

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)08-0098-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.08.023



# 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\*

窦振玲, 田 洁

(安徽省淮南朝阳医院, 安徽 淮南 232000)

**摘要:目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合氟尿嘧啶及奥沙利铂治疗老年晚期食管癌患者疗效观察。**方法** 选取医院2021年1月至2023年1月收治的老年晚期食管癌患者86例,采用随机数奇偶法分为对照组(44例)和观察组(42例)。两组患者均予氟尿嘧啶注射液及奥沙利铂注射液静脉滴注,观察组患者加予注射用卡瑞利珠单抗静脉滴注,两组均以21d为1个周期,均用药至疾病进展或对药物不耐受后停止。**结果** 观察组客观缓解率和临床控制率分别为28.57%和71.43%,均显著高于对照组的11.36%和47.73% ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白19片段抗原水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ),  $Th1/Th2$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 均显著升高 ( $P < 0.05$ ),且观察组上述指标均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组患者皮肤黏膜毒性发生率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者药物不良反应多为I-II级,对症治疗后均可缓解。观察组1年总生存率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 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,可增强抗肿瘤疗效,改善患者免疫功能。

**关键词:** 卡瑞利珠单抗; 氟尿嘧啶; 奥沙利铂; 晚期食管癌; 临床评价

## Clinical Observation of Carrelizumab Combined with Fluorouracil + Oxaliplatin in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Esophageal Cancer

DOU Zhenling, TIAN Jie

(Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui, China 232000)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of camrelizumab combined with fluorouracil + oxaliplatin in the treatment of elderly patients with advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 86 elderly patients with advanced esophageal cancer admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were selected and randomly divided into a control group (44 cases) and an observation group (42 cases) by using the odd - even randomization method. Both groups were treated with fluorouracil injection and oxaliplatin injection, and the observation group additionally treated with carrelizumab injection by intravenous drip. Both groups were treated for 21 days as a cycle, and stopped after disease progression or intolerance to drug. **Results** The objective response rate and disease control rate in the observation group were 28.57% and 71.43%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (11.36% and 28.57%,  $P < 0.05$ ). After treatment, levels of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and cytokeratin 19 fragment antigen were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while  $Th_1/Th_2$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  were significantly increased ( $P < 0.05$ ) in both groups. The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of skin mucosal toxicity in the observation group was 79.19%, which significantly higher than that in the control group (50.00%,  $P < 0.05$ ). Most adverse drug reactions in both

\*基金项目:安徽省自然科学基金[2208085MH262]。

第一作者:窦振玲,女,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤内科疾病诊治,(电子信箱)15395546571@163.com。

MIF水平在高血压脑出血中的意义[J]. 河北医药,2016,38(18):2733-2736.

[18] NOREN HOOTEN N, MODE NA, KOWALIK E, et al. Plasma gelsolin levels are associated with diabetes, sex, race, and poverty[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):190.

[19] LI W, LI SG, LI L, et al. Soyasaponin I alleviates hypertensive intracerebral hemorrhage by inhibiting the renin - angiotensin - aldosterone system [J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45(1): 2177667.

[20] YE W, TANG Y, DONG X, et al. Predictive value and correlation of neuron - specific enolase for prognosis in patients with coma: a systematic review and meta - analysis[J]. Eur Neurol, 2020, 83(6):555 - 565.

[21] KURAKINA AS, SEMENOVA TN, GUZANOVA EV, et al. Prognostic value of investigating neuron - specific enolase in patients with ischemic stroke [J]. Sovrem Tehnol Med, 2021, 13(2):68 - 72.

(收稿日期:2023-11-10;修回日期:2024-12-13)

groups were grade I - II and alleviated after symptomatic treatment. The 1 - year overall survival rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Camrelizumab combined with fluorouracil + oxaliplatin can enhance antitumor efficacy and improve immune function for patients.

