

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.08

奥希替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及肿瘤细胞因子的影响

樊丹丹, 罗娟, 郭炎炎

(江西省胸科医院肿瘤一科, 江西南昌 330046)

摘要: 目的 探究奥希替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能及肿瘤细胞因子的影响。方法 回顾性分析2022年1月至2023年12月江西省胸科医院收治的98例晚期NSCLC患者的临床资料,按治疗方法不同分为两组,各49例。对照组给予常规化疗,观察组给予奥希替尼靶向治疗。比较两组临床疗效、生存质量、免疫功能、肿瘤细胞因子及不良反应。结果 观察组疾病控制率(91.84%)高于对照组(73.47%);治疗后,观察组Karnofsky体能状态评分(80.67±7.45)分高于对照组的(74.67±7.67)分,T淋巴细胞亚群CD3⁺(68.92±7.82)%、CD4⁺(36.52±8.75)%及CD4⁺/CD8⁺(1.85±0.53)高于对照组的(59.72±6.44)%、(30.26±6.65)%、(1.24±0.32),CD8⁺(19.82±2.37)%低于对照组(24.81±1.95)%,癌胚抗原(13.04±2.86)ng/mL、鳞状上皮细胞癌抗原(1.75±0.52)ng/mL、神经元特异性烯醇化酶(15.26±2.41)ng/mL、细胞角蛋白19片段抗原21-1(3.05±1.12)ng/mL、血管内皮生长因子(373.56±45.25)ng/L、基质金属蛋白酶9(110.23±12.57)mg/L均低于对照组的(22.11±9.18)ng/mL、(2.25±0.97)ng/mL、(20.05±3.15)ng/mL、(3.54±1.03)ng/mL、(428.13±56.72)ng/L及(126.46±13.88)mg/L,且不良反应发生率(10.20%)低于对照组(28.57%),均有统计学差异($P<0.05$)。结论 奥希替尼靶向治疗对晚期NSCLC患者疗效显著,可有效控制疾病发展,改善机体免疫功能,降低机体肿瘤细胞因子水平,提升生存质量,且较为安全。

关键词: 晚期非小细胞肺癌; 化疗; 奥希替尼靶向治疗; 生存质量; 免疫功能; 肿瘤细胞因子; 不良反应
中图分类号: R734.2

Impact of targeted therapy with osimertinib on immune function and tumor cytokines in patients with advanced non-small cell lung cancer

FAN Dandan, LUO Juan, GUO Yanyan

(Department of Oncology I, Jiangxi Provincial Chest Hospital, Nanchang Jiangxi 330046, China)

ABSTRACT: Objective To explore the effects of targeted treatment with osimertinib on immune function and tumor cytokines in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 98 patients with advanced NSCLC admitted to Jiangxi Provincial Chest Hospital from January 2022 to December 2023. These patients were divided into two groups based on different treatment methods, with 49 patients in each group. The control group received conventional chemotherapy, while the observation group received targeted therapy with osimertinib. The clinical efficacy, quality of life, immune function, tumor cytokines, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The disease control rate in the observation group (91.84%) was higher than that in the control group (73.47%); After treatment, the Karnofsky performance status score of the observation group (80.67±7.45) was higher than that of the control group (74.67±7.67). The levels of T lymphocyte subsets CD3⁺(68.92±7.82)%, CD4⁺(36.52±8.75)%, and CD4⁺/CD8⁺(1.85±0.53) were higher than those of the control group (59.72±6.44)%, (30.26±6.65)%, and (1.24±0.32), respectively. The level of CD8⁺(19.82±2.37)% was lower than that of the control group (24.81±1.95)%. The levels of carcinoembryonic antigen (13.04±2.86) ng/mL, squamous cell carcinoma antigen (1.75±0.52) ng/mL, neuron-specific enolase (15.26±2.41) ng/mL, cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (3.05±1.12) ng/mL, vascular endothelial growth factor (373.56±45.25) ng/L, and matrix metalloproteinase 9 (110.23±12.57) mg/L were lower than those of the control group [(22.11±9.18) ng/mL, (2.25±0.97) ng/mL, (20.05±3.15) ng/mL, (3.54±1.03) ng/mL, (428.13±56.72) ng/L, and (126.46±13.88) mg/L], respectively. Additionally, the incidence of adverse reactions (10.20%) was lower than that of the control group (28.57%), showing statistical differences ($P<0.05$). **Conclusion** Osimertinib

作者简介:樊丹丹,E-mail:cailijdz@126.com

targeted therapy has significant efficacy in patients with advanced NSCLC, effectively controlling disease progression, improving immune function, reducing tumor cytokine levels, and improving quality of life, while being relatively safe.

