

程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性

徐怡英

(龙南市第一人民医院肿瘤血液科,江西 龙南 341700)

摘要:目的 观察程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及用药安全。方法 选取2020年1月-2023年5月我院诊治的60例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。对照组采用常规紫杉醇联合顺铂化疗治疗,观察组在对照组基础上给予程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗,比较两组临床疗效、细胞免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、炎症因子水平[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及不良反应发生率。结果 观察组治疗总有效率为76.67%,高于对照组的46.67%($P<0.05$);两组治疗后CD3⁺、CD4⁺均高于治疗前,CD8⁺低于治疗前,且观察组CD3⁺、CD4⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组($P<0.05$);两组治疗后IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 晚期非小细胞肺癌采用程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗的效果良好,可改善细胞免疫因子和炎症因子水平,且不增加不良反应发生风险。

关键词:程序性死亡蛋白-1抑制剂;晚期非小细胞肺癌;免疫功能;炎症因子

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.029

文章编号:1006-1959(2023)23-0115-04

Clinical Efficacy and Safety of Programmed Death Protein-1 Inhibitors in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

XU Yi-ying

(Department of Oncology and Hematology, the First People's Hospital of Longnan, Longnan 341700, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of programmed death protein-1 inhibitor in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 60 patients with advanced non-small cell lung cancer diagnosed and treated in our hospital from January 2020 to May 2023 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with conventional violet alcohol combined with cisplatin chemotherapy, and the observation group was treated with programmed death protein-1 inhibitor on the basis of the control group. The clinical efficacy, cellular immune indexes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), inflammatory factor levels [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 76.67%, which was higher than 46.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, CD3⁺ and CD4⁺ in the two groups were higher than those before treatment, CD8⁺ was lower than that before treatment, and CD3⁺ and CD4⁺ in the observation group were higher than those in the control group, CD8⁺ was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Programmed death protein-1 inhibitor is effective in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, which can improve the levels of cellular immune factors and inflammatory factors without increasing the risk of adverse reactions.

Key words: Programmed death protein-1 inhibitors; Advanced non-small cell lung cancer; Immune function; Inflammatory factors

肺癌(lung cancer)是临床常见疾病,并且已经发展成为危害人类健康的首要疾病之一^[1]。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中后者进展缓慢,属于常见组织学类型,发病率约占肺癌的80%以上,且早期诊断率低,多数患者发现时已处于疾病晚期,失去手术治疗的机会^[2]。临床对于晚期非小细胞

肺癌常规采用化疗治疗,以控制疾病进展,延长患者的生存时间^[3]。但化疗期间,多数患者会出现多种不良反应,影响化疗耐受性,化疗效果受到严重影响^[4]。随着对晚期非小细胞肺癌发病机制的不断深入研究,发现免疫抑制在进展过程中发挥着重要的作用。既往研究提出采用程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌,以促进对病程的抑制^[5]。但目前关于程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及用药安全性方面的研究存在差异,需要进一步探究证实。本研究结合2020年1月-

作者简介:徐怡英(1977.12-),女,江西龙南人,本科,主治医师,主要从事内科疾病的诊治工作

2023年5月我院诊治的60例晚期非小细胞肺癌患者临床资料,观察程序性死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及用药安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月-2023年5月龙南市第一人民医院诊治的60例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。对照组男16例,女14例;年龄46~78岁,平均年龄(52.03±4.30)岁。观察组男18例,女12例;年龄45~76岁,平均年龄(51.45±3.89)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者及家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合非小细胞肺癌诊断标准^[6];②均经病理确诊^[7],且均处于晚期;③无法进行手术治疗。排除标准:①合并研究药物过敏史;②随访资料不完善;③依从性较差,不能积极配合者;④合并其他恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用常规紫杉醇联合顺铂化疗治疗:第1天将260 mg/m²紫杉醇(云南汉德生物技术有限公司,国药准字H10960322,规格:16.7 ml:100 mg)加入100 ml生理盐水稀释后静脉滴注,30 min滴完;1 h后顺铂25 mg/m²+100 ml生理盐水静滴,第1~3天,21 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组基础上给予程序性死亡蛋白-1抑制剂(信达生物制药<苏州>有限公司,国

