

# 贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌的疗效及对患者肿瘤标志物的影响

李颖<sup>1</sup>, 周莹<sup>1</sup>, 张召<sup>2</sup>

(1. 镇江市第一人民医院呼吸科; 2. 镇江市第一人民医院肿瘤科, 江苏 镇江 212002)

**【摘要】目的** 探究贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌的疗效, 以及对患者癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1) 水平的影响。**方法** 选择镇江市第一人民医院 2017 年 1 月至 2021 年 12 月接诊的 66 例非小细胞肺癌患者, 以随机数字表法分为对照组 (33 例, 培美曲塞 + 铂类化疗方案治疗)、观察组 (33 例, 培美曲塞 + 铂类化疗方案 + 贝伐珠单抗靶向治疗), 连续治疗 2 个周期 (21 d 为 1 个周期)。对比两组患者治疗后客观缓解率、疾病控制率, 治疗前后肿瘤标志物水平, 治疗期间肝损害、白细胞减少、血小板减少、胃肠道反应等不良反应发生情况。**结果** 治疗后观察组患者客观缓解率、疾病控制率较对照组均显著升高; 治疗后两组患者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平较治疗前均显著降低, 观察组显著低于对照组 (均  $P < 0.05$ ); 治疗期间两组间各项不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。**结论** 贝伐珠单抗靶向治疗可有效提升非小细胞肺癌化疗患者的临床疗效, 促进病情改善, 有效降低患者血清肿瘤标志物水平, 抗癌效果显著, 且药物安全性良好。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 贝伐珠单抗; 癌胚抗原; 糖类抗原 125; 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1

**【中图分类号】** R734.2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.06.0054.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.06.018

非小细胞肺癌是肺癌的常见类型, 具有恶性程度高、对放化疗敏感度高、初治缓解率高、复发风险高等特点。临床针对非小细胞肺癌常用分子靶向治疗、药物化疗、姑息性放疗等, 目前以铂类为基础的化疗方案是治疗该疾病的传统方法, 其中顺铂因广谱抗癌作用而被广泛应用, 培美曲塞是一种抗叶酸制剂, 可通过多靶点作用抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶活性, 破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程, 从而达到阻断肿瘤细胞复制、抑制肿瘤生长的目的<sup>[1]</sup>。相关研究指出, 顺铂联合培美曲塞在肺癌治疗中可取得较理想的效果, 然而患者的 5 年生存率仍然较低<sup>[2]</sup>。近年来研究发现, 新生血管的生成在实体肿瘤的发生、增殖及转移过程中起着至关重要的作用<sup>[3]</sup>, 故认为抗血管生成药物会导致肿瘤血管退化, 阻碍新生血管的生成, 延缓病情进展。贝伐珠单抗作为一种新型抗血管生成药物, 通过阻断血管生成, 抑制肿瘤的生长、转移, 可有效延长患者生存期, 被广泛用于治疗各类转移性肿瘤<sup>[4]</sup>。因此本研究旨在探究贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌的疗效, 以及对患者肿瘤标志物水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择镇江市第一人民医院 2017 年 1 月至 2021 年 12 月接诊的 66 例非小细胞肺癌患者开展前瞻性研究, 以随机数字表法分为两组, 每组 33 例。对照

组中男、女患者分别为 27、6 例; 年龄 52~76 岁, 平均 (64.85±7.67) 岁; TNM 分期<sup>[5]</sup>: II、III a、III b 期分别为 31、1、1 例。观察组中男、女患者分别为 25、8 例; 年龄 51~77 岁, 平均 (62.00±7.22) 岁; TNM 分期: II、III a、III b 期分别为 29、3、1 例。两组患者基线资料经比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可行组间比较。纳入标准: 符合《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》<sup>[6]</sup> 中的诊断标准, 且经手术病理、影像学检测确诊为非小细胞肺癌者; 预计生存期 ≥ 6 个月; 首次进行化疗方案治疗者等。排除标准: 伴其他占位性病变、肾功能不全者; 合并其他部位恶性肿瘤者; 合并严重心、肺功能不全者等。本研究已通过院内医学伦理委员会批准, 所有患者或家属均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 给予对照组患者培美曲塞 + 铂类化疗方案治疗: 第 1 天给予注射用培美曲塞二钠 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20051288, 规格: 0.2 g/支) 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注, 30 min 滴注完毕; 第 1、2、3 天分别予以注射用顺铂 (冻干型) (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20023460, 规格: 10 mg/支), 即 75 mg/m<sup>2</sup> 药物与 500 mL 的 0.9% 氯化钠溶液混合均匀之后进行静脉滴注, 21 d 为 1 个化疗周期, 连续治疗 2 个周期。在此基础上, 观察组患者加用贝伐珠单抗注射液 (Roche Diagnostics GmbH, 注册证号 S20170035, 规格: 100 mg/瓶) 靶向治