**Key words:** camrelizumab; fluorouracil; oxaliplatin; advanced esophageal cancer; clinical assessment

食管癌被认为是侵袭性较强的胃肠道恶性肿瘤,其中食管鳞癌是亚洲地区的主要亚型<sup>[1-3]</sup>。早期食管癌可予根治性手术治疗,但多数患者确诊时已为晚期,失去了手术最佳时机,通常只能采取姑息治疗。化疗是晚期食管癌的标准治疗方式,但接受标准治疗后的患者总生存期仍较有限<sup>[4]</sup>。对于晚期食管癌患者,治疗的目的不再是治愈疾病,而是控制病情进展、缓解症状和提高生活质量。研究表明,氟尿嘧啶+奥沙利铂是治疗晚期食管癌的基础方案之一,有助于延缓病情进展,但整体疗效远无法达到临床预期<sup>[5-6]</sup>。卡瑞利珠单抗能与程序性死亡受体-1(PD-1)结合,抑制其通路介导的抗肿瘤免疫应答反应,是免疫治疗肿瘤的重要新靶点<sup>[7-8]</sup>。目前,卡瑞利珠单抗已获得国家药品监督管理局批准上市,用于晚期食管癌的治疗,且国内已有卡瑞利珠单抗治疗晚期食管癌的报道<sup>[9]</sup>,但关于卡瑞利珠单抗联合氟尿嘧啶+奥沙利铂在老年晚期食管癌患者中的疗效尚缺乏报道。为此,本研究拟探讨三药联合治疗对老年晚期食管癌患者的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《食管癌规范化诊疗指南第2版》<sup>[10]</sup>中食管鳞癌诊断标准;年龄65~88岁;预计总生存期>3个月;临床分期为Ⅲ-Ⅳ期;卡氏功能状态(KPS)评分>60分;存在≥1个可测量病灶。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号:2024 2),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:中枢神经系统转移;合并血液系统疾病、严重感染;合并严重内科合并症;合并重要脏器功能障碍、免疫功能缺陷;既往有放化疗治疗史;对本研究拟用药物过敏;妊娠期或哺乳期;依从性差、自然失访。

病例选择与分组:选取医院2021年1月至2023年1月收治的老年晚期食管癌患者86例。随机分为对照组(44例)和观察组(42例)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1(上、中、下分别指上、中、下段食管)。

### 1.2 方法

两组患者第1-5天予氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020959,规格为每支10 mL:0.25 g)500 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注;第1天予奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20213313,规

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	分期 (Ⅲ期/Ⅳ期,例)	KPS评分 ( $\bar{X} \pm s$ ,分)	肿瘤位置(上/ 中/下,例)	淋巴结转 移(例)
对照组(n=44)	25/19	75.76±3.12	29/15	70.03±4.01	15/16/13	35
观察组(n=42)	29/13	76.85±4.03	22/20	70.96±4.29	11/21/10	38
$\chi^2/t$ 值	1.376	1.406	1.629	1.039	1.637	2.001
P值	0.241	0.163	0.202	0.302	0.441	0.157

格为每支20 mL:100 mg)130 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注;21 d为1个周期。观察组患者加用注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027,规格为每瓶200 mg)200 mg静脉滴注,21 d为1个周期。两组患者用药至疾病进展或对药物不耐受后停止。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

肿瘤标志物:治疗前后采集患者空腹静脉血3 mL,4 000 r/min离心5 min,收集血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)。试剂盒购自南京欣迪生物药业工程有限责任公司。

免疫功能:取血清,采用CasCyte-S7型流式细胞仪检测全血中辅助性T细胞(Th)1、Th2细胞占比及T淋巴细胞亚群CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平,并计算Th1/Th2、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>。

疗效判定:治疗2个周期后评价疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)<sup>[11]</sup>。客观缓解(OR)=CR+PR,疾病控制(DC)=CR+PR+SD。

安全性:观察患者治疗期间皮肤黏膜毒性、神经系统毒性反应、胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应发生情况<sup>[12]</sup>。

生存分析:治疗后每个月随访1次,持续1年,若出现癌因死亡终止随访。统计患者总生存期。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5及图1。

## 3 讨论

食管癌通常起源于上皮细胞,是常见的消化道肿瘤,其发病机制较复杂,涉及饮食习惯、胃食管反流、遗

表2 两组患者抗肿瘤疗效比较[例(%)]

**Tab. 2 Comparison of antitumor efficacy between the two groups [case(%)]**

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
对照组(n=44)	0(0)	5(11.36)	16(36.36)	23(52.27)	5(11.36)	21(47.73)
观察组(n=42)	0(0)	12(28.57)	18(42.86)	12(28.57)	12(28.57)	30(71.43)
$\chi^2$ 值					4.012	5.002
P值					0.045	0.025

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

**Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ )**

组别	CEA( $\mu\text{g/L}$ )		SCCA( $\text{ng/L}$ )		CYFRA21-1( $\text{ng/L}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=44)	17.41 $\pm$ 1.38	10.45 $\pm$ 0.62'	32.14 $\pm$ 5.03	15.31 $\pm$ 2.84'	30.21 $\pm$ 4.03	16.94 $\pm$ 2.28'
观察组(n=42)	17.26 $\pm$ 1.29	9.01 $\pm$ 0.38'	30.45 $\pm$ 4.71	12.19 $\pm$ 2.31'	28.96 $\pm$ 3.74	14.17 $\pm$ 1.86'
t值	1.620	5.197	1.607	5.574	1.489	6.157
P值	0.109	0.000	0.112	0.000	0.140	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者免疫功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ )

