

卡瑞利珠单抗联合姑息护理对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和预后的影响

罗小梅, 王浩*

(绵阳市中心医院肿瘤二科, 四川 绵阳 621000)

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合姑息护理干预晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床效果, 及对患者血清学和免疫功能指标的影响, 为临床治疗提供依据。**方法** 按照随机数字表法将 2019 年 9 月至 2021 年 9 月绵阳市中心医院收治的 92 例晚期 NSCLC 患者分为两组, 各 46 例。对照组接受常规化疗 (培美曲塞二钠、顺铂注射液), 观察组同时联合注射用卡瑞利珠单抗治疗, 21 d 为 1 个疗程, 两组患者均治疗 3 个疗程, 并于治疗期间接受姑息护理干预。比较两组临床疗效, 治疗前后免疫功能指标、血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1) 水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 与对照组比, 观察组患者治疗总有效率升高; 与治疗前比, 两组患者治疗后 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高, 观察组高于对照组; CD8⁺ 百分比、血清 CYFRA21-1、VEGF、MMP-9 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者各项不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合姑息护理干预晚期 NSCLC 患者可有效提高临床疗效, 提升机体抗肿瘤免疫力, 抑制癌细胞生长转移, 且安全性良好。

关键词: 非小细胞肺癌; 卡瑞利珠单抗; 姑息护理; 免疫功能

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0124.04

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 早期无明显症状, 发病较为隐匿, 很多患者确诊后已处于晚期。常规化疗可杀伤机体恶性增殖的癌细胞, 延长生存期, 但不良反应较多^[1]。而卡瑞利珠单抗作为常见的一种程序性死亡受体 1 (PD-1) 单抗, 可抑制 PD-1 通路, 激活 T 淋巴细胞, 进而起到抗肿瘤的效果^[2]。姑息护理是针对无法治愈的晚期癌症患者的姑息关怀, 以缓解症状、改善生活质量为主要目标, 该护理方式可以有效地减轻患者机体的疼痛症状, 改善患者的生理、心理等状况, 避免因过度治疗所导致的痛苦, 提高患者生存质量^[3]。基于此, 本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合姑息护理对晚期 NSCLC 患者的干预效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将绵阳市中心医院 2019 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 92 例晚期 NSCLC 患者分为两组, 各 46 例。对照组 (46 例) 中男、女患者分别为 25、21 例; 年龄 57~69 岁, 平均 (63.26±2.43) 岁; 肿瘤类型: 腺鳞癌、腺癌、鳞癌分别为 25、20、1 例。观察组 (46 例) 中男、女患者分别为 22、24 例; 年龄 55~70 岁, 平均 (63.24±2.39) 岁; 肿瘤类型: 腺鳞癌、腺癌、鳞癌分别为 23、20、3 例。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照

《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版)》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: 与上述诊断标准相符者; TNM 分期为 IV 期者; 预计可完成此项研究者; 存在可测量病灶者等。排除标准: 凝血、免疫系统及肝肾功能障碍者; 对此次研究所用药物及其成分过敏者; 依从性不佳, 无法按照要求完成治疗和护理干预者等。绵阳市中心医院医学伦理委员会批准本研究, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗与护理方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者接受院内规范的肺癌化疗方案, 静脉滴注注射用培美曲塞二钠 (上海凯茂生物医药有限公司, 国药准字 H20123010, 规格: 100 mg) 500 mg/m²; 顺铂注射液 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20040813, 规格: 6 mL : 30 mg), 总剂量 75 mg/m², 分为 3 次使用, 上述两种药物均于每个疗程的第 1 天进行用药治疗。观察组同时采用注射用卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027, 规格: 200 mg/瓶) 联合治疗, 每疗程第 1 天静脉注射 200 mg, 1 个疗程为 21 d, 两组患者均治疗 3 个疗程。

1.2.2 护理方法 治疗期间给予两组患者姑息护理进行干预。具体为①健康护理: 对患者的临床生理与病理状况进行客观的评价, 基于此将相应的治疗、用药等相关知识普

作者简介: 罗小梅, 大学本科, 护师, 研究方向: 肿瘤疾病的护理。

通信作者: 王浩, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤疾病的治疗。E-mail: 3748203@qq.com

