

PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗 进行抗血管生成双靶治疗IV期肺腺癌的效果观察

陈雪莲 郭旭 曾建容
(遂宁市中医院 四川 遂宁 629000)

【摘要】目的：观察PD-1免疫治疗联合贝伐单抗对抗血管生成双靶治疗IV期肺腺癌的治疗效果。方法：选取我院于2021年1-12月所收治的58例IV期肺腺癌患者，随机将其分为两组，分别为观察组及对照组，每组29例。观察对比两组患者的近期的治疗效果、不良反应发生率、治疗前后两组患者的细胞免疫功能以及其生活质量情况等。结果：两组患者经治疗前其细胞免疫及生活质量情况并无明显差异，不具有统计学意义($P > 0.05$)，经治疗后两组患者的免疫功能及生活质量都有所升高，且观察组显著高于对照组，组间差异显著，具有统计学意义($P < 0.05$)；而经治疗后，观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组，且观察组患者的不良反应发生率却显著低于对照组，组间差异显著，具有统计学意义($P < 0.05$)。结论：对于IV期肺腺癌的患者而言，采用免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成治疗，可显著提高患者的治疗效果，对于改善患者的免疫功能，提升其生活质量，延长生存时间等都有着一定的积极影响。

【关键词】PD-1免疫治疗；贝伐单抗；抗血管生成；IV期肺腺癌

angiogenesis double-target therapy in patients with stage IV Lung Adenocarcinoma Xuelian Chen Xu Guo Jianrong Zeng

(Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suining, Sichuan, 629000)

【Abstract】objective to observe the therapeutic effect of PD-1 immunotherapy combined with bevacizumab on anti-angiogenesis double-target therapy for stage IV Lung Adenocarcinoma. Methods: A total of 58 patients with stage IV Adenocarcinoma of the lung admitted to our hospital from January to December in 2001 were randomly divided into two groups, the observation group and the control group, with 29 cases in each group. All the patients were 2021 to receive chemotherapy. The short-term therapeutic effect, the incidence of adverse reactions, the cellular immune function and the quality of life were observed and compared between the two groups. Results: There was no significant difference in cellular immunity and quality of life between the two groups before treatment ($p > 0.05$). After treatment, the immune function and quality of life of the two groups were improved, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($p < 0.05$), the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). Conclusion: FOR THE PATIENTS WITH STAGE IV Lung Adenocarcinoma, immunotherapy combined with Bevacizumab for anti-angiogenesis therapy can significantly improve the therapeutic effect, improve the immune function and improve the quality of life of the patients, prolonging survival time and so on have certain positive effects

【key words】PD-1 immunotherapy; Bevacizumab; anti-angiogenesis; stage IV Lung Adenocarcinoma

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取我院于2021年1-12月所收治的58例IV期肺腺癌患者作为研究对象，随机将其分为观察组及对照组，每组患者29例。其中观察组患者男18例，女11例，年龄为41-85岁，平均年龄为(63.81±0.17)岁；对照组患者男17例，女12例，年龄为42-84岁，平均年龄为(63.77±0.15)岁。两组患者的一般资料均无显著差异，不具有统计学意义($P > 0.05$)，经院内伦理委员会批准，可比较。

纳入标准：经病理学及组织学确诊为IV期肺腺癌患者，患者表皮生长因子受体等驱动因子基因均为阴性，并无法通过手术的方式进行治疗，且患者在以往的治疗中，并未采用免疫检查点抑制剂以及贝伐单抗。

排除标准：患者曾患有肺纤维化、肺间质改变、自身免疫性以及严重心脑血管等疾病。

1.2 方法

对照组患者采用化疗+PD-1的治疗方式进行治疗，免疫检查点抑制剂通过静脉滴注1小时，200mg/次，每3周进行1次；化疗治疗则第一天静脉滴注培美曲塞二钠500mg/m²，静脉滴注2h，第1-3天静脉滴注顺铂75mg/m²，静脉滴注2小时。主治医生可根据患者的实际情况与耐受情况进行考量，每3周为1个化疗周期，患者经过4-6个周期的治疗。且每三周起第一天，滴注PD-1抑制剂，直至患者病情发生

