

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.018

替雷利珠单抗联合 TC 化疗方案治疗驱动基因阴性晚期肺腺癌的临床研究 *

倪文豪 徐丹颖 黄若冰 陈 岩 王红兵[△]

(徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:观察驱动基因阴性晚期肺腺癌患者在紫杉醇和卡铂(TC)化疗的基础上结合替雷利珠单抗治疗后的临床疗效。**方法:**按照随机数字表法将我院 2021 年 8 月~2023 年 8 月期间收治的 94 例驱动基因阴性晚期肺腺癌患者分为对照组(TC 化疗, 47 例)和观察组(替雷利珠单抗联合 TC 化疗方案治疗, 47 例)。对比两组疗效、血清肿瘤标志物、血清磷酸酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)和不良反应。**结果:**和对照组比较, 观察组客观缓解率、疾病控制率更高($P<0.05$)。治疗后观察组癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYERA21-1)、糖类抗原 199 (CA199)、PI3K、Akt 水平下降, 且低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率无差异($P>0.05$)。**结论:**驱动基因阴性晚期肺腺癌患者在 TC 化疗的基础上结合替雷利珠单抗治疗后, 可提高临床治疗效果, 控制肿瘤疾病进展, 降低肿瘤标志物水平, 并可通过调节 PI3K、Akt 水平发挥治疗作用, 且具有良好的安全性。

关键词:替雷利珠单抗; TC 化疗; 驱动基因阴性; 晚期肺腺癌; 临床研究

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)01-126-06

Clinical Study of Tirelizumab Combined with TC Chemotherapy Regimen in the Treatment of Driver Gene Negative Advanced Lung Adenocarcinoma*

NI Wen-hao, XU Dan-ying, HUANG Ruo-bing, CHEN Yan, WANG Hong-bing[△]

(Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of patients with driver gene negative advanced lung adenocarcinoma after treatment with paclitaxel and carboplatin (TC) chemotherapy combine with tirilizumab. **Methods:** 94 patients with driver gene negative advanced lung adenocarcinoma admitted to our hospital during August 2021~August 2023 were divided into control group (TC chemotherapy, 47 cases) and observation group (treated with tirilizumab combine with TC chemotherapy regimen, 47 cases) according to the randomized numerical table method. The efficacy, serum tumor markers, serum phosphoinositide 3 kinase (PI3K), protein kinase B (Akt) and adverse reactions were compared between two groups. **Results:** Compared with control group, the objective remission rate and disease control rate were higher in observation group ($P<0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYERA21-1), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYERA21-1), glycoconjugate antigen 199 (CA199), PI3K, and Akt decreased in observation group, and were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Driver gene negative advanced lung adenocarcinoma patients combine with tireliz-

* 基金项目:江苏省高层次卫生人才"六个一工程"项目(LGY2016041)

作者简介:倪文豪(1997-),男,硕士,规培医师,从事肿瘤学方向的研究, E-mail: niwenhao321hao@163.com

△ 通讯作者:王红兵(1967-),男,博士,主任医师,从事肿瘤学方向的研究, E-mail: hbw0316@163.com

(收稿日期:2024-07-15)

zumab treatment on the basis of TC chemotherapy, which can improve the clinical treatment effect, control the progression of tumor disease, reduce the levels of tumor markers and exert therapeutic effects by regulating the levels of PI3K and Akt, and has good safety.

Key words: Tirelizumab; TC chemotherapy regimen; Driver gene negative; Advanced lung adenocarcinoma; Clinical study

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-126-06

前言

驱动基因阴性肺腺癌属非小细胞癌的一种类型,患者预后较差,晚期患者多接受化疗等综合治疗^[1]。紫杉醇和卡铂(TC)方案化疗是治疗驱动基因阴性肺腺癌的常用方案,可一定程度上延长患者生存期,但受患者体质、耐药性等因素的影响,远期疗效一般^[2]。近年来,免疫治疗在肺癌治疗中取得了重要突破,可帮助患者增强机体免疫力,缓解并减少炎症反应带来的损伤,提高患者生活质量^[3]。替雷利珠单抗是一种程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂,可有效提高中晚期肺癌疗效^[4]。本研究观察驱动基因阴性晚期肺腺癌患者在紫杉醇和卡铂(TC)化疗的基础上结合替雷利珠单抗治疗后的临床疗效,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字表法将我院2021年8月~2023年8月期间收治的94例驱动基因阴性晚期肺腺癌患者分为对照组(TC化疗,47例)和观察组(替雷利珠单抗联合TC化疗方案治疗,47例)。两组一般资料比较未见差异($P>0.05$),见表1。纳入标准:(1)晚期肺腺癌经组织病理学确诊,肺癌相关驱动基因检测中表现为阴性,表皮生长因子敏感突变阴性、间变性淋巴瘤激酶融合突变阴性及活性氧基因突变阴性;(2)卡式评分(KPS) ≥ 65 分;(3)预期生存时间 >3 个月。排除标准:(1)既往脏器或血液系统移植治疗史;(2)合并免疫缺陷性疾病;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)神经精神疾病史;(5)合并心肝肾等脏器功能障碍者;(6)存在本研究用药禁忌者(如对替雷利珠单抗活性成分或成分所列辅料存在超敏反应、怀孕和哺乳期妇女等)。

