

- 1638-1642.
- [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (11): 846-865.
- [4] 周荣斌, 赵晓东, 吕传柱, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 (2020 版) [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (1): 15-24.
- [5] 孔久玲. 奥美拉唑镁肠溶片与去甲肾上腺素联合用于治疗脑血管病应激性溃疡的临床观察 [J]. 中外医学研究, 2019, 17 (14): 6-8.
- [6] 杨永强. 凝血酶与奥美拉唑联合对上消化道出血患者的临床疗效评估 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2 (7): 58-60.
- [7] 侯大芳. 去甲肾上腺素联合奥美拉唑镁治疗脑血管病应激性溃疡出血患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2021, 33 (5): 33-35.
- [8] 钟洪标, 吴舰. 奥美拉唑联合去甲肾上腺素治疗对消化道出血患者血流动力学的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28 (3): 437-439.
- [9] 马春燕, 于苏淮. 重症感染性休克患者去甲肾上腺素联合纳洛酮治疗对 CI、MAP、CVP、SpO₂、SvO₂ 的影响 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (13): 1904-1907.
- [10] 黄巍, 张庆祥, 胡小文, 等. 去甲肾上腺素单独或联合特利加压素治疗对脓毒症休克患者微循环及肠道功能的影响 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20 (4): 22-25.
- [11] 彭晓慧, 顾尔伟, 陈立建, 等. 去甲肾上腺素联合目标导向血流动力学管理对肝部分切除术患者术后恢复质量的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37 (6): 574-578.
- [12] 张立亚, 王勇强, 冯晓彤, 等. 特利加压素联合去甲肾上腺素对脓毒性休克患者肝功能及预后的影响 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2021, 44 (3): 213-217.
- [13] 陈新生, 饶云霞. 地佐辛联合舒芬太尼术后镇痛对胸段食管鳞癌根治术病人睡眠质量及血清脑源性神经营养因子, 去甲肾上腺素, 5-羟色胺水平的影响 [J]. 安徽医药, 2021, 25 (6): 1242-1245.
- [14] 杨静, 周雪芬, 周建武, 等. 冰去甲肾上腺素与奥美拉唑联用治疗上消化道出血的临床观察 [J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23 (2): 260.
- [15] 王校红, 陆琪, 丁皓, 等. LC 联合 LCBDE 治疗对老年胆囊结石并胆总管结石患者疼痛应激和炎症因子的影响 [J]. 国际外科学杂志, 2021, 48 (10): 659-663.

[文章编号] 1007-0893(2024)11-0084-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.11.025

贝伐单抗联合紫杉醇和不同铂类 治疗非小细胞肺癌疗效分析

尤迪迪 曹晨阳 张亚平

(河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471000)

[摘要] 目的: 探究贝伐单抗联合紫杉醇和不同铂类治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效。方法: 选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月河南科技大学第一附属医院收治的 88 例 NSCLC 患者, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 44 例。两组均给予贝伐单抗联合紫杉醇治疗, 对照组加用顺铂, 观察组加用卡铂治疗。比较两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物、外周血 T 淋巴细胞、不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (cyfra21-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者外周血簇分化抗原 (CD) 3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均低于治疗前, 而观察组高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂治疗 NSCLC 的临床疗效好, 有助于降低 CEA、cyfra21-1、VEGF 水平, 延缓疾病进展。

[关键词] 非小细胞肺癌; 贝伐单抗; 紫杉醇; 顺铂; 卡铂**[中图分类号]** R 734.2 **[文献标识码]** B**[收稿日期]** 2024-04-04**[作者简介]** 尤迪迪, 女, 住院医师, 主要研究方向是肺癌的治疗。

