

卡瑞利珠单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者 近期疗效、肺功能和血清肿瘤标志物的影响

王素玲, 常 智

(丰县人民医院胸外科, 江苏 徐州 221700)

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌对患者肺功能、血清肿瘤标志物的影响, 并对临床近期疗效加以评估, 以期临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 将丰县人民医院 2019 年 1 月至 2021 年 2 月收治的 80 例晚期非小细胞肺癌患者以随机数字表法分为对照组(吉西他滨联合顺铂化疗)、观察组(对照组的基础上联合卡瑞利珠单抗化疗), 21 d 为 1 个周期, 两组均持续治疗 6 个周期。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后肺功能、血清肿瘤标志物水平、卡氏生存质量(KPS)评分, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组患者的临床总有效率较对照组显著升高; 与治疗前比, 治疗后两组患者用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、最大通气量(MVV)水平及 KPS 评分均显著升高, 观察组显著高于对照组; 血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)水平均显著降低, 观察组显著低于对照组(均 $P < 0.05$); 两组患者神经系统损伤、皮肤毛细血管增生症、血液学毒性等总发生率经对比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 治疗晚期非小细胞肺癌时, 以卡瑞利珠单抗联合化疗能够进一步提高患者近期疗效, 使肿瘤标志物水平降低, 改善肺功能, 并提高生存质量。

关键词: 非小细胞肺癌; 化疗; 卡瑞利珠单抗; 肺功能; 肿瘤标志物

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0042.04

非小细胞肺癌的病因与环境因素、基因长期相互作用等有关, 其临床症状并不典型, 以至于早期确诊率较低。目前, 国内对于晚期非小细胞肺癌患者主要根据肿瘤的病理类型和临床分期进行综合治疗^[1-2]。化疗是目前癌症治疗的最有效手段之一, 其可利用化学药物杀灭癌细胞, 以达到治疗目的^[3]。GP 化疗是晚期非小细胞肺癌的一线化疗方案, 其中 G 指吉西他滨, 其能够干扰肿瘤细胞 DNA 的合成, 有效地抑制肿瘤细胞转移和扩散; P 指顺铂, 其能够破坏肿瘤细胞的 DNA 结构与功能, 具有较强的抗癌活性。而化疗药物虽然对肿瘤细胞具有较强杀伤, 但同时也会对人体正常组织造成一定损害, 不良反应较大^[4]。免疫疗法起源于细菌疗法, 其能够解除癌细胞对于免疫的抑制, 从而恢复机体免疫细胞的攻击力, 以患者自身免疫机能灭杀肿瘤细胞。卡瑞利珠单抗可结合程序性死亡受

体-1(PD-1), 从而阻断肿瘤的免疫抑制反应, 并逆转 T 淋巴细胞的抗肿瘤应答, 使得 T 淋巴细胞能够被重新激活, 达到抗肿瘤作用^[5]。本研究旨在探讨晚期非小细胞肺癌联合卡瑞利珠单抗化疗的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将丰县人民医院 2019 年 1 月至 2021 年 2 月收治的 80 例晚期非小细胞肺癌患者分为两组, 各 40 例。对照组患者中男性 27 例, 女性 13 例; 病理类型: 腺癌 21 例, 鳞癌 15 例, 腺鳞癌 4 例; 年龄 49~78 岁, 平均(65.14±5.61)岁。观察组患者中男性 29 例, 女性 11 例; 病理类型: 腺癌 19 例, 鳞癌 13 例, 鳞腺癌 8 例; 年龄 50~80 岁, 平均(65.85±5.35)岁。两组患者年龄、病程、病理类型等资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间有可比性。纳入标准: 符合《中国晚

作者简介: 王素玲, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 胸外科。

- [9] 汪加宽, 吴金秀, 姚礼. 超声引导下微波消融与传统甲状腺手术治疗甲状腺良性肿瘤的疗效及对甲状腺功能的影响研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(5): 737-738.
- [10] 黄大翠, 杨向贵, 刘雪婷, 等. 微波消融术治疗甲状腺良性结节疗效及对患者血清 T₃、T₄ 与 TSH 水平的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(8): 1180-1183, 1188.
- [11] 刘纯, 王敏, 陈良冬. 超声引导下微波消融与传统甲状腺手术治疗甲状腺良性肿瘤的疗效及对甲状腺功能的影响[J]. 解放军预

防医学杂志, 2019, 37(9): 166-167.

