

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.23.002

贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌患者术后
辅助治疗中的效果及对cGAS/STING信号通路因子的影响*

刘雨鑫¹,周小伟¹,雷 蕾²,杨林琪¹,王志渝^{1△}

四川省广元市中心医院:1.胸外科;2.检验科,四川广元 628000

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后辅助治疗中的效果及对环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(STING)信号通路因子的影响。方法 选取2019年1月至2021年6月该院收治的ⅠB~ⅢA期NSCLC患者122例作为研究对象。按随机数字表法分为研究组与对照组,每组61例。所有患者均于术后进行常规化疗,对照组在常规化疗基础上给予奥希替尼,研究组在对照组治疗基础上增加贝伐珠单抗治疗。比较2组治疗前后肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、神经烯醇化酶(NSE)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)]、生长因子[表皮生长因子受体(EGFR)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)]、cGAS/STING信号通路因子水平和生存质量(包括肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分)评分及不良反应发生情况。随访3年,统计2组3年生存率。采用Kaplan-Meier生存曲线分析观察组与对照组3年生存情况。结果 治疗4个周期后,2组血清CEA、NSE、CA125、CA199、EGFR、VEGF、CTGF、TGF-β1、cGAS mRNA、STING mRNA水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分均高于治疗前,且研究组均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组胃肠道反应、白细胞减少、口腔黏膜炎、骨髓抑制、周围神经等不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访3年,研究组失访4例,对照组失访3例。研究组3年生存率为87.72%(50/57),高于对照组的72.41%(42/58),差异有统计学意义($\chi^2=4.209, P=0.040$)。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,研究组的生存曲线整体优于对照组(Log-rank $\chi^2=4.250, P=0.039$)。结论 奥希替尼联合贝伐珠单抗在ⅠB~ⅢA期NSCLC患者术后辅助治疗中可控制肿瘤发展,延长生存期,提高生存质量。

关键词:非小细胞肺癌; 胸腔镜根治术; 奥希替尼; 贝伐珠单抗; 生长因子; 生存质量; 肿瘤标志物; cGAS/STING

中图法分类号:R734.2;R284.1;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)23-3174-07

Effect of bevacizumab combined with osimertinib in the adjuvant treatment
of patients with stage I B-III A non-small cell lung cancer and its effect
on cGAS/STING signaling pathway factors*

LIU Yuxin¹, ZHOU Xiaowei¹, LEI Lei², YANG Linqi¹, WAN Zhiyu^{1△}

1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory, Central
Hospital of Guangyuan City, Guangyuan, Sichuan 628000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of bevacizumab combined with osimertinib in the adjuvant treatment of patients with stage I B-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on cyclic guanylate adenylate synthase (cGAS)/stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway factors. **Methods** A total of 122 patients with stage I B-III A NSCLC admitted to the hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into study group and control group, with 61 cases in each group. All patients were given conventional chemotherapy, the control group was given osimertinib on the basis of conventional chemotherapy, and the study group was given bevacizumab on the basis of the control group. The tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), neural enolase (NSE), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199

* 基金项目:2020年四川省医学(青年创新)科研项目(S201249)。

作者简介:刘雨鑫,男,主治医师,主要从事普胸外科方面的研究。△ 通信作者,E-mail:52421280@qq.com。

引用格式:刘雨鑫,周小伟,雷蕾,等.贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌患者术后辅助治疗中的效果及对cGAS/STING信号通路因子的影响[J].检验医学与临床,2025,22(23):3174-3180.