表1 一般资料

Table 1 General information

Groups	Male/female	Age (years old)	TNM stage (IIIB stage/IV stage)	History of smoking
Control group(n=47)	26/21	59.68 $\pm$ 5.31	26/21	26
Observation group(n=47)	28/19	59.34 $\pm$ 4.97	25/22	28
t/χ^2	0.174	0.320	0.043	0.174
P	0.677	0.749	0.836	0.677

1.2 方法

两组均接受化疗,d1:紫杉醇注射液(规格:5 mL:30 mg,国药准字H20066089,海南新世通制药有限公司)175 mg/m²于180 min内静脉滴注完成;d1:卡铂注射液(规格:5 mL:50 mg,国药准字H20227082,齐鲁制药有限公司)30~40 mg/m²静脉滴注,90 min内静脉滴注完成。观察组患者在TC化疗基础上结合替雷利珠单抗[规

格:100 mg (10 mL)/瓶,国药准字S20190045,勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司]200 mg静脉滴注,于90 min内静脉滴注完成。两组治疗21 d为1个疗程,治疗5个疗程。

1.3 观察指标

(1)完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,且持续1个月以上。部分缓解(PR):肿瘤病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 。疾病进展(PD):出现新病灶或增

加 $\geq 30\%$ 。疾病稳定(SD):介于PD和PR之间^[5]。疾病控制率=CR率+PR率+SD率。客观缓解率=CR率+PR率。(2)治疗前后留取患者清晨空腹静脉血5 mL,进行离心(转速5000 rpm、半径8 cm、时间15 min)处理后,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物:包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYERA21-1)。采用免疫荧光法检测血清磷酸酰肌醇3激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)水平。(3)记录两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS28.0统计学软件处理数据。TNM分期、吸烟史等计数资料以“n(%)”表示,行 χ^2 检验。血清肿瘤标志物和血清PI3K、Akt水平等计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,两组间比较行t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

与对照组的36.17%客观缓解率、疾病控制率72.34%比较,观察组客观缓解率(68.09%)、疾病控制率(89.36%)更高($P < 0.05$),见表2。

表2 临床疗效比较 [例(%)]
Table 2 Comparison of clinical efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Objective remission rate	Disease control rate
Control group (n=47)	0(0.00)	17(36.17)	17(36.17)	13(27.66)	17(36.17)	34(72.34)
Observation group (n=47)	0(0.00)	32(68.09)	10(21.28)	5(10.64)	32(68.09)	42(89.36)
χ^2					9.592	4.398
P					0.002	0.036