作者简介: 李颖, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 呼吸科疾病的诊治。

疗，即化疗第 1 天静脉滴注 7.5 mg/kg 体质量贝伐珠单抗，21 d 为 1 个周期，连续治疗 2 个周期。观察患者在整个用药过程中病情变化及用药情况，确定有无异常表现，针对异常问题，及时提出相应的处理措施。

**1.3 观察指标** ①参照《中国原发性肺癌诊疗规范（2015 年版）》<sup>[6]</sup> 中的相关标准进行疗效判定，分为完全缓解（治疗后肿瘤病灶完全消失，且保持至少≥4 周）、部分缓解（治疗后肿瘤病灶最长径之和缩小幅度≥30%，且持续时间≥4 周）、疾病稳定（治疗后肿瘤病灶最长径之和缩小幅度<30% 或增加幅度<20%，未见新病灶）、疾病进展（治疗后肿瘤病灶最大直径增加幅度≥20%，或出现新病灶）。客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率；疾病控制率=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。②在晨起空腹状态下采集患者静脉血 5 mL，常温条件下静置 1 h，经多用途高效离心机（美国贝克曼库尔特有限公司，型号：Avanti J-E）离心，时间 15 min、转速 3 000 r/min、离心半径 13.5 cm，取血清，保存在 -80 ℃ 冰箱内待测，采用化学免疫发光法检测血清癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 125（CA125）、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1) 水平。③统计两组患者不良反应（白细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、肝损害等）发生情况。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用  $\chi^2$  检验；经 K-S 检验证实计量资料符合正态分布，以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，采用  $t$  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** 治疗后观察组患者客观缓解率（39.39%）、疾病控制率（81.82%）较对照组（15.15%、54.55%）均显著升高，差异均有统计学意义（均

$P<0.05$ ），见表 1。

**2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较** 较治疗前，治疗后两组患者肿瘤标志物（CEA、CA125、CYFRA21-1）水平均显著降低，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 2。

**2.3 两组患者不良反应发生情况比较** 治疗期间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  $P>0.05$ ），见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]					
组别	例数	肝损害	白细胞减少	血小板减少	胃肠道反应
对照组	33	2(6.06)	5(15.15)	6(18.18)	1(3.03)
观察组	33	4(12.12)	2(6.06)	3(9.09)	3(9.09)
$\chi^2$ 值		0.183	0.639	0.515	0.266
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

非小细胞肺癌在临床上较为常见，与环境因素、遗传、营养状况、免疫功能、吸烟等原因密切相关，表现为咳嗽、咯血、发热、声音嘶哑等症状，严重影响患者生活质量，危及生命。培美曲塞作为一种多靶点抗代谢类肿瘤药物，可通过阻断叶酸代谢途径中的酶的活性对肿瘤细胞代谢产生影响，减少细胞内遗传物质的合成，从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的；顺铂作为第一代的铂类化疗药物，可通过损伤肿瘤细胞的 DNA，抑制其有丝分裂，杀灭肿瘤细胞，两者合用的抗肿瘤作用较明显<sup>[7]</sup>。但部分患者对化疗敏感性较低，加上药物相关不良反应的产生，加重患者不适感，降低治疗依从性。众所周知，血供是肿瘤生长的必需条件，而血管内皮生长因子及其受体直接影响着血管的生成。因此，抗血管生成药物对非小细胞肺癌患者预后发展具有良好的改善作用，通过破坏肿瘤血管结构、

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	客观缓解	疾病控制
对照组	33	0(0.00)	5(15.15)	13(39.39)	15(45.45)	5(15.15)	18(54.55)
观察组	33	0(0.00)	13(39.39)	14(42.42)	6(18.18)	13(39.39)	27(81.82)
$\chi^2$ 值						4.889	5.657
$P$ 值						<0.05	<0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	42.48±3.01	20.30±2.85*	66.03±6.84	55.02±4.73*	6.59±1.83	3.71±1.10*
观察组	33	41.76±2.92	9.14±1.70*	67.69±7.51	35.12±3.40*	6.35±2.45	2.79±1.02*
$t$ 值		0.986	19.319	0.939	19.625	0.451	3.523
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。CEA：癌胚抗原；CA125：糖类抗原 125；CYFRA21-1：细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1。

抑制血管内皮生长因子水平等,使肿瘤细胞最终因缺血而坏死。

贝伐珠单抗是可通过阻断人血管内皮生长因子的生物活性的重组人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体,以此达到阻碍肿瘤新血管生成的目的,控制病情进展,提高存活率,延长生存期限<sup>[8]</sup>。所以,临床上认为非小细胞肺癌患者在接受化疗治疗的基础上联合贝伐珠单抗靶向疗法,具有明显的协同增效作用。本研究结果发现,治疗后观察组患者客观缓解率、疾病控制率均较对照组显著升高,提示贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌患者的临床疗效更理想,可以促进病情改善。化疗药物的不良反应会影响患者的生理、心理状况,从而导致患者服药依从性降低,降低治疗效果,加重病情程度<sup>[9]</sup>。本研究中,对照组、观察组患者各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,说明贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌患者,不会增加不良反应的发生,为患者治疗安全提供有力保障。可能原因是,顺铂在直接作用于机体肿瘤细胞的同时也会在一定程度上影响正常细胞,故引起患者出现血小板减少、白细胞减少等不良反应;但贝伐珠单抗作用于肿瘤血管的形成,并未直接作用于肿瘤细胞与机体正常细胞,故联合用药没有明显增加患者不良反应的发生<sup>[10]</sup>;另外,也可能与本研究样本量小有关,因此仍需进一步深入研究。

