

信迪利单抗联合盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床价值

邢雅军, 丁美清, 汪明云*
(南京市高淳人民医院肿瘤科, 江苏 南京 211300)

【摘要】目的 探讨信迪利单抗与盐酸安罗替尼联合治疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及药物安全性。**方法** 选取 2020 年 10 月至 2023 年 9 月南京市高淳人民医院收治的 78 例晚期非小细胞肺癌患者, 以随机数字表法进行分组, 对照组 39 例予以紫杉醇常规化疗联合盐酸安罗替尼治疗, 观察组 39 例在对照组的基础上联合信迪利单抗治疗。21d 为 1 个治疗周期, 均治疗 4 个周期。比较两组临床疗效, 治疗前后免疫功能与卡氏功能状态量表 (KPS) 评分, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与对照组比, 治疗后观察组患者总缓解率更高; 与治疗前比, 两组患者治疗 4 个周期后外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 KPS 评分均升高, 与对照组比, 观察组上述指标升高幅度均更大; 外周血 CD8⁺ 百分比降低, 与对照组比, 观察组外周血 CD8⁺ 百分比降低幅度更大 (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** 信迪利单抗、盐酸安罗替尼联合治疗, 可有效提高晚期非小细胞肺癌患者免疫功能, 改善功能活动状态, 而且联合用药并不会增加药物不良反应, 具有显著临床疗效。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 信迪利单抗; 盐酸安罗替尼; 免疫功能; 功能状态
【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-3718.2024.15.0080.03
DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.15.026

非小细胞肺癌是肺癌的常见类型, 且本病早期无典型症状, 确诊时多已发展至晚期。临床针对晚期非小细胞肺癌患者多采取以铂类为基础的化疗方案, 但效果欠佳, 且药物的不良反应限制其临床应用。近年来, 随着临床药物的不断发展, 免疫治疗与分子靶向治疗的优势 (如靶向性强、药物的不良反应少等) 也逐渐显现。而安罗替尼作为临床中常用的一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 其可抑制肿瘤血管生成, 具有一定的抗肿瘤作用, 但其单独应用治疗晚期非小细胞肺癌的效果仍不甚理想。信迪利单抗是一种新型程序性死亡受体-1 抑制剂, 其具有高亲和性、高选择性, 能够诱导更强的抗肿瘤免疫应答, 且既往研究报道, 信迪利单抗联合一线化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌具有显著疗效^[1]。基于此, 本研究旨在探讨药物联合对晚期非小细胞肺癌患者临床疗效、免疫功能的影响及药物安全性, 为今后临床治疗晚期非小细胞癌提供依据, 现报道如下

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2023 年 9 月南京市高淳人民医院收治的 78 例晚期非小细胞癌患者, 以随机数字表法分组。对照组 (39 例) 患者中男性 23 例, 女性 16 例; 年龄 58~78 岁, 平均 (65.96±4.12) 岁; 病程

1~7 年, 平均 (4.62±1.12) 年; 病理分型: 鳞癌 24 例, 腺癌 12 例, 其他 3 例; 临床分期^[2]: III b 期 22 例, IV 期 17 例; 其中 16 例具有吸烟史。观察组 (39 例) 患者中男性 24 例, 女性 15 例; 年龄 60~79 岁, 平均 (66.38±4.09) 岁; 病程 1~8 年, 平均 (4.57±1.09) 年; 病理分型: 鳞癌 23 例, 腺癌 13 例, 其他 3 例; 临床分期: III b 期 24 例, IV 期 15 例; 其中 14 例有吸烟史。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可进行比较分析。纳入标准: (1)符合《美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌指南 2019 V1 版更新要点解读》^[3] 中的相关诊断标准; (2)预估生存期至少 3 个月; (3)卡氏功能状态量表 (KPS) 评分^[4] 在 60 分及以上。排除标准: (1)既往未接受过系统性治疗; (2)近 1 个月接受抗肿瘤药物治疗; (3)存在本研究所涉及相关药物禁忌证; (4)伴肠穿孔、血栓栓塞及梗阻; (5)合并难以控制的高血压。本研究经南京市高淳人民医院医学伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 78 例晚期非小细胞肺癌患者均予以抗感染、止咳、止痛等对症处理, 并予以营养支持。第 1、8 天予以注射用白蛋白结合型紫杉醇 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20193309, 规格: 100 mg/瓶] 130 mg/m², 将药物融入 100 mL 0.9% 氯化钠溶液, 静脉滴注 30 min。

作者简介: 邢雅军, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤综合治疗。
通信作者: 汪明云, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤综合诊疗。E-mail: 447170433@qq.com