2.2 肿瘤标志物水平比较

组间治疗前比较,两组CEA、CYERA21-1、CA199组间对比无差异($P > 0.05$);组内治疗前

后比较,两组上述指标均呈下降趋势($P < 0.05$);组间治疗后比较,观察组上述指标低于对照组($P < 0.05$)。见图1、表3。

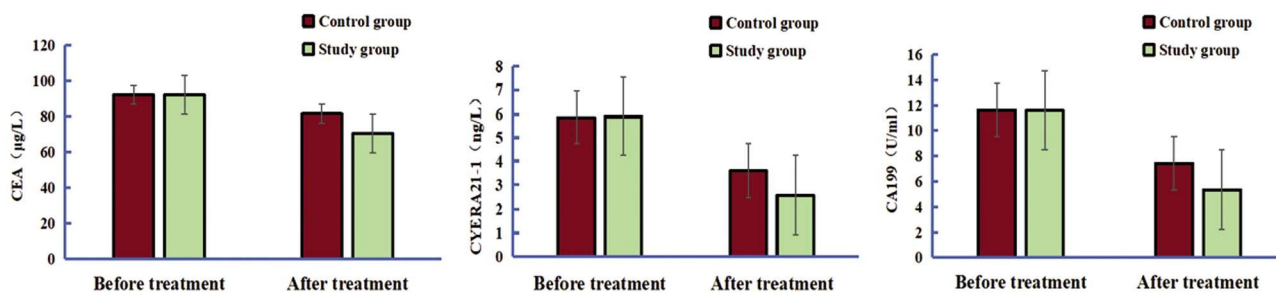


图1 肿瘤标志物水平变化的柱形图

Fig.1 Histogram of changes in tumor marker levels

表3 肿瘤标志物水平比较
Table 3 Comparison of tumor marker levels

Groups	Time	CEA(μg/L)	CYERA21-1 (ng/L)	CA199 (U/mL)
Control group (n=47)	Before treatment	92.06 ± 7.51	5.85 ± 0.75	11.62 ± 1.18
	After treatment	81.56 ± 6.32*	3.61 ± 0.63*	7.41 ± 0.89*
Observation group (n=47)	Before treatment	92.31 ± 8.67	5.89 ± 0.68	11.58 ± 1.23
	After treatment	70.59 ± 7.33*&	2.58 ± 0.46*&	5.35 ± 0.76*&

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$. Compared with control group after treatment, & $P < 0.05$.

2.3 PI3K、Akt 水平比较

组间治疗前比较, 两组血清 PI3K、Akt 水平组间对比无差异 ($P>0.05$); 组内治疗前后比较,

两组上述指标均呈下降趋势 ($P<0.05$); 组间治疗后比较, 观察组上述指标低于对照组 ($P<0.05$)。见图 2、表 4。

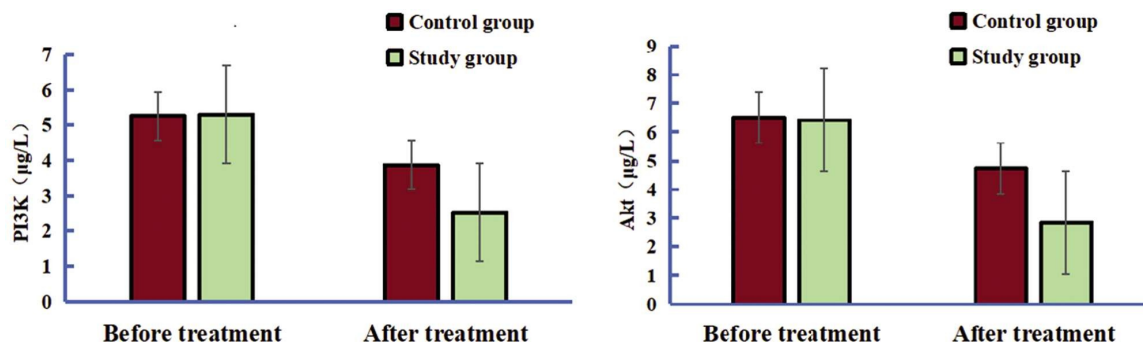


图 2 PI3K、Akt 水平变化的柱状图

Fig.2 Histogram of changes in PI3K and Akt levels

表 4 PI3K、Akt 水平比较 (μg/L)

Table 4 Comparison of PI3K and Akt levels (μg/L)

Groups	Time	PI3K	Akt
Control group (n=47)	Before treatment	5.25 ± 0.83	6.51 ± 0.46
	After treatment	3.87 ± 0.68*	4.72 ± 0.31*
Observation group (n=47)	Before treatment	5.29 ± 0.76	6.43 ± 0.37
	After treatment	2.52 ± 0.54*&	2.84 ± 0.43*&

Note: Consistent with table 2.

2.4 不良反应发生率比较

两组不良反应发生率无差异 ($P>0.05$), 见

表 5。

表 5 不良反应发生率比较 [例 (%)]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions [n(%)]

Groups	Hair loss	Fever	Nausea and vomiting	Loss of appetite	Rash	Upper respiratory tract infection	Total incidence
Control group (n=47)	2 (4.26)	2 (4.26)	2 (4.26)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (14.89)
Observation group (n=47)	2 (4.26)	2 (4.26)	3 (6.38)	2 (4.26)	1 (4.26)	2 (4.26)	12 (25.53)
χ^2							1.649
P							0.199

3 讨论

肺腺癌为肺癌最常见形式, 而又有将近 50% 的肺腺癌患者都携带有基因突变, 常见的有表皮生长因子受体基因突变、间变性淋巴瘤激酶基因突变、活性氧基因突变等, 统称为驱动

基因阴性肺腺癌^[6,7]。驱动基因阴性晚期肺腺癌预后一般, 手术效果差, TC 化疗可在一定程度上延长驱动基因阴性晚期肺腺癌患者生存期, 但患者长期化疗易产生耐药性^[8,9]。替雷利珠单抗可通过调节机体免疫功能以及程序性死亡受体 1/ 程序性死亡配体 1 信号通路来加强抗肿瘤

