中图分类号：R969.4；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)13－0107－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.13.026

免疫治疗联合贝伐珠单抗抗血管生成双靶治疗对老年晚期肺腺癌患者近期临床疗效及安全性的影响*

何学军，张　晶，张志胜，包　赟，崔　林

（江苏省泰州市第二人民医院，江苏　泰州　225500）

摘要：目的　探讨免疫治疗联合贝伐珠单抗抗血管生成双靶治疗对老年晚期肺腺癌患者近期临床疗效、免疫功能及安全性的影响。**方法**　选取医院 2022 年 4 月至 12 月收治的年龄不低于 60 岁的Ⅳ期肺腺癌患者 60 例，随机分为联合组和对照组，各 30 例。两组患者均予标准化学治疗联合卡瑞利珠单抗或信迪利单抗治疗，联合组患者加用贝伐珠单抗，两组患者均治疗 9 周。**结果**　联合组客观缓解率为 36.67%，显著高于对照组的 13.33%（$P<0.05$）；疾病控制率为 86.67%，高于对照组的 73.33%，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者 T 淋巴细胞亚群 CD_3^+，CD_4^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高（$P<0.05$），CD_8^+ 水平均显著降低（$P<0.05$），且联合组变化均更显著（$P<0.05$）；两组患者卡氏功能状态（KPS）评分均显著升高（$P<0.05$），且联合组升高更显著（$P<0.05$）；联合组患者 KPS 评分变化等级为增加的占 90.00%，显著高于对照组的 66.67%（$P<0.05$）。联合组和对照组患者消化道反应、骨髓移植、肝肾功能损伤、血液毒性及周围神经毒性发生率均相当（$P>0.05$）。**结论**　免疫治疗联合贝伐珠单抗抗血管生成双靶治疗老年晚期肺腺癌的近期临床疗效良好，可改善患者的免疫功能，提高健康状况，且安全性良好。

关键词：肺腺癌；贝伐珠单抗；抗血管生成药物；免疫治疗；老年；晚期肿瘤

Short－Term Clinical Efficacy and Safety of Immunotherapy Combined with Anti－Angiogenic Dual－Target Therapy in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

HE Xuejun, ZHANG Jing, ZHANG Zhisheng, BAO Yun, CUI Lin

(Taizhou Second People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China　225500)

Abstract: Objective　To investigate the effect of immunotherapy combined with anti－angiogenic dual－target therapy on the short－term clinical efficacy, immune function, and clinical safety in elderly patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods**　Sixty patients (≥ 60 years) with stage Ⅳ lung adenocarcinoma admitted to the hospital from April to December 2022 were selected and randomly divided into the combination group and the control group, with 30 cases in each group. The patients in the two groups were treated with standard chemotherapy combined with either carrilizumab or xindirizumab, on this basis, the patients in the combination group were treated with bevacizumab. Both groups were treated for 9 weeks. **Results**　The objective response rate (ORR) in the combination group was 36.67%, which was significantly higher than 13.33% in the control group ($P<0.05$). The disease control rate (DCR) in the combination group was 86.67%, which was higher than 73.33% in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the T lymphocyte subsets CD_3^+, CD_4^+ levels, and CD_4^+/CD_8^+ significantly increased ($P<0.05$), while the CD_8^+ level significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), and the change in the combination group was more significant than that in the control group ($P<0.05$); the Karnofsky function (KPS) score in the two groups significantly increased ($P<0.05$), and that in the combination group was significantly higher than that in the control

*基金项目：江苏省卫生健康委员会老年健康科研项目[LKM2022085]。

第一作者：何学军，男，硕士，主任医师，研究方向为肺癌及乳腺癌的综合治疗，(电子信箱)zhumj12185336@163.com。

响[J]. 四川中医，2021，39(4)：92－95.

[19] 姚鹏鹏，方居正. 芪苈强心胶囊辅助治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭 36 例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报，2020，37(1)：76－80.

[20] LI PY, LIU SN, LU M, et al. Hematopoietic－Derived Galectin－3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance [J]. Cell, 2016, 167(4): 973－984. e12.

[21] UELAND T, AUKRUST P, BROCH K, et al. Galectin－3 in heart failure: high levels are associated with all－cause mortality[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(3): 361－364.

[22] MEIJERS WC, VAN DER VELDE AR, PASCUAL－FIGAL DA, et al. Galectin－3 and post－myocardial infarction cardiac remodeling[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 763(Pt A): 115－121.

（收稿日期：2023－09－15；修回日期：2024－01－23）

group ($P < 0.05$); the proportion of KPS score change with an increase level in the combination group was 90.00%, which was significantly higher than 66.67% in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of gastrointestinal reactions, bone marrow transplantation, liver and kidney function damage, hematotoxicity, and peripheral neurotoxicity between the two groups were comparable ($P > 0.05$). **Conclusion** Immunotherapy combined with anti - angiogenic dual - target therapy in the treatment of elderly patients with advanced lung adenocarcinoma has good short - term clinical efficacy and safety, which can significantly improve the patient's immune function and health status.

