

贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗表皮生长因子受体 突变型肺腺癌脑转移的疗效分析

张红焕

(晋中市第一人民医院肿瘤内科, 山西 晋中 030600)

摘要: **目的** 探讨贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型肺腺癌脑转移的临床疗效与安全性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月晋中市第一人民医院收治的 40 例 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和研究组, 各 20 例。对照组患者应用奥希替尼进行治疗, 研究组患者应用贝伐珠单抗联合奥希替尼进行治疗, 21 d 为 1 个疗程, 两组患者均治疗 3 个疗程后评价近期疗效; 定期随访 2 年, 对比两组患者颅内病灶治疗疗效、无进展生存时间 (PFS), 治疗前与治疗 3 个疗程后血清学指标水平, 治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 个疗程后, 研究组患者的客观缓解率 (ORR) 显著高于对照组 ($P<0.05$), 但两组患者疾病控制率 (DCR) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 研究组患者的 PFS 显著长于对照组 ($P<0.05$); 与治疗前比, 治疗 3 个疗程后两组患者血清细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、血管内皮生长因子 (VEGF)、促血管生成素 2 (Ang-2) 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者皮疹、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、头晕头痛等不良反应的发生率经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移能够抑制肿瘤的生长, 提高临床治疗效果和患者的生存期, 且不增加不良反应的发生, 安全性较好。

关键词: 奥希替尼; 贝伐珠单抗; 表皮生长因子受体突变型; 肺腺癌; 脑转移; 无进展生存期

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.14.0055.04

肺癌是肺部腺体或支气管黏膜发生的恶性肿瘤, 肺腺癌属于其中的一种病理类型, 且表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变在肺腺癌患者中比较常见, EGFR 是一种跨膜受体, 当胞外与相应配体结合后可激活下游通路, 减少癌细胞自噬, 增加促进癌细胞生长的因子分泌, 突变后的 EGFR 即使没有发生胞外配体与受体结合, 也可以自我激活, 使得信号正常向下游传导, 促进癌细胞的增殖、转移。肺腺癌患者易发生脑转移, 肺腺癌若出现脑转移, 通常预后十分差, 即使采用常规放疗、化疗、手术等积极的治疗方法, 也难以明显延长肺癌脑转移患者的生存时间。因此探索肺癌脑转移新的治疗方法十分重要。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 是靶向治疗药物, 常用于治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者, 已取得一定的治疗效果。奥希替尼是第三代 EGFR-TKI, 血脑屏障渗透率高, 可有效延长 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者的生存期, 但长期使用仍会导致耐药性的发生^[1]。贝伐珠单抗是一种人源化的抗血管内皮生长因子 (VEGF) 单克隆抗体, 能够通过抑制新生血管的形成而抑制肿瘤生长, 在 EGFR 突变型非小细胞肺癌的治疗中具有较好的疗效^[2]。基于此, 本研究旨在探讨贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月晋中市第一人民医院收治的 40 例 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和研究组, 各 20 例。对照组患者中男性 15 例, 女性 5 例; 年龄 46~70 岁, 平均 (64.18 ± 3.59) 岁; 美国东部肿瘤协作组 (ECOG)^[3] 评分: 0 分 4 例, 1 分 11 例, 2 分 5 例; 有吸烟史 10 例, 无吸烟史 10 例; 脑转移部位: 脑实质 17 例, 脑膜 3 例; 脑转移病灶数目: <5 个 10 例, $5\sim10$ 个 6 例, >10 个 4 例; 有脑转移症状 7 例, 无脑转移症状 13 例; 发生脑外转移 11 例, 无脑外转移 9 例。研究组患者中男性 12 例, 女性 8 例; 年龄 48~72 岁, 平均 (64.53 ± 3.27) 岁; ECOG 评分: 0 分 3 例, 1 分 12 例, 2 分 5 例; 有吸烟史 12 例, 无吸烟史 8 例; 脑转移部位: 脑实质 18 例, 脑膜 2 例; 脑转移病灶数目: <5 个 7 例, $5\sim10$ 个 7 例, >10 个 6 例; 有脑转移症状 9 例, 无脑转移症状 11 例; 发生脑外转移 14 例, 无脑外转移 6 例。两组患者一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 符合《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[4] 中关于肺腺癌的诊断标准者; 经过细胞学、病理学检查确诊为肺腺癌, 经 MRI 和 (或) CT 检查明确存在脑转移瘤且至少有 1 个可测量病灶, 经基因检查确诊为 EGFR 基因突

