

脾多肽注射液在突变阴性晚期非小细胞肺癌免疫联合化疗患者中的疗效观察

于乐, 王春丽, 赵亮, 鲍莹莹, 邢越 (通信作者)

黑龙江省传染病防治院 肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨 150500

摘要: 目的 分析脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗+化疗对晚期肺腺癌患者免疫功能及疗效的影响。**方法** 选取2023年1—10月黑龙江省第四医院收治的晚期肺腺癌患者50例为研究对象, 并按随机数字抽签法分成对照组(化疗治疗)与观察组(脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗+化疗), 每组25例, 所有患者连续治疗4个周期, 比较不同治疗模式下组间临床治疗效果。**结果** 治疗前, 两组患者免疫功能指标对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗4个周期后, 观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗+化疗能提升晚期肺腺癌患者临床治疗效果与免疫功能, 用药安全性高, 综合应用价值高, 建议临床推广使用。

关键词: 脾多肽注射液; 卡瑞利珠单抗; 化疗; 晚期肺腺癌; 免疫功能

DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2024.27.025

Curative Effect Observation of Lial Polypeptide Injection for Patients with Mutation Negative Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Combination Chemotherapy

YU Le, WANG Chunli, ZHAO Liang, BAO Yingying, XING Yue (corresponding author)

Oncology Department, Heilongjiang Provincial Institute of Infectious Disease Prevention and Control, Harbin, Heilongjiang 150500

ABSTRACT: Objective To analyze the effect of lial polypeptide injection combined with carizolizumab and chemotherapy on the immune function and effect of patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** The paper included 50 patients with advanced lung adenocarcinoma in Heilongjiang Provincial the Fourth Hospital from January 2023 to October 2023 for study, and divided them into the control group (with chemotherapy treatment) and the observation group (with lial polypeptide injection combined with carilizumab+chemotherapy) randomly, with 25 cases in each group. All cases were treated continuously for 4 courses, and clinical treatment effect was compared between different treatment modes. **Results** Comparison of immune function indicators between groups showed, there was no statistical difference between the observation group and the control group before treatment ($P>0.05$). After 4 course of treatment, levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than the control group, and level of $CD8^+$ was lower than the control group, ($P<0.05$). Comparison of treatment effect showed, that of the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between the observation group and the control group, ($P>0.05$). **Conclusion** Lial polypeptide injection combined with carilizumab+chemotherapy can improve clinical treatment effect and immune function of patients with advanced lung adenocarcinoma, with high drug safety and comprehensive application value, which is worthy of promotion in clinical practice.

KEYWORDS: Lial polypeptide injection; Carilizumab; Chemotherapy; Advanced stage lung adenocarcinoma; Immunity

基金项目: 本文系黑龙江省卫生健康委科研课题《脾多肽注射液在突变阴性晚期非小细胞肺癌免疫联合化疗患者中的疗效观察》(项目编号: 20220303101132)

作者简介: 于乐(1989—), 男, 汉族, 黑龙江哈尔滨, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肺癌的诊断与鉴别诊断, 肿瘤多学科治疗。

通信作者: 邢越(1987—), 女, 汉族, 黑龙江哈尔滨, 本科, 主治医师, 研究方向: 肺癌的诊断与鉴别诊断, 肿瘤多学科治疗。

0 引言

肺腺癌作为肺癌的一种常见病理类型,其发病率约占肺癌总数的40%~55%,主要起源于支气管黏膜上皮及黏液腺^[1]。目前,肺腺癌的确切病因尚未明确,但有研究表明,其发生与苯并芘等外界因素有关^[2]。肺腺癌患者常见的临床症状包括咳嗽、咯血以及胸外转移等。对于晚期肺腺癌,化疗是主要的治疗手段,其中培美曲塞二钠等药物被广泛用于控制肿瘤的进展。但临床经验表明,单一药物治疗效果有限,疗效不足^[3]。脾多肽和卡瑞利珠单抗是近年来用于抑制机体免疫炎症反应的常用药物,它们在发挥免疫调节作用方面表现显著。然而,关于脾多肽注射液与卡瑞利珠单抗联合化疗药物治疗的研究相对较少,这在临床用药治疗方案的理论研究中造成了理论支撑的不足^[4-5]。因此,本研究旨在探讨脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗与化疗药物对晚期肺腺癌患者的治疗效果,以期为临床治疗方案的选择提供更具综合应用价值的方案指导。研究的具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1—10月黑龙江省第四医院收治的晚期肺腺癌患者50例为研究对象,并按照随机数字抽签法分成对照组与观察组,每组25例。对照组:男18例,女7例;年龄为47~77岁,平均(64.51±6.60)岁;临床病理分期Ⅲa期4例,Ⅲb期13例,Ⅳ期8例;BMI为22.69~27.61kg/m²,平均(24.69±1.33)kg/m²。观察组:男16例,女9例;年龄为46~79岁,平均(65.90±5.93)岁;临床病理分期Ⅲa期5例,Ⅲb期13例,Ⅳ期7例;BMI为21.97~27.98kg/m²,平均(24.77±1.24)kg/m²。两组患者一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),本研究获得黑龙江省第四医院伦理委员会批准。

