



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.13
文章编号: 2095-1264(2023)02-0210-04

122 例老年脑胶质瘤患者抗血管生成药物治疗中 颅内出血及缺血性卒中发生的临床研究[★]

张源¹, 施德^{1*}, 梅浪华²

(¹上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院神经内科, 上海, 202150;

²抚州市第一人民医院, 江西抚州, 344000)

摘要: **目的** 探讨老年脑胶质瘤患者抗血管生成治疗中颅内出血及缺血性卒中的发生情况。**方法** 按照随机数字表法将纳入的 122 例老年脑胶质瘤患者随机分为观察组与对照组, 各 61 例, 对照组患者给予替莫唑胺治疗, 观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗, 两组疗程均为 12 周。比较两组患者的近期疗效、生存质量改善情况、治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子(EGF)水平变化以及颅内出血和缺血性卒中的发生情况。**结果** 观察组总有效率(78.69%)显著高于对照组(63.93%)($P<0.05$)。观察组生存质量提高率(70.49%)显著高于对照组(52.46%)($P<0.05$)。两组患者治疗后血清 VEGF、EGF 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$); 观察组治疗后血清 VEGF、EGF 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组颅内出血和缺血性卒中的发生率(6.56%、4.92%)均高于对照组(1.64%、0.00%), 但差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)均明显长于对照组($P<0.05$)。**结论** 抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗老年脑胶质瘤患者的近期疗效良好, 可提高患者生存质量, 降低血清 VEGF、EGF 水平, 但其颅内出血和缺血性卒中的发生率较高。

关键词: 老年脑胶质瘤; 抗血管生成药物治疗; 颅内出血; 缺血性卒中

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A

A clinical study on the occurrence of intracranial hemorrhage and ischemic stroke in the antiangiogenic drugs treatment of elderly patients with glioma[★]

ZHANG Yuan¹, SHI De^{1*}, MEI Langhua²

(¹Department of Neurology, Chongming Branch, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 202150, China; ²Fuzhou First People's Hospital, Fuzhou, 344000, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective:** To investigate the incidence of intracranial hemorrhage and ischemic stroke in antiangiogenic drugs treatment of elderly patients with glioma. **Methods** A total of 122 elderly patients with glioma were randomly divided into observation group (61 cases) and control group (61 cases). The control group was treated with temozolomide and the observation group was treated with bevacizumab on the basis of the control group. The course of treatment was 12 weeks in both groups. The short-term curative effect, the improvement of quality of life, changes in the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF) before and after treatment, and the occurrence of cerebral hemorrhage and ischemic stroke were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group (78.69%) was significantly higher than that of the control group (63.93%) ($P<0.05$). The improvement rate of quality of life in the observation group (70.49%) was higher

[★]基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(20182326)。

作者简介: 张源, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 心脑血管病。

*通信作者: 施德, 男, 主任医师, 研究方向: 脑血管病、帕金森病。

than that of the control group (52.46%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF and EGF were lower than before treatment in both groups ($P < 0.05$), and they were even lower in the observation group after treatment than in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of intracranial hemorrhage (6.56%) and ischemic stroke (4.92%) were separately higher in the observation group than in the control group (1.64% and 0.00%), but there was no significant difference ($P > 0.05$). The observation group had longer overall survival and progression-free survival than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The antiangiogenic drug combined with bevacizumab had a good short-term effect on the elderly patients with glioma. It could improve the quality of life and reduce the serum levels of VEGF and EGF of patients, but it may cause a high incidence of cerebral hemorrhage and ischemic stroke.

Keywords: Senile glioma; Antiangiogenic therapy; Intracranial hemorrhage; Ischemic stroke

前言

脑胶质瘤是常见的恶性肿瘤,具有较高的病死率,严重威胁患者的生活质量及生命安全^[1-2]。目前,手术仍为脑胶质瘤的主要治疗手段,但由于胶质瘤浸润性生长的特点以及肿瘤病灶边界不清、手术无法彻底切除等原因,导致术后肿瘤复发的风险较高^[3-4]。术后联合放化疗是杀伤残留胶质瘤以及预防胶质瘤复发常用的一种辅助治疗方法,但其效果并不十分理想。近年来研究发现,抗血管生成治疗在脑胶质瘤中可取得良好疗效^[5-6]。本文旨在探讨老年脑胶质瘤患者抗血管生成治疗中颅内出血及缺血性卒中的发生情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2017 年 1 月—2019 年 9 月收治的老年脑胶质瘤患者 122 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 61 例。观察组男 34 例,女 27 例;年龄 62~74 岁,平均年龄(67.17±4.18)岁;病理分期:Ⅲ期 23 例(37.70%),Ⅳ期 38 例(62.30%)。对照组男 35 例,女 26 例;年龄 61~76 岁,平均年龄(66.63±3.76)岁;病理分期:Ⅲ期 25 例(40.98%),Ⅳ期 36 例(59.02%)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①经手术和病理检查证实为脑胶质瘤,年龄 60~80 岁;②均完成手术治疗;③签订知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或凝血功能障碍者;②合并严重心脑血管疾病者;③伴精神疾病者;④存在手术禁忌证或对放化疗过敏者。

