

贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 的疗效及其机制

卢瑞琦, 郭 昌, 孙燕川, 杨泽西, 王利欢, 徐海亮, 崔立亚, 宋建民*
(保定市第一中心医院呼吸 1 科, 河北 保定 071000)

摘 要: 探讨贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗非小细胞型肺癌(NSCLC)合并恶性胸腔积液(MPE)的疗效及化疗耐药性的影响。选取 80 例本科室收治的 NSCLC 合并 MPE 患者的病例资料,根据治疗方式分为对照组(采用常规治疗)和研究组(采用在常规治疗基础上联合贝伐珠单抗及胸腺法新治疗),每组 40 例。结果显示,与对照组比较,研究组患者的临床有效率显著增高,相关血清指标显著降低,RRM1 表达水平显著降低。结果说明,在常规治疗的基础上,贝伐珠单抗联合胸腺法新可显著提高 NSCLC 合并 MPE 患者的治疗效果,其机制可能与改善机体免疫功能,可降低耐药性有关。

关键词: 贝伐珠单抗; 胸腺法新; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 疗效
中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A

Clinical efficacy of bevacizumab and thymalfasin therapy in the treatment of lung cancer-related malignant pleural effusion and its mechanism

LU Ruiqi, GUO Chang, SUN Yanchuan, YANG Zexi, WANG Lihuan,
XU Hailiang, CUI Liya, SONG Jianmin*

(Department of Respiration, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

Abstract: To investigate the efficacy of bevacizumab combined with thymalfasin in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC)with malignant pleural effusion(MPE), the cases of 80 patients with NSCLC and MPE in our department were selected and divided into study group and control group according to the treatment method ($n=40$). The patients in control group were given traditional treatment and patients in study group were given traditional treatment plus bevacizumab and thymalfasin. The results showed, compared to the control group, the study group has a higher clinical effective rate, lower immune indexes, and a lower RRM1. In conclusion, combination of bevacizumab and thymus can improve the curative effect of NSCLC with MPE on the basic traditional therapy, the mechanism is related to that improving the immune function of the body can reduce the resistance to systemic treatment.

Key words: bevacizumab; thymalfasin; NSCLC; malignant pleural effusion; clinical efficacy

非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80%~85%,且早期无显著症状,就诊时多处于中晚期,其中胸膜转移所致的恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期 NSCLC 的常见并发症^[1]。针对 MPE 的治疗主要在全身治疗基础上对胸腔进行局部治疗,但效果较为局限^[2]。文献报道, MPE 的形成与毛细血管通透性及

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌量增加等相关,贝伐珠单抗是一种可通过抑制 VEGF 来发挥抗肿瘤作用的单克隆抗体^[3]。研究发现,胸腺法新具有促进 T 淋巴细胞增殖、分化、成熟及抗肿瘤的作用^[4]。因此本研究通过分析贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 的疗效,旨在为 MPE 治疗方式的优化选择提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 280 例 2018 年 4 月至 2019 年 5 月本科室收治的 NSCLC 合并 MPE 患者病例资料,根据治疗方式分为对照组和研究组(每组 40 例),对照组:男 25 例、女 15 例;年龄范围 54 ~ 75 岁,平均年龄为 (60.2+9.5) 岁;病理类型:鳞癌 18 例、腺癌 16 例、大细胞未分化癌 6 例;胸腔积液部位:左肺 20 例、右肺 19 例、双肺 1 例;胸腔积液量:大量 17 例,中等量 23 例;肺癌分型:中心型 15 例、周围型 25 例;研究组:男 26 例、女 14 例;年龄范围 52 ~ 70 岁,平均年龄为 (58.5+9.0) 岁;病理类型:鳞癌 19 例、腺癌 14 例、大细胞未分化癌 7 例;胸腔积液部位:左肺 20 例、右肺 18 例、双肺 2 例;胸腔积液量:大量 15 例,中等量 25 例;肺癌分型:中心型 16 例、周围型 24 例。

1.2 纳入标准

所有患者均经病理检查诊断为 NSCLC 患者,均含中等以上胸腔积液且留置引流管,胸腔积液含癌细胞,并排除心、肾等脏器功能障碍者和其它部位恶性肿瘤。本次研究中使用药物无过敏者,所有患者及家属签署治疗知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均在超声定位下行胸腔穿刺置管引流胸腔积液。对照组采用常规化疗方案,即培美曲塞 500 mg/m²+顺铂 40 mg/m² 静滴,1 个周期为 21 天,连续治疗 3 个周期。研究组在对照组基础上,排空胸腔内积液后在胸腔内注入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL+贝伐珠单抗注射液 200 mg,给药时间为 2 周/次,共 4 次;同时给予胸腺法新,用 1.6 mg 灭菌注射水溶解后皮下注射,2 次/周,疗程同对照组。以上两组患者治疗 3 周期后均随访 1 个月。