纳入标准:临床病理学确诊晚期肺腺癌,病理分期Ⅲa期~Ⅳ期;年龄≥45岁;具有独立认知与语言表达能力;预计生存时间>3个月;自愿参与并签署研究同意书。排除标准:近期接受靶向治疗、放疗或化疗等治疗;合并继发性恶性肿瘤或其他原发性恶性肿瘤;合并传染性疾病或甲状腺功能障碍;严重药物依赖史或传染性疾病。

1.2 方法

对照组患者采用化疗治疗,药物选择注射用培美曲塞二钠(生产厂家:山东新时代药业有限公司,

国药准字H20203052;规格:0.5g),第1d给予患者500mg/m²静脉滴注治疗,在常规给药治疗3d~4d后,对照组内患者联合顺铂(生产厂家:广东岭南制药;国药准字H20183341;规格:10mL:10mg)75mg/m²静脉滴注治疗。

观察组则在化疗用药治疗基础上联合融致丰生制药有限公司生产脾多肽注射液(国药准字H22026498;规格:10mL)以及苏州盛迪亚生物医药生产卡瑞利珠单抗(国药准字S20190027;规格:200mg),第1d将10mL脾多肽注射液溶于500mL 0.9%氯化钠注射液中,给予患者静脉滴注治疗,每天1次;200mg卡瑞利珠单抗静脉滴注治疗,均以21d为1个周期,连续治疗4个周期。

1.3 观察指标

(1)治疗前及治疗4个周期后,同步采集50例患者外周静脉血3mL,使用美国BD Bioscience流式细胞仪(型号:BD—FAScalibu)对样本血进行检测,标记患者的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的荧光强度,同时计算CD4⁺/CD8⁺值,并对其数值进行统计学分析。

(2)治疗4个周期后,比较两组治疗疗效,治疗有效率=[(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总人数]×100.00%。按照肿瘤彻底消除、肿瘤体积缩小≥50%、肿瘤体积缩小<50%或增大<25%、肿瘤体积增大≥25%将效果划分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。

(3)不良反应发生率比较,比较观察组与对照组治疗过程和观念中胃肠道反应、氨基转移酶升高、白细胞减少及皮疹等不良反应发生率。

1.4 统计学分析

统计学获得的数据采用WPS中Excel汇总,统计学版本采用SPSS 22.0版。研究所得免疫功能指标等计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,不良反应发生率及治疗有效率等计数数据以例(n)、百分比(%)表示;分别采用 t 、 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后免疫功能对比

治疗前,两组免疫功能对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗4个周期后,两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺指标较治疗前升高,CD8⁺较治疗前下降,但同对照组患者比较发现,观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺更高,CD8⁺水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后免疫功能对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		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	54.34 ± 2.74	71.47 ± 5.91	29.92 ± 3.56	45.14 ± 3.69	36.43 ± 3.56	22.12 ± 2.68	1.11 ± 0.16	1.86 ± 0.14
对照组	54.47 ± 2.64	63.13 ± 4.16	30.46 ± 3.33	39.61 ± 4.12	35.97 ± 3.66	27.68 ± 2.06	1.12 ± 0.13	1.38 ± 0.11
<i>t</i>	0.073	7.931	0.158	6.347	0.195	6.578	0.021	9.631
<i>P</i>	0.966	<0.001	0.897	<0.001	0.878	<0.001	0.996	<0.001

注：治疗前，观察组与对照组间免疫功能指标（CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺）差异无统计学意义（*P*>0.05）。

2.2 两组患者临床疗效分析

观察组治疗有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表2。

表2 两组有效率对比 [*n*(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效率
观察组	25	0	13	10	2	23(92.00)
对照组	25	0	7	9	9	16(64.00)
χ^2	—	—	—	—	—	5.711
<i>P</i>	—	—	—	—	—	0.017