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，传统上分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌^[1]。NSCLC 最常见组织学亚型是腺癌，发病率为 40%；鳞癌占有肺癌患者的 20%~30%。然而只有部分 NSCLC 患者（< 20%）可在早期被确诊，尽管通过筛查高危人群对提高肺癌早期发现的努力逐渐增多，但多数 NSCLC 患者被诊断时已是晚期（III/IV 期）^[2]，此时肿瘤已扩散到多个淋巴结或远处器官^[3]。其中位生存期时间几乎 < 18 个月，5 年相对生存率约为 6%，而早期诊断中预计有 61% 的患者超过此生存时间范围。目前肺癌管理制度已得到了显著改善，不再基于“一刀切”或者使用肺癌一般组织学分类。目前靶向疗法和免疫疗法的兴起已将管理方式转变为个性化治疗方法，能够影响疾病临床过程和结果，其中分子生物标志物已成为预测治疗反应的宝贵工具^[4]。新型抗癌药物在不断创新，但如何将药物应用到临床实践中仍待探索。目前贝伐单抗联合紫杉醇是治疗 NSCLC 的常用药物。卡铂和顺铂均是铂类化疗药，可抑制肿瘤生长，在多种癌症的临床治疗中广泛使用。因此本研究采用贝伐单抗联合紫杉醇和不同铂类治疗 NSCLC，分析顺铂和卡铂的疗效，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月河南科技大学第一附属医院收治的 88 例 NSCLC 患者，采用随机数字表法分为对照组和观察组，各 44 例。对照组患者男性 23 例，女性 21 例；平均年龄（59.33 ± 10.66）岁；平均体质量指数（body mass index, BMI）（22.34 ± 1.56）kg · m⁻²；TNM 分期：I~II 期 20 例，III~IV 期 24 例；病理分期：腺癌 30 例，鳞腺癌 14 例。观察组患者男性 24 例，女性 19 例；平均年龄（53.63 ± 11.20）岁；平均 BMI（22.70 ± 1.48）kg · m⁻²；TNM 分期：I~II 期 19 例，III~IV 期 25 例；病理分期：腺癌 32 例，鳞腺癌 12 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经河南科技大学第一附属医院伦理委员会批准（批号：2023-0256）。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）符合《实用内科学》^[5] 中 NSCLC 诊断标准；（2）无药物及酒精依赖史；（3）无法进行手术治疗，接受同步放化疗和（或）靶向治疗；（4）患者 Karnofsky 行为状态评分 ≤ 2 分，Karnofsky 功能状态评分 > 60 分；（5）预期生存期 > 3 个月；（6）患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 （1）化学治疗禁忌；（2）肝肾功能障碍、自身免疫病、重症感染性病；（3）过敏体质；（4）明显咯血合并抗凝治疗、脑转移；（5）肺癌驱动基因阳性；（6）随访资料缺失。

1.3 方法

两组均行营养支持、抗感染、止痛等常规对症治疗。

1.3.1 对照组 采用贝伐单抗联合紫杉醇和顺铂治疗，治疗第 1~3 天每日在 3 h 内完成静脉滴注紫杉醇注射液（远大医药黄石飞云制药有限公司，国药准字 H20056466），将 135 mg · (m²)⁻¹ 溶于 500 mL 0.9% 氯化钠注射液。每日在 1 h 内完成静脉滴注顺铂注射液（云南生物谷药业股份有限公司，国药准字 H20043889），将 80 mg · (m²)⁻¹ 溶于 250 mL 0.9% 氯化钠注射液，21 d 为 1 个周期，共治疗 3 个周期。静脉滴注贝伐单抗注射液 [瑞士 Roche Pharma (Schweiz) Ltd., 注册证号：S20170036] 7.5 mg · kg⁻¹，化疗第 2 天开始，3 周内重复上述操作。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上将顺铂注射液替换为卡铂注射液（美国 Bristol-Myers Squibb SA，国药准字 HJ20171063），在药时曲线下面积（area under the curve, AUC）在 5~6 mg · mL⁻¹ · min 时进行静脉滴注。卡铂注射液每日 1 次，21 d 为 1 个周期，共治疗 3 个周期。

1.4 观察指标

观察两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物、外周血 T 淋巴细胞、不良反应发生情况。（1）临床疗效。根据改进的实体肿瘤疗效评定标准^[6]对两组患者进行临床疗效评定。其中完全缓解，即没有靶病变出现动脉期增厚；部分缓解是指靶病灶在增强扫描后动脉期管径减少 > 30%；疾病进展时，肿瘤血管内皮细胞管径增加 > 20%，或新病变形形成；疾病稳定，即目标病变缩小不符合部分缓解条件，扩大不符合疾病进展条件。总有效率 = （完全缓解 + 部分缓解） / 总例数 × 100%。（2）血清肿瘤标志物、外周血 T 淋巴细胞。治疗前后取患者空腹静脉血 3~5 mL，静置于干燥试管 2 h 后，离心分离血清，低温保存。使用酶联免疫法和放射免疫法，检测两组患者癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（cytokeratin 19 fragment 21-1, cyfra21-1）及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）水平；采用流式细胞仪（希森美康帕泰科有限责任公司，型号：CyFlow[®]Counter）检测外周血 T 淋巴细胞，包括：簇分化抗原（cluster of differentiation, CD）3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平。（3）不良反应。记录药物不良反应，包括胃肠反应、肝功能异常、皮肤不良反应、白细胞减少等。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 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 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为 90.91%，高于对照组的 75.00%，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (*n* = 44, 例)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病进展	疾病稳定	总有效 <i>n</i> (%)
对照组	18	15	6	5	33(75.00)
观察组	22	18	3	1	40(90.91) ^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比较