Key words: lung adenocarcinoma; bevacizumab; antiangiogenic drugs; immunotherapy; elderly patients; advanced tumor

非小细胞肺癌(NSCLC)好发于老年人,老年患者由于器官储备下降、抵抗力降低等因素,并发症发生率较年轻患者高,导致治疗方案选择受限[1]。目前,在肝癌、胃癌、肾癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的临床研究中,无论是使用免疫检查点抑制剂联合抗血管生成单抗类药物,还是联合抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),均能使晚期肿瘤患者在客观缓解率、无进展生存期和总生存期上获益,同时联合用药的耐受性尚可,有望突破晚期肺癌治疗的生存瓶颈,但2种药物的良好协同增效机制及临床作用尚不清楚[2-4]。此外,T淋巴细胞亚群水平及比例是反映患者体内细胞免疫功能的常见指标,对于合并免疫功能减退的老年患者,较低水平的T淋巴细胞是导致肿瘤发生免疫逃逸、间接促进肿瘤增殖及转移的重要因素[5]。因此,通过监测外周血T淋巴细胞变化也是判断肺癌患者免疫功能和评价肺癌治疗方案有效性的重要指标。基于此,本研究中探讨了免疫治疗联合贝伐珠单抗抗血管生成双靶治疗对老年晚期肺腺癌患者的近期临床疗效、免疫功能及安全性的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理学诊断为Ⅳ期肺腺癌;年龄不低于60岁;无手术治疗适应证;既往治疗未接受过免疫治疗或靶向治疗;预估生存期大于28周。本研究方案已通过我院医学伦理委员会批准(伦理批号为K202203-12),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:合并肺纤维化、肺间质疾病、肺结核等呼吸系统疾病;合并其他部位或组织恶性肿瘤;一般状况较差或无法耐受化学治疗(简称化疗)药物;合并严重心、脑血管疾病;不配合治疗。

病例选择与分组:选取我院2022年4月至12月收治的Ⅳ期肺腺癌患者60例,随机分为联合组和对照组,各30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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 30$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 30$)

组别	性别	年龄	体质量指数	呼吸频率	吸烟史	基础疾病[例(%)]	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m^2)	($\bar{X} \pm s$,次/分)	[例(%)]	高血压	糖尿病
联合组	19/11	78.5±6.0	21.67±2.28	20.37±3.40	24(80.00)	16(53.33)	18(60.00)
对照组	20/10	77.2±4.5	20.67±2.69	19.07±3.30	25(83.33)	17(56.67)	15(50.00)
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 方法

对照组患者予标准化疗联合卡瑞利珠单抗或信迪利单抗治疗。1)免疫检查点抑制剂。予注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027,规格为每瓶200 mg)静脉滴注,每3周1次,每次200 mg;或联合信迪利单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20180016,规格为每瓶100 mg)静脉滴注,每3周1次,每次200 mg。2)化疗方案。予培美曲塞500 mg/m^{2}或吉西他滨1 000 mg/m^2 + 顺铂75 mg/m^2,静脉滴注,每3周1次。联合组患者在对照组治疗基础上加用贝伐珠单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20200013,规格为每瓶100 mg)静脉滴注,每3周1次,每次7.5 mg/kg。两组患者均连续治疗9周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)免疫功能。通过流式细胞仪测定患者治疗前后的外周血T淋巴细胞亚群CD_3^+,CD_4^+,CD_8^+水平,并计算CD_4^+/CD_8^+。2)卡氏功能状态(KPS)评分。采用KPS评分法评估,KPS评分越高,患者健康状况越好。KPS评分增加10分以上,为增加;KPS评分增加或减少10分以下,为稳定;KPS评分减少10分以上,为降低。3)安全性。统计患者消化道反应、骨髓移植、肝肾功能损伤、血液毒性、周围神经毒性等不良反应发生情况。

近期疗效:原发肿瘤病灶完全消失,为完全缓解(CR);原发肿瘤病灶负荷下降不低于30%,为部分缓解(PR);原发肿瘤病灶负荷增加不低于20%,为疾病进展(PD);介于PR与PD之间,为疾病稳定(SD)。客观缓解(ORR) = CR + PR,疾病控制(DCR) = CR + PR + SD。

表2 两组患者免疫功能比较($\bar{X} \pm s$, $n = 30$)

Tab. 2 Comparison of immune function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 30$)

组别	CD_3^+(%)		CD_4^+(%)		CD_8^+(%)		CD_4^+ / CD_8^+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	66.38±6.48	72.32±3.65*	40.93±4.21	48.58±3.70*	24.89±4.23	19.84±3.39*	1.73±0.39	2.51±0.42*
对照组	64.90±5.79	70.12±3.68*	41.52±4.84	46.35±3.68*	24.02±4.27	20.22±3.16*	1.76±0.35	2.27±0.36*
t值	0.930	2.319	0.502	2.343	0.798	0.445	0.387	2.350
P值	0.356	0.024	0.618	0.023	0.428	0.658	0.700	0.022

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 2 and Tab. 4).

