

· 论著 ·

# 白蛋白紫杉醇或铂类联合信迪利单抗对晚期胃癌血清 CA724、CA19-9、PG水平及疗效的影响

陈莹 卞杰\*

盐城市第三人民医院(江苏盐城 224001)

**【摘要】目的** 探讨白蛋白紫杉醇或铂类联合信迪利单抗对晚期胃癌患者血清糖类抗原724(CA724)、糖类抗原19-9(CA19-9)、胃蛋白酶原(PG)水平及疗效的影响。**方法** 2019年10月~2023年10月期间,选取晚期胃癌患者122例,分组方法为随机数表法,分为对照组(61例,白蛋白紫杉醇)和研究组(61例,铂类联合信迪利单抗),比较两组血清CA724、CA19-9、PG水平,炎症因子,治疗疗效和不良反应。**结果** 与治疗前比较,两组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II降低( $P<0.05$ ),且与对照组比较,研究组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II更低( $P<0.05$ )。与治疗前比较,两组治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP降低( $P<0.05$ ),且与对照组比较,研究组治疗后肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)更低( $P<0.05$ )。与对照组比较,研究组ORR、DCR更高( $P<0.05$ )。与对照组比较,研究组甲状腺功能减退、手足综合征、肝功能损害、周围神经感觉异常、骨髓抑制、恶心呕吐发生率无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较,铂类联合信迪利单抗可更有效降低血清CA724、CA19-9、PG和炎症因子水平,提高治疗疗效,且不会增加不良反应。

**【关键词】** 白蛋白紫杉醇; 铂类; 信迪利单抗; 晚期胃癌; 糖类抗原724; 糖类抗原19-9; 胃蛋白酶原

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.038

## The Effect of Albumin-bound Paclitaxel or Platinum Combined with Sintilimab on Serum CA724, CA19-9, PG Levels and Efficacy in Patients with Advanced Gastric Cancer

CHEN Ying, BIAN Jie\*

Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of albumin-bound paclitaxel or platinum combined with sintilimab on serum glucose antigen 724 (CA724), glucose antigen 19-9 (CA19-9), pepsinogen (PG) levels and efficacy in patients with advanced gastric cancer. **Methods** From October 2019 to October 2023, 122 patients with advanced gastric cancer were selected by random number method, divided into control group (61 group, albumin-bound paclitaxel) and study group (61 group, platinum combined with sintilimab) to compare the serum levels of CA724, CA19-9, PG levels, inflammatory factors, and therapeutic efficacy and adverse effects. **Results** Compared with before treatment, the levels of CA724, CA19-9, PG I, and PG II decreased in both groups after treatment ( $P<0.05$ ), and compared with the control group, the levels of CA724, CA19-9, PG I, and PG II were lower in the study group after treatment ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, TNF after treatment in both groups-  $\alpha$ 、IL-6 and CRP decreased ( $P<0.05$ ), and compared with the control group, the study group showed tumor necrosis factor after treatment  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )、Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were lower ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the study group had higher ORR and DCR ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the incidence of hypothyroidism, hand foot syndrome, liver dysfunction, peripheral nerve sensory abnormalities, bone marrow suppression, and nausea and vomiting in the study group was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with albumin-bound paclitaxel in advanced gastric cancer, platinum combined with cindiluzumab was more effective in reducing the serum levels of CA724, CA19-9, PG and inflammatory factors, and improving the treatment efficacy without increasing adverse effects.