Key words: Advanced non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Osimertinib targeted therapy; Quality of life; Immune function; Tumor cytokines; Adverse reactions

肺癌是一种恶性肿瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌中最为常见,其治疗方式包括手术、化疗等,对于无法进行及时手术治疗的患者多选择化疗^[1-2]。洛铂及培美曲塞是治疗晚期 NSCLC 患者的一线化疗方案,可通过阻碍肿瘤细胞 DNA 合成及复制,从而达到杀死病灶细胞的目的,但不良反应较多,因此如何提升患者整体疗效仍需进一步探究^[3]。近年来,随着靶向药物的不断发展,临床针对晚期 NSCLC 患者多倾向于靶向治疗,奥希替尼属于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),对靶向 EGFR 具有较高的选择性,治疗晚期 NSCLC 患者效果显著^[4]。基于此,本研究旨在探究奥希替尼靶向治疗晚期 NSCLC 患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 12 月江西省胸科医院收治的 98 例晚期 NSCLC 患者的临床资料,按治疗方法不同分为两组。对照组($n=49$)中男 25 例,女 24 例;年龄 42~78(60.56±8.70)岁。观察组($n=49$)中男 17 例,女 32 例;年龄 42~78(60.32±8.83)岁。两组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),可进行比较。本研究经江西省胸科医院医学伦理委员会审批。患者或家属知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合肺癌诊断标准^[5];(2)Karnofsky 体能状态(KPS)评分不低于 60 分;(3)为腺癌,至少有一个可测量的病灶;(4)预计生存期超过 4 个月;(5)肿瘤原发灶-淋巴结-转移(TNM)分期为Ⅲ-Ⅳ期。排除标准:(1)于研究前接受过其他相关治疗;(2)伴有脑血管疾病;(3)合并严重的心、肝、肾等器官功能损伤;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)合并自身免疫系统疾病;(6)存在化疗禁忌;(7)于本研究前接受过手术治疗。

1.3 方法 对照组采用常规化疗,第 1 天静脉滴注 500 mg/m² 培美曲塞二钠(生产厂家:齐鲁制药有限公司,国药准字:H20103287,规格:0.1 g),第 1 天静脉滴注 30 mg/m² 洛铂(生产厂家:海南长安国际制药有限公司,国药准字:H20080359,规格:10 mg)。观察组采用甲磺酸奥希替尼片(生产厂家:AstraZeneca AB,国药准字:HJ20170167,规格:80 mg)靶向治疗,口服,80 mg/次,1 次/d。两组均以 21 d 为 1 个疗程,治疗至患者无法耐受不良反应或疾病进展。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、不良反应及治疗前与治疗 3 个月生存质量、免疫功能、肿瘤细胞因子水平。(1)临床疗效^[6]:病灶完全消失,并保持至少 4 周为完全缓解(CR);病灶体积缩小≥50%为部分缓解(PR);病灶体积缩小<50%或增加<25%为疾病稳定(SD);病灶增加≥25%或出现新病灶为疾病进展(PD)。疾病控制(DC)率为 CR、PR 及 SD 例数之和在总例数中的占比。(2)生存质量:应用 KPS 评分评价,总分 0~100 分,正常无症状为 100 分,死亡为 0 分。(3)免疫功能:抽取两组空腹肘静脉血 8 mL,使用流式细胞仪(生产厂家:碧迪生物科学 Becton, Dickinson and Company, BD Biosciences, 国械注进:20152221424,型号:BD FACSCanto II)检测两组 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺。(4)肿瘤细胞因子:包括癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及基质金属蛋白酶 9(MMP-9)。采用与(3)相同的方法抽取血液后,对其进行离心处理(转速 4000 r/min、半径 8 cm),5 min 后取上清液备用。采用化学发光免疫法检测血清 CEA、SCC-Ag、NSE 及 CYFRA21-1 水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 VEGF 及 MMP-9 水平。(5)不良反应:包括心脏毒性、胃肠道反应、血小板减少等。