2.3 两组患者不良反应发生率对比

观察组不良反应发生率与对照组相近，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表3。

表3 两组患者不良反应发生率对比 [*n*(%)]

组别	例数	胃肠道反应	氨基转移酶升高	白细胞减少	皮疹	发生率
观察组	25	3	2	1	2	8(32.00)
对照组	25	2	1	1	1	5(20.00)
χ^2	—	—	—	—	—	0.936
<i>P</i>	—	—	—	—	—	0.333

3 讨论

晚期肺腺癌患者病程进展快，具有较高的致死率，严重威胁患者生命安全。强化临床晚期肺腺癌治疗，稳定患者病情，改善患者症状是现阶段临床中重点关注内容^[4]。免疫治疗是近年临床中用于治疗晚期恶性肿瘤患者不可或缺的治疗手段，强化临床免疫治疗联合化疗用药等是研究中重点关注内容。

本研究结果显示，治疗4个周期后，观察组治疗有效率、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组，CD8⁺低于对照组（*P*<0.05），提示采用脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗+化疗能显著提升临床晚期肺腺癌治疗效果，提升晚期肺腺癌患者机体免疫功能。究其原因，脾多肽为临床免疫调节药物，在机体内发挥对免疫功能的双向调节作用，能积极纠正机体免疫功能紊乱，同时激活和增强机体非特异性免疫功能，能够促进T淋巴细胞成熟并可使未致敏淋巴细胞激活成为致敏淋巴细胞，从而提高淋巴细胞免疫功能，促进NK细胞的细胞毒活性，调节淋巴细胞和巨噬细胞的功能，可明显改善机体细胞免疫功能^[5]。并能抑制细胞糖酵解，抑制肿瘤细胞代

谢，阻止G0、G1期肿瘤细胞的增殖与分裂，能抑制肿瘤的发展与生长，抗癌作用显著^[6]。卡瑞利珠单抗抑制活化T淋巴细胞作用显著，能阻止肿瘤组织出现炎症反应，改善患者肺功能。同时卡瑞利珠单抗能阻断活化巨噬细胞表面的程序性死亡-配体2，解除T细胞免疫抑制作用，提高杀伤肿瘤能力，对抑制病情进展等作用显著。联合使用脾多肽与卡瑞利珠单抗能够实现双重免疫调节效应，增强机体的免疫能力，并有效抑制肿瘤细胞的增殖与生长，从而提高治疗效果。此外，研究结果还显示，观察组与对照组之间不良反应的发生率在统计学上差异无统计学意义（*P*>0.05），这表明采用脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗加化疗的治疗方案，并不会增加晚期肺腺癌患者的不良反应发生率，显示出较高的用药安全性。这可能与本文研究中联合用药方式对患者机体免疫功能水平有显著提高作用，同时在抑制肿瘤生长与发育同时，药物联合不易发生药物抵抗，能降低联合用药对机体刺激作用等因素有关。

综上所述，脾多肽注射液联合卡瑞利珠单抗+化疗能提升晚期肺腺癌患者临床治疗效果与免疫功能，用药安全性高，综合应用价值高，建议临床推广使用。

参考文献

- [1] 刘畅,赵晓珍,王中奇,等.肺岩宁方联合抗癌增效方对中晚期肺腺癌患者化疗后癌因性疲乏、免疫功能及肿瘤标志物影响的临床研究[J].上海中医药杂志,2019,52(6):49-53.
- [2] 马晓艳,李斌,张桂芳.贝伐珠单抗联合培美曲塞治疗老年晚期肺腺癌的效果分析[J].中国实用医刊,2022,49(21):97-100.
- [3] 刘月,刘贤丰.卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂方案治疗晚期肺腺癌的临床疗效和安全性观察[J].中国现代药物应用,2022,16(14):17-20.
- [4] 裴夫来,巴莹.卡瑞利珠单抗联合培美曲塞、奈达铂治疗晚期非小细胞肺癌(腺癌)的临床价值[J].临床护理研究,2023,32(3):21-22,25.
- [5] 付茂月,雷开键,贾钰铭,等.多西他赛联合顺铂治疗晚期肺腺癌患者的临床疗效及其对免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(8):48-53.
- [6] 侯爱画,刘伟,谭松,等.矾贝散结颗粒辅助表皮生长因子受体-酪氨酸酶抑制剂靶向治疗晚期肺腺癌的临床疗效及对免疫功能的影响[J].世界中医药,2018,13(7):1700-1704.