变者等。排除标准：合并其他恶性肿瘤者；肝、肾功能严重不全者；对本研究药物过敏者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准，且患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者接受甲磺酸奥希替尼片（AstraZeneca AB，注册证号 HJ20170167，规格：80 mg/片）进行治疗，口服，80 mg/次，1 次/d，每天连续服用。研究组患者接受奥希替尼与贝伐珠单抗注射液（Roche Diagnostics GmbH，注册证号 S20170035，规格：100 mg/瓶）联合治疗，奥希替尼用法与用量同对照组；化疗的第 1 天静脉滴注贝伐珠单抗，剂量为 7.5 mg/kg 体质量，1 次/21 d。21 d 为 1 个疗程，若患者出现病情进展或不可耐受的不良反应时应立即停药。两组患者均治疗 3 个疗程后评价近期疗效，随访 2 年，并观察无进展生存时间（PFS）。

1.3 观察指标 ①对比两组患者客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）。治疗前后对患者进行颅脑 CT 检查，根据实体瘤治疗效果的评价标准^[5]进行颅内病灶治疗疗效评价：经过治疗，所有病灶全部消失，至少维持 4 周为完全缓解（CR）；经过治疗，肿瘤病灶最大径之和减少≥30%，至少维持 4 周为部分缓解（PR）；治疗后，肿瘤病灶最大径之和减少<30%或增加<20%，则为疾病稳定（SD）；治疗后，患者病灶最大径之和增加≥20%或出现新病灶则为疾病进展（PD），ORR 率=（CR+PR）例数/总例数×100%，DCR 率=（CR+PR+SD）例数/总例数×100%。②对比两组患者 PFS。PFS 指开始治疗时至颅内疾病进展或患者死亡的时间。③血清学指标。采集两组患者治疗前、治疗 3 个疗程后空腹静脉血 4 mL，经过 3 000 r/min 的转速离心 10 min 后，采用电化学发光法检测血清细胞角蛋白 19 片段（CYFRA21-1）、神经元特异

性烯醇化酶（NSE）水平，采用酶联免疫吸附实验法检测血清促血管生成素 2（Ang-2）、VEGF 水平。④不良反应。比较两组患者治疗期间皮疹、腹泻、头晕头痛、恶心呕吐、骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用 χ^2 检验；计量资料数据均经 S-W 法检验证实服从正态分布，以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 ORR 和 DCR 比较 治疗 3 个疗程后，研究组患者的 ORR 显著高于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；但两组患者 DCR 比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 1。

2.2 两组患者 PFS 比较 对照组患者的 PFS 在 6~15 个月，平均 PFS 为（10.08±1.24）个月；研究组患者的 PFS 在 7~17 个月，平均 PFS 为（12.75±1.62）个月，两组比较，研究组患者的 PFS 显著长于对照组，差异有统计学意义（*t*=5.853，*P*<0.05）。

2.3 两组患者血清学指标比较 与治疗前比，治疗 3 个疗程后两组患者血清 CYFRA21-1、NSE、VEGF、Ang-2 水平均显著降低，且研究组显著低于对照组，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 2。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者皮疹、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、头晕头痛等不良反应的发生率经比较，差异均无统计学意义（均 *P*>0.05），见表 3。

3 讨论

肺腺癌是非小细胞肺癌最主要的病理亚型，其侵袭性高，早期易出现血行转移，脑部转移是肺腺癌患者常见

表 1 两组患者 ORR 和 DCR 比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	20	4(20.00)	2(10.00)	4(20.00)	10(50.00)	6(30.00)	10(50.00)
研究组	20	7(35.00)	6(30.00)	1(5.00)	6(30.00)	13(65.00)	14(70.00)
χ^2 值						4.912	1.667
<i>P</i> 值						<0.05	>0.05