1.5 统计学方法 本研究采用 SPSS 29.0 进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NSCLC 患者临床疗效比较 观察组 NSCLC 患者 DC 率高于对照组,有统计学差异($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组 NSCLC 患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	CR	PR	SD	PD	DC
观察组	49	15	21	9	4	45(91.84)
对照组	49	10	18	8	13	36(73.47)
χ^2						5.765
P						0.016

NSCLC:非小细胞肺癌;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;DC:疾病控制

2.2 两组 NSCLC 患者生存质量比较 治疗后, 两组 KPS 评分均明显高于治疗前, 且观察组高于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 两组 NSCLC 患者免疫功能比较 治疗后, 观察组 NSCLC 患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 3)。

2.4 两组 NSCLC 患者肿瘤细胞因子水平比较 治疗后, 观察组 NSCLC 患者 CEA、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1、VEGF 及 MMP-9 水平均低于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.5 两组 NSCLC 患者不良反应发生率比较 观察组 NSCLC 患者不良反应发生率低于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 5)。

表 2 两组 NSCLC 患者 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	49	57.15±6.97	80.67±7.45	16.138	<0.001
对照组	49	57.19±6.63	74.67±7.67	12.069	<0.001
t		0.029	3.928		
P		0.977	<0.001		

KPS: Karnofsky 体能状态

表 3 两组 NSCLC 患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	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	49	54.15±4.43	68.92±7.82*	33.46±7.43	36.52±8.75*	25.45±2.68	19.82±2.37*	1.35±0.36	1.85±0.53*
对照组	49	54.52±5.25	59.72±6.44*	34.05±10.33	30.26±6.65*	24.61±2.35	24.81±1.95*	1.37±0.35	1.24±0.32*
t		0.377	6.357	0.325	3.987	1.650	11.381	0.279	6.897
P		0.707	<0.001	0.746	<0.001	0.102	<0.001	0.781	<0.001

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 4 两组 NSCLC 患者肿瘤细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA (ng/mL)		SCC-Ag (ng/mL)		NSE (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	27.85±10.07	13.04±2.86*	2.62±1.15	1.75±0.52*	28.77±4.53	15.26±2.41*
对照组	49	28.11±8.67	22.11±9.18*	2.71±1.17	2.25±0.97*	28.44±4.36	20.05±3.15*
t		0.137	6.603	0.384	3.180	0.367	8.454
P		0.891	<0.001	0.702	0.002	0.714	<0.001

续表 4

组别	n	CYFRA21-1 (ng/mL)		VEGF (ng/L)		MMP-9 (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	5.95±2.58	3.05±1.12*	523.65±75.52	373.56±45.25*	131.43±15.32	110.23±12.57*
对照组	49	5.83±2.27	3.54±1.03*	519.77±74.23	428.13±56.72*	133.73±15.88	126.46±13.88*
t		0.244	2.254	0.257	5.265	0.730	6.067
P		0.807	0.027	0.798	<0.001	0.467	<0.001

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。CEA: 癌胚抗原; SCC-Ag: 鳞状上皮细胞癌抗原; NSE: 神经元特异性烯醇化酶; CYFRA21-1: 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; VEGF: 血管内皮生长因子; MMP-9: 基质金属蛋白酶 9

表 5 两组 NSCLC 患者不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	肝肾功能损伤	心脏毒性	胃肠道反应	血小板减少	白细胞减少	中性粒细胞减少	合计
观察组	49	0	0	3	1	1	0	5(10.20)
对照组	49	2	1	5	1	2	3	14(28.57)
χ^2								5.289
P								0.022

3 讨论

NSCLC 是临床常见的肺部恶性肿瘤, 早期无特异性症状, 一旦发现已处于中晚期, 生存率较低。NSCLC 患者血清肿瘤细胞因子水平与患者预后密切相关, 肿瘤细胞因子水平越高, 患者肿瘤细胞分化、增殖程度越强^[7]。T 淋巴细胞是机体抗癌免疫主要细胞, 在体液免

