

· 论著 · 腹部 ·

替雷利珠单抗联合GC化疗方案用于治疗肌层浸润性膀胱癌抗肿瘤效果及对VEGF、MMP-2的影响

杨 森* 李娅鑫 赵文杰

新乡市第一人民医院泌尿外科(河南 新乡 453000)

【摘要】目的 探讨在肌层浸润性膀胱癌(MIBC)中,应用替雷利珠单抗联合GC化疗方案的近期疗效,并观察其对血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的影响。**方法** 以随机数表法,将2022年2月至2025年1月本院收治的84例MIBC患者,分为研究组(42例,替雷利珠单抗联合GC化疗方案)和对照组(42例,GC化疗方案)。比较两组临床疗效、VEGF、MMP-2水平,统计两组不良反应情况。**结果** 相较于对照组,研究组的疾病控制率更高($P<0.05$);治疗后,两组VEGF、MMP-2水平均下降,且研究组水平更低($P<0.05$)。研究组甲状腺功能异常比例高于对照组($P<0.05$)。**结论** 替雷利珠单抗联合GC化疗方案治疗MIBC的疗效好,能够有效降低VEGF、MMP-2水平。

【关键词】 肌层浸润性膀胱癌; 替雷利珠单抗; GC化疗方案; 抗肿瘤效果; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶-2

【中图分类号】 R737.14

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.049

Antitumor Effect of Tislelizumab Combined with GC Chemotherapy Regimen on Muscle-invasive Bladder Cancer and the Influence on VEGF and MMP-2

YANG Shen*, LI Ya-xin, ZHAO Wen-jie.

Department of Urology, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the anti-tumor effect of tislelizumab combined with GC chemotherapy regimen on muscle-invasive bladder cancer (MIBC), and the influence on vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). **Methods** Using the random number table method, 84 patients with MIBC admitted to the Hospital from February 2022 to January 2025, they were divided into the study group (42 cases, tislelizumab combined with GC chemotherapy regimen) and the control group (42 cases, GC chemotherapy regimen). The clinical efficacy and levels of VEGF and MMP-2 were compared between the two groups. Adverse reactions in the two groups were statistically analyzed. **Results** Compared with the control group, the study group demonstrated a higher disease control rate ($P<0.05$). Following treatment, VEGF and MMP-2 levels decreased in both groups, with the study group exhibiting lower levels ($P<0.05$). Compared with the control group, the incidence of thyroid-related adverse events was significantly elevated in the study group ($P<0.05$). **Conclusion** Tislelizumab combined with GC chemotherapy regimen is effective in treating MIBC. It can effectively lower the levels of VEGF and MMP-2.

Keywords: Muscle-invasive Bladder Cancer; Tislelizumab; GC Chemotherapy Regimen; Antitumor Effect; Vascular Endothelial Growth Factor; Matrix Metalloproteinase-2

肌层浸润性膀胱癌(MIBC)具强侵袭性,其进展迅速、预后较差,传统手术及放化疗,在面对肿瘤的复发和转移时,有明显的局限性^[1-2]。GC化疗方案通过联合铂类烷化剂和吉西他滨进行化疗,既可以发挥铂类烷化剂阻止肿瘤细胞增殖的作用,又可以发挥吉西他滨阻止肿瘤细胞复制的作用,双药协同抑制肿瘤增殖^[3]。免疫治疗作为抗癌领域的新兴力量,为MIBC的治疗提供了新的思路。替雷利珠单抗可以重新激活免疫系统对肿瘤的识别和杀伤能力,其联合治疗方案也逐渐成为临床研究关注的焦点^[4]。本研究联合替雷利珠单抗和GC化疗方案用于MIBC的治疗,以期MIBC的临床治疗筛选出更有效的方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年2月至2025年1月确诊为MIBC的84