药准字S20180016,规格:10 ml:100 mg)治疗,静脉滴注,200 mg/次,每3周给药1次,疗程同对照组一致。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、细胞免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、炎症因子水平(IL-6、TNF- α)、中位生存时间以及不良反应(恶心呕吐、白细胞降低、骨髓移植、瘙痒)发生率。临床疗效^[8,9]:完全缓解:病灶消失,持续时间超过3周;部分缓解:病灶显著缩小,持续时间超过3周;稳定:病灶缩小,持续时间超过3周;进展:病灶增大,甚至发生转移或恶化。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用统计软件包SPSS 21.0版本对本研究数据进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组细胞免疫指标比较 两组治疗后CD3⁺、CD4⁺均高于治疗前,CD8⁺均低于治疗前,且观察组CD3⁺、CD4⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组炎症因子水平比较 两组治疗后IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生率比较 在治疗和观察期间,观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组	30	9(30.00)	14(46.67)	5(16.67)	2(6.67)	23(76.67)*
对照组	30	7(23.33)	7(23.33)	10(33.33)	6(20.00)	14(46.67)

注:*与对照组比较, $\chi^2=24.034$, $P=0.000$

表2 两组细胞免疫指标比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	63.10±5.43	69.88±4.50	35.78±4.10	41.26±4.85	26.04±3.10	22.10±2.17
对照组	30	63.89±5.21	66.48±3.89	36.01±3.70	37.40±4.36	26.10±2.87	24.02±2.05
<i>t</i>		0.024	4.956	0.145	5.022	0.764	3.875
<i>P</i>		0.973	0.032	0.911	0.026	0.321	0.040

表 3 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(pg/ml)		TNF- α (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	389.22 \pm 21.93	91.04 \pm 7.28	80.34 \pm 4.30	52.34 \pm 3.29
对照组	30	390.17 \pm 22.01	103.02 \pm 5.59	80.50 \pm 3.89	65.33 \pm 4.20
t		0.008	10.304	0.485	13.045
P		0.795	0.000	0.215	0.000

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	白细胞降低	骨髓移植	瘙痒	发生率
观察组	30	6(20.00)	4(13.33)	2(6.67)	1(3.33)	13(43.33)*
对照组	30	5(16.67)	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	14(46.67)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.874$, $P=0.421$

3 讨论

晚期非小细胞肺癌具有较高的病死率和发病率,严重威胁患者的生命安全。据报道^[10],晚期非小细胞肺癌患者 5 年生存率不超过 5%。常规化疗治疗晚期非小细胞肺癌的机制是通过破坏细胞结构、阻断肿瘤细胞增殖、加速细胞凋亡等途径以抑制肿瘤病灶的生长^[11]。虽然该方法具有一定的疗效,但是对临床症状的缓解、临床效果的改善并不显著,大多数仅能够维持缓慢稳定的状态^[12]。同时,长期化疗会增加耐药性,影响临床效果,增加不良反应发生率^[13]。程序性死亡蛋白-1 抑制剂是一种新型治疗药物,与化疗作用机制不同,通过激活 T 细胞表面受体,向激活型 T 细胞发送抑制信号,促进恶性肿瘤 T 细胞衰老、失能,进而发生免疫逃逸,进一步增强机体的免疫应答,从而有效提高临床疗效^[14,15]。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),提示程序性死亡蛋白-1 抑制剂可促进晚期非小细胞肺癌临床疗效,可提高治疗总有效率,该结论与马成龙等^[15]的报道相似。分析认为,因为程序性死亡蛋白-1 抑制剂可改善 T 细胞、自然杀伤细胞等通路,提高 T 细胞免疫应答,增强抗肿瘤免疫功能,从而提升临床治疗效果^[16]。同时本研究结果显示,两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺均高于治疗前,CD8⁺均低于治疗前,且观察组 CD3⁺、CD4⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),表明晚期非小细胞肺癌采用程序性死亡蛋白-1 抑制剂治疗可有效改善细胞免疫指标,提升细胞免疫