对照组患者另予以盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20180003, 规格: 10 mg/粒) 10 mg/次, 1次/d, 第1~14天口服, 停药7 d, 21 d为1个治疗周期。观察组在对照组基础上联合信迪利单抗, 将200 mg 信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司, 国药准字 S20180016, 规格: 10 mL : 100 mg]加入100 mL 0.9%生理盐水中, 静脉滴注, 输注持续时间30~60 min/次, 每个治疗周期第1天给药, 1次/d, 21 d为1个周期。两组均治疗4个周期后进行效果评估。

1.3 观察指标 (1)近期疗效。采用实体瘤评估标准, 完全缓解: 病灶完全消失, 且维持至少4周; 部分缓解: 病灶最长径之和缩小 $\geq 30\%$, 无新病灶, 维持至少4周; 疾病稳定: $30\% <$ 病灶最长径之和 $\leq 20\%$; 疾病进展: 病灶最长径之和增大 $>20\%$, 或发现新病灶^[5]。总缓解率=完全缓解率+部分缓解率。(2)免疫指标。分别于治疗前、治疗4个周期后采集患者空腹静脉血3 mL, 采用流式细胞仪(美国BD公司, 型号:BD-FACScan)测定外周血CD4⁺、CD8⁺百分比, 并计算CD4⁺/CD8⁺比值。(3)功能活动状态评估。采用KPS评分^[4]评估患者治疗前后功能活动状态: 患者可以完成日常活动, 并且期间未出现明显的症状和体征, 则计100分; 患者能够完成日常活动, 但期间出现轻微的症状和体征, 则计90分; 患者勉强能够活动, 但会出现一些症状, 则计80分; 患者基本可以生活自理, 但无法正常工作与生活, 则计70分; 大多数情况下可生活自理, 但无法工作, 且需要人扶才能行走, 则计60分; 日常生活需要帮助并且需要接受药物治疗则计50分; 患者生活无法自理, 且需药物治疗则计40分; 患者生活无法自理, 且需要入院接受系统治疗, 但非病重状态则计30分; 患者已病重, 且丧失生活自理能力, 计20分; 患者已发展为病危, 计10分; 死亡, 计0分, 评

分越高表示生活自理能力越强。(4)安全性。观察并记录患者用药期间胃肠道反应、肝功能损伤、高血压、血小板减少症等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析, 计数资料(临床总缓解率、各项不良反应发生率)以[例(%)]表示, 组间比较行 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验; 计量资料(免疫功能、KPS评分)经S-W法检验证实符合正态分布且方差齐, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 治疗前后比较采用配对t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者总缓解率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组患者免疫功能与KPS评分比较 与治疗前比, 两组患者治疗后外周血CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值及KPS评分均升高, 观察组均高于对照组; 外周血CD8⁺百分比降低, 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 两组患者不良反应发生情况比较 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。

3 讨论

非小细胞肺癌是常见的一种肺癌病理类型, 大多数患者确诊时已处于晚期, 药物保守治疗是晚期非小细胞肺癌的主要手段。安罗替尼属于多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其可通过抑制血管内皮生长因子受体、纤维母细胞生长因子受体及血小板源生长因子受体等多个激酶, 从而抑制新生血管的形成; 同时还可抑制肿瘤细胞增殖, 以达抗肿瘤效

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	总缓解
对照组	39	0(0.00)	12(30.77)	18(46.15)	9(23.08)	12(30.77)
观察组	39	2(5.13)	20(51.28)	15(38.46)	2(5.13)	22(56.41)
Z 值				2.776		
P 值				<0.05		

表2 两组患者免疫功能与KPS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		KPS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	27.99 \pm 5.59	33.65 \pm 6.96*	35.73 \pm 3.23	29.31 \pm 2.76*	0.78 \pm 0.09	1.15 \pm 0.23*	63.84 \pm 9.71	73.65 \pm 9.95
观察组	39	28.01 \pm 6.53	38.62 \pm 6.04*	36.68 \pm 2.24	26.52 \pm 2.82*	0.76 \pm 0.10	1.46 \pm 0.34*	61.35 \pm 8.68	79.32 \pm 10.13
t 值		0.015	3.368	1.509	4.416	0.928	4.716	1.194	2.494
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。KPS: 卡氏功能状态量表。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	胃肠道反应	肝功能损伤	高血压	血小板减少症
对照组	39	3(7.69)	2(5.13)	2(5.13)	4(10.26)
观察组	39	4(10.26)	4(10.26)	3(7.69)	7(17.95)
χ^2 值		0.000	0.181	0.000	0.953
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