肿瘤的发生、发展、浸润、转移可导致患者体内肿瘤标志分子水平异常升高,促进疾病的进一步恶化发展。CEA 是一种在消化道上皮组织、肺、乳腺组织等部位表达的肿瘤相关蛋白,可参与细胞的识别、调节过程,对肺癌的诊断敏感性较高。CA125 是一种由卵巢浆液性腺囊瘤、骨髓瘤的杂交得到的单克隆抗体所能识别的抗原,健康人体内含量极低,一旦人体细胞、组织发生恶变,其水平迅速增高,并释放入血。就肺癌患者而言,发病后,其正常细胞组织结构遭到创伤,致使 CA125 大量渗入至血管内,同时 CA125 还具有半衰期短的特点,因此可通过观察 CA125 水平变化来推断出肿瘤患者近期情况。研究指出,肺癌患者体内 CYFRA21-1 呈高表达,即 CYFRA21-1 水平升高,提示肿瘤细胞增殖迅速,患者预后不良,被认为是非小细胞肺癌的特异性血清肿瘤标志物<sup>[11]</sup>。本研究中,与对照组比较,治疗后观察组患者各项肿瘤标志物水平均显著降低,提示贝伐珠单抗靶向方案抗癌作用显著,可显著降低非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物水平,控制癌症细胞的扩散。分析其原因可能为,贝伐珠单抗靶向治疗可通过抑制肿瘤细胞的增殖、转移等作用,阻碍肿瘤新生血管的形成,进而降低肿瘤标志物水平,控制病情进展,促进患者预后转归;同时贝伐珠单抗能加快肿瘤血管的退化速度,切断肿瘤细胞获得氧气及其他营养物质的途径,阻碍新生血管的

生长,修复遗留肿瘤血管结构的缺陷情况,使其恢复正常血管通透性,减轻压力,便于输送抗肿瘤药物,故能增强药物作用,提高抗肿瘤效果<sup>[12-13]</sup>。

综上,贝伐珠单抗靶向治疗非小细胞肺癌患者的临床疗效更理想,可以促进病情改善,还可有效降低 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平,控制癌症细胞的扩散,抗癌效果显著,且药物安全性良好,但由于本研究样本量小,因此仍需进一步开展大样本量深入研究。

## 参考文献

- [1] 郭红华. 培美曲塞联合顺铂在非小细胞肺癌治疗中的临床效果及安全性 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(4): 505-506.
- [2] 耿慧琴. 贝伐单抗联合培美曲塞加顺铂一线化疗方案在肺癌中的应用价值研究 [J]. 中国医学装备, 2014, 11(7): 99-101, 102.
- [3] 王婧怡, 彭文颖, 江美林, 等. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 196-203.
- [4] 蒋一玲, 张传领, 陈承, 等. 贝伐珠单抗联合靶向治疗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(8): 1306-1309.
- [5] 刘俊伦, 哈敏文. 第 7 版、第 8 版肺癌 TNM 分期对 NSCLC 患者预后判断的差异 [J]. 医学与哲学, 2018, 39(8): 45-48.
- [6] 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.
- [7] 郑颖妮, 黄琦, 周艳华. 阿法替尼靶向治疗与培美曲塞联合顺铂治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2022, 20(2): 170-173.
- [8] 王文婷, 袁学东, 张建英, 等. 贝伐珠单抗联合培美曲塞加顺铂治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌的效果及不良反应分析 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(19): 10-13.
- [9] 白玉梅, 薛丽. 贝伐珠单抗联合培美曲塞 / 顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效及安全性观察 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(4): 484-486.
- [10] 张铁群, 琚长斌, 李芳, 等. 非小细胞肺癌患者贝伐珠单抗相关不良反应临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(5): 233-238.
- [11] 杨洪娟. 贝伐珠单抗联合化疗对非小细胞肺癌治疗效果及肿瘤标志物的影响 [J]. 中国处方药, 2022, 20(10): 121-123.
- [12] 戴丽, 王小华, 杨万春, 等. 贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案对晚期非鳞癌非小细胞肺癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2174-2178.
- [13] 宋琳, 韩芸, 魏丽群, 等. 贝伐珠单抗联合紫杉醇 / 卡铂方案对晚期非鳞非小细胞肺癌患者相关细胞生长因子及肿瘤标志物的影响 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(6): 510-513.