治疗后，两组患者血清 CEA、cyfra21-1、VEGF 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较 (*n* = 44, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA /ng · mL ⁻¹	cyfra21-1 /ng · mL ⁻¹	VEGF /pg · mL ⁻¹
对照组	治疗前	28.97 ± 2.22	43.04 ± 4.13	480.05 ± 122.15
	治疗后	9.45 ± 2.02 ^b	24.68 ± 2.09 ^b	381.17 ± 66.09 ^b
观察组	治疗前	28.84 ± 1.58	41.99 ± 3.75	498.88 ± 135.88
	治疗后	4.68 ± 1.28 ^{bc}	14.33 ± 1.48 ^{bc}	211.19 ± 62.81 ^{bc}

注：CEA 一癌胚抗原；cyfra21-1 一细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1；VEGF 一血管内皮生长因子。

与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞水平比较

治疗后，两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均低于治疗前，而观察组高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞水平比较 (*n* = 44, $\bar{x} \pm s$, %)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照组	治疗前	53.79 ± 2.38	30.17 ± 4.53	33.18 ± 2.88
	治疗后	45.49 ± 2.79 ^d	22.79 ± 3.30 ^d	24.53 ± 3.35 ^d
观察组	治疗前	53.98 ± 2.79	31.22 ± 4.43	33.64 ± 3.40
	治疗后	49.57 ± 4.10 ^{de}	28.68 ± 4.86 ^{de}	30.03 ± 2.58 ^{de}

注：CD 一簇分化抗原。

与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^e*P* < 0.05。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [*n* = 44, *n* (%)]

组别	胃肠反应	肝功能异常	皮肤不良反应	白细胞减少	总发生
对照组	4(9.09)	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	8(20.45)
观察组	3(6.82)	2(4.55)	1(2.27)	3(6.82)	9(18.18)

3 讨论

肺癌是全球最致命的恶性肿瘤，NSCLC 为肺癌常见类型，NSCLC 分为三种组织学亚型：腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌^[7]。在局部 I 期或 II 期中，手术切除能够提供良好预后，5 年生存率高达 70%，然而多数 (> 75%) 患者在诊断时已为晚期，5 年生存率 < 25%。目前，NSCLC 系统治疗已有较大进步，但 5 年生存率仍较低，且治疗中肿瘤发展是导致死亡的主要原因^[8-9]。因此，研究治疗 NSCLC 新方法对提高预后具有重要的意义。目前贝伐单抗联合紫杉醇是治疗 NSCLC 的常用药物，临床上具有较好的治疗效果。贝伐单抗是一种人源化的单克隆抗体，可抑制 VEGF 的活性，抑制肿瘤细胞的新生血管生成，从而减缓恶性肿瘤的生长。同时，贝伐单抗还可促进 T 细胞浸润肿瘤组织，并可影响免疫系统的功能，从而增强机体抗肿瘤免疫反应。顺铂、卡铂和紫杉醇是临床上广泛使用的一类化疗药物。紫杉醇则通过抑制微管聚合过程，阻断肿瘤细胞的有丝分裂和扩散。顺铂使用历史悠久，应用广泛，是第一代铂类化疗药物，其作用机制是进入人体内后，与肿瘤细胞脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 单链内的双链进行交叉，破坏肿瘤细胞 DNA 的周期。该药物主要用于卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌及各种鳞状细胞癌等的化疗。其最常见的副作用为肾脏毒性，可导致肾功能损伤，所以使用时常需要水化，此外还具有消化道症状、神经毒性、耳毒性等。卡铂作为第二代铂类化疗药物，通过干扰肿瘤细胞分裂和 DNA 复制，抑制肿瘤细胞增殖和扩散。