及给患者及其家属,进而对患者的病情进行更为有效的控制。②药物护理:肿瘤细胞一般呈浸润性生长,易形成肿块,对周围组织神经造成压迫,从而引发疼痛,同时化疗过程中会引起黏膜炎、静脉炎等而产生疼痛,护理人员可采用三阶梯用药(轻度疼痛患者采用非甾体抗炎药,中度疼痛患者采用非甾体抗炎药结合弱阿片类药物,重度疼痛患者采用强阿片类药物)的方法对患者临床疼痛症状进行缓解。③心理护理:多与患者进行沟通,开展正确的生命观、死亡观教育,使患者能够积极、平静地接受死亡,并指导患者家属与患者保持良好的社会支持体系,以满足患者的自尊需要,减轻患者的精神痛苦程度,进而提升患者的生存质量。

1.3 观察指标 ①于治疗后参照《实体瘤疗效评估标准:RECIST》^[5]进行疗效评估,完全缓解:病灶消失,维持28 d以上;部分缓解:病灶最大径之和相比于治疗前减少 $\geq 30\%$,维持28 d以上;疾病稳定:20% \leq 病灶最大径之和相比于治疗前减少 $<30\%$;疾病进展:相比于治疗前,病灶最大径之和减少 $<20\%$ 或增加。总有效率=部分缓解率+完全缓解率。②采集患者治疗前后外周静脉血约3 mL,抗凝处理,外周血T淋巴细胞亚群中CD8⁺、CD4⁺百分比采用流式细胞仪进行检测,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。③治疗前后,患者清晨空腹状态下,采集肘静脉血3 mL,经3 500 r/min离心15 min,分离取血清,采用全自动免疫分析仪(湖南帝迈生物技术有限公司,型号:DH-100T)检测血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平(酶联免疫吸附法),血清细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)水平。④比较两组患者胃肠道反应、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹、白细胞减少、贫血等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料符

合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与对照组比较,观察组患者治疗总有效率升高,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 两组患者免疫功能指标比较 治疗后两组患者外周血CD4⁺百分比与CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前均显著升高,观察组高于对照组;CD8⁺百分比均显著降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表2。

2.3 两组患者血清VEGF、CYFRA21-1、MMP-9水平比较 治疗后两组患者血清VEGF、CYFRA21-1、MMP-9水平较治疗前均显著降低,观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表3。

2.4 两组患者不良反应总发生率比较 两组患者治疗期间各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(均P>0.05),见表4。

3 讨论

NSCLC的发病与吸烟有显著关系,临床上常表现为咳嗽、胸部胀痛等症状。NSCLC的首选治疗方式是手术,部分早期患者可通过手术治疗得到改善,但一般在确诊时,大多数患者已经处于晚期,针对晚期肿瘤患者的治疗,临床通常采取化疗方案,常规化疗可通过化学药物将肿瘤细胞杀死,抑制肿瘤病灶增大,阻止病情的进一步发展,但化疗存在严重的不良反应,治疗效果不理想,且患者预后较差^[6]。

卡瑞利珠单抗属于一种重组的人源化单克隆抗体,其可与表达于T细胞亚群与自然杀伤细胞表面的PD-1结合,阻断PD-1与对应配体的信号传导通路,解除T细胞的免疫抑制,促进T淋巴细胞激活,重建机体受损的免疫系统,从而提高机体的抗肿瘤能力^[7]。姑息护理通过对患者的准

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
对照组	46	0(0.00)	15(32.61)	19(41.30)	12(26.09)	15(32.61)
观察组	46	0(0.00)	25(54.35)	13(28.26)	8(17.39)	25(54.35)
χ^2 值						4.423
P值						<0.05

表2 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	28.26 \pm 1.48	24.05 \pm 2.03*	29.02 \pm 1.17	31.19 \pm 5.58*	1.03 \pm 0.12	1.30 \pm 0.26*
观察组	46	28.23 \pm 1.50	18.16 \pm 1.97*	29.01 \pm 1.20	42.15 \pm 5.63*	1.02 \pm 0.13	1.52 \pm 0.21*
t值		0.097	14.122	0.040	9.378	0.383	4.465
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,*P<0.05。

表 3 两组患者血清 VEGF、CYFRA21-1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF(ng/L)		CYFRA21-1(μg/L)		MMP-9(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	775.89±51.22	510.66±32.68*	6.53±1.09	3.27±1.11*	2 375.65±202.17	1 501.73±100.23*
观察组	46	783.44±53.69	224.63±40.15*	6.55±1.08	2.48±0.76*	2 417.58±215.43	978.23±76.52*
t 值		0.690	37.473	0.088	3.983	0.963	28.156
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。VEGF：血管内皮生长因子；CYFRA21-1：细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1；MMP-9：基质金属蛋白酶 -9。