1.3 方法 两组患者均完成手术治疗。对照组给予替莫唑胺(江苏天士力帝益药业有限公司,规格:50 mg)150 mg·m⁻²,每日 1 次,d1-d5,28 d 为 1 个周期;观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗(RocheDiagnostics GmbH,规格:0.1 g)10 mg·kg⁻¹,每 2 周

1 次。两组均以 12 周为 1 个疗程,共治疗 3 个周期。治疗期间,两组患者均给予昂丹司琼、地塞米松等减轻化疗不良反应。

1.4 疗效标准 ①完全缓解(complete remission, CR):治疗结束后可见肿瘤消失并维持 4 周以上;②部分缓解(partial remission, PR):治疗结束后肿瘤最大垂直直径乘积缩小超过 30% 及以上,并维持 4 周以上;③疾病稳定(stable disease, SD):治疗结束后肿瘤最大垂直直径乘积缩小低于 30%,或增大不足 20%,并维持 4 周以上;④疾病进展(progression disease, PR):治疗结束后肿瘤最大垂直直径乘积增大 20% 及以上。

1.5 观察指标 ①比较两组患者的生存质量改善情况,以 KPS 评分进行评价。治疗 12 周后 KPS 评分增加 10 分及以上为提高,降低 10 分及以上为下降,介于二者之间为稳定。②比较两组患者治疗前后血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平的变化。分别于治疗前后抽取患者外周静脉血 3 mL,分离血清,采用 ELISA 法测定 VEGF、EGF 水平。③比较两组患者颅内出血和缺血性卒中的发生情况。④比较两组患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS),随访截至 2020 年 10 月。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者总有效率(78.69%)显著高于对照组(63.93%)($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较 观察组患者生存质量提高率(70.49%)显著高于对照组(52.46%)($P < 0.05$)(表 2)。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of the curative effects of patients between the two groups [n (%)]

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | 总有效率 |
|----------|----|----|----|----|----|-----------|
| 观察组 | 61 | 11 | 37 | 12 | 1 | 48(78.69) |
| 对照组 | 61 | 5 | 34 | 18 | 4 | 39(63.93) |
| χ^2 | | | | | | 3.945 |
| <i>P</i> | | | | | | 0.048 |

表 2 两组患者生存质量改善情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of the quality of life of patients between the two groups [n (%)]

| 组别 | 例数 | 提高 | 稳定 | 下降 |
|----------|----|-----------|-----------|----------|
| 观察组 | 61 | 43(70.49) | 15(24.59) | 3(4.92) |
| 对照组 | 61 | 32(52.46) | 21(34.43) | 8(13.11) |
| χ^2 | | 4.188 | 1.419 | 2.498 |
| <i>P</i> | | 0.041 | 0.234 | 0.114 |

2.3 两组患者治疗前后血清 VEGF、EGF 水平比较 两组治疗前血清 VEGF、EGF 水平比较,差异均无统计学意义($t=0.415、0.388, P=0.679、0.699$);两组治疗后血清 VEGF、EGF 水平均较治疗前明显降低(观察组 $t=24.086、28.192$, 对照组 $t=11.245、11.749, P<0.001$);观察组治疗后血清 VEGF、EGF 水平均显著低于对照组($t=19.486、13.208, P<0.001$)(表 3)。

表 3 两组患者治疗前后血清 VEGF、EGF 水平比较

Tab. 3 Comparison of the serum VEGF and EGF levels between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | VEGF/(ng·L ⁻¹) | EGF/(ng·L ⁻¹) | |
|-----|-----|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 61 | 267.38±34.21 | 129.83±17.48 |
| | 治疗后 | 61 | 143.62±20.98 [#] | 56.43±10.39 [#] |
| 对照组 | 治疗前 | 61 | 270.17±39.84 | 131.32±24.35 |
| | 治疗后 | 61 | 208.64±15.46 [*] | 87.93±15.46 [*] |