例患者为研究对象。

纳入标准:经病理或细胞学确诊为MIBC^[5];年龄18~75岁;预计生存期>3个月。排除标准:存在免疫相关疾病或正在进行免疫治疗;肝、肾等脏器严重功能不全;对研究相关药物过敏或不耐受;合并其他恶性肿瘤;近三个月接受过放化疗等抗肿瘤治疗。按随机数表法(采用计算机生成的随机序列)将84例患者分为研究组和对照组,各42例。随机分配方案由独立统计人员密封保存,并通过不透光信封实现分配隐藏,确保随机化过程的严谨性。研究采用双盲设计,受试者及评估人员均不知分组,仅药师知晓实际用药信息,以最大限度减少偏倚。研究组男38例,女4例;年龄(64.18±7.26)岁。对照组男37例,女5例;年龄(65.26±7.18)岁。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究,患者及家属知情同意,且经伦理委员会批准。

【第一作者】 杨 森,男,主治医师,主要研究方向:膀胱肿瘤。E-mail: 15090308131@163.com

【通讯作者】 杨 森

1.2 方法 对照组采用GC化疗方案，具体方案如下，注射用顺铂(德州德药制药有限公司，国药准字H220023236)剂量为70 mg/m²，于化疗周期第1天进行静脉注射给药；注射用盐酸吉西他滨(海南锦瑞制药有限公司，国药准字H20163171，1.0g)剂量为1000mg/m²，于化疗周期第1天和第8天进行静脉滴注给药(滴注时间30min~60min)，21天为1个周期，第21天开始下一周期给药，共进行4个周期。

研究组采用GC化疗联合替雷利珠单抗注射液(广州百济生物制药有限公司，国药准字S20190045)治疗，剂量为200mg，化疗第1天进行静脉滴注给药(滴注时间30min~60min)，每3周给药1次，21天为1个周期，进行4个周期。

1.3 观察指标 (1)疗效评估：按照实体瘤疗效评价标准1.1版^[6]可将疗效进行如下分类，完全缓解(CR)：目标/非目标病灶消失、无新灶、肿瘤标志正常，持续时间≥4周；部分缓解(PR)：目标病灶最大径总和减少≥30%，非目标病灶无进展或部分消失，持续≥4周；病情进展(PD)：相较于治疗过程中最小总和，目标病灶最大径总和增加≥20%，且绝对值增加≥5mm，非目标病灶明显进展，出现任何新病灶；病情稳定(SD)：介于PR和PD之间，非目标病灶无进展，持续≥6周。以上病灶最长径通过CT或MRI进行测量，客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%，疾病控制率

(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

(2)血清VEGF、MMP-2水平：分别于治疗前后采集患者静脉血3mL，室温静置30min后分离血清(3000rpm，10min)，以酶联免疫吸附法检测。

(3)不良反应：重点关注以下两类不良反应，免疫相关(皮疹、甲状腺功能异常等)和化疗相关(胃肠道反应、骨髓抑制等)。

(4)随访：以门诊复查和电话形式，每月1次定期随访，随访内容包括患者的病情变化、不良反应情况等。随访至治疗结束。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 27.0软件，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，数据正态性通过Shapiro-Wilk检验验证，符合正态者，组间用独立样本t检验，组内用配对t检验；计数资料以(%)表示，行 χ^2 检验；P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 研究组DCR较对照组高(P<0.05)，但ORR两组无统计学差异(P>0.05)。见表1。

2.2 两组血清VEGF、MMP-2比较 治疗后，两组VEGF、MMP-2水平均下降，且研究组水平更低(P<0.05)。见表2。

2.3 不良反应 随访期间，研究组甲状腺功能异常比例高于对照组(P<0.05)，但发生病例均为1~2级，处于可控范围；其他不良反应未见统计学差异(P>0.05)。见表3。

表1 两组疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
研究组	42	12	13	12	5	59.52(25/42)	88.10(37/42)
对照组	42	5	12	11	14	40.48(17/42)	66.67(28/42)
χ^2						3.048	5.509
P						0.081	0.019

表2 两组血清VEGF、MMP-2水平

组别	例数	VEGF		MMP-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	42	564.25±61.25	285.67±32.56*	456.17±51.16	236.11±35.08*
对照组	42	567.19±57.37	359.47±31.77*	458.26±52.63	302.65±41.63*
t		0.227	10.514	0.185	7.921
P		0.821	<0.001	0.854	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.05。