表 4 两组患者不良反应总发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	丙氨酸氨基转移酶升高	白细胞减少	贫血	胃肠道反应	皮疹
对照组	46	3(6.52)	9(19.57)	8(17.39)	7(15.22)	8(17.39)
观察组	46	6(13.04)	8(17.39)	12(26.09)	9(19.57)	15(32.61)
χ ² 值		0.493	0.072	1.022	0.303	2.841
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

确评估，向无法治愈的患者提供干预措施，使患者生理和心理等方面的痛苦得以减轻，帮助患者积极面对生活和治疗，使其获得更好的治疗效果^[8]。本研究中，经过卡瑞利珠单抗联合治疗后，观察组患者 T 淋巴细胞免疫功能各项指标较对照组发生了明显的改善，同时近期治疗总有效率更高，提示卡瑞利珠单抗联合姑息护理对晚期 NSCLC 患者进行干预，可提高患者的免疫功能，近期疗效显著。另外，卡瑞利珠单抗用药安全性较好，引发的不良反应轻微，针对性用药治疗后可以得到良好的缓解，因此不会增加患者的不良反应^[9]。本研究中，两组患者胃肠道反应、丙氨酸氨基转移酶升高、皮疹、白细胞减少、贫血等不良反应发生率比较，差异均无统计学意义，表明卡瑞利珠单抗联合姑息护理干预晚期 NSCLC 患者不会显著增加患者的不良反应，安全性良好。

血清 MMP-9 属于基质金属蛋白酶，其可促进血管的生成，进而对肿瘤细胞的生长、繁殖起到促进作用^[10]；VEGF 水平升高可促进机体肺部肿瘤组织血管的生成，利于肿瘤细胞发生进一步的转移，促进患者的病情进展；CYFRA21-1 属于一种重要的肿瘤标志物，其水平升高表明患者的肺部癌组织浸润程度加重^[11-12]。卡瑞利珠单抗的靶向性较好，仅作用于肿瘤细胞，对机体正常细胞影响小；另外，卡瑞利珠单抗属于人源化抗程序性死亡受体 -1 (PD-1) 单克隆抗体，能够对 VEGF、PD-1 同时进行双靶点阻断，从而将抗肿瘤免疫应答激活，提高机体对肿瘤细胞的杀伤能力^[13]。患者心理处于应激状态时，垂体、下丘脑会影响糖皮质激素的释放，促进 T 淋巴细胞溶解，进而影响机体的免疫系统功能，使机体的抗肿瘤功能减弱，而姑息护理的目的在于减少患者的痛苦和压力，控制患者的

消极情绪，使患者能够获得更好的治疗效果^[14-15]。本研究中，观察组患者治疗后血清 VEGF、MMP-9、CYFRA21-1 水平均显著低于对照组，提示卡瑞利珠单抗联合姑息护理干预晚期 NSCLC 患者，可有效阻止肿瘤的生长和转移，控制病情的进展。

综上，卡瑞利珠单抗联合姑息护理干预晚期 NSCLC 患者可有效提高临床疗效，抑制肿瘤生长转移，提高患者免疫力与生存质量，且安全性良好，建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 周元东, 顾洪兵. 培美曲塞在晚期非鳞非小细胞肺癌三线及以上治疗中的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(3): 374-376.
- [2] 陈洁, 刘德胜, 贾钰铭, 等. 卡瑞利珠单抗联合立体定向体部放疗治疗晚期寡转移非小细胞肺癌的有效性和安全性研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(6): 554-559.
- [3] 奚腾华. 姑息护理对晚期非小细胞肺癌患者生存质量的影响 [J]. 护士进修杂志, 2019, 34(8): 727-729.
- [4] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.
- [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] 彭东旭, 方晓娟, 杜均详, 等. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7): 1306-1309.
- [7] 刘艳, 段爱雄, 高艳, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(10): 1169-1172.
- [8] 蒋桂成, 林贵山, 崔同建. 姑息性放疗联合三阶梯止痛原则治疗