**Tab. 4 Comparison of immune function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ )**

组别	Th1 / Th2		CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=44)	1.08 $\pm$ 0.14	1.46 $\pm$ 0.19	1.11 $\pm$ 0.21	1.23 $\pm$ 0.15
观察组(n=42)	1.04 $\pm$ 0.12	2.03 $\pm$ 0.24'	1.06 $\pm$ 0.19	1.33 $\pm$ 0.19'
t值	1.420	12.241	1.156	2.716
P值	0.159	<0.001	0.271	0.008

传等因素<sup>[13-14]</sup>。晚期食管癌通常已错过最佳手术切除时机,临床多给予化学治疗(简称化疗)、免疫治疗等综合措施,与化疗相比,免疫治疗用于治疗晚期食管癌可明显提高抗肿瘤疗效<sup>[15]</sup>。

氟尿嘧啶可与DNA中的嘧啶碱基结合,干扰DNA合成过程,通过抑制嘌呤和嘧啶的合成酶,特别是胸腺嘧啶合成酶和DNA聚合酶,阻断DNA链的延伸和复制,从而抑制肿瘤细胞增殖;氟尿嘧啶还可干扰RNA和蛋白质合成过程,抑制RNA的合成酶,阻断RNA的转

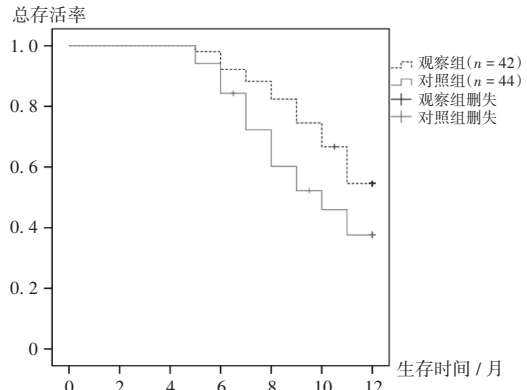


图1 生存曲线

Fig. 1 Survival curve

录过程,影响蛋白质合成,进而抑制肿瘤细胞的生长和分裂<sup>[16]</sup>。奥沙利铂通过与DNA中的嘌呤碱基形成交联结构,阻碍DNA复制和修复,诱导DNA链断裂和细胞凋亡,且奥沙利铂可阻滞细胞周期,使癌细胞无法正常进行细胞分裂,从而抑制癌细胞增殖;奥沙利铂的活性部位可与细胞内的氧自由基反应,产生氧化应激,导致癌细胞的氧化损伤和凋亡;奥沙利铂可通过影响肿瘤微环境和免疫细胞的活性,间接调节免疫系统对癌细胞的攻击,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[17]</sup>。

表皮生长因子受体(EGFR)是位于细胞膜上的受体蛋白,可调控细胞生长、分化,在食管癌中过度表达的受体,其过度活化可促进癌细胞的增殖、侵袭和转移。卡瑞利珠单抗可选择性地结合并抑制EGFR,阻断其信号传导通路,通过抑制EGFR,卡瑞利珠单抗可减少癌细胞的增殖和生存能力;卡瑞利珠单抗还可通过增强机体的免疫应答,激活自然杀伤细胞等免疫细胞,使它们更易识别和攻击癌细胞;卡瑞利珠单抗能与自然杀伤细胞和单核细胞等结合,介导抗体依赖性细胞毒作用,通过细胞毒素的释放杀死肿瘤细胞,并可抑制新生血管生成、增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。梁华等<sup>[18]</sup>的研究显示,卡瑞利珠单抗联合紫杉醇治疗老年局部晚期食管癌患者近期疗效确切,耐受性良好。

本研究中,观察组总生存率优于对照组,提示联合治疗用于老年晚期食管癌患者可获取明显生存受益。LUO等<sup>[19]</sup>研究显示,在晚期或转移性食管癌患者中,与

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

**Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]**

组别	皮肤黏膜毒性			神经系统毒性			胃肠道反应			骨髓抑制		
	I - II级	III - IV级	小计	I - II级	III - IV级	小计	I - II级	III - IV级	小计	I - II级	III - IV级	小计
对照组(n=44)	21(47.73)	1(2.27)	22(50.00)	11(25.00)	1(2.27)	12(27.27)	28(63.64)	2(4.55)	30(68.18)	21(47.73)	3(6.82)	24(54.55)
观察组(n=42)	29(69.05)	3(7.14)	32(76.19)	14(33.33)	1(2.27)	15(35.71)	30(71.43)	3(7.14)	33(78.57)	24(57.14)	4(9.52)	28(66.67)
$\chi^2$ 值			6.309			0.711			1.184			1.321
P值			0.012			0.399			0.277			0.250