疫及细胞免疫中均可发挥重要作用,可有效识别外来抗原,形成正反馈,进一步促使其他免疫细胞被激活。

晚期 NSCLC 患者一般无法通过手术治疗,仅可通过化疗以延缓疾病进展,提高患者生存质量。培美曲塞、洛铂是治疗晚期 NSCLC 患者的常用方案,其中洛铂可在 DNA 的嘧啶碱基、嘌呤之间形成链间及链内交叉联结,可有效阻碍肿瘤细胞的复制^[8]。培美曲塞是一种抗叶酸类药物,将其与洛铂联用可发挥显著的抗肿瘤作用^[9-10]。但培美曲塞、洛铂化疗方案无法对肿瘤细胞进行选择抑制,会在一定程度上损伤患者的免疫功能,引发淋巴细胞减少、血小板减少等不良反应,降低患者生存率,因此需探寻更为有效的治疗方式^[11]。本研究中,观察组 DC 率高于对照组;治疗后,观察组 KPS 评分高于对照组,CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组,CEA、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1、VEGF 及 MMP-9 水平均低于对照组,且不良反应发生率低于对照组。提示晚期 NSCLC 患者采用奥希替尼靶向治疗后,其疾病进展可得到有效控制,机体免疫功能及肿瘤细胞因子水平均显著改善,生存质量明显提升,且较为安全。分析其主要原因为,EGFR 在多种肿瘤细胞中过度表达,是肿瘤生长和转移的重要驱动因素之一。奥希替尼作为一种 EGFR-TKI,可特异性作用于 EGFR,有效阻碍其信号通路的传导作用,从而控制肿瘤细胞的增殖、分化、生长,还可减少肿瘤细胞向周围组织扩散,降低肿瘤转移风险,安全性较高^[12-13]。同时,奥希替尼还可诱导肿瘤细胞凋亡,有助于减轻心脏负荷,控制疾病进展,且可直接作用于新生血管,通过不同途径调控新生血管内皮细胞,抑制肿瘤病理性血管生成,延长患者生存期,提升生存质量^[14]。奥希替尼主要用于治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者,特别是具有 EGFR 驱动基因敏感突变的患者,对于第一代或第二代 EGFR-TKI 治疗失败且出现 T790M 突变的患者,奥希替尼也常作为第二线或第三线治疗药物进行补救治疗,可有效抑制敏感突变及常见的 T790M 耐药突变^[15]。

综上所述,奥希替尼靶向治疗晚期 NSCLC 患者效果显著,可有效控制患者疾病发展,改善机体免疫功能及肿瘤细胞因子,提升生存质量,且不良反应较少。

参考文献

1 Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of

- lung cancer: current status and future trends [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-639.
- 2 郝冠磊,尚双霞. 厄洛替尼联合贝伐珠单抗一线治疗 EGFR 敏感突变阳性晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(10): 1680-1683.
- 3 刘新菊,贺春语,刘冬梅,等. 吉非替尼联合调强放疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌效果及对血清 miR-224、miR-195 表达作用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2): 365-369.
- 4 胡娟娟,符建平,葛星峰,等. 甲磺酸奥希替尼辅助 EGFR 突变 NSCLC 的可行性分析 [J]. *天津药学*, 2023, 35(4): 23-25.
- 5 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.
- 6 Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumor (RECIST): New guidelines [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 37(1): 1-3.
- 7 周宗正,潘刚,乙楠,等. CA125、CYFRA21-1、AFR 水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(6): 1019-1023.
- 8 Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1999-2006.
- 9 丁金泉,李为之,何红红,等. PD-1 单抗免疫巩固治疗用于局部晚期非小细胞肺癌同步放疗加辅助化疗后的临床研究 [J]. *天津药学*, 2024, 36(3): 55-58.
- 10 王国平,张燕,曾守琼. 吉西他滨或注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合其他药物一线治疗晚期无基因突变非小细胞肺癌的效果及安全性观察 [J]. *中国医药*, 2024, 19(8): 1164-1168.
- 11 张江静,徐向梅,王燕,等. 新辅助抗 PD-1 免疫治疗联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(16): 1685-1689.
- 12 于锦萍,孙冬梅,刘海霞. 重组人血管内皮抑制素联合奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及预后分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(10): 1814-1819.
- 13 夏莉,娄志霞,陈茉莉,等. 奥希替尼治疗 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者对其血管新生及外周血 Hey 水平的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(3): 303-306.
- 14 冯蕾,孙谦,胡东玉,等. 阿美替尼二线治疗与奥希替尼一线治疗伴 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的效果比较 [J]. *中国基层医药*, 2024, 31(6): 829-834.
- 15 李汀甫,陈旭澜,曾蓓蕾,等. 奥希替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. *中国药业*, 2024, 33(10): 101-103.