

PD-1 抑制剂联合减剂量化疗对晚期肺癌患者免疫功能及血小板的影响

郭煜,冯大文,钟惠英,汤颖思,张伟轩,谢新富

(广东药科大学附属第一医院输血科,广东 广州 510080)

【摘要】目的: 探讨程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂联合减剂量化疗对晚期肺癌患者免疫功能及血小板的影响。**方法:** 选取 77 例晚期肺癌患者为研究对象,根据化疗方案不同分为对照组 ($n=38$) 和观察组 ($n=39$)。对照组患者给予紫杉醇 + 顺铂常规剂量化疗;观察组患者给予 PD-1 抑制剂 (特瑞普利单抗) 联合紫杉醇 + 顺铂减剂量化疗,1 个周期为 21 d,均治疗 3 个周期。比较两组患者临床疗效 [客观有效率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)]、治疗前后免疫细胞水平 [CD3⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺ CTL)、自然杀伤细胞 (NK)] 和血小板 (PLT) 水平,并比较不良反应发生情况及预后情况 [无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)]。**结果:** 两组患者 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,对照组患者 CD3⁺、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平与治疗前比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);观察组患者 CD3⁺ 细胞、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平均较治疗前升高 ($P<0.05$),且高于对照组 ($P<0.05$);两组患者 PLT 水平均降低 ($P<0.05$),但观察组高于对照组 ($P<0.05$)。两组患者白细胞减少、神经毒性、肝损害、脱发发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);观察组患者 I ~ II 级胃肠道反应、III ~ IV 级贫血发生率低于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者 PFS、OS 长于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** PD-1 抑制剂联合减剂量化疗可增强晚期肺癌患者免疫功能,稳定 PLT 水平,改善预后。

【关键词】 肺癌;晚期;程序性死亡受体 1;免疫功能;血小板

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effects of PD-1 inhibitor combined with reduced dose chemotherapy on immune function and platelet in patients with advanced lung cancer

GUO Yu, FENG Da-wen, ZHONG Hui-ying, TANG Ying-si, ZHANG Wei-xuan, XIE Xin-fu

(Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitor combined with low-dose chemotherapy on immune function and platelets in patients with advanced lung cancer. **Methods:** 77 patients with advanced lung cancer were divided into control group ($n=38$) and observation group ($n=39$) according to different chemotherapy regimens. The control group was given conventional dose chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, while the observation group was given PD-1 inhibitor (Trepelizumab) combined with reduced dose chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, with one cycle every 21 d, and both groups were treated for three cycles. The clinical efficacy [objective response rate (ORR), disease control rate (DCR)], immune cell levels [CD3⁺ cells, CD8⁺ cytotoxic T cells (CD8⁺ CTL), natural killer cells (NK)] and platelet (PLT) levels, adverse reactions and prognosis [progression free survival (PFS) and overall survival (OS)] before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** There was no statistically significant difference in ORR and DCR between the two groups ($P>0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference in the levels of CD3⁺, CD8⁺ CTL, and NK cells between the control group and before treatment ($P>0.05$). The levels of CD3⁺ cells, CD8⁺ CTL and NK cells in the observation group increased and were higher than those in the control group ($P<0.05$), while the level of PLT decreased but was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of leukopenia, neurotoxicity, liver damage and alopecia between the two groups ($P>0.05$). The incidence of grade I ~ II gastrointestinal reactions and grade III ~ IV anemia in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). PFS and OS in the observation group were longer than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** PD-1 inhibitor combined with low-dose chemotherapy can enhance the immune function of patients with advanced lung cancer, re-

duce the decline of PLT and improve the prognosis of patients better.

【Key words】 Lung cancer; Late stage; Programmed death receptor 1; Immune function; Blood platelet