注：CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

表 2 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1(μg/L)		NSE(μg/L)		VEGF(pg/mL)		Ang-2(pg/mL)	
		治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后
对照组	20	10.33±2.41	6.45±1.13*	52.28±7.69	26.61±4.01*	501.79±55.37	391.27±35.45*	620.58±76.28	360.34±40.97*
研究组	20	10.86±2.58	4.49±1.08*	52.97±8.43	21.46±3.66*	502.95±56.82	362.49±33.64*	622.39±77.81	294.57±37.24*
<i>t</i> 值		0.671	5.608	0.270	4.242	0.065	2.634	0.074	5.313
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。CYFRA21-1：细胞角蛋白 19 片段；NSE：神经元特异性烯醇化酶；VEGF：血管内皮生长因子；Ang-2：促血管生成素 2。

表3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	皮疹	腹泻	恶心呕吐	骨髓抑制	头晕头痛
对照组	20	11(55.00)	5(25.00)	10(50.00)	10(50.00)	6(30.00)
研究组	20	10(50.00)	4(20.00)	12(60.00)	11(55.00)	5(25.00)
χ^2 值		0.100	0.000	0.404	0.100	0.125
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

的转移部位之一, 对患者的生存时间和生存质量影响较大。对于脑转移灶而言, 受血脑屏障的影响, 传统的全身化疗药物因大分子、亲水性物质很难进入颅内, 对脑转移病灶难以获得理想的疗效, 针对性的颅脑放疗虽然可以在一定程度上控制病情进程, 但难以转化为生存获益。而 EGFR-TKI 作为小分子靶向药物能通过血脑屏障、进入颅内杀灭脑转移瘤, 但接受 EGFR-TKI 第一代药物与第二代药物治疗的肺腺癌患者在治疗后产生的耐药性较高^[6]。奥希替尼是第三代的 EGFR-TKI 药物, 通过不饱和的丙烯酰胺基结合 EGFR 的 C797 残基共价, 从而对 EGFR 与信号底物细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、蛋白激酶 B (AKT) 的磷酸化产生抑制作用, 同时其对血脑屏障具有较高的渗透率, 在临床 EGFR 突变型肺腺癌脑转移一线治疗效果与二线治疗效果均比较满意, 给肺癌晚期患者带来了新希望。但是奥希替尼口服吸收缓慢, 且长期使用仍会导致耐药性的发生, 一旦发生耐药, 治疗难度大大增加, 目前对于耐药患者尚未有针对性的治疗药物^[7-8]。

贝伐珠单抗是人源化抗 VEGF 的一种单克隆抗体, 可抑制并减弱 VEGF 和表面受体发生结合, 从而抑制瘤灶区域的血管内皮细胞自身的有丝分裂, 并有效干扰瘤灶区域血管的形成, 最终破坏部分机体内的现存血管, 致使癌组织发生缺血和缺氧, 从而达到抗肿瘤效果, 提高患者的生存率^[9]。本研究结果显示, 治疗 3 个疗程后, 研究组患者 ORR 显著高于对照组, PFS 显著长于对照组, 而两组患者皮疹、腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、头晕头痛等不良反应发生情况比较, 差异均无统计学意义, 表明贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者可延长患者生存期, 且不增加不良反应的发生。

VEGF 是血管生成的一种重要因子, 可激活 VEGF 受体 (VEGFR) 和下游信号级联分子促进肿瘤新生血管生成, 其过度表达与肿瘤的复发、转移等密切相关。CYFRA21-1 是角蛋白 19 片段的标志物, 肿瘤细胞中活化的蛋白酶所产生的角蛋白丝可使 CYFRA21-1 水平升高, 对于肺癌的诊断具有较高的敏感度和特异性; Ang-2 是新发现的一种与肿瘤血管生成相关的细胞因子, 其与内皮细胞特异的络氨酸激酶受体特异性结合, 可促进血管的生长; NSE 存在于神经元和神经内分泌细胞中, 其可以反映神经系统损伤的程度和范围, 当肿瘤脑转移引起脑组织损伤时, 其水