(CA199)], growth factors [epidermal growth factor receptor (EGFR), connective tissue growth factor (CTGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), cGAS/STING signaling pathway factor levels, quality of life (including lung cancer specific module symptoms, functional status, physical status, social/family status and emotional status scores) score and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. The patients were followed up for 3 years, and the 3-year survival rate of the two groups was calculated. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the 3-year survival of the observation group and the control group. **Results** After 4 cycles of treatment, the levels of serum CEA, NSE, CA125, CA199, EGFR, VEGF, CTGF, TGF- β 1, cGAS mRNA and STING mRNA in the two groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The scores of lung cancer specific module symptoms, functional status, physical status, social/family status and emotional status in the two groups were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in gastrointestinal reaction, leukopenia, oral mucositis, bone marrow suppression, peripheral nerve and other adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). After 3 years of follow-up, 4 cases in the study group and 3 cases in the control group were lost to follow-up. The 3-year survival rate of the study group was 87.72% (50/57), which was higher than 72.41% (42/58) of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.209, P = 0.040$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the overall survival of the study group was better than that of the control group (Log-rank $\chi^2 = 4.250, P = 0.039$). **Conclusion** Osimertinib combined with bevacizumab in the postoperative adjuvant treatment of stage I B-III A NSCLC can control the tumor development, prolong the survival time and improve the quality of life.

Key words: non-small cell lung cancer; thoracoscopic radical resection; osimertinib; bevacizumab; growth factor; quality of life; tumor marker; cGAS/STING

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床常见恶性肿瘤,其病死率占恶性肿瘤首位^[1]。随着临床检测技术提升,早期 NSCLC 检出率增加,早期患者可获得最佳手术治疗时机^[2]。胸腔镜根治术是临床治疗早期 NSCLC 的标准术式,可完全切除病灶^[3]。然而,术后复发转移风险仍较高,ⅠA 期 5 年生存率约 77%、ⅢA 期 5 年生存率约 23%^[4]。因此,术后患者生存获益仍是临床待解决难题。既往研究表明,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(STING)信号通路因子在促进肿瘤细胞侵袭、转移过程中发挥重要作用,其可能成为激活固有免疫治疗的新策略^[5]。

临床常用含铂类的双药化疗方案进行术后辅助治疗,但对部分患者生存质量改善有限,尤其表皮生长因子受体(EGFR)基因突变患者^[6]。奥希替尼是第三代靶向 EGFR 抑制剂,可抑制 EGFR 磷酸化,进而发挥抑制肿瘤细胞增殖、侵袭的作用,但长期大剂量使用该药物会增加耐药反应及不良反应^[7]。贝伐珠单抗属于血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂,可有效抑制肿瘤血管生成,已在多种肿瘤治疗中获得显著疗效^[8]。因此,本研究在ⅠB~ⅢA 期 NSCLC 患者术后辅助治疗中使用贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗,并通过检测 cGAS/STING 信号通路因子及肿瘤生长因子等指标的水平变化,探讨该联合治疗方案的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月四

川省广元市中心医院收治的ⅠB~ⅢA 期 NSCLC 患者 122 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合 NSCLC 诊断标准^[9];(2)均为腺癌;(3)TNM 分期为ⅠB~ⅢA 期;(4)均进行胸腔镜根治术且病灶完全切除;(5)携带 EGFR 突变;(6)年龄 20~75 岁。排除标准:(1)合并血液、免疫系统疾病;(2)合并严重肝肾功能障碍;(3)合并认知、精神异常;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)合并糖尿病及其并发症。

采用分层随机抽样法进行分组,将 122 例患者根据肿瘤分期分为ⅠB、ⅡA、ⅡB、ⅢA 4 个子集,每个子集独立使用随机数字表法分为 2 组,汇总总样本数,最终分为研究组与对照组,每组 61 例。研究组与对照组性别、年龄、体质指数、有吸烟史占比、有家族史占比、TNM 分期、分化程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准[伦审字(KY2018-09-06)号]。

1.2 方法 所有患者均进行胸腔镜根治术,术后给予常规辅助化疗:第 1 天予以 75 mg/m² 顺铂(Hospira Australia Pty Ltd,注册证号 H20140372,规格 50 mL:50 mg);第 1 天、第 8 天予以 1 200 mg/m² 吉西他滨(Vianex S. A.-Plant C,注册证号 H20160225,规格:1 g),21 d 为 1 个治疗周期,连续治疗 4 个周期。

1.2.1 对照组 对照组在常规治疗基础上给予奥希

替尼(AstraZeneca AB,国药准字 HJ20170167,规格：期,连续治疗 4 个周期。
80 mg)治疗,每次 80 mg,口服,1 次/d,21 d 为 1 个周

