂在晚期难治性结直肠癌中应用的现状[J]. 中国普外基础与临床杂志,2024,31(7):886—891.
- [16] 吴翔,岳春迪,李春芸. PD-1 单抗后线辅助治疗晚期结直肠癌患者对胃肠功能、肿瘤标志物的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(9):941—945.
- [17] 钱雨凡,刘宇婧,陆璐,等. 中医药调节结直肠癌免疫微环境的研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2021,35(4):94—100.
- [18] 马婷,涂瑞沙,黄良玖,等. 加味八珍颗粒联合营养支持对结直肠癌术后患者的临床疗效[J]. 中成药,2023,45(10):3256—3261.
- [19] 姬艳博,许翠萍,孙菲菲,等. 癌因性疲乏发病机制及影响因素的研究进展[J]. 中国实用护理杂志,2016,32(16):1276—1280.
- [20] 桂子宸,丁则阳,张必翔. 肿瘤免疫治疗中超进展性疾病的研究现状[J]. 腹部外科,2025,38(2):156—162.
- [21] 吴伟晴,廖淑萍,林小兰,等. 血清肿瘤标志物在五中消化系统肿瘤诊断中的价值[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(4):550—554.
- [22] 杨刚,唐丽娟. 血清 TuM2-PK, CEA, CA19-9 和 CA72-4 对结肠癌的筛查价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(1):35—36,39.
- [23] 张慧嫦,熊秋华,罗秀琼. PPH 联合部分肛门内括约肌切断术应用于重度混合痔并直肠肛管静息压高压患者的疗效观察[J]. 中国普外基础与临床杂志,2020,27(4):454—459.
- [24] 马琳,杨文彬,陈永强. 透明帽辅助内镜下硬化术治疗痔疮的疗效及对患者肛肠动力学、血清炎症因子的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(18):1998—2002.
- [25] 柯敏辉,黄鸿铃,李志鹏,等. 改良消痔灵注射治疗直肠内脱垂的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(1):34—39.
- [26] 窦振玲,田洁. 卡瑞利珠单抗联合氟尿嘧啶+奥沙利铂治疗老年晚期食管癌临床观察[J]. 中国药业,2025,34(8):98—101.
- [27] 曹爽,吴亚,朱颖,等. 健脾养胃方联合化疗对胃癌患者 T 细胞亚群、凝血标志物的影响[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(19):24—29.
- [28] 石东海,袁培修,袁颖,等. PD-1 的免疫调控机制与肿瘤免疫治疗研究进展[J/OL]. 生命科学,2025;1—20. 2025-11-28 [2025-12-26]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1600.Q.20251128.1123.002>.