

后,过多的活性氧可以使生物膜中不饱和脂肪酸转化为MDA、LPO、SOD等氧化应激产物,对心肌造成损害,其水平和患者缺血缺氧程度呈正相关^[9]。也有研究表明,在急性心肌梗死患者心功能改善恢复心肌血流灌注后,可改善心肌细胞血管内皮功能,抑制心肌肥厚和重构,对降低心肌组织巨噬细胞浸润和巨噬细胞来源的炎症因子诱导的炎症反应有积极的作用^[10]。因此,在患者心肌缺血缺氧被缓解以及心功能改善后,氧化应激以及炎症反应也会相应被改善。

本研究结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明联合用药并不会增加不良反应的发生。

综上所述,美托洛尔联合胺碘酮治疗急性心肌梗死并发心律失常,能有效改善患者心功能、氧化应激反应,降低炎症因子水平,且安全性较高。

[参考文献]

- [1] 罗锡坤. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死后室性心律失常的疗效及对患者心功能的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 132-134.
- [2] 刘欣, 罗瑛. 35岁以下急性心肌梗死危险因素的研究进展

- [J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7): 856-861.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 233-234.
- [4] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 506.
- [5] 廖晓现, 李毓娟, 李文强, 等. 琥珀酸美托洛尔联合胺碘酮治疗急性心肌梗死合并心律失常的效果及对心电图的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(2): 38-42.
- [6] 黄乐, 林德智, 倪卫, 等. 冠心病患者血清RBP4, hs-CRP, IL-6水平检测的临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(6): 691-693, 697.
- [7] 王贺东. 胺碘酮联合美托洛尔对急性心肌梗死并室性心律失常患者心功能的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(6): 114-115.
- [8] 张学平, 张永春, 刘志强, 等. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死合并心律失常的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(3): 100-102.
- [9] 何睿颖, 廖慧, 李璐娜. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死并发心律失常疗效及对血清炎症因子氧化应激和血管内皮功能的影响[J]. 河北医学, 2022, 28(6): 1037-1041.
- [10] 王圣洁, 孙丽华. 心肌梗死后炎症反应研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3374-3378.

[文章编号] 1007-0893(2023)14-0096-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.14.030

替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的临床效果

唐亚兰 马经平*

(荆州市中心医院, 湖北 荆州 434020)

[摘要] 目的: 探讨中晚期非小细胞肺癌治疗应用替雷利珠单抗联合铂类为基础化疗方案的效果。方法: 选取2022年1月至2023年1月荆州市中心医院收治的中晚期非小细胞肺癌患者70例, 根据治疗方式分为对照组与观察组, 各35例。对照组患者接受铂类方案化疗治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合替雷利珠单抗治疗, 比较两组患者治疗效果。结果: 观察组患者客观缓解率与疾病控制率均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组患者各项肿瘤标志物水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组患者乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白(SF)水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 中晚期非小细胞肺癌治疗应用替雷利珠单抗联合铂类的效果确切, 可有效降低肿瘤标志物水平, 改善患者疾病预后。

[关键词] 非小细胞肺癌; 替雷利珠单抗; 铂类方案化疗

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2023-05-07

[作者简介] 唐亚兰, 女, 住院医师, 主要研究方向是肺癌。

[*通信作者] 马经平 (E-mail: 18372501483@163.com)

非小细胞肺癌为肺癌的主要类型，在发病的早期阶段，无明显特异性症状，容易被漏诊或误诊，当患者的疾病得到确诊时，大多已发展到中晚期阶段，丧失手术治疗时机^[1]。对于中晚期非小细胞肺癌患者，化疗为其主要治疗方式，化疗方案以铂类为基础的联合方案为主。但部分患者在接受化疗后，治疗效果并不理想。近年来，免疫治疗在非小细胞肺癌治疗中的应用率逐渐提高，取得了不错的应用效果^[2]。替雷利珠单抗作为程序性死亡受体 1 抑制剂，其在肝细胞癌、尿路肿瘤治疗中的效果确切。有研究报道称，在常规化疗基础上，为患者加用程序性死亡受体 1 或程序性死亡配体 1 抑制剂，可提升患者的疾病控制有效率，使患者的生存周期延长^[3]。本研究选取中晚期非小细胞肺癌患者 70 例，探讨中晚期非小细胞肺癌治疗中应用替雷利珠单抗联合铂类的效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月荆州市中心医院收治的中晚期非小细胞肺癌患者 70 例，根据治疗方式分为对照组与观察组，各 35 例。对照组男性 18 例，女性 17 例，年龄 35~68 岁，平均年龄 (55.65 ± 6.32) 岁，病理分期：不可手术 III 期 24 例，IV 期 11 例；观察组男性 20 例，女性 15 例，年龄 30~70 岁，平均年龄 (56.12 ± 6.86) 岁，病理分期：不可手术 III 期 23 例，IV 期 12 例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合肺癌诊断标准^[4]；(2) 接受化疗；(3) 知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 预计生存期 < 6 个月；(2) 精神异常患者；(3) 心肝肾功能严重障碍患者。