表 1 研究组与对照组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	有吸烟史	有家族史
		男	女				
对照组	61	36(59.02)	25(40.98)	56.39±4.50	21.65±0.80	34(55.74)	12(19.67)
研究组	61	32(52.46)	29(47.54)	57.20±4.81	21.81±0.92	35(57.38)	9(14.75)
$\chi^2/t/Z$		0.532		—0.960	—1.025	0.033	0.518
P		0.466		0.339	0.307	0.855	0.472

组别	n	TNM 分期				分化程度		
		I B	II A	II B	III A	中	低	高
对照组	61	19(31.15)	21(34.43)	16(26.23)	5(8.20)	21(34.43)	24(39.34)	16(26.23)
研究组	61	15(24.59)	20(32.79)	18(29.51)	8(13.11)	19(31.15)	28(45.90)	14(22.95)
$\chi^2/t/Z$		1.049				0.026		
P		0.294				0.980		

1.2.2 研究组 研究组在对照组治疗基础上增加贝伐珠单抗(Roche Diagnostics GmbH,注册证号 S20170036,规格 400 mg : 16 mL)治疗,在术后辅助化疗第 1 周期开始第 1 天即予以 15 mg/kg 贝伐珠单抗静脉滴注,首次治疗时持续静脉滴注 90 min,若患者耐受性良好则第 2 次开始缩短至 60 min,21 d 为 1 个周期。连续治疗 4 个周期。

1.2.3 血液标本采集 分别采集 2 组治疗前、治疗 4 个周期后晨起空腹静脉血 5 mL,均分为 2 份,一份使用离心机(转速 4 000r/min,半径 10 cm)离心 10 min,取血清置入—80 ℃冰箱中待测。另一份分离外周血单个核细胞,用 Trizol 法提取总 mRNA,采用反转录聚合酶链反应(PCR)合成互补 DNA(cDNA)。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤标志物 取上述待测血清,采用酶联免疫吸附试验检测癌胚抗原(CEA)、神经烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)水平。

1.3.2 生长因子 取上述待测血清,采用酶联免疫吸附试验检测 EGFR、VEGF、结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)水平。

1.3.3 cGAS/STING 信号通路因子 采用实时荧光定量 PCR 进行检测,引物、模板稀释,预混反应体系:2× QuantiFast SYBRGreen、PCR MasterMix(使用量 10 μL,终浓度 1×)、Primer A(20 μmol/L,使用量 1 μL,终浓度 1 μmol/L)、PrimerB(20 μmol/L,使用量 1 μL,终浓度 1 μmol/L)、RNase-freewater(7.5 μL)、cDNA 模板(0.5 μL),反应体系总体积(20 μL)。点样,每个样本基因设 3 个复孔,第一阶段预变性:循环数 1,反应条件 95 ℃ 5 min;第二阶段 PCR:循环数 40,反应条件 95 ℃ 10 s、60 ℃ 30 s;第三阶段溶解曲线:循环数 1,反应条件 60 ℃ 1 min、95 ℃ 15 s、60 ℃

15 s。以 β-actin 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 cGAS mRNA、STING mRNA 相对表达水平。PCR 引物合成由上海生工生物工程有限公司完成。cGAS 正向引物 5'-GGTTTCCAAGAAGAAACATGGC-3',反向引物 5'-GGGTTCTGGGTACATACGTGA -3'; STING 正向引物 5'-ACCCCCTTGCAGACTTTGT-3',反向引物 5'-ATCTGCAGGTTTCTGG TAGG-3'; β-Actin 正向引物 5'-AGAGCTACGAGCTGCCTGAC-3',反向引物 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'。

1.3.4 生存质量 治疗前及治疗 4 个周期后均采用肺癌生存质量量表(FACT-L)评估患者生活质量,该量表包括肺癌特异模块症状(0~36 分)、功能状况(0~28 分)、躯体状况(0~28 分)、社会/家庭情况(0~28 分)及情感状况(0~24 分)5 个版块,评分越高表明生活质量越好。