进展或患者出现对毒性不可耐受的情况为止^[2]。而观察组则在对照组所采用的治疗方案中，联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗。治疗第一天，采用贝伐单抗15mg/kg，进行静脉滴注1小时，每3周进行1次联合重复治疗，自此每3周的第1天，进行免疫检查点抑制剂的滴注，直至患者病情发生进展或患者出现对毒性不可耐受的情况为止。

1.3 观察指标

观察对比两组患者近期治疗效果、不良反应发生率、治疗前后两组患者的细胞免疫功能。

1.4 统计学方法

本研究以SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析纳入。其中涉及数值变量、无序分类数据分别以($\bar{x} \pm s$)、%表示，并行t、 χ^2 检验；以 $P < 0.05$ 为统计学差异存在。

2 结果

2.1 两组患者近期治疗效果

如表1所示，观察组患者近期治疗总有效率显著高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)

2.2 两组患者的不良反应发生率

如表2所示，观察组患者的不良反应发生率显著低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能情况

如表3所示，经治疗前两组患者的免疫功能情况并无显著差异，但经治疗后，两组患者的免疫功能情况都有所提升，

表 1 两组患者近期治疗效果 (n/%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	总有效率
观察组	29	16(55.17)	11(37.93)	2(6.9)	27(93.1)
对照组	29	6(20.69)	9(31.03)	14(48.28)	15(51.72)
χ^2	—	—	—	—	12.429
P	—	—	—	—	0.000

表 2 两组患者的不良反应发生率 (n/%)

组别	例数	骨髓抑制	消化道反应	血液毒性	肝肾功能损害	总发生率
观察组	29	2(6.9)	2(6.9)	1(3.45)	1(3.45)	6(20.69)
对照组	29	6(20.69)	5(17.24)	3(10.34)	5(17.24)	19(65.52)
χ^2	—	—	—	—	—	11.881
P	—	—	—	—	—	0.001

表 3 两组患者治疗前后免疫功能情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ($\times 10^{-2}$)		CD4 ($\times 10^{-2}$)		CD8 ($\times 10^{-2}$)		CD4/CD8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29	54.36 $\pm$ 0.11	68.18 $\pm$ 0.09	25.37 $\pm$ 2.33	37.65 $\pm$ 1.28	33.56 $\pm$ 2.75	25.16 $\pm$ 1.06	0.59 $\pm$ 0.04	1.98 $\pm$ 0.59
对照组	29	54.39 $\pm$ 0.15	58.33 $\pm$ 0.12	25.28 $\pm$ 1.25	29.26 $\pm$ 1.67	33.49 $\pm$ 2.21	29.77 $\pm$ 0.98	0.55 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.41
t	—	0.869	353.626	0.183	21.473	0.107	17.197	1.204	8.770
P	—	0.389	0.000	0.855	0.000	0.915	0.000	0.234	0.000

且观察组患者的免疫功能情况显著优于对照组, 组间差异显著, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来, 随着医学技术水平的不断上升, 对于肺腺癌患者的治疗大多采用以免疫检查点抑制剂的免疫治疗方式进行治疗, 因其具有良好的治疗效果, 所以受到广大医学工作者的关注。研究发现, 与传统单一化疗的治疗方式相比, PD-1 结合化疗的治疗方式可显著提高患者的生存率、近期治疗效果以及生活质量。这一治疗方式虽可以具有显著效果, 但单一使用 PD-1 抑制剂对患者进行治疗, 却只可以使部分患者获得益处^[3]。这一现象与患者肿瘤内微环境中的复杂性、动态性息息相关。研究表明, 患者的血管的生成与其肿瘤内部微环境的免疫抑制机制息息相关, 对于患者肿瘤细胞的免疫逃逸现象有着一定的显著增强的作用。现阶段, 由于科学技术水平的革新, 免疫治疗结合放射治疗、化疗以及靶向药物治疗等方式均可以显著提升患者对肿瘤的相关免疫力^[4]。采用 PD-1 抑制剂进行治疗时, 对于患者抗血管生成治疗的敏感性与时长都有着明显的促进作用, 有效提高了治疗效果。此外, 抗血管生成的治疗方式还可以通过对血管变化进行干预, 从而起到对 PD-1 抑制剂的协同作用, 有助于其发挥其自身效果, 以及对患者体内肿瘤细胞造成严重破坏。因此, 当患者体内肿瘤内皮细胞中微静脉形成时, 患者体内抗血管生成抑制剂联合免疫检查点抑制剂进行治疗时, 其产生的治疗效果更好, 有效期更加持久。