平升高^[10-11]。本研究中, 治疗 3 个疗程后研究组患者血清 CYFRA21-1、NSE、VEGF、Ang-2 水平均显著低于对照组, 表明贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移能够抑制肿瘤的生长和转移。分析其原因为, 贝伐珠单抗在联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移患者时可改变微环境, 降低 VEGF 的水平并抑制 VEGFR-2 的表达, 抑制肿瘤组织的代谢, 加速肿瘤细胞凋亡, 从而改善肿瘤血管结构, 延缓肿瘤的生长速度, 减少肿瘤血管形成, 有效发挥抗肿瘤的作用, 降低肿瘤相关因子水平^[12-13]。

综上, 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变型肺腺癌脑转移能够抑制肿瘤的生长和转移, 提高临床治疗效果和患者的生存期, 且不增加不良反应的发生, 安全性较好。但本次研究所选取的样本数量比较少, 所得数据结果存在一定的偏差性, 可能影响结论的准确性, 未来还需扩大样本量进行研究, 为临床治疗提供更加可靠的参考依据。

参考文献

- [1] 饶晓明, 李海燕, 李凯. 抗非小细胞肺癌药物奥希替尼研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(3): 611-614.
- [2] 赵秋红, 闫春良, 任冠军. 贝伐珠单抗联合靶向药物治疗表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2020, 18(14): 1474-1476, 1500.
- [3] 于亚波, 丛占杰. 老年非小细胞肺癌 ECOG 评分、CYFRA21-1、NSE 与外科手术预后关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(7): 806-809.
- [4] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 张静, 赵天, 丁亚楠, 等. 奥希替尼治疗 EGFR 基因敏感突变晚期肺腺癌的疗效及脑转移的影响因素分析 [J]. 现代医学, 2021, 49(3): 273-279.
- [7] 黄智昊, 叶美凤, 岑文昌. 奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗 14 例 EGFR 突变型肺腺癌脑转移的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(6): 297-300.
- [8] 阮泽坤, 张卫平. 抗非小细胞肺癌药物奥希替尼耐药机制的研究进展 [J]. 浙江实用医学, 2021, 26(4): 356-360.
- [9] 张飞, 卜丽佳, 笪洁, 等. 奥希替尼单药或联合贝伐珠单抗一线治疗 EGFR 基因突变伴脑转移肺腺癌患者的疗效和安全性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1425-1430.
- [10] 杨含, 罗素霞. 六种肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值及其临床应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(4): 577-581.
- [11] 靳璐, 何志光, 李震. 耐药 NSCLC 患者采用培美曲塞联合

右美托咪定对老年髋关节置换术患者血流动力学的影响

张宏生

(扬州紫禁中西医结合医院麻醉科, 江苏 扬州 225012)

摘要: **目的** 探讨右美托咪定对老年髋关节置换术患者心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、血氧饱和度 (SpO₂)、皮质醇 (Cor)、肾上腺素 (E)、去甲肾上腺素 (NE) 水平的影响, 为提高临床麻醉效果提供依据。**方法** 按照随机数字表法将 2019 年 6 月至 2021 年 6 月扬州紫禁中西医结合医院收治的行髋关节置换术的 40 例老年患者分为对照组 (20 例, 在腰-硬麻醉的基础上联合咪达唑仑+丙泊酚麻醉) 和观察组 (20 例, 在对照组的基础上采用右美托咪定麻醉), 两组患者均观察至术后 6 h。比较两组患者手术时间、术中输血量及术中出血量, 麻醉前 (T₀)、维持麻醉 5 min 后 (T₁)、术后 6 h (T₂) 的血流动力学指标 (HR、MAP、SpO₂) 与应激反应指标 (Cor、E、NE) 水平, 以及术中药物不良反应发生情况。**结果** 观察组患者手术时间短于对照组, 术中输血量、术中出血量均低于对照组, 但差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 与 T₀ 时比, T₁~T₂ 时两组患者 HR 水平呈降低趋势, MAP、SpO₂ 水平均先降低后升高, 但组间经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。与 T₀ 时比, T₁~T₂ 时两组患者 Cor、E、NE 水平均呈升高趋势, 而观察组显著低于对照组; 术中观察组患者不良反应总发生率为 5.00%, 显著低于对照组的 40.00% (均 $P<0.05$)。**结论** 腰-硬麻醉联合咪达唑仑+丙泊酚麻醉中加用右美托咪定可缩短老年髋关节置换术手术时间, 稳定机体血流动力学水平, 减轻应激反应, 且安全性高。