1.3.5 不良反应 统计 2 组胃肠道反应、白细胞减少、口腔黏膜炎、骨髓抑制、周围神经等不良反应发生情况。

1.3.6 生存率 术后通过微信或电话随访 3 年,统计观察组与对照组 3 年内生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用配对 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析观察组与对照组 3 年生存情况。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗前、治疗 4 个周期后肿瘤标志物水平比较 治疗前,2 组血清 CEA、NSE、CA125、CA199 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 4 个周

期后,2 组血清 CEA、NSE、CA125、CA199 水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学

意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前、治疗 4 个周期后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	CEA		NSE		CA125		CA199	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	40.02±4.71	18.56±3.63 ^a	28.74±5.86	13.41±3.11 ^a	48.87±6.54	17.74±3.75 ^a	64.22±8.79	30.28±6.28 ^a
对照组	61	39.25±5.10	24.39±4.14 ^a	29.06±5.39	16.38±3.73 ^a	49.23±5.82	25.52±5.08 ^a	62.51±10.13	38.70±7.14 ^a
<i>t</i>		0.866	—8.270	—0.314	—4.776	—0.321	—9.623	0.996	—6.916
<i>P</i>		0.388	<0.001	0.754	<0.001	0.749	<0.001	0.321	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 2 组治疗前、治疗 4 个周期后生长因子水平比较 治疗前,2 组血清 EGFR、VEGF、CTGF、TGF-β1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 个

周期后,2 组血清 EGFR、VEGF、CTGF、TGF-β1 水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前、治疗 4 个周期后生长因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EGFR(μg/L)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	25.92±4.12	12.74±3.12 ^a	521.34±61.49	240.87±42.58 ^a
对照组	61	25.47±3.69	15.88±3.48 ^a	518.70±55.83	305.63±47.24 ^a
<i>t</i>		0.635	—5.247	0.248	—7.953
<i>P</i>		0.526	<0.001	0.804	<0.001

组别	<i>n</i>	CTGF(ng/L)		TGF-β1(ng/L)	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	1 614.29±240.76	1 287.95±185.32 ^a	335.81±30.44	182.37±22.68 ^a
对照组	61	1 608.53±227.64	1 413.28±206.15 ^a	331.96±32.13	228.60±26.97 ^a
<i>t</i>		0.136	—3.531	0.679	—10.246
<i>P</i>		0.892	<0.001	0.498	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 2 组治疗前、治疗 4 个周期后 cGAS/STING 信号通路因子水平比较 治疗前,2 组 cGAS mRNA、STING mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 个周期后,2 组 cGAS mRNA、STING mRNA 水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 2 组治疗前、治疗 4 个周期后生存质量比较 治疗前,2 组肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 个周期后,2 组肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分均高于治疗前,且研究组均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 2 组不良反应发生情况比较 2 组胃肠道反应、白细胞减少、口腔黏膜炎、骨髓抑制、周围神经毒性等不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 4 2 组治疗前、治疗 4 个周期后 cGAS/STING 信号通路因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	cGAS mRNA		STING mRNA	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	2.26±0.52	1.46±0.23 ^a	2.14±0.40	1.52±0.19 ^a
对照组	61	2.30±0.47	1.68±0.31 ^a	2.11±0.43	1.70±0.25 ^a
<i>t</i>		—0.446	—4.451	0.399	—4.477
<i>P</i>		0.657	<0.001	0.691	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 2 组生存情况比较 随访 3 年,研究组失访 4 例,对照组失访 3 例。研究组 3 年生存率为 87.72%(50/57),高于对照组的 72.41%(42/58),差异有统计学意义($\chi^2=4.209$, $P=0.040$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,研究组的生存曲线整体优于对照组(Log-rank $\chi^2=4.250$, $P=0.039$)。见图 1。

表 5 2 组治疗前、治疗 4 个周期后生存质量比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	躯体状况		功能状况		情感状况	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	19.25±2.15	22.18±2.28 ^a	14.91±2.33	21.70±2.12 ^a	11.64±2.39	16.25±2.06 ^a
对照组	61	19.11±1.94	20.57±1.73 ^a	14.97±2.41	19.08±2.24 ^a	11.71±2.23	14.27±1.87 ^a
t		0.378	4.394	—0.140	6.635	—0.167	5.558
P		0.706	<0.001	0.889	<0.001	0.867	<0.001