1.3 研究方法

1.3.1 对照组 接受铂类方案化疗治疗，依据患者的具体情况，为其应用相应的化疗方案进行治疗，具体治疗方案，(1) TP 方案：注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) (石药集团欧意药业有限公司，国药准字 H20183044) 260 mg · (m²)⁻¹，第 1 天使用，静脉滴注；顺铂 (云南植物药业有限公司，国药准字 H53021740) 或卡铂 (意大利 Corden Pharma Latina S.P.A.，批准文号 H20020284) 药时曲线下面积为 5，第 1~3 天使用，静脉滴注；(2) NP 方案：酒石酸长春瑞滨注射液 (齐鲁制药海南有限公司，国药准字 H20093078) 25 mg · (m²)⁻¹，第 1 天、第 8 天使用，静脉滴注；顺铂或卡铂 25 mg · (m²)⁻¹，第 1~3 天使用，静脉滴注；(3) GP 方案：注射用盐酸吉西他滨

(南京正大天晴制药有限公司，国药准字 H20093403) 1000 mg · (m²)⁻¹，第 1~3 天使用，静脉滴注；顺铂或卡铂 25 mg · (m²)⁻¹，第 1~3 天使用，静脉滴注；

(4) PP 方案：注射用培美曲塞二钠 (齐鲁制药海南有限公司，国药准字 H20203662) 500 mg · (m²)⁻¹，第 1 天使用，静脉滴注；顺铂或卡铂 75 mg · (m²)⁻¹，第 1 天使用，静脉滴注。化疗方案 1 个周期均为 21 d，共开展 3 个周期治疗。

1.3.2 观察组 在对照组基础上，加用替雷利珠单抗 (广州百济神州生物制药有限公司，国药准字 S20190045) 治疗，每次 200 mg，静脉滴注，每 3 周进行 1 次给药治疗。化疗方案 1 个周期均为 21 d，共开展 3 个周期治疗。

1.4 观察指标

(1) 两组患者近期疗效，以实体瘤疗效评价标准进行，分为完全缓解、部分缓解、稳定与进展，客观缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数 × 100%^[5]；(2) 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平，包括糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma, SCC)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 与细胞角蛋白 19 片段抗原 (cell Keratin 19 fragment antigen, CYFRA21-1)。采集患者晨起空腹静脉血，放入离心机离心 (3000 r · min⁻¹, 10 min, 半径 4 cm)，取血清，以化学发光法检测；(3) 两组患者治疗前后预后指标，包括乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、铁蛋白 (serum ferritin, SF)；(4) 统计两组患者的毒副反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者客观缓解率与疾病控制率均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者近期疗效比较 [$n = 35, n(\%)$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解	疾病控制
对照组	1(2.86)	8(22.86)	16(45.71)	10(28.57)	9(25.71)	25(71.43)
观察组	3(8.57)	14(40.00)	15(42.86)	3(8.57)	17(48.57) ^a	32(91.43) ^a

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗前两组患者各项血清肿瘤标志物水平比较，差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者各项肿瘤标志物水平均低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较
($n = 35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA125 /U · mL ⁻¹	SCC /ng · mL ⁻¹	CEA /ng · mL ⁻¹	CYFRA21-1 /U · mL ⁻¹
对照组	治疗前	74.50 ± 5.98	50.65 ± 4.68	28.65 ± 3.10	12.13 ± 2.68
	治疗后	50.90 ± 3.25	32.25 ± 3.26	20.45 ± 2.16	8.65 ± 1.90
观察组	治疗前	74.22 ± 6.32	50.20 ± 6.32	29.10 ± 3.64	12.05 ± 2.41
	治疗后	38.65 ± 3.86 ^b	19.20 ± 2.84 ^b	10.25 ± 2.10 ^b	5.45 ± 0.70 ^b

注：CA125—糖类抗原 125；SCC—鳞状细胞癌抗原；CEA—癌胚抗原；CYFRA21-1—细胞角蛋白 19 片段抗原。与对照组治疗后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后预后指标比较