效果,既往用于晚期非鳞状非小细胞肺癌、肝细胞癌、局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗均获得了较好的疗效^[10,11]。

本研究结果显示,在TC化疗的基础上,结合替雷利珠单抗治疗后,可有效控制驱动基因阴性晚期肺腺癌患者的肿瘤疾病进展,降低血清肿瘤标志物水平。CEA、CA199作为肿瘤标志物,在机体内表达水平越高,说明肺癌病情越严重^[12,13]。此外,既往研究发现肺癌患者经过靶向治疗后,其体内血清CYFRA21-1水平得到控制,并有明显下降趋势^[14]。紫杉醇可与脱氧核糖核酸(DNA)相邻鸟嘌呤进行结合,对DNA造成破坏,影响肿瘤细胞增殖^[15]。卡铂可令肿瘤细胞DNA产生变异而抑制其复制功能,并肿瘤细胞造成直接损伤^[16]。替雷利珠单抗可阻断PD-1通路对T细胞功能的抑制作用,纠正免疫逃逸^[17]。相关研究显示:通过激活免疫、增强化疗敏感性等方式,替雷利珠单抗可有效进行抗肿瘤作用^[18]。联合治疗可进一步增强对肿瘤细胞的杀伤力,从多机制发挥抗肿瘤作用,有效控制血清肿瘤标志物水平^[19]。

PI3K/Akt信号通路可通过调控细胞转移及侵袭、调节细胞周期、抑制细胞凋亡的作用参与晚期肺腺癌发病过程^[20],既往有研究指出^[21],通过抑制PI3K/Akt信号通路可抑制肺腺癌的增殖、迁移。PD-1/PD-L1可介导T淋巴细胞、B细胞,可影响肿瘤中免疫稳态,而PI3K/Akt信号通路又参与B细胞发育、分化,通过PD-1/PD-L1对PI3K/Akt信号通路进行抑制可阻碍非小细胞肺癌病情恶化^[22]。本次研究结果显示,联合治疗可有效调节血清肿瘤标志物和PI3K、Akt水平。分析原因可能是因为在介导肿瘤细胞免疫逃逸过程中,PD-1/PD-L1信号通路与PI3K/Akt信号通路均参与其中并发挥交叉作用^[23]。而在PD-1与PD-L1结合时,替雷利珠单抗可对下游蛋白激酶PI3K去磷酸化发挥阻断作用,抑制下游Akt等通路活化,影响T细胞活性,对肿瘤细胞进行免疫杀伤^[24,25]。另外,两组不良反应发生率无差异,提示治疗方案具有一定安全性。

综上所述,驱动基因阴性晚期肺腺癌患者在TC化疗的基础上结合替雷利珠单抗治疗后,临床治疗效果良好,可降低肿瘤标志物水平,控制肿瘤疾病进展,并可通过调节PI3K、Akt水平发挥治疗作用,且具有良好的安全性。

参 考 文 献(References)

- [1] Guo QK, Yang HS, Shan SC, et al. A radiomics nomogram prediction for survival of patients with "driver gene-negative" lung adenocarcinomas (LUAD) [J]. Radiol Med, 2023, 128(6): 714-725.
- [2] 舒桂君,朱永东,解华. 安罗替尼联合紫杉醇+卡铂治疗晚期肺腺癌的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(12): 137-140.
- [3] Lahiri A, Maji A, Potdar PD, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 40.
- [4] 刘爽,刘倩,庞茜茜,等. 替雷利珠单抗联合化疗治疗IIIb~IV期非小细胞肺癌的效果[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(3): 112-116.
- [5] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 沈凝香,罗鸣宇,顾玮铭,等. 谷胱甘肽转移酶 ω 1基于酶活位点调控波形蛋白表达并促进肺癌恶性进展[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(2): 201-205.
- [7] Zhao D, Fan J, Peng L, et al. Two different patterns of lung adenocarcinoma with concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement [J]. Tumori, 2022, 108(1): 12-18.
- [8] 伍强云,房亮,吴清斌,等. 安罗替尼联合TC化疗方案治疗驱动基因阴性晚期肺腺癌的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(29): 11-14.
- [9] 王帅,刘景春. 安罗替尼联合TC化疗方案治疗驱动基因阴性晚期肺腺癌患者的效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(5): 912-916.
- [10] 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.
- [11] 罗详冲,王周清,李琼艳,等. PD-1抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 679-686.
- [12] 魏祯瑶,皇甫娟,张慧辉. 吉非替尼联合NP化疗对EGFR敏感突变的非小细胞肺癌患者免疫状态及预后的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(5): 47-51.
- [13] 黄伟,郑继坤,杨燕,等. MSCT参数、CA199、NSE在早期肺癌诊断及预后中的应用[J]. 河北医药, 2023, 45(4): 500-503, 508.
- [14] 李国霞,刘向玲. MIC-1、CYFRA21-1、TMB水平与晚期非小细胞肺癌靶向治疗疗效的相关性[J]. 医学临床研究, 2022, 39(9): 1307-1310, 1314.
- [15] 鲍瑜,钱江,朱立建. 重组人血管内皮抑制素联合白蛋白紫杉醇治疗晚期肺癌患者的临床疗效研

