

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.019

信迪利单抗联合安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、血管生成因子和 NLR、PLR、LMR 的影响*

韩尚 纪雅玲 王浩 张瑶 汪海岩[△]

(徐州医科大学附属医院肿瘤内科 江苏徐州 221000)

摘要 目的:探讨安罗替尼和信迪利单抗联合对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清血管生成因子、肿瘤标志物和血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)的影响。**方法:**根据随机数字表法将 84 例晚期 NSCLC 患者分为对照组(42 例,安罗替尼治疗)和研究组(42 例,信迪利单抗联合安罗替尼治疗)。对比两组疗效、血清肿瘤标志物[细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)和癌胚抗原(CEA)]、血管生成因子[血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]、NLR、PLR、LMR,观察两组不良反应发生率。**结果:**与对照组治疗后相比,研究组的客观缓解率、疾病控制率、LMR 更高,VEGF、bFGF、CA125、CYFRA21-1、CEA、NLR、PLR 更低($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比未见差异($P>0.05$)。**结论:**联合应用安罗替尼以及信迪利单抗治疗晚期 NSCLC 患者,可降低肿瘤标志物水平、抑制 NSCLC 血管生成、减轻炎症反应。

关键词:信迪利单抗;安罗替尼;晚期非小细胞肺癌;肿瘤标志物;血管生成因子;NLR;PLR;LMR

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3676-03

Effect of Sintilimab Combined with Anlotinib on Serum Tumor Markers, Angiogenesis Factors, NLR, PLR and LMR in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*

HAN Shang, JI Ya-ling, WANG Hao, ZHANG Yao, WANG Hai-yan[△]

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

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of anlotinib combined with sintilimab on serum angiogenesis factors, tumor markers, platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte/monocyte ratio (LMR) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** 84 advanced NSCLC patients were divided into control group (42 cases, treated with anlotinib) and study group (42 cases, treated with sintilizumab combined with anlotinib) according to the random number table method. The efficacy, serum tumor markers [cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA)], angiogenesis factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)], NLR, PLR, LMR were compared between two groups, the incidence of adverse reactions was observed. **Results:** Compared with control group post-treatment, the objective remission rate, disease control rate and LMR in study group were higher, and VEGF, bFGF, CA125, CYFRA21-1, CEA, NLR and PLR were lower ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Combined use of anlotinib and Sintilimab in the treatment of advanced NSCLC patients, which can reduce the level of tumor markers, inhibit NSCLC angiogenesis, and reduce inflammatory response.

Key words: Sintilimab; Anlotinib; Advanced non-small cell lung cancer; Tumor markers; Angiogenesis factors; NLR; PLR; LMR

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

Article ID: 1673-6273(2024)19-3676-03

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)症状隐匿,患者就诊时大都处于晚期,此时患者多以化疗治疗为主^[1]。血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与 NSCLC 的炎症状态密切相关^[2-3]。研究显示,

炎症及肿瘤血管的大量生成与 NSCLC 的疾病进展有关^[4]。安罗替尼常用于晚期 NSCLC 治疗,但也存在部分患者接受安罗替尼治疗后,生存获益效果仍较小^[5]。信迪利单抗可阻断新型程序性死亡受体-1(PD-1)与其配体的相互作用,发挥良好的抗肿瘤效果,既往在晚期 NSCLC 的治疗中具有良好效果^[6]。本研究探讨信迪利单抗以及安罗替尼应用于晚期 NSCLC 患者,现报

* 基金项目:江苏省卫健委高层次卫生人才"六个一工程"拔尖人才科研项目(LGY2020006)

作者简介:韩尚(1996-),女,本科,住院医师,从事肿瘤内科方向的研究,E-mail: 15184218315@163.com

△ 通讯作者:汪海岩(1968-),女,硕士,主任医师,从事肿瘤内科方向的研究,E-mail: xzhaiyan68@163.com

(收稿日期:2024-02-11 接受日期:2024-02-28)