关键词: 髋关节置换术; 右美托咪定; 心率; 平均动脉压; 血氧饱和度; 应激反应

中图分类号: R614.2+4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.14.0058.04

随着年龄的增长老年患者身体机能逐渐下降, 骨质疏松程度逐渐加重, 日常生活中跌倒、车祸等因素均可导致髋关节骨折。髋关节置换术是临床上治疗髋关节骨折的常用术式, 其能够有效地减轻患者的疼痛, 纠正患者髋关节畸形或骨折错位, 恢复和改善患者髋关节运动功能, 改善患者生活质量; 但部分老年患者伴有高血压、糖尿病、心律不齐等合并疾病, 且机体脏器功能减退, 对术中麻醉的耐受能力下降; 另外手术疼痛、牵拉等均为应激源, 可诱发机体应激反应, 增加手术的风险, 不利于术后肢体功能的恢复^[1]。咪达唑仑联合丙泊酚麻醉是目前常用于髋关节置换术的麻醉方式, 虽可保证患者在进行手术操作时处于镇静状态, 但可引起部分患者术中出现低血压、心动过缓等不良反应^[2]。故如何降低由麻醉药物产生的不良反应具有重要的临床意义。右美托咪定是一种高选择性肾上腺素受体激动剂, 可发挥镇静、镇痛的作用, 且无呼吸抑制, 还具有抑制交感神经兴奋、保护中枢神经系统等作用^[3-4]。本研究旨在探讨联合应用右美托咪定麻醉对老年

髋关节置换术患者手术时间、术中输血量及术中出血量的影响, 同时分析患者不同时间点血流动力学与应激指标水平的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将扬州紫禁中西医结合医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的行髋关节置换术的 40 例老年患者分为对照组 (20 例) 和观察组 (20 例)。对照组中男、女患者分别为 12、8 例; 年龄 66~80 岁, 平均 (73.12±6.13) 岁; 体质指数 (BMI) 20~23 kg/m², 平均 (22.09±0.76) kg/m²; 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级^[5]: I 级 15 例, II 级 5 例; 合并高血压、糖尿病、心律不齐、慢性阻塞性肺疾病的患者分别为 15、10、7、9 例。观察组中男、女患者分别为 13、7 例; 年龄 67~81 岁, 平均 (73.01±5.79) 岁; BMI 19~24 kg/m², 平均 (22.34±0.46) kg/m²; ASA 分级: I 级 13 例, II 级 7 例; 合并高血压、糖尿病、心律不齐、慢性阻塞性肺疾病的患者分别为 14、12、8、8 例。两组患者一般资料比较, 差异无

作者简介: 张宏生, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 临床麻醉。

EGFR-TKI 治疗的效果及对血清 Ang2、VEGF、MMP9 水平的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 930-933.

[12] 刘平莉, 陈碧, 罗涛, 等. 贝伐珠单抗辅助常规化疗治疗非小细胞肺癌临床效果与安全性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020,

19(21): 2292-2295.

[13] 王瑶, 杜乐辉, 刘芳, 等. 贝伐珠单抗对肺腺癌脑转移伴难治性脑水肿患者生活质量及血清 VEGF 水平的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(4): 424-428.