T 淋巴细胞是免疫系统主要的一类免疫细胞，表型特征为 CD3⁺。其主要亚型可以分为 CD8⁺ 和 CD4⁺。CD8⁺ 具有直接杀伤肿瘤细胞的功能，而 CD4⁺ 在识别肿瘤细胞后，会分泌大量细胞因子，辅助 CD8⁺、激活其他免疫细胞、刺激 B 淋巴细胞产生抗体；以上指标是机体免疫能力的体现^[10]。CEA、cyfra21-1、VEGF 血清浓度在肺癌中均有特异性升高且与肿瘤大小、淋巴结状态及疾病阶段有关^[11-12]。本研究结果显示，治疗后，两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均低于治疗前，而观察组高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。治疗后，两组患者血清 CEA、cyfra21-1、VEGF 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，说明贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂治疗能减少对患者免疫功能的影响，对疾病治疗有促进作用，且贝伐单抗联合

紫杉醇和卡铂治疗能够更有效地降低肿瘤标志物。分析原因为相较于顺铂，卡铂更适用于 NSCLC 的治疗。目前对卡铂更适用于 NSCLC 的治疗的原理 / 机制尚不明确，可能与以下原因有关^[13]：（1）顺铂主要通过抑制癌细胞的 DNA 复制过程并损伤其细胞膜上结构来发挥抗癌作用，而卡铂则是干扰 DNA 的合成和修复。相较而言卡铂直接对癌细胞的杀伤作用可能更有效地减少肿瘤负荷，从而降低肿瘤标志物水平。（2）顺铂的副作用主要体现在胃肠道毒性上，可能导致严重的恶心、呕吐和腹泻等消化道反应，这些副作用可能会影响患者的营养吸收和免疫系统的正常功能。虽然卡铂的副作用包括胃肠道毒性，但一些研究表明^[14]卡铂可能通过激活免疫系统，增强机体对肿瘤的免疫应答，这种免疫调节作用可能有助于控制肿瘤的进展并改善患者的免疫功能。

本研究结果显示，观察组患者临床有效率高于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），这与宋琳等^[15]研究结果相似，提示贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂治疗可提高临床治疗效果。原因为贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂治疗可增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性，能够更好地抑制肿瘤细胞的新生血管生成，从而减缓恶性肿瘤的生长。此外，本研究中，两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），提示与顺铂相比，使用卡铂治疗并不会增加不良反应的发生。

综上所述，贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂治疗 NSCLC 有较好的疗效，预后肯定，能提高患者的生活质量，提高临床疗效，延缓、阻断疾病的发生与发展，且作用广泛、安全性高。

[参考文献]

[1] 谭晖, 王吉昌, 董丹凤, 等. 五味子酯甲通过抑制 CCAT1 和 PI3K-AKT 信号通路抑制肺癌细胞的迁移和侵袭 [J]. 世界中医药, 2021, 16 (13): 1966-1971.

[2] 王道峰, 伏俊, 房三友. 贝伐珠单抗联合 DDP 化疗方案治疗非小细胞肺癌患者的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24 (22): 5-9.

[3] 杨瑾, 赵含信, 张坤. NP 方案联合微波消融治疗晚期非小

细胞肺癌疗效及对血清 SCC、CEA、CYFRA21-1 水平的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28 (13): 2254-2259.

[4] 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.

[5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[6] 王慧芳, 宋利刚. 贝伐珠单抗注射液辅助规范化疗治疗非小细胞肺癌的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (21): 5193-5195.

[7] 赵元生, 赵鑫. 榄香烯乳状注射液、NP 方案、沙利度胺综合治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29 (3): 104-106.

[8] 陶智会, 全欣, 徐蔚杰, 等. 中药序贯联合化疗治疗非小细胞肺癌的减毒增效临床观察 [J]. 世界中医药, 2021, 16 (3): 477-481, 486.

[9] 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.

[10] 闫秀娟. 贝伐珠单抗+紫杉醇+顺铂化疗治疗晚期非鳞癌非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21 (22): 97-98.

[11] 李哲, 高敬华, 李永生, 等. 非小细胞肺癌阿帕替尼联合化疗一线治疗与联合放疗的疗效比较及对患者血清 CEA 及 Cyfra21-1 水平的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35 (5): 732-734, 744.

[12] 孙祝, 雍翔, 孙宇, 等. 调强放疗对比三维适形放疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对血清 CEA、CYFRA21-1 的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35 (5): 774-777.

[13] 常小宁, 庞洪涛, 刘晓春. 贝伐珠单抗联合紫杉醇及顺铂化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28 (11): 1357-1360.

[14] 蔡宝松, 张雁, 赵晨阳, 等. 吉非替尼联合三维适形放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的效果及对血清肿瘤标志物的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33 (2): 14-17.

[15] 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.