- [12] 涂清卫. 超声引导下经皮微波消融治疗甲状腺良性结节的效果及对患者甲状腺激素水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(12): 2085-2086.
- [13] WU W J, ZHOU Q, XU S H, et al. Two-year changes of biochemical profiles and bone mineral density after percutaneous ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism[J]. Endocrine, 2021, 71(2): 476-483.

期原发性肺癌诊治专家共识（2016年版）》^[6]中的相关诊断标准者；临床分期处于晚期者；无凝血功能障碍者；无严重心脏、肾脏等疾病者等。排除标准：合并有严重感染性疾病者；伴有严重免疫系统疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准，患者及其家属已了解本研究的实施方法、风险与收益、权利与义务并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入院后对照组患者接受GP化疗方案，1 000 mg/m²注射用盐酸吉西他滨（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20030105，规格：1 g/瓶）、75 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）分别加入0.9%氯化钠溶液100、500 mL，吉西他滨于每个化疗周期的第1天及第8天静脉滴注，顺铂分3~4 d，静脉滴注。以对照组的治疗方法为基础，观察组患者加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），200 mg/次，加入0.9%氯化钠溶液200 mL，于每个化疗周期的第1天静脉滴注30~60 min。21 d为1个周期，两组均治疗6个周期。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《实体瘤疗效评估标准：RECIST》^[7]评估患者临床疗效，包括完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）及疾病进展（PD）。CR：患者经治疗后病灶完全消失并能维持4周以上；PR：患者经治疗后病灶最大径缩小程度≥30%并能维持4周以上；SD：患者经治疗后病灶最大径缩小程度<30%或增大幅度≤20%；PD：患者经治疗后病灶增大幅度>20%或有新病灶产生。临床总有效率=（CR+PR）例数/总例数×100%。②肺功能水平。治疗前后以肺功能检测仪（eResearch Technology GmbH，型号：Master Screen PFT）对患者肺功能进行检测，包括用力肺活量（FVC）、第1秒用力呼气容积（FEV₁）及最大通气量（MVV）。③血清肿瘤标志物水平。于患者治疗前后空腹状态下，取5 mL静脉血，离心（3 000 r/min、10 min）后取血清，检测细胞角蛋白19片段抗原21-1（CYFRA21-1）、癌胚抗原（CEA）（酶联免疫吸附法）及糖类抗原125（CA125）（微粒化学发光法）水平。④不良反应与生存质量。统计血液学毒性、神经系统损伤、皮肤毛细血管增生症、甲状腺

功能减退、胃肠道反应及发热等不良反应发生情况。生存质量以卡氏生存质量（KPS）^[8]评分（总分100分）评估，得分与生存质量成正比。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件分析数据，计数资料以[例（%）]表示，行 χ^2 检验；经K-S检验计量资料均符合正态分布且方差齐，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 治疗后观察组患者临床总有效率较对照组显著升高，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例（%）]						
组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	40	0(0.00)	17(42.50)	19(47.50)	4(10.00)	17(42.50)
观察组	40	1(2.50)	25(62.50)	10(25.00)	4(10.00)	26(65.00)
χ^2 值						4.073
P 值						<0.05

注：CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展。

2.2 两组患者肺功能比较 治疗后两组患者各项肺功能指标（FVC、FEV₁、MVV）水平较治疗前均显著升高，观察组较对照组显著升高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 治疗后两组患者血清肿瘤标志物（CYFRA21-1、CA125、CEA）水平较治疗前均显著降低，观察组较对照组降低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况与生存质量比较 两组患者神经系统损伤、皮肤毛细血管增生症、血液学毒性等不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后两组患者KPS评分较治疗前显著升高，观察组较对照组显著升高，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表4。