表3 两组不良反应比较

组别	例数	皮疹	甲状腺功能异常	胃肠道反应	肝功能异常	中性粒细胞减少
研究组	42	8(19.08)	5(11.90)	13(30.95)	5(11.90)	15(35.71)
对照组	42	5(11.90)	0	9(21.43)	3(7.14)	12(28.57)
χ^2		0.819	5.316	0.985	0.553	0.391
P		0.365	0.021	0.321	0.457	0.532

3 讨论

MIBC在男性泌尿系统肿瘤中常见肿瘤类型，此类型肿瘤已经侵犯膀胱肌层，恶性程度相对较高，进展迅速，预后较差，患者5年内生存率不高^[7]。GC化疗方案在膀胱癌治疗中应用广泛，多项研究表明，该方案在晚期膀胱癌和MIBC中都有

一定的疗效，但长期GC化疗方案存在明显的副作用，还可能产生耐药性^[8]。免疫治疗通过激活或增强自身免疫识别并清除肿瘤细胞的能力，在癌症治疗中免疫治疗具有损伤小、副作用轻的优势，其中替雷利珠单抗展现出良好的应用前景^[9]。目前国内关于免疫联合化疗方案在MIBC中的应用多集中于疗效及

安全性方面, 较少探讨其抗肿瘤的内在机制, 本研究就替雷利珠单抗联合GC化疗方案对MIBC患者进行治疗, 分析其抗癌效果以及对患者血清VEGF、MMP-2的影响。

本研究显示, 研究组DCR更高, 血清VEGF、MMP-2水平较对照组低, 说明相较于单一的GC化疗方案, 联合替雷利珠单抗能够更有效地缩小肿瘤体积, 更有效地抑制肿瘤血管生成和侵袭转移, 使患者病情得到更好的控制。分析原因, 替雷利珠单抗能够阻断PD-1和PD-L1的结合, 解除T细胞的免疫抑制, 使其重新激活并发挥抗肿瘤的作用^[10]。经活化的T淋巴细胞是免疫应答的核心执行者, 既可以直接诱导肿瘤细胞凋亡, 还可以通过分泌干扰素- γ 等细胞因子, 直接抑制血管内皮功能, 减少肿瘤细胞分泌VEGF、MMP-2^[11]。安全性方面, 虽然研究组在甲状腺功能异常的比例高于对照组, 但均处于1~2级可控范围内, 与单纯GC化疗方案相比, 并未显著增加传统化疗毒性, 安全性较好。

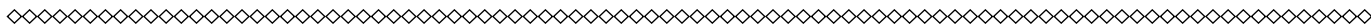
综上所述, 替雷利珠单抗联合GC化疗疗效较好, 能够显著降低VEGF、MMP-2水平, 且并未显著增加传统化疗毒性, 安全性较好。然而样本量有限, 长期疗效及免疫相关甲功异常等问题仍需扩大样本并延长随访进一步验证。

参考文献

[1] 陈如串, 刘伟, 周冰妮, 等. VI-RADS联合肿瘤基底接触长度检测肌层浸润性膀胱癌的价值研究[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(3): 260-266.