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与治疗组比较,[#] $P<0.05$ 。

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

2.4 两组患者颅内出血和缺血性脑卒中发生率比较 观察组患者颅内出血和缺血性脑卒中的发生率均高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

2.5 两组患者 OS 和 PFS 比较 观察组患者 OS 和 PFS 均明显长于对照组($P<0.05$)(表 5)。

表 4 两组患者颅内出血和缺血性脑卒中发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of the incidence of intracranial hemorrhage and ischemic stroke between the two groups [n (%)]

| 组别 | 例数 | 颅内出血 | 缺血性脑卒中 |
|----------|----|---------|---------|
| 观察组 | 61 | 4(6.56) | 3(4.92) |
| 对照组 | 61 | 1(1.64) | 0(0.00) |
| χ^2 | | 0.834 | 1.367 |
| <i>P</i> | | 0.361 | 0.242 |

表 5 两组患者 OS 和 PFS 比较

Tab. 5 Comparison of OS and PFS between the two groups

| 组别 | 例数 | OS/月 | PFS/月 |
|----------|----|------------|------------|
| 观察组 | 61 | 19.82±3.24 | 12.73±2.61 |
| 对照组 | 61 | 14.53±2.87 | 8.97±1.89 |
| <i>t</i> | | 9.546 | 9.113 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 |

3 讨论

脑胶质瘤是常见的原发性中枢神经系统肿瘤,按照世界卫生组织分级标准共分为 I-IV 级,其中 III-IV 级为高级别胶质瘤,5 年生存率低,恶化程度高,并且肿瘤的转移和复发是引起治疗失败的主要因素^[7-8]。脑胶质瘤的生长和转移主要依赖于新生血管的形成。VEGF 是调控肿瘤血管生成最重要的一种生长因子,在脑胶质瘤中高表达,并且是治疗高级别脑胶质瘤的靶点^[9]。因此,抗血管生成可作为治疗脑胶质瘤的重要手段之一。

贝伐珠单抗是一种人源性 VEGF 受体单克隆抗体,可与 VEGF 特异性结合,从而阻断下游信号通路,抑制肿瘤生长,延长患者的 PFS^[10-11]。相比于化疗药物,贝伐珠单抗不会产生典型的细胞毒作用,并且与化疗联用不会增加化疗相关毒性,但可能出现与抗新生血管生成相关的不良反应,例如颅内出血和缺血性脑卒中等^[12-13]。此外,贝伐珠单抗能够破坏血管内皮细胞的完整性,抑制前列腺素和一氧化氮的表达,促进血小板聚集,从而增加缺血性脑血管事件的风险;此外,贝伐珠单抗还能够抑制内皮细胞增殖和迁移,可能导致血管完整性受到损伤,从而造成血管内皮功能不全,引发出血^[14-15]。本研究结果显示,观察组颅内出血和缺血性脑卒中的发生率均高于对照组($P>0.05$),组间差异虽无统计学意义,但提示联合贝伐珠单抗可能增加颅内出血

和缺血性脑卒中的发生;观察组患者总有效率显著高于对照组($P<0.05$),生存质量提高率亦显著高于对照组($P<0.05$),由此可见,联合贝伐珠单抗可提高患者的疗效和生存质量;此外,观察组 OS 和 PFS 均明显长于对照组($P<0.05$)。

VEGF 是目前研究最多且最为深入的一种血管生成因子,促血管生成作用较强,也是肿瘤脉管形成的主要调节因子之一^[16]。肿瘤细胞可能通过分泌 VEGF 发生侵袭^[17]。在脑胶质瘤进展过程中,病灶内 VEGF 和 EGF 高表达是导致肿瘤细胞浸润性生长的重要因素。EGF 可直接作用于肿瘤细胞,从而促进其增殖,导致病灶生长;VEGF 可作用于内皮细胞并促进其增殖,同时还可诱导新生血管形成^[18]。本研究结果显示,观察组治疗后血清 VEGF、EGF 水平均明显低于对照组($P<0.05$),由此可见,贝伐珠单抗可降低血清 VEGF、EGF 水平。

综上所述,老年脑胶质瘤患者采用抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗的近期疗效良好,可提高其生存质量,降低血清 VEGF、EGF 水平,并延长生存期,但颅脑出血和缺血性脑卒中的发生率较高。本研究存在一定的局限性,如样本量相对较小,还需后续大样本量深入研究,以期临床提供可靠的参考依据。