组别	n	社会/家庭情况		肺癌特异模块症状	
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗前	治疗 4 个周期
研究组	61	19.08±3.04	24.01±2.50 ^a	26.42±3.26	31.44±2.68 ^a
对照组	61	19.11±2.82	21.85±2.19 ^a	26.10±2.87	29.12±2.43 ^a
t		—0.057	5.076	0.575	5.009
P		0.955	<0.001	0.566	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 6 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	白细胞减少	口腔黏膜炎	骨髓抑制	周围神经毒性
研究组	61	28(45.90)	18(29.51)	13(21.31)	24(39.34)	10(16.39)
对照组	61	25(40.98)	16(26.23)	14(22.95)	27(44.26)	12(19.67)
χ^2		0.300	0.163	0.048	0.303	0.222
P		0.584	0.686	0.827	0.582	0.638

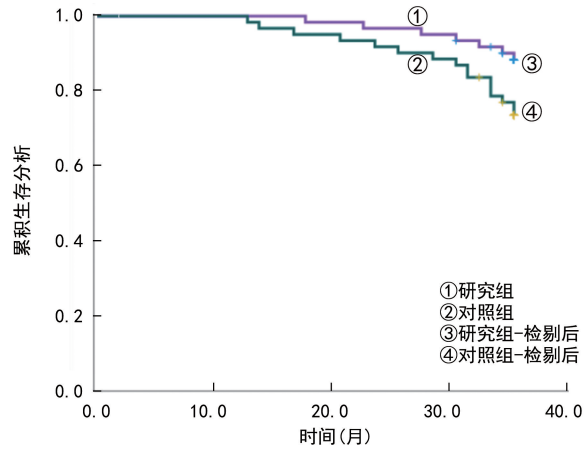


图 1 2 组随访 3 年生存曲线

3 讨 论

临床针对早期 NSCLC 多采用手术治疗,尽管胸腔镜根治术已趋于成熟,但部分患者术后仍存在局部复发及远处转移的情况,5 年内生存率不高^[10-11]。因此,针对该类患者临床应采取一定措施以降低复发率、延长患者总生存期。但临床有关术后辅助治疗方案的选择尚存在争议。且针对 EGFR 突变阳性的患者术后使用传统含有铂类的双药化疗方案无生存获益的患者,应采取何种措施成为临床待解决的难题。

奥希替尼作为新一代的 EGFR-络氨酸激酶抑制剂,可通过阻断 EGFR-络氨酸激酶活性传导,从而抑制肿瘤细胞增殖,已广泛应用于 NSCLC 临床治疗

中^[12]。既往研究发现,在 R0 切除的 I 期 NSCLC 患者经奥希替尼治疗后可延长患者生存率,提高患者生存质量^[13]。MOK 等^[14]研究报道,接受常规化疗方案后效果仍有限的 NSCLC 患者使用奥希替尼可获得良好收益。THIERRY 等^[15]研究奥希替尼联合化疗方案相较于其单药治疗可延长无进展生存期和总生存期。但临床经验发现,该药物存在痤疮样皮疹、鼻腔出血及耐药等不良反应,且单药大剂量不良反应发生风险高,小剂量使用药效无法发挥治疗价值^[16-17]。因此,临床需迫切寻找新的治疗方案。贝伐珠单抗是近年来临床热门的免疫治疗药物,其作为抗血管生成药物,能特异性结合 VEGF 异构体中 VEGF-A,阻断其与相关络氨酸激酶受体相互作用,抑制肿瘤微环境异常,发挥抗肿瘤作用^[18]。但目前临床中有关奥希替尼联合贝伐珠单抗在 NSCLC 术后辅助治疗中是否有增益效应,仍需临床研究论证。