功能,且可降低炎症因子水平。分析认为,程序性死亡蛋白-1 抑制剂可促使肿瘤 T 细胞凋亡,并通过程序性死亡蛋白-1 依赖和非依赖机制抑制细胞增殖,促使肿瘤细胞生成免疫逃逸反应,破坏肿瘤细胞免疫抑制现象,从而有效调节细胞免疫能力,促进免疫因子水平改善^[17,18]。此外,在治疗和观察期间,观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示程序性死亡蛋白-1 抑制剂应用安全性良好,不会增加不良反应,究其原因可能是因为程序性死亡蛋白-1 抑制剂在发挥作用的同时,可保留程序性死亡蛋白-1 功能,从而避免其引起的不良反应^[19,20]。

综上所述,晚期非小细胞肺癌采用程序性死亡蛋白-1 抑制剂治疗的效果良好,可改善细胞免疫因子和炎症因子水平,且不增加不良反应发生风险。

参考文献:

[1]黄德良,胡莹.非小细胞肺癌患者血清 PD-1 基因 rs41386349 多态性与临床特点相关性[J].广东医学,2020,41(5):496-500.
[2]He R,Ding W,Viswanatha DS,et al.PD-1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Large B-cell Richter Transformation (DLBCL-RT): A Characteristic Feature of DLBCL-RT and Potential Surrogate Marker for Clonal Relatedness [J].Am J Surg Pathol, 2018,42(7):843-854.
[3]孙璐,王巍,李婵,等.CD14⁺CD16⁺HLA-DR⁺与 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的疗效及预后的关系研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(8):949-952.
[4]刘国强,康朔,王欣晨.帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 高表达的晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价 [J]. 中国药房, 2021,32(11):1351-1356.

(下转第 121 页)

(上接第117页)

- [5]裘飞峰,王凌飞,王喜,等.抗PD-1/PD-L1单抗治疗进展期非小细胞肺癌的效果及对肿瘤浸润T细胞密度及分布的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(7):1120-1122.
- [6]加尔肯古丽·布得汗,王虹,郭志平.阿帕替尼联合吉西他滨和顺铂方案治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌的效果[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(4):419-423.
- [7]王雷,李婧怡,李幸,等.晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识解读[J].河北医科大学学报,2020,41(1):1-6,11.
- [8]刘一,黄琳,门鹏,等.帕博利珠单抗一线治疗局部晚期/转移性非小细胞肺癌的快速卫生技术评估[J].中国新药杂志,2021,30(12):1137-1146.
- [9]邱鲁鹏,赵晓,孙胜杰,等.PD-1/PD-L1抑制剂治疗复发小细胞肺癌的真实世界研究[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(1):34-41.
- [10]Sun L, Wang Q, Chen B, et al. Human Gastric Cancer Mesenchymal Stem Cell-Derived IL15 Contributes to Tumor Cell Epithelial-Mesenchymal Transition via Upregulation Tregs Ratio and PD-1 Expression in CD4⁺T Cell [J]. Stem Cells Dev, 2018,27(17):1203-1214.
- [11]陈青,李艳,张文杰,等.多西他赛联合PD-1/PD-L1抑制剂二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J].中国肺癌杂志,2021,24(9):605-612.
- [12]魏芬芬,相丽,宋耕,等.PD-1单抗引起甲状腺功能异常的发生情况及相关因素研究[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(10):930-934.

- [13]Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer [J]. World J Clin Oncol, 2017,8(1):1-20.
- [14]孙明华.DC-CIK细胞免疫治疗联合化疗对老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].国际老年医学杂志,2019,40(6):324-327,340.
- [15]马成龙,沈冬.程序性死亡受体1抗体联合多西他赛治疗一线化疗进展后晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国医刊,2019,54(11):1244-1246.
- [16]Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020,70(1):7-30.
- [17]林恒,谢强.PD-1抑制剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J].中国新药与临床杂志,2021,40(6):436-440.
- [18]李浩洋,秦娜,俞孟军,等.PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J].中国肺癌杂志,2021,24(3):161-166.
- [19]张华阳,张兴,李仕聪,等.PD-1抑制剂诱发的药物免疫相关不良反应事件的研究[J].中国现代医学杂志,2020,30(17):42-46.
- [20]江洁美,汪燕燕,王亚露,等.PD-1抑制剂治疗非小细胞肺癌的不良反应分析[J].中国新药与临床杂志,2021,40(6):476-480.

收稿日期:2023-08-19;修回日期:2023-08-30

编辑/杜帆