单髁关节置换术联合目标管理模式 对膝关节骨性关节炎患者的随机对照研究

刘曙¹, 崔维顶^{1*}, 刘梅², 裴秋萍³

(1. 南京医科大学第一附属医院骨科; 2. 南京医科大学第一附属医院大外科, 江苏 南京 210029;
3. 江苏省人民医院浦口分院骨科, 江苏 南京 211899)

摘要: **目的** 探讨单髁关节置换术联合目标管理模式对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能与炎症因子水平的影响。**方法** 选取南京医科大学第一附属医院2018年1月至2020年12月收治的60例膝关节骨性关节炎患者, 将其根据随机数字表法分为对照组(30例)和试验组(30例)。对照组患者行全膝关节置换术, 试验组患者行单髁关节置换术, 两组患者均进行目标管理模式干预, 并于术后随访12个月。比较两组患者手术相关指标, 术前、术后24h血清炎症因子水平, 术前、术后2周膝关节功能, 术前、术后12个月疼痛、生活质量改善情况。**结果** 试验组患者手术时间、住院时间、手术切口长度、术后膝关节屈曲达90°所需时间、术后下地时间均短于对照组, 术中出血量少于对照组; 与术前比, 术后24h两组患者血清C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及外周血白细胞计数(WBC)水平均升高, 但试验组低于对照组; 与术前比, 术后2周两组患者西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分降低, 试验组低于对照组; 美国纽约特种外科医院(HSS)膝关节评分、膝关节活动度均升高, 试验组高于对照组; 与术前比, 术后12个月两组患者视觉模拟疼痛量表(VAS)评分降低, 试验组低于对照组; 两组患者12条简明健康状况调查表(SF-12)评分升高, 试验组高于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 单髁关节置换术联合目标管理模式可有效缓解膝关节骨性关节炎患者临床症状, 改善膝关节功能, 减轻炎症反应, 同时提高患者生活质量。

关键词: 膝关节骨性关节炎; 单髁关节置换; 全膝关节置换; 目标管理模式; 膝关节功能; 炎症因子

中图分类号: R687.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-3718.2022.21.0127.04

膝关节骨性关节炎是一种临床较为常见的骨科疾病, 其主要是以关节疼痛、肿胀、活动受限等症状为临床表现, 且多发于中老年, 若患者治疗不及时, 则易加重病情, 使得患者出现关节畸形、关节内骨折、滑膜炎等并发症, 严重降低患者的生存质量。现阶段, 全膝关节置换术是临床治疗膝关节骨性关节炎常采用的方式之一, 其可减少患者膝关节疼痛, 控制病情进展, 但在临床应用中部分

患者术后易发生感染、愈合不良等并发症, 不利于患者预后^[1]。单髁关节置换术属于一种微创治疗手段, 能够最大限度减轻手术造成的正常关节面损伤, 避免骨量储备空间缩小, 维持膝关节正常的生物力学结构, 临床常用于膝关节自发性骨坏死的治疗^[2]。而通过联合目标管理模式, 可将管理前移, 实行前馈控制, 采用多模式的镇痛、运动训练, 以更快促进膝关节骨性关节炎患者康复^[3]。基于此,

作者简介: 刘曙, 大学本科, 主管护师, 研究方向: 骨科护理。

通信作者: 崔维顶, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 骨科相关疾病的诊疗。E-mail: 876129912@qq.com

非小细胞肺癌骨转移疼痛临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 851-854, 859.

[9] 朱露莎, 王松华, 李进冬. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果及安全性的真实世界研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 110-112, 116.

[10] 史琳, 张宁, 赵磊, 等. 中性粒细胞分泌MMP-2和MMP-9发挥促肿瘤作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(3): 214-219.

[11] 吴克林, 吴天英, 许海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白19片段抗原21-1、基质金属蛋白酶9表达及肿瘤生长转移的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2830-2833.

[12] 潘振华, 单娟, 郭小奇, 等. 阿帕替尼联合调强适形放疗治疗III~IV期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(15): 1868-1871.

[13] 李方, 侯晓明, 刘峥. 同步推量调强放疗联合卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 96-101.

[14] 马运侠, 柯希兰, 郭薇. 营养支持结合姑息护理对肿瘤患者营养状态及生存质量的影响[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2550-2553.

[15] 方英, 何晓玲, 叶世富, 等. 姑息护理对老年晚期恶性肿瘤终末期患者的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(8): 1013-1016.