本研究结果显示,术后经奥希替尼联合贝伐珠单抗辅助治疗 4 个周期后 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平低于未联合使用贝伐珠单抗治疗患者。王莹莹^[19]研究也表明,贝伐珠单抗联合化疗方案治疗 NSCLC 效果显著。其原因可能在于:奥希替尼通过抑制 EGFR 的酪氨酸激酶活性,从而阻断 EGFR 信号通路传导,抑制肿瘤细胞增殖、分化、生长,诱导肿瘤细胞凋亡;同时肿瘤可通过新生血管进行增殖,且局部病灶生长过程中异常血管生成可引起微环境免疫抑制,贝伐珠单抗抑制异常血管生成可促使肿瘤微环境恢复正常,有利于抗肿瘤药物发挥药效,因此奥希替尼联合贝伐珠单抗联合治疗可能发挥了免疫增效作用。朱加作等^[20]研究表明,VEGF、TGF- β 1 等生长因子在肿瘤生长、浸润、转移过程中有重要作用。本研究结果显示,术后使用奥希替尼联合贝伐珠单抗术后辅助治疗 4 个月周期后 EGFR、VEGF、CTGF、TGF- β 1 等生长因子水平均低于未联合使用贝伐珠单

抗治疗患者,可能因为贝伐珠单抗可直接抑制血管生成,从而抑制 EGFR、VEGF、CTGF、TGF- β 1 等因子表达。另外,王书芬等^[21]研究也表明,贝伐珠单抗与人体 VEGF 结合可发挥靶向阻断作用,阻止肿瘤新生血管生成,与奥希替尼联合治疗可抑制肿瘤细胞生长信号通路,从而提高治疗效果并降低患者耐药性。

近年来,有相关学者提出了激活固有免疫治疗策略,cGAS/STING 信号通路可能有望成为增强抗肿瘤效果的有效靶点^[22]。本研究为进一步研究奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗的效果,检测 cGAS mRNA、STING mRNA 相对表达水平发现,该联合方案患者 cGAS mRNA、STING mRNA 水平低于未联合贝伐珠单抗治疗患者。既往研究表明,cGAS/STING 信号通路可介导干扰素、促炎性细胞因子等分泌,触发先天性免疫应答^[23-24]。另有研究表明,cGAS/STING 通路持续活化,可促使肿瘤坏死因子 β 生成,增加染色体突变率,诱导核因子 κ B 信号通路过度激活,促进肿瘤细胞侵袭、转移^[25]。韩有溪等^[26]研究表明,cGAS-STING 信号通路的激活与放疗导致的 DNA 损伤效应有关,EGFR-TKI 可通过激活 cGAS-STING 信号通路改善肺癌小鼠肿瘤微环境的免疫功能,增加放疗远隔效应。奥希替尼作为新一代的 EGFR-络氨酸激酶抑制剂,其可能通过抑制 EGFR 信号,修复 DNA 损伤应答,解除对 cGAS-STING 信号通路的抑制作用。另外,薛鸣等^[27]研究发现,奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗可通过上调活性氧水平、调控 p38/ERK 信号通路蛋白等诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用,表明了奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗联合治疗具有调节炎症信号通路及氧化应激反应作用。既往也有研究表明,使用贝伐珠单抗可使血管正常化,改善药物输送,增强化疗或其他靶向药物作用,同时延缓耐药性发生^[28]。考虑奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗不仅可通过减少奥希替尼的耐药性作用,发挥调节 cGAS-STING 信号通路作用,还可通过抗血管生成、微环境调控等多维度机制防止肿瘤免疫逃逸,从而调控 cGAS/STING 信号通路相关因子表达。但本研究未进行组织学分析,有关奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗调控 cGAS-STING 信号通路的作用还有待后续研究进一步探究。

本研究中 2 组胃肠道反应、白细胞减少、口腔黏膜炎、骨髓抑制、周围神经毒性发生率无明显差异。但需注意的是奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗后可能增加黏膜炎、骨髓抑制、出血等风险,需密切检测血压、血常规等,临床用药需权衡潜在生存获益等不良反应风险。另外,本研究通过观察患者 3 年内生存情况发现,奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗患者的 3 年生存率高于未联合贝伐珠单抗治疗患者,提示奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗可提高患者术后 3 年内生存率,表明使用该联合方案治疗患者生存质量更好。

