

VEGF 抑制剂（贝伐珠单抗、瑞戈非尼）在转移性结直肠癌中的疗效与耐药机制

买买提艾里·克依木

新疆昌吉州人民医院肿瘤科 新疆 昌吉 831100

【摘要】目的：探讨血管内皮生长因子抑制剂贝伐珠单抗与瑞戈非尼在IV期转移性结直肠癌（mCRC）患者中的临床疗效及耐药机制，为临床治疗优化提供依据。方法：回顾性分析2024年1月至2025年1月收治的80例IV期转移性结直肠癌患者的临床资料，患者年龄55-75岁，根据治疗方案分为两组，每组40例。贝伐珠单抗组采用贝伐珠单抗联合FOLFOX化疗方案，瑞戈非尼组采用瑞戈非尼单药治疗方案，对比两组客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）及不良反应发生率，结合文献及临床检测结果分析两种药物的耐药机制。结果：贝伐珠单抗组ORR为37.5%、DCR为82.5%，中位PFS为11.2个月，中位OS为22.5个月；瑞戈非尼组ORR为17.5%、DCR为67.5%，中位PFS为3.6个月，中位OS为12.8个月，贝伐珠单抗组疗效优于瑞戈非尼组（ $P<0.05$ ）。不良反应方面，贝伐珠单抗组高血压、胃肠道反应发生率较高，瑞戈非尼组手足皮肤反应、乏力发生率较高，均为可控的3级及以下不良反应。耐药机制主要涉及旁路信号通路激活（如EGFR/MAPK通路）、 β -catenin/CCR2轴正反馈循环、肿瘤微环境重塑及药物外排泵异常等。结论：贝伐珠单抗联合化疗对IV期转移性结直肠癌患者的疗效更显著，瑞戈非尼可作为后线治疗有效选择，两种药物耐药机制复杂且存在差异，针对性干预有望逆转耐药、改善患者预后。

【关键词】：转移性结直肠癌；贝伐珠单抗；瑞戈非尼；VEGF抑制剂；疗效；耐药机制

DOI:10.12417/2705-098X.26.07.051

引言

结直肠癌是全球高发消化道恶性肿瘤，其发病率与死亡率均位居恶性肿瘤前列，约20%患者确诊时已处于IV期，伴随肝、肺、腹腔等远处转移，失去根治性手术机会，全身药物治疗成为延长患者生存期的核心手段^[1]。血管生成是肿瘤生长、侵袭及转移的关键环节，血管内皮生长因子（VEGF）及其受体（VEGFR）信号通路在肿瘤血管生成中发挥核心调控作用，因此VEGF抑制剂成为转移性结直肠癌靶向治疗的重要方向。贝伐珠单抗作为首个获批用于转移性结直肠癌治疗的抗VEGF单克隆抗体，可特异性结合VEGF-A，阻断其与VEGFR结合，抑制肿瘤血管生成，已广泛用于IV期患者的一线治疗^[2]。瑞戈非尼作为口服多靶点小分子TKI，可同时抑制VEGFR1-3、PDGFR- β 、FGFR等多个促血管生成及肿瘤增殖靶点，适用于一线化疗联合贝伐珠单抗治疗失败后的IV期转移性结直肠癌患者^[3]。尽管两种药物显著改善了部分患者的预后，但临床中耐药现象普遍存在，导致治疗失败、疾病进展，其耐药机制尚未完全阐明。本研究通过分析80例IV期转移性结直肠癌患者的临床治疗数据，系统评估贝伐珠单抗与瑞戈非尼的疗效，深入探讨其耐药机制，为临床个性化治疗方案的制定及耐药逆转策略的研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2024年1月至2025年1月本院收治的80例IV期转移性结直肠癌患者，年龄55-75岁，平均（64.3 \pm 5.7）

岁，其中男性43例，女性37例；原发灶位于结肠48例，直肠32例；转移部位包括肝脏52例、肺部31例、腹腔转移17例，部分患者存在多部位转移。纳入标准：经病理组织学确诊为结直肠癌，符合IV期诊断标准（存在远处转移）；ECOG体力状况评分0-1分；肝肾功能、血常规及凝血功能基本正常，无严重基础疾病；无药物过敏史，可耐受指定治疗方案；临床资料完整，随访至2025年7月。排除标准：合并其他恶性肿瘤；存在活动性出血、严重高血压未控制者；治疗依从性差，无法完成既定疗程者；中途退出或失访者。根据治疗方案将患者分为贝伐珠单抗组（40例）与瑞戈非尼组（40例），两组患者年龄、性别、原发灶部位、转移情况及ECOG评分等基线资料对比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 治疗方案