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{X} \pm s$表示，组间比较行独立样本t检验，组内比较行配对样本t检验；计数资料以率(%)表示，组间比较行χ^2检验或Fisher精确概率法。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表3 两组患者近期临床疗效比较[例(%), $n = 30$]

Tab. 3 Comparison of short - term clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 30$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组	0(0)	11(36.67)	15(50.00)	4(13.33)	11(36.67)	26(86.67)
对照组	0(0)	4(13.33)	18(60.00)	8(26.67)	4(13.33)	22(73.33)
χ^2值					4.356	1.667
P值					0.037	0.197

表4 两组患者KPS评分比较($n = 30$)

Tab. 4 Comparison of KPS scores between the two groups ($n = 30$)

组别	KPS评分($\bar{X} \pm s$, 分)		KPS评分变化等级[例(%)]		
	治疗前	治疗后	增加	稳定	降低
联合组	62.90±10.91	79.27±8.64*	27(90.00)	3(10.00)	0(0)
对照组	61.30±11.20	73.73±9.97*	20(66.67)	10(33.33)	0(0)
t/F值	0.561	2.298	2.715		
P值	0.577	0.025	0.030		

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 30$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 30$]

组别	骨髓移植	消化道反应	血液毒性	肝肾功能损伤	周围神经毒性
联合组	1(3.33)	10(33.33)	2(6.67)	4(13.33)	2(6.67)
对照组	1(3.33)	9(30.00)	1(3.33)	3(10.00)	2(6.67)
χ^2值	0.001	0.077	0.351	0.162	0.001
P值	0.999	0.781	0.554	0.688	0.999

3 讨论

随着我国人口老龄化进程的加快，老年慢性疾病及老年肿瘤患者的治疗及管理已成为严峻的社会公共卫生问题[6]。流行病学调查显示，超过60%的肺癌患者年龄大于65岁，其中以NSCLC为主，新发病例中50%为70岁以上的老年群体[7]。肺癌的检出率越来越高，但多数老年患者确诊时已进展至晚期，5年生存率及远期预后均较差，且无法进行手术治疗[8-9]。采用何种治疗手段与优化治疗策略成为老年患者NSCLC治疗亟需解决的问题。

免疫检查点的高水平表达是肿瘤细胞实现免疫逃逸的重要机制[10]。程序性死亡受体1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)等是研究较深入的免疫检查点，其中PD-1/程序性死亡受体配体1(PD-1/PD-L1)和CTLA-4是T淋巴细胞活化的负调控信号通路，被抑制剂阻断后可增强对肿瘤抗原的识别和杀伤作用[11-13]。信迪利单抗、卡瑞利珠单抗作为重要的免疫检查点抑制剂(ICI)，可通过与PD-1结合，阻断其与PD-L1和PD-L2间的相互作用及相关通路介导的免疫抑制反应，最终实现肿瘤抑制作用。肿瘤细胞的快速增殖会消耗大量氧气，而低氧的肿瘤微环境(TME)可诱导多种促血管生成因子产生，并促进肿瘤血管生成[14]，其中血管内皮生长因子A(VEGF-A)是研究较广泛的促血管生成因子[15]。贝伐珠单抗作为经典的抗血管生成药物，可抑制VEGF-A并阻断新生血管生成，逆转TME介导的免疫抑制状态，从而起到抗肿瘤作用。本研究中联合组患者的ORR显著高于对照组，免疫功能及KPS评分改善情况均显著优于对照组，DCR与不良反应发生率相当，表明抗血管生成药物联合ICI治疗老年肺腺癌患者的临床疗效及安全性均较好。分析原因，新生的肿瘤血管结构往往较异常，内皮细胞连接较松散，VEGF表达水平升高会抑制血管内皮细胞黏附分子并减少TME中免疫细胞的活性及功能，而肿瘤新生血管的灌注功能受损也会进一步导致缺氧性TME加重，使淋巴细胞对肿瘤组织的清除功能受损[16-18]。抗