1.4 评估指标

治疗后,按照相关标准^[5],比较两组患者治疗效果的差异;完全缓解(CR):靶病灶均全部消失,并且持续时间大于等于 4 周;部分缓解(PR):患者所有靶病灶两径之和与基线水平进行比较,减少 30%

以上;疾病进展(PD):患者基线病灶长径增加大于等于 20% 或者出现新的病灶;疾病稳定(SD):患者基线病灶长径和没有达到 PR 或者增加没有达到 PD;有效率(ER)=[(CR 例数+PR 例数)/总例数]×100%;相关血清指标包括:基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein, MMP-9)、血管生成素-2(Angiogenin-2, Ang-2)、VEGF、相关免疫指标(IgA、IgG、IgM)及胸腔积液中核苷酸还原酶 M1 亚基(RRM1)。应用癌症患者生活质量测定量表评估两组患者治疗前后生活质量^[6]。

1.5 检测方法

分别抽取两组患者治疗前后空腹静脉血 3 mL 及胸腔积液 50 mL,采用 ELISA 试剂盒测定血清中相关指标水平,同时用免疫细胞化学染色及 En-Vision 法测定 RRM1。

1.6 统计学方法

用 SPSS19.0 统计软件分析数据,计量资料用均数±标准差表示,计数资料用百分数(%)表示,分别用 *t* 及卡方检验,当 *P*<0.05 时,表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效的差异

与对照组比较,研究组的完全缓解率,部分有效率均有增高,有效率显著增高(*P*<0.05,见表 1)。

表 1 两组患者治疗疗效的差异情况比较 (例,%)

组别	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	9(22.5)	18(45.0)	9(22.5)	4(10.0)	27(67.5)
研究组	13(32.5) ^a	22(55.0) ^a	3(7.5)	2(5.0)	35(87.5) ^a

与对照组比较,^a*P*<0.05(*n*=40)

2.2 两组患者治疗前后相关血清指标

治疗前,两组患者的相关血清指标比较无差异(*P*>0.05),治疗后,与对照组相比,研究组患者的 VEGF,Ang-2,MMP-9 等相关血清指标均显著降低(*P*<0.05,见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后相关血清指标差异情况比较

	VEGF(ng/mL)		Ang-2(ng/mL)		MMP-9(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	305.7±32.8	125.7±9.1 ^a	92.0±10.2	56.6±6.2 ^a	15.9±2.7	8.5±1.2 ^a
研究组	305.5±32.4	66.1±7.3 ^{ab}	92.1±10.4	27.3±4.1 ^{ab}	15.2±2.5	3.6±0.6 ^{ab}

与治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组比较,^b*P*<0.05(*n*=40)

2.3 两组患者治疗前后相关免疫指标

治疗前,两组患者的相关免疫指标比较无差异($P>0.05$),而治疗后,与对照组相比,研究组患者的

IgA, IgG, IgM 等相关免疫指标均显著增高($P<0.05$,见表3)。

表3 两组患者治疗前后相关免疫指标差异情况比较

	IgA(g/L)		IgG(g/L)		IgM(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.9+0.8	1.5+0.1 ^a	11.0+2.2	7.6+1.8 ^a	1.6+0.7	1.0+0.2 ^a
研究组	2.8+0.6	2.3+0.3 ^{ab}	11.13+2.4	8.8+2.1 ^{ab}	1.6+0.5	1.3+0.3 ^{ab}

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=40$)

2.4 两组患者治疗前后胸腔积液中 RRM1 表达水平

治疗前,两组患者的 RRM1 表达水平比较无差异($P>0.05$),治疗后,与对照组比较,研究组患者的 RRM1 表达水平显著降低($P<0.05$,见表4)。

表4 两组患者治疗前后胸腔积液中 RRM1 表达水平的差异情况比较

组别	治疗前	治疗后
对照组	2.9+0.6	2.1+0.5 ^a
研究组	2.8+0.8	1.5+0.3 ^{ab}

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=40$)

3 讨 论

晚期肺癌约半数患者合并 MPE,其形成机制主要是因肺癌的转移或直接侵犯胸膜所导致^[7]。目前,针对肺癌合并 MPE 的治疗临床上仍以全身加局部抗肿瘤治疗为主,但效果并不显著^[8]。近年来研究发现,VEGF 在胸腔积液的形成中起到非常重要的作用,且 MPE 中的 VEGF 水平较良性胸腔积液显著升高,同时当阻滞 VEGF 后,MPE 的形成被显著抑制。贝伐珠单抗可与 VEGF 特异性结合,进而发挥抗肿瘤作用,最终有效控制胸腔积液^[9]。胸腺法新是一种可调节 T 细胞的免疫调节剂,其可改善机体的内环境,同时还具有抗肿瘤作用^[10]。但两药联合治疗肺癌合并 MPE 的文献较少,因此本研究通过分析贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 的疗效及化疗耐药性的影响,以期对 MPE 治疗方式的优化选择提供一定的临床实践参考。

本研究结果显示,研究组患者的临床有效率较对照组高,表明贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 的疗效更佳^[11]。文献报道,肿瘤的新生血管与其恶性程度及侵袭转移活性密切相