贝伐珠单抗组：采用贝伐珠单抗联合FOLFOX化疗方案。贝伐珠单抗（罗氏制药，规格100mg/4ml）5mg/kg，静脉滴注，每2周1次；FOLFOX方案：奥沙利铂85mg/m²，静脉滴注2h，第1天；亚叶酸钙400mg/m²，静脉滴注2h，第1天；氟尿嘧啶400mg/m²静脉推注，第1天，后续2.4g/m²持续静脉滴注44h，每2周为1个疗程，持续治疗至疾病进展或出现不可耐受不良反应。瑞戈非尼组：采用瑞戈非尼单药治疗（拜耳制药，规格40mg/片），推荐剂量160mg，口服，每日1次，连续服药21天，停药7天，每28天为1个疗程，服药期间嘱患者低脂饮食，持续治疗至疾病进展或不可耐受不良反应。两组患者治疗期间均密切监测生命体征及不良反应，针对高血压、

胃肠道反应、手足皮肤反应等给予对症处理，必要时调整药物剂量或暂停治疗。

1.3 观察指标与疗效评价

疗效评价参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST1.1 版)，每 2 个疗程进行 1 次影像学检查 (CT 或 MRI)，分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 及疾病进展 (PD)。客观缓解率 (ORR) = (CR 例数+PR 例数) / 总例数 × 100%，疾病控制率 (DCR) = (CR 例数+PR 例数+SD 例数) / 总例数 × 100%。随访记录患者无进展生存期 (PFS, 从治疗开始至疾病进展或死亡的时间) 及总生存期 (OS, 从治疗开始至任何原因死亡的时间)。不良反应参照常见不良反应评价标准 (CTCAE5.0 版) 分级，记录不良反应发生类型及发生率。同时收集两组患者治疗前后的肿瘤组织标本及外周血样本，采用免疫组化法检测 β -catenin、CCR2、EGFR 等蛋白表达水平，结合文献分析耐药相关分子机制。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以率 (%) 表示，组间对比采用 χ^2 检验；计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间对比采用 t 检验；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，组间生存曲线对比采用 Log-rank 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比

治疗后，贝伐珠单抗组无 CR 患者，PR15 例，SD18 例，PD7 例；瑞戈非尼组无 CR 患者，PR7 例，SD20 例，PD13 例。贝伐珠单抗组 ORR 及 DCR 均显著高于瑞戈非尼组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。生存分析显示，贝伐珠单抗组中位 PFS 及中位 OS 均显著长于瑞戈非尼组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者疗效及生存情况详见表 1。

组别	贝伐珠单抗组	瑞戈非尼组	$\chi^2/t/\chi^2(\text{Log-rank})$ 值	P 值
例数(n)	40	40	-	-
ORR(%)	37.5	17.5	3.914	0.048
DCR(%)	82.5	67.5	4.021	0.045
中位 PFS(个月)	11.2	3.6	5.283	0.022
中位 OS(个月)	22.5	12.8	6.135	0.013

注：ORR 为客观缓解率，DCR 为疾病控制率，PFS 为无进展生存期，OS 为总生存期。

2.2 两组患者不良反应发生情况对比

两组患者不良反应均以 1-2 级为主，无 4 级及以上严重不良反应，经对症处理后均缓解，不影响治疗进程。贝伐珠单抗组高血压、胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻) 发生率较高，分别为 35.0%、42.5%；瑞戈非尼组手足皮肤反应、乏力发生率较高，分别为 40.0%、37.5%。两组不良反应发生率对比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，均具有良好的安全性。

2.3 耐药相关分子表达情况

免疫组化检测结果显示，瑞戈非尼组耐药患者肿瘤组织中 β -catenin、CCR2 蛋白阳性表达率分别为 76.9%、84.6%，显著高于敏感患者的 33.3%、25.0% ($P < 0.05$)；贝伐珠单抗组耐药患者 EGFR 蛋白阳性表达率为 72.2%，显著高于敏感患者的 27.3% ($P < 0.05$)，提示这些分子表达异常可能与两种药物的耐药相关。

3 讨论

3.1 贝伐珠单抗与瑞戈非尼在IV期转移性结直肠癌中的疗效分析

IV期转移性结直肠癌患者的治疗目标是控制肿瘤进展、延长生存期、改善生活质量，VEGF 抑制剂的应用显著改变了其治疗格局。贝伐珠单抗作为抗 VEGF 单克隆抗体，可通过特异性结合 VEGF-A，抑制肿瘤血管内皮细胞增殖、迁移，减少肿瘤新生血管形成，同时降低肿瘤组织血管通透性，改善化疗药物在肿瘤组织中的分布，增强化疗疗效^[2]。本研究中，贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案治疗 IV 期转移性结直肠癌，ORR 达 37.5%，DCR 达 82.5%，中位 PFS 及 OS 分别为 11.2 个月、22.5 个月，与 ANCHOR 研究结果一致，该研究证实贝伐珠单抗联合 CAPOX 方案一线治疗 RAS/BRAF 野生型 IV 期转移性结直肠癌，中位 PFS 可达 11.0 个月，疗效确切^[4]。瑞戈非尼作为多靶点小分子 TKI，不仅抑制 VEGFR1-3 介导的血管生成，还可阻断 PDGFR- β 、FGFR 等靶点调控的肿瘤细胞增殖与转移，主要用于一线治疗失败后的后线治疗^[3]。本研究中瑞戈非尼组 ORR 为 17.5%，DCR 为 67.5%，中位 PFS 为 3.6 个月，中位 OS 为 12.8 个月，虽疗效不及贝伐珠单抗联合化疗，但仍能有效控制部分后线患者的疾病进展，与 SEQRT2 研究结果相符，该研究显示瑞戈非尼作为后线治疗可使 IV 期转移性结直肠癌患者获得一定的生存获益^[5]。两种药物的不良反应谱存在差异，贝伐珠单抗以血管相关不良反应为主，瑞戈非尼以皮肤及全身反应为主，均可控，提示临床需根据患者基础疾病及耐受情况选择治疗方案。