参考文献

- [1] HOWARTH A, MADUREIRA P A, LOCKWOOD G, et al. Modulating autophagy as a therapeutic strategy for the treatment of paediatric high-grade glioma [J]. Brain Pathol, 2019, 29(6): 707-725. DOI: 10.1111/bpa.12729.
- [2] 石圆梦,王宏伟.复发脑胶质瘤的放射治疗进展[J].中国微侵袭神经外科杂志,2019,24(10): 471-473. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2019.10.014.
- [3] 韩雷,张洪英.扩散磁共振成像在脑胶质瘤分级中的应用研究进展[J].肿瘤影像学,2019,28(4): 265-270. DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.04.011.
- [4] 李鹏,梁浩然,杨旭,等. MRI 增强扫描在脑胶质瘤临床诊断中的应用价值分析[J].实用医院临床杂志,2019,16(5): 245-247. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.05.076.
- [5] 刘明,林琳.贝伐单抗联合化疗治疗复发性脑胶质瘤的临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(1): 67-69. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2018.01.18.
- [6] 王威,汪文靖,吴学群,等.贝伐单抗联合调强放射治疗脑胶质瘤术后患者疗效及其对血清肿瘤标志物的影响[J].疑难病杂志,2019,18(2): 132-135. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.006.
- [7] WANG J P, LEAVENWORTH J W, HJELMELAND A B, et al. Deletion of the RNA regulator HuR in tumor-associated

microglia and macrophages stimulates anti-tumor immunity and attenuates glioma growth [J]. Glia, 2019, 67(12): 2424-2439. DOI: 10.1002/glia.23696.

- [8] 郑忠涛,祝叶,李霞.博莱霉素联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤的疗效观察[J].现代药物与临床,2019,34(8): 2334-2337. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.018.
- [9] 王鹏,张剑宁,陈金辉,等.存活蛋白对贝伐珠单抗治疗的胶质瘤细胞增殖及侵袭能力的影响[J].中华神经医学杂志,2017,16(6): 553-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.06.003.
- [10] 白洁,张全华,高凌宜,等.替莫唑胺联合贝伐单抗治疗老年患者恶性脑胶质瘤的临床疗效分析[J].西北国防医学杂志,2017,38(8): 522-524. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2017.08.011.
- [11] 白洁,张全华,高凌宜,等.替莫唑胺联合贝伐单抗同步放疗治疗中老年恶性脑胶质瘤患者效果观察[J].肿瘤研究与临床,2018,30(1): 47-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.01.010.
- [12] 李平伟,魏静.贝伐单抗、替莫唑胺联合放疗治疗高级别脑胶质瘤的疗效[J].医学临床研究,2018,35(9): 1841-1843. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2018.09.064.
- [13] 王飞,李春红.贝伐单抗联合替莫唑胺治疗复发恶性脑胶质瘤的临床效果及安全性[J].中国医药,2018,13(10): 1510-1513. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.10.018.
- [14] 薛楠楠,杨想想,刘俊启,等.比较替莫唑胺联合阿帕替尼与替莫唑胺联合贝伐珠单抗治疗复发或进展性脑胶质瘤得疗效分析[J].临床医学进展,2019,9(6): 744-750.
- [15] 李连进,佟建洲,崔敬,等. VEGF、EGFR、PDGF 在人脑胶质瘤中的表达及其与恶性程度和预后的关系[J].海南医学,2016,27(14): 2251-2254. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.14.006.
- [16] 宋丹,许红旗,李力.不同级别脑胶质瘤 MSCT 灌注成像参数比较及与 VEGF 表达相关性探讨[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(6): 18-20. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.06.006.
- [17] 于佳龙,黄南渠,施尚鹏,等. IDH1 R132H、HIF-1 α 及 VEGF 在脑胶质瘤中的表达及与临床病理特征的关系[J].遵义医学院学报,2018,41(6): 716-721. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2018.0146.
- [18] 王佳,封华,梁奕,等.脑胶质瘤 1H-MRS 的应用与 VEGF、MMP-9 及 uPA 表达的相关性研究[J].实用放射学杂志,2017,33(9): 1333-1336. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.09.002.

校稿:于静 李征

本文引用格式:张源,施德,梅浪华.122例老年脑胶质瘤患者抗血管生成药物治疗中颅内出血及缺血性卒中发生的临床调查研究[J].肿瘤药学,2023,13(2): 210-213. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.13.

Cite this article as: ZHANG Yuan, SHI De, MEI Langhua. A clinical study on the occurrence of intracranial hemorrhage and ischemic stroke in the antiangiogenic drugs treatment of elderly patients with glioma [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(2): 210-213. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.13.