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2020 年 4 月~2023 年 4 月收治的 84 例晚期 NSCLC 患者。纳入标准:(1)NSCLC 的诊断符合《实用肿瘤内科学》^[7],TNM 分期 IIIB~IV;(2)预计生存时间 6 个月以上;(3)患者签署同意书;(4)卡氏功能状态评分 > 60 分。排除标准:(1)合并肺部感染性疾病、肺部发育异常者;(2)存在认知功能障碍;(3)先天性免疫功能障碍者;(4)合并其他部位恶性肿瘤;(5)对本次研究用药存在禁忌者。本方案经我院医学伦理委员会批准。根据随机数字表法将患者分为对照组(42 例,安罗替尼治疗)和研究组(42 例,信迪利单抗联合安罗替尼治疗)。对照组年龄 39~69 岁,平均(62.49± 6.17)岁;TNM 分期:IIIB 期 24 例,IV 期 18 例;男 31 例,女 11 例;病理类型:鳞癌 16 例,腺癌 26 例。研究组年龄 40~73 岁,平均(62.13± 6.26)岁;TNM 分期:IIIB 期 22 例,IV 期 20 例;男 34 例,女 8 例;病理类型:鳞癌 13 例,腺癌 29 例。两组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组口服盐酸安罗替尼胶囊 [国药准字 H20180004,按安罗替尼($C_{23}H_{22}FN_3O_3$)计:12 mg], 12 mg/次,1 次/d,连续 14 d,停药 7 d,21 d 为 1 个周期。

研究组在对照组的基础上静脉滴注信迪利单抗注射液[国药准字 S20180016,规格:100 mg (10 mL)/瓶],200 mg/次,30~60 min 滴注完毕,每 21 天给药 1 次。两组均治疗 4 个周期。

1.3 疗效判定依据^[8]

参考实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST 制定疗效判定标准:疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)及完全缓解(CR)。客观缓解率=(CR+PR)率,疾病控制率=(CR+PR+SD)率。

1.4 观察指标

(1)采集 5 mL NSCLC 患者治疗前以及治疗后的空腹静脉血,采用 CS-1200 全自动生化分析仪检测中性粒细胞比值、淋巴细胞比值、血小板比值、单核细胞比值,并计算 NLR、PLR、LMR。采用酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(CEA)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)以及细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原 125(CA125)水平。(2)观察两组药物不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的客观缓解率(57.14%)、疾病控制率(88.09%)分别高于对照组的 35.71%和 64.28%($P<0.05$)。

2.2 血清肿瘤标志物、血管生成因子对比

两组治疗前血清肿瘤标志物、血管生成因子对比未见差异($P>0.05$)。两组治疗后的 CA125、CYFRA21-1、CEA、VEGF、bFGF 降低,且研究组相较于对照组更低($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清肿瘤标志物、血管生成因子对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum tumor markers and angiogenesis factors($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	bFGF(ng/L)
Control group (n=42)	Pre-treatment	43.28± 4.59	24.53± 2.76	75.17± 8.47	295.79± 26.36	32.39± 6.22
	Post-treatment	32.71± 5.57 ^a	17.87± 2.94 ^a	52.07± 7.63 ^a	179.21± 15.29 ^a	21.72± 4.41 ^a
Study group(n=42)	Pre-treatment	43.63± 3.62	24.64± 2.85	75.39± 9.41	294.86± 27.29	31.68± 7.31
	Post-treatment	24.72± 3.48 ^a	12.92± 1.82 ^a	39.11± 6.42 ^a	151.66± 13.35 ^a	14.73± 3.27 ^a

Note: Compared with same group pre-treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 NLR、PLR、LMR 对比

两组治疗前 NLR、PLR、LMR 对比未见差异($P>0.05$)。两组治疗后的 LMR 升高,NLR、PLR 降低,且研究组的 LMR 相

较于对照组更高,NLR、PLR 相较于对照组更低($P<0.05$),见表 2。

表 2 NLR、PLR、LMR 对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NLR, PLR, and LMR($\bar{x} \pm s$)

Groups	NLR		PLR		LMR	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control group (n=42)	3.89± 0.31	2.93± 0.47 ^a	208.23± 16.45	141.62± 25.22 ^a	4.57± 0.52	6.10± 0.41 ^a
Study group(n=4)	3.91± 0.36	2.15± 0.35 ^a	207.84± 15.03	113.73± 26.84 ^a	4.52± 0.49	7.87± 0.36 ^a
t	-0.273	8.626	0.113	4.908	0.454	-21.024
P	0.786	0.000	0.910	0.000	0.651	0.000

Note: Compared with same group pre-treatment, ^a $P<0.05$.