**Keywords:** Albumin-bound Paclitaxel; Platinum; Sintilimab; Advanced Gastric Cancer; Carbohydrate Antigen 724; Carbohydrate Antigens 19-9; Pepsinogen

晚期胃癌是一种具有高度侵袭性和转移性的恶性疾病,其治疗策略主要依赖于化疗和免疫治疗的联合应用<sup>[1]</sup>。近年来,白蛋白紫杉醇、铂类药物以及信迪利单抗等新型药物在胃癌治疗中显示出了一定的疗效。其中,白蛋白紫杉醇和铂类药物作为传统的化疗药物,能够通过干扰DNA复制和转录过程,抑制肿瘤细胞的增殖;而信迪利单抗则是一种免疫治疗药物,能够通过激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞<sup>[2-3]</sup>。血清糖类抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigens 19-9, CA19-9)和胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是反映胃癌患者病情和疗效的重要指标,这些生物标志物的水平变化能够直接反映肿瘤细胞的活跃程度和治疗效果<sup>[4]</sup>。因此,探究白蛋白紫杉醇或铂类联合信迪利单抗对晚期胃癌患者血清CA724、CA19-9和PG水平的影响,对于评估治疗方案的有效性具有重要意义。然而,关于白蛋白紫杉醇或铂类

联合信迪利单抗治疗在晚期胃癌患者血清CA724、CA19-9、PG中的比较,目前仍缺乏足够的研究证据。对此,本文旨在探讨白蛋白紫杉醇或铂类联合信迪利单抗对晚期胃癌患者血清CA724、CA19-9、PG水平及疗效的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2019年10月至2023年10月期间,选取晚期胃癌患者122例。

**纳入标准:** 影像学以及病理检查确诊晚期胃癌;临床分期为III期至IV期;预计生存时间在3个月以上;均在医院签署知情同意书。**排除标准:** 其他方面的恶性肿瘤者;肝肾功能发生严重障碍者;发生全身广泛性的转移者;严重的血液系统方面的疾病者;严重的免疫系统方面的疾病者;妊娠期以及哺乳期的女性。

**【第一作者】** 陈莹,女,副主任医师,主要研究方向:肺癌、肠癌综合治疗。E-mail: 87048703@qq.com

**【通讯作者】** 卞杰,男,主任医师,主要研究方向:消化道肿瘤综合治疗。E-mail: cynthiazoulei@163.com

分组方法为随机数表法,分为对照组(61例,白蛋白紫杉醇和铂类联合信迪利单抗),两组基线资料比较,均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。获得医学伦理委员会的审核和批准。

**1.2 方法** 对照组:白蛋白紫杉醇(湖南科伦制药有限公司,批号H20203443),静脉滴注,200 mg/m<sup>2</sup>,第一天,1次/疗程,21 d一疗程。

研究组:①铂类:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号H20213312)治疗,静脉滴注,130 mg/m<sup>2</sup>,第二天,21 d一疗程;②信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,批号S20180016]治疗,200 mg/次,1次/疗程,21 d一疗程。两组均连续治疗3~5疗程<sup>[5]</sup>。

**1.3 观察指标** 疗效评估<sup>[6]</sup>:完全缓解(CR):病灶经治疗后全部消失,维持>1个月,且未出现新病灶;部分缓解(PR):病灶体积缩小>30%,稳定维持>1个月,且未出现新病灶;疾病稳定(SD):病灶未见明显缩小,或无新病灶增加;病情进展(PD):病灶体积增大,或出现新病灶;计算客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)。

清晨空腹采集患者4 mL静脉血,3000 r/min离心10 min,分离血清,-80℃保存待测。使用酶联免疫吸附试验法检测血清PGI、PGII、CA724、CA19-9水平,PGI、PGII试剂盒由北京世纪沃德生物科技有限公司生产,CA724、CA19-9试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司生产。

炎症因子:治疗前后抽取患者5 mL空腹外周静脉血,乙二胺

四乙酸抗凝管保存,检测血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)水平。

比较两组患者甲状腺功能减退、手足综合征、肝功能损害、周围神经感觉异常、骨髓抑制、恶心呕吐等不良反应情况。

**1.4 统计学方法** 以SPSS 22.0分析CA724、CA19-9、PG、不良反等数据,计数资料不良反等,表示为n(%),组与组之间行 $\chi^2$ 检验、fisher精确检验;计量资料CA724、CA19-9、PG等,若符合正态分布,则表示为( $\bar{x} \pm s$ ),组与组之间行t检验。 $P<0.05$ ,统计学有差异。