安慰剂和化疗相比,联合卡瑞利珠单抗治疗可显著提高患者总生存率和无进展生存率。LIU等<sup>[20]</sup>的Ⅱ期临床研究显示,卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者可提高术后2年无进展生存率。肿瘤细胞侵袭诱发破坏性炎性浸润,激活免疫系统,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>平衡向T淋巴细胞CD<sub>4</sub><sup>+</sup>移动,Treg/Th17平衡向Th17细胞移动,抑制宿主免疫反应,使肿瘤细胞免疫逃逸。本研究结果显示,联合治疗用于老年晚期食管癌患者可改善其免疫功能,原因可能与卡瑞利珠单抗解除患者体内免疫抑制效应,激活T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫监视及杀伤功能,增强对癌细胞的攻击能力有关。本研究结果显示,观察组皮肤黏膜毒性反应发生率显著高于对照组,提示卡瑞利珠单抗具有一定的皮肤毒性,治疗过程中需要对此进行及时监测,另外,药物不良反应多为Ⅰ-Ⅱ级,对症治疗均可缓解,与MENG等<sup>[21]</sup>的研究结果一致。

综上所述,与单一应用化疗方案相比,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患者,可增强抗肿瘤疗效,改善患者免疫功能。

#### 参考文献

- [1] MORGAN E, SOERJOMATARAM I, RUMGAY H, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 649 - 658.
- [2] ZHU H, MA X, YE T, et al. Esophageal cancer in China: practice and research in the new era [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9): 1741 - 1751.
- [3] TIFTIKCI NTKA, CICEK B. Barrett esophagus frequency and predictors of dysplasia or cancer in Barrett esophagus [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(16): 5884 - 5889.
- [4] WANG R, HUANG Z, LIN Z, et al. Hypoxia - induced RBBP7 promotes esophagus cancer progression by inducing CDK4 expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 179 - 186.
- [5] KITAGAWA Y, ISHIHARA R, ISHIKAWA H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2022 edited by the Japan esophageal society: part 1 [J]. *Esophagus*, 2023, 20(3): 343 - 372.
- [6] 马金鑫,冯谢敏,宋 炜,等. 氟尿嘧啶联合奥沙利铂或顺铂对晚期食管癌患者的临床疗效 [J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 549 - 553.
- [7] LIU Z, ZHANG Y, MA N, et al. Progenitor - like exhausted SPRY1<sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells potentiate responsiveness to neoadjuvant PD - 1 blockade in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1852 - 1870.
- [8] 朱凤婷,曾江正,姜靖雯,等. 卡瑞利珠单抗联合射频消融术及FOLFOX方案治疗原发性肝癌疗效研究 [J]. *中国药业*, 2021, 30(15): 38 - 41.
- [9] 胡加海,薛 松,陈 荃. 卡瑞利珠单抗联合化疗方案对中老年食管癌患者血清 miR - 21、可溶性 E - 钙黏蛋白表达的影响 [J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 873 - 878.
- [10] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南第2版 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 104 - 107.
- [11] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228 - 247.
- [12] DUECK AC, MENDOZA TR, MITCHELL SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient - reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO - CTCAE) [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1051 - 1059.
- [13] SHAHEEN NJ, FALK GW, IYER PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(4): 559 - 587.
- [14] WATERS JK, REZNIK SI. Update on Management of Squamous Cell Esophageal Cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(3): 375 - 385.
- [15] MÄRKL F, HUYNH D, ENDRES S, et al. Utilizing chemokines in cancer immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(8): 670 - 682.
- [16] ALZHRANI SM, AL DOGHAIHER HA, AL - GHAFARI AB, et al. 5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(4): 175 - 178.
- [17] LIN T, HU L, HU F, et al. NET - Triggered NLRP3 Activation and IL18 Release Drive Oxaliplatin - Induced Peripheral Neuropathy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1542 - 1558.
- [18] 梁 华,葛明珠,李 新,等. 老年局部晚期食管癌卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇序贯放疗的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(20): 1495 - 1499.
- [19] LUO H, LU J, BAI Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression - Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT - 1st Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916 - 925.
- [20] LIU J, LI J, LIN W, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for resectable, locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NIC - ESCC2019): A multicenter, phase 2 study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(1): 128 - 137.
- [21] MENG X, WU T, HONG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib as second - line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single - arm, open - label, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 245 - 253.

(收稿日期:2024-05-30;修回日期:2024-12-27)