[2] 贺金标, 常琴, 母健君. 三种不同微创手术联合化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的疗效及安全性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 51-54.
 [3] 张志华, 陈雅童, 罗飞, 等. 新辅助放疗联合cTURBT和辅助化疗治疗直径 ≥ 3 cm的T2期MIBC的疗效与安全性[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2024, 16(4): 223-228.
 [4] 李智, 杨绍博, 王泽今, 等. 高复发进展风险MIBC根治术后辅助化疗和辅助免疫治疗联合化疗的疗效[J]. 中华泌尿外科杂志, 2024, 45(3): 187-194.
 [5] Zuiverloon TCM, van Kessel KEM, Bivalacqua TJ, et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: a consensus by the international bladder cancer network[J]. Urol Oncol, 2018, 36(9): 423-431.
 [6] Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1-Standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 138-145.
 [7] 龙恭伟, 王东文, 叶章群. 肌层浸润性膀胱癌保膀胱治疗的现状与展望[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2023, 15(3): 129-132.
 [8] 黄海, 胡欣芃, 陈国俊, 等. 肌层浸润性膀胱癌新辅助化疗的自身不足与应用局限[J]. 现代泌尿外科杂志, 2024, 29(11): 1021-1025.
 [9] 陈厚源, 沈冲, 于珊, 等. 替雷利珠单抗对膀胱癌伴肾积水患者肾功能的影响[J]. 中华泌尿外科杂志, 2024, 45(12): 899-904.
 [10] 谢康, 蔡永广. 基于PD-1/PD-L1探究替雷利珠单抗对紫杉醇联合铂类一线治疗中晚期肺鳞癌的协同增效作用[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(4): 457-462.
 [11] 张艾, 李海洋. 肝癌肿瘤微环境中CD8+细胞毒性T淋巴细胞的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(10): 84-88.

(收稿日期: 2025-08-04)
 (校对编辑: 翁佳鸿)
 (排版编辑: 刘潍嘉)



(上接第 109 页)

参考文献

[1] 兰德, 魏雪梅, 钟玲. 老年梅尼埃病的临床特点及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2015(18): 5265-5266.
 [2] 陈姿, 屈永涛, 郭明丽. 水盐代谢相关激素在梅尼埃病发病中作用的研究[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 382-386.
 [3] 张娜, 王宁, 赵盛光, 等. 食道超声引导可调节鞘经颈内静脉途径封堵婴儿房间隔缺损121例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(5): 395-398.
 [4] Atkinson M. Ménière's original papers[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1961, 162: 1-78.
 [5] Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome: (section of otology) [J]. Proc R Soc Med, 1938, 31: 1317-1336.
 [6] Gürkov R, Pyykö I, Zou J, et al. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops[J]. J Neurol, 2016, 263 Suppl 1: S71-81.
 [7] 乔莉, 张逸博, 陆成会. 微波联合药物对梅尼埃病患者纯音测听能力恢复的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(3): 625-627.
 [8] Hoskin JL. Ménière's disease: new guidelines, subtypes, imaging, and more[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35(1): 90-97.
 [9] Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Ménière's disease[J]. BMJ, 2014, 349: g6544.
 [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(3): 167-172.
 [11] 王锦玲. 梅尼埃病的诊断、鉴别诊断及治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5(5): 302-305.
 [12] 陈晓琳, 张水生, 刘寅, 等. 中医特色护理耳穴压豆法对前庭性偏头痛患者临床疗效及生活质量影响的研究[J]. 双足与保健, 2019, 28(3): 127-128.

[13] 王云洁. 脑心通胶囊辅助前庭性偏头痛气虚血瘀型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(9): 1829-1830.
 [14] 韩雯, 李家燕, 贾红梅. 经食管超声心动图辅助诊断隐匿性卒中患者的应用价值分析[J]. 实用医学影像杂志, 2022, 23(2): 204-207.
 [15] 张云, 曾智. 卵圆孔未闭封堵治疗预防脑卒中的再认识[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(3): 275-278.
 [16] Mohamad Alkhouli, Horst Sievert, David R Holmes. Patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention[J]. European Heart Journal, 2019, 40(28): 2339-2350.
 [17] 樊妮娜, 杨志企, 林裕霖, 等. 主动脉缩窄并主动脉瘤破裂、卵圆孔未闭1例[J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23(2): 208-209.
 [18] 张洁, 谢玉环, 梁灼源, 等. 卵圆孔未闭相关性隐性脑卒中的神经影像学特征分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(4): 28-30.
 [19] Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 1011-1021.
 [20] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 991-999.
 [21] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71: 2335-2342.

(收稿日期: 2024-05-24)
 (校对编辑: 姚丽娜)
 (排版编辑: 刘潍嘉)