关,而 VEGF、MMP-9 及 Ang-2 均是肿瘤血管新生相关的分子标志物。本研究发现,治疗后研究组患者的 VEGF、MMP-9 及 Ang-2 血清指标均低于对照组,表明贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 可有效抑制肿瘤血管新生,此有助于有效控制 MPE 的发生^[12]。另外结果显示,治疗后两组患者的相关免疫指标比治疗前降低,研究组患者的相关免疫指标降低幅度大于对照组,分析可能与胸腺法新的免疫调节有关^[13]。

大量研究表明,影响肺癌化疗效果的主要原因是顺铂等化疗药物的耐药性,RRM1 基因的表达水平与上述化疗药物的耐药性密切相关。本研究发现,两组患者治疗后 RRM1 表达水平均较治疗前降低,且研究组患者的 RRM1 表达水平显著低于对照组,表明贝伐珠单抗联合胸腺法新治疗 NSCLC 合并 MPE 可更有效降低顺铂的耐药性,同时能限制病情进展,疗效更佳^[14]。

综上所述,贝伐珠单抗联合胸腺法新可提高常规治疗 NSCLC 合并 MPE 的疗效,其机制可能与改善机体免疫功能,并可降低化疗的耐药性有关,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 陈勇, 闵凌峰, 杨俊俊, 等. 肺癌胸腔积液肿瘤细胞及 CD133 ~+ 细胞数对病情评估和疗效预测的价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(2): 113-8.
- [2] 卢畅, 申淑景, 毛玉焕, 等. CEA、CYFRA21-1、NSE 水平与 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者临床疗效的相关性 [J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(7): 485-8.
- [3] WANG J, LI W, HUANG X, et al. A polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits human colon cancer cell proliferation and suppresses tumor growth in athymic nude mice [J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 610-23.

(下转第 527 页)

- 平及其对左房附壁血栓的预测价值研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 414-7.
- [6] JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(1): 104-32.
- [7] 张琳, 王娜, 宫柏琪, 等. 脑梗死危险因素对非瓣膜性房颤患者理想 INR 的选择[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(5): 288-91.
- [8] 汤裕华, 顾新刚, 陈锦霞, 等. 经食道超声心动图评价的非瓣膜性房颤左心房血栓形成与脑钠肽相关性分析[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(2): 187-9.
- [9] 杨廷杰, 张菲斐, 荆莉, 等. 左心房球形度与心房颤动患者血栓栓塞事件的相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(12): 883-8.
- [10] FYRENIUS A, WIGSTRÖM L, EBBERS T, et al. Three dimensional flow in the human left atrium[J]. Heart, 2001, 86(4): 448-55.
- [11] NUNES MC, HANDSCHUMACHER MD, LEVINE RA, et al. Role of LA shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(5): 453-61.
- [12] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 心房颤动防治专家工作委员会, 等. 左心耳干预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议(2019) [J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(5): 327-92.

(本文编辑: 蒋湘莲)

(上接第 486 页)

- [4] 孙明华, 刘靖, 刘永敏, 等. 厄洛替尼联合培美曲塞、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(4): 207-9.
- [5] 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.
- [6] 张亚茹, 孙玉梅, 朱广迎, 等. 放疗前患者癌痛和生活质量状况调查[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(4): 66-70.
- [7] 肖刚, 胡玉川, 崔光彬. AQP 磁共振分子成像在肿瘤中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10(4): 317-20.
- [8] 许丽丽, 李莉娟, 周文, 等. 髓源性抑制细胞在肿瘤治疗中的相关研究及应用前景[J]. 临床荟萃, 2017, 32(6): 545-8.
- [9] DAI F, GAO X, LI H, et al. Evaluation of efficacy and safety for Brucea javanica oil emulsion in the control of the malignant pleural effusions via thoracic perfusion[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 411.
- [10] HE L, WANG J, CHANG D, et al. Clinical value of Pro-GRP and T lymphocyte subpopulation for the assessment of immune functions of lung cancer patients after DC-CIK biological therapy [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1580-5.
- [11] TAO H, MENG Q, LI M, et al. Outcomes of bevacizumab combined with chemotherapy in lung adenocarcinoma-induced malignant pleural effusion [J]. Thoracic Cancer, 2018, 12(1): S1281-2.
- [12] 张宏伟. 艾迪注射液联合 GP 化疗方案对非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(24): 40-3.
- [13] 刘洪千, 林宗斌. 香菇多糖联合顺铂治疗肺癌胸腔积液的疗效及对凋亡分子、血管新生指标表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 2(17): 141-3.
- [14] 李铁志, 王娜, 李书军, 等. RRM1 基因多态性与吉西他滨联合顺铂治疗非小细胞肺癌的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 11(3): 397-9.
- [15] 刘玉杰, 田攀文. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌所致恶性胸腔积液的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 2(22): 118-20.

(本文编辑: 秦旭平)