血管生成药物可通过多种途径改善免疫细胞的浸润功能，逆转缺氧性TME的免疫抑制状态，进而增强ICI的临床疗效[19]；还可改善血管周细胞覆盖率并诱导肿瘤血管正常化，而正常的血管网络可促进免疫细胞对肿瘤组织的黏附及浸润作用，从而抑制肿瘤发生与发展[20]。此外，正常血管的灌注能力恢复可减少腺苷、乳酸等代谢物在缺氧性TME中的积累，下调免疫抑制细胞表面PD-L1等免疫检查点分子的表达，进而恢复肿瘤病灶部位的免疫细胞活性与功能[21]。同时，ICI还能通过激活T淋巴细胞亚群CD_4^+和CD_8^+、Th_1细胞等免疫效应细胞，大量分泌γ干扰素、趋化因子配体、肿瘤坏死因子等抗肿瘤细胞因子，发挥抗异常血管生成、促肿瘤血管正常化的效应[22]。提示ICI联合抗血管生成药物可能对肺癌有抗肿瘤协同作用，但药物与药物间的相互作用有待进一步研究。

综上所述，免疫治疗联合贝伐珠单抗抗血管生成双靶治疗老年晚期肺腺癌的近期临床疗效良好，可改善患者的免疫功能，提高健康状况，且安全性良好。

参考文献

[1] 邢嵘雪，孙　莉，田应选. 老年非小细胞肺癌临床治疗现状及进展[J]. 中华老年病研究电子杂志，2021，8(4)：48-53.
[2] PIRCHER A，WOLF D，HEIDENREICH A，et al. Synergies of Targeting Tumor Angiogenesis and Immune Checkpoints in Non-Small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer：From Basic Concepts to Clinical Reality[J]. Int J Mol Sci，2017，18(11)：2291.
[3] VIALLARD C，LARRIVÉE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization：alternative therapeutic targets[J]. Angiogenesis，2017，20(4)：409-426.
[4] RECK M，POPAT S，REINMUTH N，et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC)：ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis，treatment and follow-up[J]. Ann Oncol，2014，25(Suppl 3)：iii27-39.
[5] 晏　芾，滕　悦，俞心念，等. 安罗替尼联合PD-1抑制剂二线治疗老年晚期肺腺癌患者的疗效及对T淋巴细胞亚群的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2023，43(4)：550-554.
[6] 宋宣良，白　理，杨东斌，等. 老年局部晚期非小细胞肺癌患者术后生存的影响因素[J]. 中国老年学杂志，2020，40(10)：2069-2072.
[7] DESANTIS CE，MILLER KD，GODING SAUER A，et al. Cancer statistics for African Americans，2019[J]. CA Cancer J Clin，2019，69(3)：211-233.
[8] CHEN W，ZHENG R，BAADE PD，et al. Cancer statistics in China，2015[J]. CA Cancer J Clin，2016，66(2)：115-132.
[9] PALLIS AG，GRIDELLI C，VAN MEERBEECK JP，et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts′ opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population[J]. Ann Oncol，2010，21(4)：692-706.
[10] TSAI HF，HSU PN. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints：mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets[J]. J Biomed Sci，2017，24(1)：35.
[11] CHEN J，JIANG CC，JIN L，et al. Regulation of PD-L1：a novel role of pro-survival signalling in cancer[J]. Ann Oncol，2016，27(3)：409-416.
[12] 许　瑞，郑梅琴，刘　硕，等. 肺癌免疫检查点抑制剂相关研究可视化分析[J]. 中国药业，2022，31(15)：24-28.
[13] WAKAMATSU E，MATHIS D，BENOIST C. Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD_4^+T cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2013，110(3)：1023-1028.
[14] 刘　倩，唐丽萍，任晓霞. 肿瘤血管生成的分子机制与临床治疗研究进展[J]. 中国肿瘤，2016，25(11)：898-903.
[15] FITOUSSI V，FAYE N，CHAMMING′S F，et al. *In vivo* imaging of tumor angiogenesis using fluorescence confocal videomicroscopy[J]. J Vis Exp，2013(79)：50347.
[16] FACCIABENE A，MOTZ GT，COUKOS G. T-regulatory cells：key players in tumor immune escape and angiogenesis[J]. Cancer Res，2012，72(9)：2162-2171.
[17] HUBER V，CAMISASCHI C，BERZI A，et al. Cancer acidity：An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation[J]. Semin Cancer Biol，2017，43：74-89.
[18] WANG J，LI DY，CANG HX，et al. Crosstalk between cancer and immune cells：Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment[J]. Cancer Med，2019，8(10)：4709-4721.
[19] HUANG Y，KIM BYS，CHAN CK，et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol，2018，18(3)：195-203.
[20] HUANG YH，YUAN JP，RIGHI E，et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2012，109(43)：17561-17566.
[21] LONG JH，HU ZQ，XUE H，et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway[J]. Cancer Sci，2019，110(8)：2357-2367.
[22] TIAN L，GOLDSTEIN A，WANG H，et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. Nature，2017，544(7649)：250-254.

（收稿日期：2023-08-21；修回日期：2024-01-02）