- 究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (17): 2445-2449.
- [16] 吴志丽, 孙雪竹, 卢虎生. 舒格利单抗联合培美曲塞和卡铂治疗晚期肺癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2302-2305.
- [17] 陈方, 梁海, 程刚, 等. 替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(6): 583-587.
- [18] 付海琴, 南阳光, 李春燕, 等. 白蛋白紫杉醇与卡铂联合替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的效果 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(4): 164-168.
- [19] 王维, 张振华, 李文娟. 替雷利珠单抗联合化疗对非小细胞肺癌疗效及肿瘤标记物的影响研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2023, 25(6): 650-653.
- [20] Jin Y, Chen Y, Tang H, et al. Activation of PI3K/AKT Pathway Is a Potential Mechanism of Treatment Resistance in Small Cell Lung Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(3): 526-539.
- [21] 孙定周, 张鑫, 朱洁晨, 等. Nrf2 调控 PI3K/Akt 信号通路促进肺腺癌进展的机制研究 [J]. 浙江医学, 2023, 45(22): 2385-2391.
- [22] Quan Z, Yang Y, Zheng H, et al. Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer [J]. J Cancer, 2022, 13(13): 3434-3443.
- [23] Ni JM, Ni AP. Landscape of PD-1/PD-L1 Regulation and Targeted Immunotherapy [J]. Chin Med Sci J, 2018, 33(3): 174-182.
- [24] 王进隆, 刘扬帆, 张茹, 等. 血清 PD-1、PD-L1 在晚期非小细胞肺癌患者替雷利珠单抗联合铂类治疗前后的变化 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(7): 622-627.
- [25] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂 -- 替雷利珠单抗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 37-42.

《现代生物医学进展》学术影响及收录情况

2004 年首次被国家科技部中国科学技术信息研究所评为 "中国科技核心期刊"。

2014 年成为国家新闻出版署(原国家新闻出版广电总局)第一批认定的中国学术期刊。

2023 年 3 月入选中国知网《学术精要数据库》高影响论文。

2023 年 9 月入选中国科技核心期刊。

2024 年 4 月入选《中国学术期刊评价研究报告》(第 7 版), 被评为 "RCCSE 中国核心学术期刊(A)".

2024 年 10 月入选 2024《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊。

2024 年 12 月入选《中文科技期刊数据库》期刊年度影响力报告(2024 版)。

据 2023 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》, 我刊学科排名第 5 位(5/43)。

据武汉大学 2024 年 4 月发布的《中国学术期刊评价研究报告: RCCSSE 权威、核心期刊排名与指南》, 我刊评级为 A(A+、A、A-、B+、B、C), 学科排名第 68 位(68/501)。

据 2024 年 10 月中国科学文献计量评价研究中心发布的 "2024《中国学术期刊影响因子年报》", 我刊影响力指数(CI)学科排序第 3 位(3/65)。

据 2024 年 10 月 "2024 版中国科技期刊引证报告(扩刊版)", 我刊总被引频次 12934, 影响因子 2.904, 基金论文比 99%。

据 2024 年 12 月 "《中文科技期刊数据库》期刊年度影响力报告(2024 版)", 我刊学科排名第 2 位(2/53)。

目前, 我刊已被美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘杂志(AJ)、英国国际农业和生物科学研究中心(CABI)数据库, 美国剑桥文摘(Proquest-CSA)、美国乌利希国际索引(Ulrich's Periodicals Directory)、波兰哥白尼索引(IC)、英国公共健康研究数据库(GH)和科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科技文献数据库(CSTDB)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中国学术期刊综合评价数据库、《中国期刊网》、《中国学术期刊》(光盘版)、科技部中文科技期刊数据库、《中国生物学文摘》、中国生物学文献数据库、中国生物医学文献数据库(CBM disc)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)共 18 家国内外知名数据库收录。