

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.024

信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及免疫功能的影响

陈良新, 孙 鹏, 胡中舟

信阳市中心医院肿瘤内科, 河南信阳 464000

摘要:目的 探讨信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤标志物及免疫功能的影响。方法 选取 2019 年 11 月至 2020 年 11 月于该院接受治疗的 180 例晚期 NSCLC 患者,依据随机抽签法将患者分为观察组(90 例)与对照组(90 例)。观察组在常规 GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗的基础上静脉注射信迪利单抗,对照组行常规 GP 化疗。对比两组治疗前后血清肿瘤标志物[细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CY-FRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)]、T 细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值)变化及临床疗效。结果 2 组治疗后 CCYFRA211、CEA、CA125 水平均低于治疗前且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前,对照组则低于治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组完全缓解率和总有效率高于对照组,病变进展率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 信迪利单抗联合 GP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 疗效显著,可明显降低血清肿瘤标志物水平,提高患者免疫功能和总有效率,值得临床推广。

关键词: 信迪利单抗; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物**中图分类号:** R734.2; R446.9**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2022)08-1106-03

肺癌是呼吸系统最常见的恶性肿瘤之一,病理类型多为非小细胞肺癌(NSCLC),占肺癌总发病率的 80%以上^[1]。晚期 NSCLC 主要以化疗为主,但是患者对化疗药物的反应和副作用各不相同,因此化疗的疗效和安全性存在显著差异^[2]。随着基因技术的不断进步,越来越多的晚期 NSCLC 患者开始应用靶向药物治疗^[3]。某些基因检测,如 XPG 基因检测,可作为 NSCLC 个体化治疗策略的预测指标^[4]。目前,细胞程序性死亡受体-1(PD-1)/细胞程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)单克隆抗体广泛用于肺癌的治疗。信迪利单抗作为 PD-1 单克隆抗体可以与 T 细胞表面的 PD-1 特异性结合,进而阻断 T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞 PD-L1 的结合,使 T 细胞和自身免疫反应发挥正常功能,从而消除肿瘤细胞^[5]。本研究通过对比晚期 NSCLC 治疗前后的肿瘤标志物和免疫功能的变

化,旨在评价信迪利单抗联合化疗对晚期 NSCLC 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会批准后,选取 2019 年 11 月至 2020 年 11 月本院收治的 180 例具有完整随访记录的晚期 NSCLC 患者,按照随机抽签法将患者分为观察组和对照组,每组 90 例。纳入标准:(1)符合晚期 NSCLC 的诊断标准^[6];(2)患者无明显认知障碍,且签署知情同意书。排除标准:(1)伴糖尿病、心脑血管疾病等严重基础疾病者;(2)伴精神障碍,无法配合完成研究者;(3)伴其他恶性肿瘤等影响肿瘤标志物水平者;(4)伴慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病等影响免疫因素水平者。2 组性别构成、年龄、体质量和美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	ECOG 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			
观察组	90	47(52.2)	43(47.8)	66.94 ± 3.70	67.53 ± 5.55	0.68 ± 0.14
对照组	90	50(55.6)	40(44.4)	63.87 ± 4.96	65.81 ± 6.19	0.73 ± 0.14
χ^2/t		0.322		0.979	1.967	0.954
P		0.570		0.332	0.056	0.621

注:ECOG 评分是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标。

1.2 方法 对照组接受常规 GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗,化疗前进行常规生化和血常规检查,血白细胞明显减少的患者另外行增加白细胞的药物治疗,化疗前 1 d 行水化治疗以降低不良反应。第 1、8 天静脉注射吉西他滨(1 g/m^2),第 1、2、3 天静脉注射顺铂(25 mg/m^2)。化疗期间,所有患者均接受心电监护、补液、不良反应处理等对症治疗。以 21 d 为 1 个疗程,持续治疗 3 个疗程^[7]。观察组在接受常规 GP 化疗的基础上加用信迪利单抗 200 mg 静脉注射,每个疗程 1 次^[8],持续治疗 3 个疗程。

治疗期间最常见的药物不良反应包括恶心、呕吐和胃溃疡。采用水化治疗、奥美拉唑等抑酸剂及以胃蛋白酶为代表的胃黏膜保护剂,防止胃溃疡和止吐。对于急性呕吐的患者,采用地塞米松或托烷司琼治疗。