两组患者治疗前血清 LDH、SF 水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者血清 LDH、SF 水平均低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后预后指标比较 ($n = 35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	LDH/U · L ⁻¹	SF/ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	235.65 ± 25.85	665.52 ± 125.28
	治疗后	192.50 ± 16.37	465.32 ± 101.20
观察组	治疗前	238.10 ± 29.50	662.80 ± 128.46
	治疗后	169.88 ± 15.22 ^c	342.60 ± 85.46 ^c

注：LDH—乳酸脱氢酶；SF—铁蛋白。与对照组治疗后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者毒副反应发生率比较

两组患者毒副反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者毒副反应发生率比较 [$n = 35, n(\%)$]

组别	胃肠道损伤	骨髓抑制	神经毒性	肾毒性	肝功能障碍
对照组	10(28.57)	10(28.57)	11(31.43)	16(45.71)	12(34.29)
观察组	7(20.00)	8(22.86)	8(22.86)	12(34.29)	9(25.71)

3 讨论

非小细胞肺癌发病率高，且恶性程度高，早期诊断难度大，因此患者确诊时大多已经发展为中晚期，患者的病灶已经出现局部或远处转移，手术治疗效果不佳，患者的预后较差。在对中晚期非小细胞肺癌患者进行治疗时，化疗为主要方式^[6]。紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨联合铂类药物形成的化疗方案，是对中晚期非小细胞肺癌进行治疗的首选化疗方案，其可将患者的病灶局部控制率与生存率提高，在一定程度上降低病灶远处转移风险，但疗效受到多种因素的影响，如病灶组织对化疗

药物的敏感性、耐药性，患者的全身状况以及剂量限制性等，同时化疗药物应用后导致的毒副反应较为明显，使患者的生活质量受到严重影响，也可能使患者无法坚持完成化疗周期^[7]。除此之外，化疗药物在对肿瘤细胞起到杀伤效果的同时，也会对机体防御系统内的造血细胞、淋巴细胞等正常细胞造成损伤，从而降低机体的免疫功能，使其病情难以得到有效控制。有研究报道称，在对中晚期非小细胞肺癌进行治疗时，以免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗，可取得较好的效果，特别是对于已经出现局部或远处转移的患者以及对化疗药物产生耐药性的患者，也可起到积极作用^[8]。

与放化疗、靶向治疗不同，免疫治疗是通过将机体的免疫系统激活，从而使患者的自身免疫功能得以增强，进而对癌细胞起到杀伤效果^[9]。临床上在对多种恶性肿瘤进行治疗时，以程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 为靶点的免疫治疗效果得到认可。癌细胞经由表达免疫检查点分子程序性死亡配体 1 而达到免疫抑制的目的，从而实现免疫逃逸，避免受到机体免疫系统的攻击。而免疫检查点抑制剂可将程序性死亡受体 1 和程序性死亡配体 1 的结合起到阻断作用，防止免疫逃逸，将免疫应答重新启动，使 T 细胞能力得到恢复，使癌细胞生长受到抑制^[10]。替雷利珠单抗属于抗程序性死亡受体 1 单克隆抗体，其属于新型程序性死亡受体 1 单抗，改造与优化了结晶片段结构，与传统的程序性死亡受体 1 单抗，替雷利珠单抗具备更强的抗肿瘤活性。同时与同类药物比较，替雷利珠单抗可产生更高的结合亲和力，从而发挥更强的抗肿瘤活性^[11]。且替雷利珠单抗导致的不良反应发生率低，患者出现毛细血管增生症的风险更低，可取得更高的用药安全性^[12]。

本研究中，观察组患者具备更高的客观缓解率与疾病控制率，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)；观察组患者治疗后血清肿瘤标志物水平低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明在对中晚期非小细胞肺癌进行治疗时，在铂类化疗方案基础上，加用替雷利珠单抗，可使患者的疾病得到更为有效的控制，使疾病发展速度减慢。分析原因，顺铂属于金属铂的络合物，可促使脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 链间和链内交联，从而生成复合物，干扰癌细胞的 DNA 复制，或能够和癌细胞核蛋白与包浆蛋白质进行结合，从而起到抗癌的效果。替雷利珠单抗可对程序性死亡受体 1 以及程序性死亡配体 1 的结合予以阻断，将程序性死亡受体 1 通路介导的 T 细胞免疫抑制予以解除，从而使 T 细胞相关功能得以恢复，对肿瘤的生长起到抑制作用。因此铂类药物与替雷利珠单抗的联合应用，可起到协同效果，将肿瘤的抑制效果增强，取得更好的治疗作用^[13]。