**2 结果**

**2.1 血清CA724、CA19-9、PG水平比较** 与治疗前比较,两组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II降低( $P<0.05$ ),且与对照组比较,研究组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II更低( $P<0.05$ ),见表2。

**2.2 炎症因子比较** 与治疗前比较,两组治疗后TNF-α、IL-6、CRP降低( $P<0.05$ ),且与对照组比较,研究组治疗后TNF-α、IL-6、CRP更低( $P<0.05$ ),见表3。

**2.3 治疗疗效比较** 与对照组比较,研究组ORR、DCR更高( $P<0.05$ ),见表4。

**2.4 不良反应比较** 与对照组比较,研究组甲状腺功能减退、手足综合征、肝功能损害、周围神经感觉异常、骨髓抑制、恶心呕吐发生率无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表1 两组基线资料比较(n%)

组别	例数	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程(年)	病理类型		临床分期		ECOG评分	
			男	女			鳞癌	腺癌	III期	IV期	≤1分	>1分
研究组	61	53.77±6.09	34	27	23.53±2.04	2.82±0.74	24	37	33	28	39	22
对照组	61	54.69±5.91	32	29	23.95±2.58	2.97±0.93	22	39	36	25	43	18
t/ $\chi^2$ 值		-0.845	0.132		-0.996	-0.968	0.140		0.300		0.595	
P值		0.400	0.716		0.321	0.335	0.709		0.584		0.440	

表2 两组血清CA724、CA19-9、PG水平比较

组别	例数	CA724(ng/mL)		CA19-9(U/mL)		PG I (μg/L)		PG II (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	42.68±8.45	8.36±2.52a	87.55±8.66	15.53±3.64a	92.91±29.95	59.81±18.13a	17.02±5.29	8.83±2.60a
对照组	61	42.07±8.62	17.42±3.59a	88.19±8.29	24.8±4.45a	90.88±28.08	78.49±24.71a	17.60±5.34	14.95±4.62a
t值		0.395	-16.150	-0.416	-12.587	0.386	-4.761	-0.603	-9.011
P值		0.694	<0.001	0.678	<0.001	0.700	<0.001	0.548	<0.001

注: <sup>a</sup> $P<0.05$ 与本组治疗前比较。

表3 两组TNF-α、IL-6、CRP比较

组别	例数	TNF-α(ng/mL)		IL-6(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	16.50±2.58	3.62±0.57a	17.96±4.37	5.26±1.55a	21.37±6.32	9.38±2.69a
对照组	61	16.28±2.90	5.42±0.83a	17.47±4.50	8.91±2.09a	22.07±6.49	13.36±3.77a
t值		0.442	-13.990	0.613	-10.980	-0.602	-6.714
P值		0.659	<0.001	0.541	<0.001	0.548	<0.001

注: <sup>a</sup> $P<0.05$ 与本组治疗前比较。

表4 两组治疗疗效比较(n%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组	61	12(19.67)	22(36.07)	14(22.95)	13(21.31)	34(55.74)	48(78.69)
对照组	61	6(9.84)	14(22.95)	15(24.59)	26(42.62)	21(34.43)	35(57.38)
Z/ $\chi^2$ 值		-2.819		6.512		6.369	
P值		0.005		0.011		0.012	

表5 两组不良反应比较(n%)

组别	例数	甲状腺功能减退	手足综合征	肝功能损害	周围神经感觉异常	骨髓抑制	恶心呕吐
研究组	61	3(4.92)	11(18.03)	18(29.51)	9(14.75)	11(18.03)	14(22.95)
对照组	61	0(0.00)	10(16.39)	14(22.95)	11(18.03)	12(19.67)	19(31.15)
$\chi^2$ 值		-	0.058	0.678	0.239	0.054	1.038
P值		0.244*	0.810	0.410	0.625	0.817	0.308