综上所述,奥希替尼联合贝伐珠单抗在 I B~III A 期 NSCLC 患者术后辅助治疗中效果显著,可降低肿瘤标志物及生长因子水平,控制肿瘤发展,延长生存期,提高生存质量。然而联合治疗对于高风险复发患者需权衡潜在生存获益与毒性风险。但本研究受社会不可抗力的因素及本研究人力限制,选取样本量较少,且观察时间较短,可能导致部分结果偏差,未来还需开展更多临床试验,进一步论证奥希替尼联合贝伐珠单抗在 I B~III A 期 NSCLC 患者术后辅助治疗中的作用,从而延长患者生存期限,提高生存质量。

参考文献

- [1] CHANG J Y,MEHRAN R J,FENG L,et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS):long-term results of a single-arm,prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*,2021,22(10):1448-1457.
- [2] 何花,胡文滕,马敏杰,等. 诱导化疗或放化疗后手术切除和同步放化疗治疗 III A-N2 期非小细胞肺癌疗效的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*,2023,30(1):133-139.
- [3] MA D,XU Y,QIN Y,et al. Neoadjuvant immunotherapy followed by surgery with curative intent in 35 patients with advanced NSCLC:the retrospective experiences of a multidisciplinary team [J]. *Ann Transl Med*,2022,10(10):609.
- [4] JO H J,OH T,LEE Y R,et al. FLASH radiotherapy:a FLASHing idea to preserve neurocognitive function[J]. *Brain Tumor Res Treat*,2023,11(4):223-231.
- [5] OZAWA Y,KOH Y,SHIBAKI R,et al. Uncovering the role of tumor cGAS expression in predicting response to PD-1/L1 inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*,2024,74(1):7.
- [6] CHEN H,ZHANG J R,OSOEGAWA A,et al. Radical resection in a patient with stage III A non-small cell lung cancer with the EGFR exon 19 deletion mutation after neoadjuvant targeted therapy with osimertinib;a case report[J]. *Transl Lung Cancer Res*,2024,13(6):1396-1406.
- [7] 周飞,艾霏儿,汪成洋,等. 完全切除的 I B 期非小细胞肺癌术后辅助治疗研究进展[J]. *临床肺科杂志*,2024,29(1):127-130.
- [8] SHIRAIISHI Y,KISHIMOTO J,SUGAWARA S,et al. Atezolizumab and platinum plus pemetrexed with or without bevacizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer;a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*,2024,10(3):315-324.
- [9] ETTINGER D S,WOOD D E,AISNER D L,et al. NCCN guidelines insights:non-small cell lung cancer,version 2. 2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(3):254-266.
- [10] 王燕,黄志雄. 2020—2023 年宜昌市中心人民医院新型抗肿瘤药物使用情况分析[J]. *现代药物与临床*,2024,39(5):1319-1326.

[11] NIE K,TAO G Y,ZHU L,et al. Clinicopathological features and survival of rare primary pulmonary lymphoepithelial carcinoma;a cohort from a single center[J]. J Surg Oncol,2023,128(4):675-681.

[12] 桑卜林,黄慧园,王旭绕,等. 奥希替尼联合治疗晚期非小细胞肺癌的网状 Meta 分析[J]. 中国医药导报,2023,20(32):117-122.

[13] VAN W D,BADRISING S K,BURGERS S. Osimertinib with chemotherapy in EGFR-Mutated NSCLC to the editor[J]. N Engl J Med,2024,390(5):478.

[14] MOK T,JÄNNE P A,NISHIO M,et al. HERTHENA-Lung02:phase III study of patritumab deruxtecan in advanced EGFR-mutated NSCLC after a third-generation EGFR TKI[J]. Future Oncol,2024,20(15):969-980.

[15] THIERRY L,JEAN-BAPTISTE A,KADER C,et al. First-line concomitant EGFR-TKI + chemotherapy versus EGFR-TKI alone for advanced EGFR-mutated NSCLC:a Meta-analysis of randomized phase III trials [J]. Expert Rev Anticancer Ther,2024,24(8):775-780.

[16] 黄龙,刘安文,梅世琪. 奥希替尼联合化疗在伴有 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌一线治疗中的应用[J]. 循证医学,2024,24(1):26-31.