3 讨论

非小细胞肺癌是起源于支气管黏膜、支气管腺体及肺泡上皮的一类恶性肿瘤，其恶性程度较高，早期多表现为

表2 两组患者肺功能水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ，L）

组别	例数	FVC		FEV ₁		MVV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.17±0.25	1.71±0.30*	0.65±0.08	1.28±0.21*	45.03±6.84	61.93±7.17*
观察组	40	1.15±0.26	2.19±0.36*	0.67±0.09	1.64±0.28*	46.09±6.95	68.74±8.36*
t 值		0.351	6.478	1.050	6.505	0.688	3.911
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。FVC：用力肺活量；FEV₁：第1秒用力呼气容积；MVV：最大通气量。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	6.83 \pm 2.47	3.42 \pm 1.26*	130.52 \pm 11.43	70.27 \pm 10.33*	45.30 \pm 5.07	30.04 \pm 7.20*
观察组	40	6.85 \pm 2.54	2.71 \pm 0.77*	133.75 \pm 12.94	64.52 \pm 8.08*	46.06 \pm 5.50	24.90 \pm 5.84*
<i>t</i> 值		0.036	3.041	1.183	2.773	0.643	3.507
<i>P</i> 值		>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 片段抗原 21-1；CA125：糖类抗原 125；CEA：癌胚抗原。

表 4 两组患者不良反应发生情况与生存质量评分比较

组别	例数	不良反应 [例 (%)]							KPS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	
		神经系统损伤	血液学毒性	皮肤毛细血管增生症	甲状腺功能减退	胃肠道反应	发热	总发生	治疗前	治疗后
对照组	40	2(5.00)	3(7.50)	7(17.50)	2(5.00)	10(25.00)	4(10.00)	28(70.00)	59.42 \pm 5.79	69.36 \pm 7.32*
观察组	40	2(5.00)	1(2.50)	8(20.00)	4(10.00)	9(22.50)	2(5.00)	26(65.00)	60.39 \pm 5.62	75.16 \pm 6.65*
χ^2/t 值								0.228	0.760	3.709
<i>P</i> 值								>0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。KPS：卡氏生存质量。

咳嗽、呼吸困难或喘鸣，临床症状并不典型，易错过最佳治疗时期，发现时多已是中晚期，需进行放化疗以遏制病情进一步发展^[9]。化疗主要是通过化学药物对恶性肿瘤细胞进行作用，阻止癌细胞扩散，其目的是缩小原发肿瘤，并将残存的微小转移病灶消除。吉西他滨在细胞合成期 S 期产生作用，能竞争性嵌入核苷酸中，促使肿瘤细胞凋亡，发挥细胞毒作用；顺铂发生水解后可形成带正电的水化分子，使肿瘤细胞的增殖受到抑制，两者联用的方案被广泛应用于临床对非小细胞肺癌的治疗，具有一定的疗效，但化疗时所用细胞毒性药物不仅会杀伤肿瘤细胞，也会损害正常细胞^[10]。

卡瑞利珠单抗是程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂，属重组人源化单克隆抗体，其可与其他抗肿瘤药物联合治疗非小细胞肺癌，其可将相关通路阻断，形成肿瘤免疫治疗基础，以缩小肿瘤病灶，减轻肺部压迫，从而达到抗肿瘤的目的，改善生存质量^[11]。肺部肿瘤通过影响气体交换或阻塞气道均可造成通气功能障碍；肺弥散功能是肺换气功能的重要组成部分，而肿瘤压迫气管时会导致肺容量减少、通气功能受限，从而使弥散面积减少；另外，肿瘤压迫血管时会导致血流受阻，使血流量减少^[12]。本研究中，观察组患者治疗后 FVC、FEV₁、MVV 水平及 KPS 评分均显著高于对照组，且临床总有效率更高，表明晚期非小细胞肺癌以卡瑞利珠单抗联合化疗能够进一步提高临床疗效，使患者肺功能和生存质量均得以提高。

肺泡上皮细胞凋亡时会生成 CYFRA21-1，是肺癌检测肿瘤标志物，在肺泡上皮细胞凋亡时生成，角蛋白碎片被降解后会进入血液；CA125 来源于胚胎发育期体腔上皮，其水平升高代表非小细胞肺癌患者病情进一步发展；

CEA 主要存在于内胚层细胞分化而来的肿瘤细胞表面，能够诊断恶性肿瘤并监测病情的进展^[13-14]。卡瑞利珠单抗作为一种血管新生阻断剂，在阻断肿瘤细胞生长的同时，还能抑制 PD-1 的异常表达，从而降低机体肿瘤细胞的免疫逃逸能力，促使联用的化疗药物能够更为有效地杀伤肿瘤细胞^[15]。陈磊等^[16]在对卡瑞利珠单抗联合 GP 化疗方案治疗非小细胞肺癌的相关研究中发现，在化疗的基础上给予卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌，其总有效率可达到 58.06%，显著高于单一化疗组的 32.26%，可使患者的免疫功能得以有效改善。本研究中，治疗后观察组患者血清 CYFRA21-1、CA125、CEA 水平较对照组均显著降低，表明晚期非小细胞肺癌以卡瑞利珠单抗联合化疗能够使肿瘤标志物水平降低，控制病情进展。

综上，晚期非小细胞肺癌以卡瑞利珠单抗联合化疗能够进一步提高近期临床疗效，使肿瘤标志物水平降低，提高肺功能和患者生存质量。但本研究样本量不足，因此还需增加样本量，并进行多中心的研究证实。

参考文献

[1] 翟松林, 叶远花, 王洁, 等. 增强 CT 扫描联合肿瘤标志物检测对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 805-807.