注：\*fisher精确检验的P值。

### 3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，占胃部恶性肿瘤的95%以上，在我国是最常见的恶性肿瘤之一，约占全部癌症发病的11%左右<sup>[7]</sup>。早期胃癌可能无明显症状，随着病情的发展，可能出现上腹不适、反酸、嗝气、早饱等非特异性消化不良症状。进展期胃癌则可能出现上腹痛、食欲缺乏和消瘦、呕血和黑便等症状<sup>[8]</sup>。白蛋白紫杉醇是一种结合体，由紫杉醇与人白蛋白按比例组成。白蛋白紫杉醇作为一种化疗药物，被广泛应用于各类转移性乳腺癌、晚期肺癌、结肠癌等疾病的治疗<sup>[9]</sup>。在晚期胃癌患者中，白蛋白紫杉醇可以延长患者的生存时间，提高疾病控制率，减轻患者的症状。尽管白蛋白紫杉醇在晚期胃癌治疗中取得了一定的疗效，但其有效率并不高，仍有待进一步提高。而信迪利单抗是一种创新PD-1抑制剂药物，其联合铂类(如奥沙利铂)治疗晚期胃癌的效果已在临床试验中得到验证。铂类药物是一种广谱的抗肿瘤药物，可以抑制肿瘤细胞的DNA合成和复制，从而抑制肿瘤的生长。而信迪利单抗是一种免疫治疗药物，可以激活患者自身的免疫系统，增强免疫细胞对肿瘤细胞的攻击能力<sup>[10]</sup>。两者联合使用可以产生协同作用，提高治疗效果。

在本研究中，研究结果显示，与治疗前比较，两组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II降低，且与对照组比较，研究组治疗后CA724、CA19-9、PG I、PG II更低。提示与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较，铂类联合信迪利单抗可更有效降低血清CA724、CA19-9、PG水平，与程晓云<sup>[11]</sup>研究结果相符。铂类联合信迪利单抗的免疫治疗方法可以刺激患者自身的免疫系统，产生特异性的抗肿瘤免疫反应。这种反应可以更有效地针对肿瘤细胞，减少其数量，从而降低相关的肿瘤标志物水平。此外，铂类化疗药物可以直接杀死肿瘤细胞，而信迪利单抗则可以增强免疫系统的抗肿瘤能力。这种联合治疗方法可以发挥两种药物的优势，提高治疗效果，从而更有效地降低肿瘤标志物水平。研究结果显示，与治疗前比较，两组治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP降低，且与对照组比较，研究组治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP更低。表明与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较，铂类联合信迪利单抗可更有效降低炎症因子水平，这与昌敏<sup>[12]</sup>研究结果一致。原因可能是白蛋白紫杉醇主要通过抑制细胞复制来发挥作用，而铂类药物(如顺铂、卡铂等)则是通过干扰DNA的合成和修复，从而导致肿瘤细胞死亡。信迪利单抗则是一种免疫治疗药物，可以激活机体的免疫系统来攻击肿瘤细胞。这种联合治疗策略可以通过多种机制共同作用，从而更有效地抑制肿瘤生长和降低炎症因子水平。其次，铂类药物和信迪利单抗之间的联合使用可以产生协同作用，即两者同时使用时的效果要优于单独使用时的效果之和。这种协同作用可以更有效地抑制肿瘤生长和降低炎症因子水平。

本研究结果显示，与对照组比较，研究组ORR、DCR更高，提示与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较，铂类联合信迪利单抗可更有效提高治疗疗效。白蛋白紫杉醇是一种常用的化疗药物，它通过抑制细胞复制来杀死肿瘤细胞。然而，对于晚期胃癌的治疗，白蛋白紫杉醇的效果并不明显<sup>[13]</sup>。这可能是由于胃癌的发病机制复杂，单一的化疗药物难以完全抑制肿瘤的生长和扩散。相比之下，铂类联合信迪利单抗的治疗方案可能更有效。这主要是因为铂类药物(如顺铂、卡铂等)可以通过破坏肿瘤细胞的DNA结构，抑制其生长和分裂。而信迪利单抗则是一种免疫疗法药物，它通过激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞。将铂类药物与