1.3 观察指标 观察并记录 2 组治疗前后患者血清肿瘤标志物[细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)]、T 细胞亚群指标(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ T 细胞比例及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值)变化及治疗后 6 个月时的临床疗效(近期疗效)。临床疗效判断标准^[9]:完全缓解(CR),病变完全消失,肿瘤标志物检测结果恢

复正常,并维持 4 周以上;部分缓解(PR),病变体积减小 30.0%以上,维持 4 周以上;病情稳定(SD),病变体积减小 $<30.0\%$ 或增大 $<30.0\%$;病变进展(PD),病变体积增加 30.0%以上或出现新病变;总有效率($\text{RR}=(\text{CR 例数}+\text{PR 例数})/\text{患者例数}\times 100.0\%$)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用频数、率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗前后血清肿瘤标志物变化 2 组治疗后 CCYFRA211、CEA、CA125 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后 T 细胞亚群变化 观察组治疗后 CD3^+ 、 CD4^+ T 细胞比例及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值高于治疗前,对照组则低于治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 2 组临床疗效比较 观察组 CR 率和 RR 高于对照组,PD 率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CYFRA21-1(ng/mL)		CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	25.14 $\pm$ 3.00	6.99 $\pm$ 0.32 ^a	12.93 $\pm$ 2.91	4.95 $\pm$ 1.42 ^a	149.12 $\pm$ 8.67	28.34 $\pm$ 3.08 ^a
对照组	90	24.62 $\pm$ 2.69	10.95 $\pm$ 2.64 ^a	13.14 $\pm$ 3.51	7.19 $\pm$ 1.39 ^a	148.61 $\pm$ 8.83	53.44 $\pm$ 4.03 ^a
t		1.224	14.110	0.437	10.687	0.391	46.975
P		0.222	<0.001	0.663	<0.001	0.696	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后 T 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3^+ T 细胞(%)		CD4^+ T 细胞(%)		CD8^+ T 细胞(%)		$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	61.04 $\pm$ 5.43	77.54 $\pm$ 5.41 ^a	33.73 $\pm$ 2.89	38.25 $\pm$ 3.40 ^a	24.50 $\pm$ 2.42	24.03 $\pm$ 2.38	1.76 $\pm$ 0.43	1.93 $\pm$ 0.28 ^a
对照组	90	62.45 $\pm$ 4.73	60.08 $\pm$ 3.20 ^a	33.35 $\pm$ 2.55	30.98 $\pm$ 3.59 ^a	24.18 $\pm$ 1.77	25.15 $\pm$ 1.89	1.70 $\pm$ 0.34	1.41 $\pm$ 0.30 ^a
t		1.864	26.343	0.935	13.954	1.032	2.456	0.952	11.946
P		0.064	<0.001	0.351	<0.001	0.303	0.145	0.343	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 2 组临床疗效比较

组别	n	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	RR(%)
观察组	90	20(22.2)	38(42.2)	7(7.7)	25(27.8)	64.4
对照组	90	7(7.7)	30(33.3)	15(16.7)	38(42.2)	41.1
χ^2		7.364	1.513	3.314	4.127	9.830
P		0.007	0.219	0.069	0.042	0.002

3 讨 论

目前,化疗、靶向治疗和免疫治疗是晚期 NSCLC 的主要治疗方案,对于部分晚期 NSCLC 患者,化疗可改善预后和生存率,但也可能出现明显的不良反应^[10]。有研究结果表明,联合治疗优于单独化疗,其安全性高,不良反应少^[11]。近年来,越来越多的肺癌诊疗指南推荐使用靶向药物和免疫药物联合治疗晚期 NSCLC 患者^[12],与靶向药物直接攻击肿瘤细胞靶点不同,免疫治疗的主要目的是调节患者自身免疫状态,从而清除肿瘤细胞。PD-1 主要在免疫细胞表面表达,而 PD-L1 主要在肿瘤细胞表面表达,PD-1 和 PDL-1 结合激活了免疫细胞的信号通路,使肿瘤细胞逃避了免疫系统的攻击^[13]。