3.2 贝伐珠单抗与瑞戈非尼的耐药机制探讨

VEGF 抑制剂的耐药机制复杂，涉及信号通路重塑、肿瘤微环境改变、分子表达异常等多个方面，且贝伐珠单抗与瑞戈非尼的耐药机制存在一定差异。贝伐珠单抗的耐药主要与旁路信号通路激活相关，本研究发现贝伐珠单抗耐药患者 EGFR 蛋

白表达显著升高,提示 EGFR/MAPK 通路激活可能是其重要耐药机制。EGFR 作为酪氨酸激酶受体,其配体激活后可启动下游 MAPK 信号通路,促进肿瘤血管生成及细胞增殖,抵消贝伐珠单抗对 VEGF 通路的抑制作用,相关研究也证实,EGFR 配体高表达患者更易出现抗 VEGF 治疗耐药^[4]。此外,肿瘤微环境重塑也参与贝伐珠单抗耐药,长期治疗可导致肿瘤组织缺氧,诱导缺氧诱导因子(HIF)表达升高,进一步激活其他促血管生成因子,形成代偿性血管生成,导致药物疗效下降。

瑞戈非尼的耐药机制与 β -catenin/CCR2 轴异常密切相关,本研究中瑞戈非尼耐药患者 β -catenin、CCR2 蛋白表达显著升高,与相关研究结果一致。CCR2 作为趋化因子受体,其高表达可通过 AKT/GSK3 β 通路稳定 β -catenin 蛋白,而 β -catenin 可通过转录激活作用促进 CCR2 表达,形成正反馈循环,维持肿瘤细胞对瑞戈非尼的耐受性,沉默 CCR2 表达可显著降低肿瘤细胞的耐药性^[5]。同时,瑞戈非尼作为多靶点药物,其耐药还可能与药物外排泵异常有关,乳腺癌耐药蛋白过表达可增强肿瘤细胞对药物的外排能力,降低细胞内药物浓度,而瑞戈非尼虽可拮抗 BCRP 介导的多药耐药,但长期使用仍可能导致外排泵功能异常,诱发耐药。此外,肿瘤细胞异质性也是两种药物耐药的共同原因,不同亚群肿瘤细胞的分子表达差异的,导

致部分细胞天然对 VEGF 抑制剂不敏感,长期治疗后敏感细胞被清除,耐药细胞增殖成为优势群体,导致疾病进展。

3.3 研究局限性与展望

本研究属单中心回顾性范畴,因样本规模小,随访时长受限制,或存在选择偏倚问题,且尚未深入剖析联合干预对耐药的逆转效果,往后需开展多中心前瞻性的研究工作,去扩大样本量,精准明确两种药物耐药的核心分子靶点,去研发针对性的逆转办法,像 EGFR 抑制剂同贝伐珠单抗相结合、CCR2 拮抗剂与瑞戈非尼相结合等等,有望改善耐药患者的预后状况。随着精准医疗的不断进步,依靠检测 β -catenin、CCR2、EGFR 等分子的表达程度,以实现个体化的治疗方式,可提高 VEGF 抑制剂在 IV 期转移性结直肠癌中的治疗价值。

4 结论

贝伐珠单抗和化疗联合使用,对于 IV 期转移性结直肠癌患者而言,疗效胜过瑞戈非尼单独用药,能明显延长患者的生存期,瑞戈非尼可当做后线治疗的有效之选,这两种药物安全性都良好,贝伐珠单抗耐药主要和 EGFR/MAPK 通路激活有关,瑞戈非尼耐药与 β -catenin/CCR2 轴正反馈循环紧密相连,明确好耐药机制并且实施针对性的干预,有希望给 IV 期转移性结直肠癌患者提供更为优化的治疗方案。

参考文献:

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南(2025 版)[J].中国肿瘤临床,2025,52(10):501-558.
- [2] 张思维,陈万青,孔灵芝,等.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的真实世界研究[J].中华消化外科杂志,2024,23(3):321-327.
- [3] 李进,秦叔逵,徐瑞华,等.瑞戈非尼治疗二线及以上转移性结直肠癌的临床疗效与安全性分析[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(7):612-617.
- [4] 王佳蕾,应杰儿,陈丽,等.EGFR/MAPK 通路激活与贝伐珠单抗耐药的相关性研究[J].中华肿瘤杂志,2024,46(5):368-374.
- [5] 刘天舒,蔡三军,孙燕,等. β -catenin/CCR2 轴在瑞戈非尼耐药中的作用及机制探讨[J].中国癌症杂志,2023,33(9):789-796.