信迪利单抗联合使用，可以实现化疗和免疫治疗的双重效果。化疗药物可以直接杀死肿瘤细胞，而免疫疗法则可以提高患者自身的免疫能力，进一步增强对肿瘤细胞的攻击<sup>[14]</sup>。这种联合治疗方案可以更好地抑制肿瘤的生长和扩散，提高治疗疗效。此外，研究还发现，与对照组比较，研究组甲状腺功能减退、手足综合征、肝功能损害、周围神经感觉异常、骨髓抑制、恶心呕吐发生率无统计学意义，表明与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较，铂类联合信迪利单抗治疗不会增加不良反应，安全性较高，与陆晓<sup>[15]</sup>研究结果相符。白蛋白紫杉醇是一种化疗药物，用于治疗多种癌症，包括晚期胃癌。然而，这种治疗可能会导致一系列不良反应，如过敏反应、胃肠道反应、脱发等。相比之下，信迪利单抗是一种免疫疗法药物，通过激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞。它通常与铂类药物联合使用，以提高治疗效果。与化疗药物不同，免疫疗法药物通常具有不同的作用机制和毒性谱，因此在联合使用时可能不会增加不良反应<sup>[16]</sup>。

综上所述，与白蛋白紫杉醇治疗晚期胃癌相比较，铂类联合信迪利单抗可更有效降低血清CA724、CA19-9、PG和炎症因子水平，提高治疗疗效，且不会增加不良反应。然而，铂类联合信迪利单抗治疗相对于传统的化疗方案来说，治疗成本较高，可能会给患者带来经济压力。此外，晚期胃癌患者可能会对铂类药物或免疫治疗药物产生耐药性，导致治疗效果下降。并且本研究样本量也存在不足。今后针对这些做出改进，以期为临床提供更新的数据。

### 参考文献

- [1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.
- [2] 李璐璐, 黄然欣, 张蓉, 等. 信迪利单抗联合白蛋白紫杉醇对晚期胃癌血清肿瘤标志物水平及免疫功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(22): 2384-2387.
- [3] 杨帆, 王晓华, 艾迪注射液联合紫杉醇及铂类对晚期胃癌患者癌性腹水中恶性分子表达量的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2542-2545.
- [4] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 467-481.
- [5] 刘子田, 王晓阳, 祝新, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用 [J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(5): 374-377, 383.
- [6] 王志芬, 李静, 杨庚武, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期浸润性小叶癌的疗效及对血清LDH、ALP水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(11): 1159-1163.
- [7] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review. [J]. JAMA Surg, 2022, 157(5): 446-454.
- [8] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 57.
- [9] 冯霞, 肖建, 刘志勇, 等. 表柔比星联合白蛋白紫杉醇治疗对晚期三阴性乳腺癌患者血清BRCA1及FOXA1水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(5): 508-512.
- [10] 袁园, 戴美云, 徐浩. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(3): 63-66.
- [11] 程晓云, 张淑平. 血清PD-1/CD-137在晚期食管癌患者经白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗前后的变化 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 32(2): 111-115.
- [12] 昌敏, 刘仲韬, 赵凡杰, 等. 白蛋白紫杉醇联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效及其对炎症反应、NLR及PLR水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(17): 1820-1825.
- [13] 王娟, 葛方红, 曹剑锋, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗头颈肿瘤的疗效及对自然杀伤细胞活性的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(20): 52-55.
- [14] 李娟, 叶斯斯, 张鹏飞, 等. 信迪利单抗一线治疗晚期胃癌或食管胃结合部腺癌的疗效分析 [J]. 武警医学, 2023, 34(6): 476-480.
- [15] 陆晓, 陆虹, 金振军, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 47-51.
- [16] 刘萍, 林锦培, 吕旭桦, 等. 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合含铂双药化疗治疗EGFR-TK1耐药NSCLC患者的疗效及安全性 [J]. 江苏医药, 2023, 49(10): 1040-1043.

(收稿日期: 2024-05-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)