以生物标志物为导向的靶向治疗和免疫治疗提高了转移性 NSCLC 患者的总生存率^[14]。PD-1 单克隆抗体作为免疫治疗药物,已获国家食品药品监督管理局批准用于 NSCLC 患者的临床治疗,它特异性地阻断 PD-1 抑制途径,恢复 T 细胞的免疫功能,进而抑制肿瘤细胞^[15]。刘双庆等^[16]的研究证实了免疫检查点阻断治疗在 NSCLC 中取得了明显的临床效果。在本研究中,观察组治疗后 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 CR 率和 RR 高于对照组,PD 率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究结果证明 PD-1 单克隆抗体有助于改善和调节细胞免疫功能,发挥杀死肿瘤细胞、抑制肿瘤进展的作用,在此基础上可以获得满意的临床疗效。有研究表明,CEA 联合 CY-FRA211 有助于肺腺癌的辅助诊断,CA125 与转移有关,肿瘤标志物的降低也表明治疗有效,患者预后良好^[17]。在本研究中,观察组治疗后血清肿瘤标志物 CCYFRA211、CEA、CA125 水平比对照组下降更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示信迪利单抗联合化疗比单纯化疗效果更好。但本研究存在一些局限性,如研究样本量小,随访时间短。下一步将扩大样本量、延长随访时间,进一步研究信迪利单抗联合化疗对晚期 NSCLC 肿瘤标志物及免疫功能的影响。

综上所述,信迪利单抗联合 GP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 疗效显著,该方案可显著降低血清肿瘤标志物水平,提高患者免疫功能和治疗总有效率,值得临床推广。

参考文献

[1] 薛鹏,徐芃芃,毛昀,等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂相关性肺炎研究进展[J]. 中国肿瘤,2019,28(5):367-

372.

- [2] 张龙富,姚家美,蒋冬先,等. BIM 联合 Scribble 预测晚期非小细胞肺癌化疗效果[J]. 中国癌症杂志,2020,30(11):865-871.
- [3] 王付满,吕希利,张百江,等. 液体活检在非小细胞肺癌靶向治疗中应用[J]. 中华肿瘤防治杂志,2020,27(7):572-576.
- [4] 吕红英,李启才,卫红军,等. GSTP1、XPG 基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗疗效及生存期的关系[J]. 中国癌症杂志,2012,22(8):609-617.
- [5] 闫相涛,王慧娟,李鹏,等. 免疫治疗后进展的晚期非小细胞肺癌二线继续免疫治疗联合化疗的回顾性分析[J]. 肿瘤学杂志,2021,27(3):186-190.
- [6] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, JULIAN R M. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8):1623-1640.
- [7] 姚丽鸽,王留晏,周寒丽,等. 沙利度胺联合 GP 方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者生存时间和生存质量的影响[J]. 癌症进展,2019,17(12):1400-1403.
- [8] 朱丹,李月阳,宋燕青,等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(1):120-123.
- [9] 王书航,王洁. 2018 年 V3 版 NCCN 非小细胞肺癌指南更新要点解读[J]. 华西医学,2018,33(4):388-392.
- [10] 吴锡林,王均惠,陈建新. 奥氮平预防非小细胞肺癌化疗顺铂方案所致恶心呕吐[J]. 肿瘤学杂志,2019,25(3):264-267.
- [11] 路琳,崔秀洁. 化疗联合吉非替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 医学综述,2020,26(15):3087-3091.
- [12] 张家豪,张亚杰,李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(6):614-618.
- [13] 姜爱民,程宇. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(20):3555-3560.
- [14] 徐嵩,赵世康,任凡,等. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(6):299-303.
- [15] 吕厚宽,庄文辉,黄一桂,等. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察[J]. 癌症进展,2020,18(3):279-281.
- [16] 刘双庆,孟庆威. 驱动基因突变的非小细胞肺癌中免疫检查点抑制剂治疗研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2021,44(2):177-181.
- [17] 王莉,赵莹,张辉,等. 多种血清肿瘤标志物联合检测诊断非小细胞肺癌的价值分析[J]. 河北医药,2019,41(17):2594-2597.

(收稿日期:2021-08-09 修回日期:2022-02-16)