[2] 刘利玲, 杨岳峰, 李帅, 等. Dickkopf-3 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义 [J]. 成都医学院学报, 2020, 15(1): 67-71.

[3] 叶轩婷, 张朋, 沈丽萍, 等. 非小细胞肺癌根治术后预防复发转移的治疗进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(5): 879-883.

[4] 邓兰, 彭国林, 江摩, 等. 鸦胆子油乳联合 GP 化疗方案对非小细胞肺癌患者疗效及免疫功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2019,

沙库巴曲缬沙坦对老年慢性心力衰竭患者 心室重构与心功能的影响

吴汉奇¹, 罗坤禄², 陈庆研¹

(1. 汕尾市人民医院心血管内科; 2. 汕尾市人民医院重症监护室, 广东 汕尾 516600)

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭 (CHF) 患者的临床效果, 为进一步改善患者心功能提供治疗依据。**方法** 按随机数字表法将汕尾市人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 2 月收治的老年 CHF 患者 150 例分为两组, 各 75 例。给予对照组患者螺内酯治疗, 给予研究组患者沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗, 两组患者均治疗 6 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 (I、II、III、IV 级)、心功能指标 [左室射血分数 (LVEF)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、6 min 步行距离实验 (6 MWT)]、血清学指标 [N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、III 型前胶原氨基端肽 (PⅢNP)] 的变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 研究组患者临床总有效率为 96.00%, 显著高于对照组的 80.00%; 与治疗前比, 治疗后两组 NYHA 心功能 I 级与研究组 NYHA 心功能 II 级的患者占比均显著升高, 且研究组显著高于对照组; 治疗后研究组 NYHA 心功能 III、IV 级的患者占比均显著降低, 且均显著低于对照组; 治疗后两组患者 LVEF 均显著升高, 且研究组显著高于对照组; LVESD、LVEDD 均显著缩小, 且研究组显著小于对照组; 6 MWT 均显著延长, 且研究组显著长于对照组; 治疗后两组患者 NT-proBNP、cTnT、hs-CRP、TNF- α 、PⅢNP 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者头晕、低血压、咳嗽等不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年 CHF, 可有效减轻患者机体炎症反应, 抑制心肌纤维化及其心室重构, 进一步改善心功能, 且不会增加不良反应的发生, 安全性良好。

关键词: 慢性心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 螺内酯; 心功能; 心室重构

中图分类号: R541

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0045.04

作者简介: 吴汉奇, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病。

- 16(8): 112-115.
- [5] 徐金发, 宋文灿, 郑中显, 等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(26): 3258-3262.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 王永, 解华, 李凌云. 贝伐珠单抗联合厄洛替尼对晚期非小细胞肺癌患者疗效、血清 CYFRA21-1 水平及 KPS 评分的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 827-830.
- [9] 唐正中, 胡宗涛, 王崇, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放射治疗致放射性肺损伤相关因素探讨 [J]. 安徽医药, 2018, 22(6): 1116-1119.
- [10] 谢忠海, 沈琦斌, 李鸿伟, 等. 多西紫杉醇联合吉西他滨和顺铂治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 972-974.
- [11] 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.
- [12] 蔡源益, 惠文, 高志祥, 等. 卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3015-3020.
- [13] 黄丽珍, 车建华, 段相会, 等. 非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、VEGF 及 CEA 的表达及与临床病理特征的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1344-1347.
- [14] 吴荣英. 血清雌二醇、睾酮、孕酮水平联合 CA125 对非小细胞肺癌早期的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(8): 1341-1343, 1351.
- [15] 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.
- [16] 陈磊, 曹齐生, 王玉琴, 等. 卡瑞利珠单抗联合 GP 化疗在非小细胞肺癌中的应用价值 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(20): 92-95.