本研究中, 观察组患者治疗后血清 LDH 与 SF 水平低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明在对中晚期非小细胞肺癌进行治疗时, 在铂类化疗方案基础上, 加用替雷利珠单抗, 可改善患者的疾病预后。分析原因, 替雷利珠单抗可与人表皮生长因子受体-2 进行特异性结合, 将其信号通路阻断, 由此使肿瘤细胞的增殖与生存受到抑制; 替雷利珠单抗可将机体免疫系统活性激发, 通过对自然杀伤细胞与 T 细胞的活性进行调节, 从而识别与攻击人表皮生长因子受体-2 表达的肿瘤细胞^[14]。将替雷利珠单抗与化疗药物联合应用时, 可与 T 细胞表面的程序性死亡受体 1 进行结合, 避免其与程序性死亡配体 1 进行结合, 由此使 T 细胞的数量增加, 活性增强, 将中晚期非小细胞肺癌患者的机体免疫力增强, 改善患者疾病预后。本研究中, 两组患者毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明在对中晚期非小细胞肺癌进行治疗时, 替雷利珠单抗联合铂类药物化疗, 不会增加不良反应的发生。有研究报道称, 常规化疗联合替雷利珠单抗可减少患者毒副反应的发生, 主要是由于替雷利珠单抗可增强机体免疫力, 从而使患者免疫功能受损而出现的毒副反应减少^[15]。本研究与其报道存在差异, 可能是由于本研究选取样本量较小, 导致结果存在一定的偏差, 后续研究会进一步增加样本量, 分析替雷利珠单抗联合铂类药物化疗对于毒副反应发生的影响。

综上所述, 中晚期非小细胞肺癌治疗应用替雷利珠单抗联合铂类的效果确切, 可有效降低肿瘤标志物水平, 改善患者疾病预后。

[参考文献]

- [1] 赵峻秀, 霍明洋, 陈振宇, 等. 线粒体铁蛋白调控上皮-间质转化对非小细胞肺癌细胞顺铂耐药的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (1): 42-50.
- [2] 徐建群, 王红娟, 郭红荣, 等. 贝伐单抗结合培美曲塞与顺铂化疗对非小细胞肺癌患者血清 lncRNA H19 及 lncRNA HOTAIR 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (2): 283-287.
- [3] 陆舜, 余新民, 胡艳萍, 等. 替雷利珠单抗联合化疗一线

- 治疗局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的肿瘤缓解特征 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45 (4): 358-367.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (4): 549-570.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (23): 1706-1740.
- [6] 钟家将, 张东伟, 蓝冰, 等. 多西他赛联合顺铂治疗对中晚期非小细胞肺癌的疗效及对低剂量 CT 灌注成像参数的影响 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21 (1): 72-73, 179.
- [7] 刘真, 陈诚. 紫杉醇 3 周给药联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者 miR-564、miR-219 表达及预后的影响 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38 (1): 122-125.
- [8] 王立, 姜忠于, 胡春秀, 等. 奥希替尼联合培美曲塞、顺铂方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期及总生存期的影响 [J]. 广东医学, 2022, 43 (4): 412-415.
- [9] 吴颖虹, 王仁杰, 胡文杰, 等. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌顺铂联合多西他赛化疗疗效评价和预后评估中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (7): 1593-1595.
- [10] 刘鑫, 李汉杰, 陈子激. miR-329 靶向调控细胞周期相关转录因子基因逆转非小细胞肺癌 A549 细胞顺铂耐药的机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (22): 2688-2692.
- [11] 王渊, 谭盼, 张靖. 替雷利珠单抗联合 PC 方案治疗晚期肺癌的疗效及对血清 PI3K、Akt 的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23 (3): 268-271.
- [12] 陈香梅, 刘太锋, 杨明, 等. 不同免疫检查点抑制剂联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物水平的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29 (7): 774-778.
- [13] 张敬宝, 路中, 周晓英. 替雷利珠单抗联合 GP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24 (3): 252-254.
- [14] 许佳佳, 刘小兰, 潘楨婕, 等. 安罗替尼单用及分别与免疫抑制剂和化疗药物联合应用治疗晚期肺癌对比观察 [J]. 山东医药, 2022, 62 (6): 52-55.
- [15] 左刚, 王根和, 方平. 程序性死亡受体 1 抑制剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的预后及安全性 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22 (11): 1340-1344, 1348.