本次研究主要是为探究 PD-1 免疫治疗与贝伐单抗联合, 对 IV 期肺腺癌患者进行抗血管生成双靶治疗的治疗效果。观察组患者采用化疗 +PD-1 免疫抑制剂 + 贝伐单抗的治疗方式进行治疗, 而对照组则采用化疗 +PD-1 的治疗方式进行治疗。研究结果显示, 两组患者经治疗前, 其免疫功能情况、生活质量情况均无显著差异, 不具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗后, 两组患者的免疫功能、生活质量都有着明显的提高, 且观察组患者情况显著优于对照组, 组间差异显著, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 当两组患者经治疗后, 观察组患者近期治疗效果 (93.1%) 显著优于对照组 (51.72%), 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 不良反应发生率 (20.69%) 则显著低于对照组 (65.52%), 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 本研究结果表明, 对于 IV 期肺腺癌患者而言, 采用 PD-1 抗体免疫检查点抑制剂联合贝伐单抗进行治疗时, 所进行的抗血管生成双靶治疗效果明显优于单一采用 PD-1 免疫检查点抑制剂治疗。免疫检查点抑制剂作为人类体内中一类免疫球蛋白单克隆抗体, 当其与 PD-1 进行结合时, PD-1 可对患者体内信号通路起到阻断作

用, 进而对免疫细胞产生抑制, 增强其对肿瘤细胞的免疫力。而贝伐单抗则是一种抗血管生成的单克隆抗体, 当其与患者体内的血管生长因子进行结合后, 可有效抑制患者体内肿瘤血管的生成, 使患者体内异常的新生血管逐步趋于正常化, 有效增强患者免疫检查点抑制剂的治疗效果, 当其与 PD-1 免疫检查点抑制剂进行联合使用时, 其组间发生协同作用, 显著提高患者的治疗效果。

检验患者免疫功能则需要通过患者体内 T 细胞亚群水平进行反映。患者体内的 CD3+ 可在 T 细胞进行转导时起到参与作用, CD4+ 则在抗原信号转导时起到识别的作用, CD8+ 是一类抑制性细胞, 主要通过杀灭细胞, 对 T 细胞产生抑制作用, 而 CD4+/CD8+ 则体现出患者体内细胞免疫功能情况。当患者体内血管生长因子出现上升时, 则表示患者体内肿瘤微环境中的 T 细胞功能有所降低, 对抗肿瘤免疫反应有着抑制作用。但当结合贝伐单抗进行治疗时, 对患者体内 T 细胞的转运、浸润等都有一定的促进作用, 这对于提高患者体内肿瘤微环境的免疫反应有着一定的促进作用, 二者联合, 显著提高了患者的免疫功能, 有效促进了患者后续的病情恢复^[5]。此外, 二者进行联合治疗时, 患者的不良反应发生率得到明显降低, 这一现象表明这一治疗方式安全性更高。

综上所述, 对于 IV 期肺腺癌患者而言, 采用 PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗的治疗方式, 不仅有效提高患者的治疗效果、生活质量以及免疫功能, 并且可以有效降低不良反应的发生率, 这对于患者的后续治疗有着十分显著的促进作用。

参考文献:

- [1] 穆素会. 贝伐单抗联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤的临床研究 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(04): 683-686
- [2] 陶洁, 薛淑萍, 马晓梅. IV 期肺腺癌患者 ROS1 基因状态与使用培美曲塞联合铂类方案化疗效果的关系 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(11): 111-114+142
- [3] 张倩凝, 胡曦丹, 龔小岭, 苗立云, 周玉皆. PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌引起免疫治疗相关性肺炎的网状 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(08): 832-839+859
- [4] 陈明月, 张庆, 钟宇科. 1 例 IV 期无驱动基因伴恶性胸腔积液的肺腺癌患者抗肿瘤治疗病例分析 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(12): 1941-1944
- [5] 郭仁华, 卿毅, 李林, 白娟, 李玲, 朱海波, 伍建蓉. PD-1 免疫治疗联合贝伐单抗进行抗血管生成双靶治疗 IV 期肺腺癌疗效、短期生存及对细胞免疫功能的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(08): 882-887