[17] REMON J,SAW S P L,CORTIULA F,et al. Perioperative treatment strategies in EGFR-mutant early-stage NSCLC:current evidence and future challenges [J]. J Thorac Oncol,2024,19(2):199-215.

[18] QIN B D,JIAO X D,YUAN L Y,et al. Immunotherapy-based regimens for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer who progressed on EGFR-TKI therapy[J]. J Immunother Cancer,2024,12(4):e008818.

[19] 王莹莹. 抗血管生成联合免疫治疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2021,18(20):3052-3055.

[20] 朱加作,李春燕,赵吉光,等. 贝伐珠单抗联合免疫治疗对非鳞非小细胞肺癌血清学指标及预后的影响[J]. 临床误诊误治,2023,36(5):48-52.

[21] 王书芬,程伟岩,党强. 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗伴 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 的疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2024,39(4):598-601.

[22] 杨立群,梁朝远,韩卢,等. 新型锰佐剂联合肿瘤抗原抗肿瘤效果评价[J]. 中国生物制品学杂志,2023,36(3):288-294.

[23] GAO Y P,ZHANG N N,ZENG Z H,et al. LncRNA PCAT1 activates SOX2 and suppresses radioimmune responses via regulating cGAS/Sting signalling in non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Med,2022,12(4):e792.

[24] HAO F. Entanglement of methylation changes and cGAS-STING signaling in non-small-cell lung cancer [J]. Comb Chem High Throughput Screen,2023,26(1):224-235.

[25] HAN D,ZHANG J J,BAO Y W,et al. Anlotinib enhances the antitumor immunity of radiotherapy by activating cGAS/Sting in non-small cell lung cancer[J]. Cell Death Discov,2022,8(1):468.

[26] 韩有溪,马荣辉,艾秀清,等. EGFR-TKI 通过 cGAS-STING 信号通路对肺癌小鼠放疗远隔效应的影响[J]. 山东医药,2024,64(31):45-50.

[27] 薛鸣,李春青,楚蕾蕾,等. 贝伐珠单抗联合奥希替尼协同抑制非小细胞肺癌细胞增殖及机制[J]. 河南医学研究,2024,33(9):1561-1566.

[28] 张丹丹,杨翠翠,刘彩虹,等. 奥希替尼联合贝伐珠单抗一线治疗 EGFR T790M 突变晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性[J]. 实用癌症杂志,2024,39(3):443-446.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-16)

(上接第 3173 页)

[23] LIN Y,MA Y,CHEN Y,et al. Diagnostic and prognostic performance of serum GPC3 and PIVKA- II in AFP-negative hepatocellular carcinoma and establishment of nomogram prediction models [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1):721.

[24] JENG L B,CHAN W L,TENG C F. Independent prognostic significance of tissue and circulating microRNA biomarkers in hepatocellular carcinoma [J]. Discov Oncol, 2025,16(1):281.

[25] ALEMAYEHU E,FASIL A,EBRAHIM H,et al. Circulating microRNAs as promising diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma:a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Mol Biosci,2024,11:1353547.

[26] 王美英,甄延明,韩艳秋. 甲胎蛋白、Ⅳ型胶原蛋白、甘胆酸、GPC3 在乙型肝炎肝硬化与肝癌鉴别诊断的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(1):15-18.

[27] 付小玲,郭哲,许静,等. miR-424 靶向 NRP2 对宫颈癌细胞增殖、迁移及顺铂敏感性的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(10):1741-1747.

[28] AN S X,ZHANG D,ZHANG Y,et al. GPC3-targeted immunoPET imaging of hepatocellular carcinomas [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2022,49(8):2682-2692.

[29] GHONBALANI Z N,SHAHMOHAMADNEJAD S,PA-SALAR P,et al. Hypermethylated miR-424 in colorectal cancer subsequently upregulates VEGF[J]. J Gastrointest Cancer,2022,53(2):380-386.

[30] SU Y,LIANG Y,ZHONG D,et al. Construction and validation of a novel liver function-tumor burden-inflammation-nutrition (LTIN) score for HCC patients underwent hepatectomy[J]. BMC Cancer,2025,25(1):504.

(收稿日期:2025-03-16 修回日期:2025-08-16)