果^[6]。安罗替尼靶向治疗虽可在一定程度上控制病情进展,但现代医学研究表明,机体免疫状态与肿瘤的发生、发展存在密切关联,机体免疫力下降可能会导致肿瘤的恶性发展,所以,针对非小细胞肺癌患者应加强免疫治疗,但单纯采取安罗替尼治疗对于改善患者免疫功能方面效果欠佳^[7-8]。

信迪利单抗可调节免疫功能,其可通过占位性结合程序性死亡受体-1 (PD-1),重建肿瘤免疫监测机制,进一步解除机体的免疫逃逸状态,并活化 CD4⁺ T 淋巴细胞,促进靶向杀伤肿瘤细胞,同时还能增强 T 淋巴细胞浸润,以调节肿瘤微环境,更好地控制疾病进展,从而提高患者日常活动功能^[9]。另外,安罗替尼可增加血管通透性,因此,在此基础上予以信迪利单抗,可促进药物作用于病灶,从而更好地发挥药理作用,两者联合应用,发挥多靶点作用机制,促使产生肿瘤免疫应答,进而提高整体治疗效果^[10-11]。本研究结果显示,治疗后与对照组比,观察组患者总缓解率、外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 KPS 评分均升高,外周血 CD8⁺ 百分比降低,这说明信迪利单抗联合安罗替尼治疗更能有效改善患者 T 淋巴细胞功能,激活免疫系统,从而有效提高患者免疫功能,控制疾病进展,提高日常活动功能。

免疫治疗可激活机体抗肿瘤免疫反应,提高免疫功能,但也会相应地出现各种不良反应。本研究组间各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,这说明信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者,并不会增加药物不良反应,可见该方案的安全性良好。安罗替尼为小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其主要不良反应为胃肠道反应、高血压、肝功能异常等,而信迪利单抗不良反应与激活 T 淋巴细胞有关,包括免疫相关肺炎、胃肠道反应、血小板减少等,故而在联合治疗后不良反应会有所增加,但信迪利单抗治疗后患者耐受程度高,因此不会明显增加不良反应,联合治疗安全性良好^[12-13]。

综上,临床在对晚期非小细胞肺癌患者治疗中,可予以信迪利单抗、盐酸安罗替尼联合治疗,可控制疾病进展,改善免疫功能与功能活动状态,且联合用药并不会增加药物不良反应,安全性良好。但本研究也存在不足之处,选取病例数较少,故下一步有待选取更大样本量,以提供更全面的参考依据。

参考文献

[1] 李敏,邢玲,郭丽芳.信迪利单抗联合安罗替尼对Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性分析[J].实用癌症杂志,2023,38(5): 850-854.

[2] 吴玉洁,赵大海.T细胞亚群、中性淋巴比值与肺癌病理分型及非小细胞肺癌临床分期的相关性分析[J].安徽医科大学学报,2017,52(6): 912-914.

[3] 曾大雄,黄建安.美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌指南2019 V1 版更新要点解读[J].世界临床药物,2019,40(1): 1-5.

[4] 李群,徐鹏,熊明.中西医结合治疗对非小细胞肺癌患者疗效、毒副作用及KPS评分的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(9): 991-993.

[5] 王钦文,申戈,康静波,等.PET 实体肿瘤治疗疗效评价标准及其应用进展[J].中国医学装备,2014,11(10): 95-98.

[6] 柳家荣,段玲,王文义,等.信迪利单抗联合盐酸安罗替尼二线治疗晚期小细胞肺癌的前瞻性,单臂Ⅱ期临床研究[J].实用癌症杂志,2023,38(5): 839-842.

[7] 姬颖华,杨晓煜,王瑾,等.盐酸安罗替尼联合信迪利单抗注射液治疗对微卫星稳定型结直肠癌患者血管内皮生长因子、转化生长因子-β水平及免疫功能的影响[J].癌症进展,2021,19(7): 725-727.

[8] 周蓓桦,王芳,刘银.安罗替尼联合信迪利单抗对晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(23): 28-32.

[9] 陈巧林,石琴,周展,等.信迪利单抗联合盐酸安罗替尼二线治疗驱动基因阴性晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌的临床研究[J].中国医药指南,2021,19(27): 1-4.

[10] 吴琼,董量,张晓斌,等.安罗替尼联合信迪利单抗治疗体力状态差的晚期非小细胞肺癌患者疗效分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(3): 294-298.

[11] 余超群,潘成文.信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(18): 2612-2616.

[12] 陈颜,刘旺,梁亚海,等.信迪利单抗联合安罗替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的效果观察[J].广东医科大学学报,2021,39(5): 615-618.

[13] 李亚茹,单美华,韩亚光,等.信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的效果及安全性[J].中国医药,2023,18(7): 999-1002.