2.4 不良反应发生率对比

对照组胃肠道反应、虚弱、骨髓抑制、体温过低、贫血分别为 1/2/3/3/2 例,不良反应总发生率为 26.18%。研究组胃肠道反应、虚弱、骨髓抑制、体温过低、贫血分别为 0/2/2/2/3 例,不良反应总发生率为 21.43%。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。

3 讨论

安罗替尼能抑制晚期 NSCLC 血管生成阻止疾病进展,但其单药治疗效果一般。信迪利单抗可与 T 细胞表面的细胞 PD-1 结合,抑制肿瘤生长,治疗晚期 NSCLC 疗效较好^[9]。

本研究显示,安罗替尼与信迪利单抗联合应用的治疗效果较好。分析原因为信迪利单抗与安罗替尼联合可阻断肿瘤细胞内多个信号传导通路/信号网络,提高临床治疗效果^[10]。CEA 是存在于癌症细胞表面的酸性糖蛋白;CA125 是一种在 NSCLC 患者中高表达的糖蛋白;CYFRA21-1 可通过癌变上皮细胞出现于血液中;三项指标均为临床诊断 NSCLC 的重要指标^[11]。本研究显示,安罗替尼与信迪利单抗联合应用治疗可降低血清肿瘤标志物水平。分析是因为安罗替尼通过靶向抑制多种促血管生成因子分泌,抑制 NSCLC 新生血管的生成发挥抗肿瘤作用,信迪利单抗通过阻断 PD-1 配体与 PD-L1/2 的结合,解除机体免疫逃逸状态,增强 T 细胞对癌细胞的靶向杀伤作用,调控肿瘤免疫微环境,二者可协同增强抗肿瘤作用,进一步降低血清肿瘤标志物水平。VEGF、bFGF 均具有促进血管内皮细胞有丝分裂、诱导新血管生成的作用,可促进癌细胞向远处转移和 NSCLC 疾病进展^[12]。本研究显示,信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者可有效降低血管生成因子水平。提示联合治疗可抑制 NSCLC 血管生成,降低血管生长因子水平。研究显示,炎症反应通过对免疫反应以及肿瘤基质重塑的抑制作用促使癌症发展。血小板和中性粒细胞可反映全身或局部的炎性状态^[13]。单核细胞则可促进肿瘤的侵袭和迁移^[14]。淋巴细胞不仅可阻止癌细胞的增殖和扩散,还可诱导肿瘤细胞毒性死亡^[15]。故由上述指标计算而来的 NLR、PLR、LMR 数值异常变化提示 NSCLC 患者机体炎症反应和病情加重。本研究显示,信迪利单抗、安罗替尼联合应用于晚期 NSCLC 患者,可有效调节 NLR、PLR、LMR。信迪利单抗可上调免疫细胞的应答,提高机体细胞免疫对晚期 NSCLC 病灶肿瘤细胞的杀灭效果,减轻机体炎症反应,从而降低 NLR、PLR、LMR。本研究结果显示两组不良反应发生率相当,提示信迪利单抗与安罗替尼联合应用的安全性较好。

综上所述,信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患

者,可有效调节血清肿瘤标志物、血管生成因子水平和 NLR、PLR、LMR,安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [2] 张净,张海娇,申振涛,等. NLR 与 PLR 及肿瘤标志物在肺癌和社区获得性肺炎鉴别诊断中的应用价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(04): 540-544.
- [3] 袁燕玲,唐武兵,童丽华,等. 预后营养指数与淋巴细胞-单核细胞比值、中性粒细胞-淋巴细胞比值对非小细胞肺癌治疗评价及预后分析[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(2): 262-269.
- [4] 杨婧如,毕明宏. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 165-171.
- [5] 纪雨柔,张雯雯,曲芃芃. 安罗替尼抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(9): 906-910.
- [6] 朱丹,李月阳,宋燕青,等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 120-123.
- [7] 周际昌. 实用肿瘤内科学(第 2 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 34-35.
- [8] 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.
- [9] 郑妮,董欣敏,刘洋,等. 靶向治疗联合介入治疗对晚期非小细胞肺癌疗效及远期复发率的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2483-2488.
- [10] 周蓓辉,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): 28-33.
- [11] Muley T, Schneider MA, Meister M, et al. CYFRA 21-1, CA 125 and CEA provide additional prognostic value in NSCLC patients with stable disease at first CT scan [J]. Tumour Biol, 2024, 46 (s1): S163-S175.
- [12] 李亚利,乔廷廷,王雪. 贝伐珠单抗与 GC 化疗方案联合治疗晚期非小细胞肺癌的效果及药物经济学评价 [J]. 临床误诊误治, 2024, 37(03): 109-113.
- [13] 苏莹,马丽丽,柳江,等. 中性粒细胞胞外诱捕网通过诱导巨噬细胞 M2 型极化促进非小细胞肺癌增殖和侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3): 472-477.
- [14] 姚亚仙,夏立亮,王慧,等. 外周血单核细胞在抗 PD-L1 单抗治疗非小细胞肺癌疗效评价中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(24): 4316-4323.
- [15] 王志勇,张莹松,李悦文,等. 淋巴细胞变化对非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂相关肺炎的预测价值 [J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(8): 772-776.