肺癌是全球致死率最高的恶性肿瘤之一,治疗一直面临着巨大的挑战。2022 年调查^[1] 数据显示,肺癌是我国病例数最高的恶性肿瘤,新发病例在所有恶性肿瘤中约占 22%。尽管近年来在肺癌的早期诊断和治疗方面取得了明显进展,但晚期肺癌患者的预后仍然不佳。传统化疗方案虽然可在一定程度抑制肿瘤生长,但对免疫系统的抑制作用及伴随的毒副作用相对明显,如骨髓抑制导致的血小板(PLT)减少等^[2-3]。程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 PD-L1 在肿瘤免疫逃逸机制中起着关键作用。PD-1 抑制剂作为一种免疫检查点抑制剂,通过阻断 PD-1 与其配体的结合,恢复 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性,已在多种实体瘤中表现出良好的治疗效果^[4-6]。然而,单独使用 PD-1 抑制剂在一些患者中的疗效有限,促使研究者探索将 PD-1 抑制剂与其他治疗方法结合以提高治疗效果并减少不良反应的可能性^[7-8]。本研究旨在探讨 PD-1 抑制剂联合减剂量化疗对晚期肺癌患者免疫功能及 PLT 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月广东药科大学附属第一医院收治的 77 例晚期肺癌患者为研究对象,根据化疗方案不同分为对照组($n=38$)和观察组($n=39$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》,并经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)临床病理检查确诊为晚期肺癌,TNM 分期为 III B~IV 期;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)病灶能够测量。排除标准:(1)合并急性感染;(2)合并免疫功能缺陷;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并血液疾病;(5)合并精神或神经系统疾病;(6)处于妊娠、哺乳期;(7)有药物滥用史。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄(岁)	吸烟史	病理分型(例)			TNM 分期(例)	
				鳞癌	腺癌	其他	III B/C 期	IV 期
观察组($n=39$)	23/16	66.35 \pm 6.17	20	21	11	7	6	33
对照组($n=38$)	25/13	64.82 \pm 6.34	18	18	10	10	7	31
χ^2/t 值	0.381	1.073	0.118	0.795				0.127
P 值	0.537	0.287	0.731	0.672				0.722

1.2 方法

对照组患者给予常规化疗:紫杉醇(北京双鹭

药业股份有限公司)175 mg/m²,第 1 天静脉滴注;顺铂(江苏豪森药业集团有限公司)70 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注;每 21 d 为 1 个周期。观察组患者给予 PD-1 抑制剂(特瑞普利单抗)联合紫杉醇+顺铂减剂量化疗:特瑞普利单抗(苏州众合生物医药科技有限公司)3 mg/kg 静脉滴注,3 周/次;紫杉醇 135 mg/m²,第 1 天静脉滴注;顺铂 60 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注;每 21 d 为 1 个周期。两组患者均治疗 3 个周期。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:采用世界卫生组织(WHO)实体瘤评价标准^[9]评估。患者在治疗前后均进行 CT 检查(均由固定的两名经验丰富的放射科医师采用盲法检查),评估肿瘤病灶大小情况,临床评估均由同一医师团队完成,并计算客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)。完全缓解(CR)为肿瘤病灶完全消失,维持时间 >1 个月;部分缓解(PR)为肿瘤病灶缩小 $>30\%$,维持时间 >1 个月;肿瘤稳定(SD)为肿瘤病灶缩小 30% 或增大 $<20\%$,维持时间 >1 个月;肿瘤进展(PD)为肿瘤病灶增大 $>20\%$ 或出现新病灶。ORR=(CR+PR)例数/总例数,DCR=(CR+PR+SD)例数/总例数。(2)免疫功能:治疗前后采用免疫荧光法检测 CD3⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ CTL)及自然杀伤细胞(NK)水平。(3)PLT 水平:治疗前后采用美国贝克曼 COULTER LH780 血液分析仪检测。(4)不良反应:包括胃肠道反应、白细胞减少、贫血、肝功能损害、神经毒性等。(5)预后:随访患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。PFS、OS 分别为从开始治疗到肿瘤进展、死亡的时间;末次随访至 2024 年 6 月 30 日。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,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[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;生存情况采用 Kaplan-Meier 法分析,并行 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组 (n=39)	0(0.00)	10(25.64)	19(48.72)	10(25.64)	10(25.64)	29(74.36)
对照组 (n=38)	0(0.00)	7(18.42)	15(39.47)	16(42.11)	7(18.42)	22(57.89)
χ^2 值					0.583	2.333
P 值					0.445	0.127

2.2 两组患者免疫功能及 PLT 水平比较

治疗前,两组患者 CD3⁺、CD8⁺ CTL、NK 细胞及 PLT 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者 CD3⁺、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平与

表 3 两组患者免疫功能及 PLT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ 细胞 (%)		CD8 ⁺ CTL 细胞 (%)		NK 细胞 (%)		PLT ($\times 10^9/L$)	
	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 (n=39)	59.04 ± 6.57	63.81 ± 6.93 ^①	36.13 ± 5.04	41.67 ± 5.12 ^①	14.81 ± 2.93	17.66 ± 3.24 ^①	336.04 ± 45.81	302.59 ± 50.36 ^①
对照组 (n=38)	58.27 ± 5.93	57.33 ± 6.26	36.62 ± 5.37	35.58 ± 5.56	15.06 ± 2.82	14.78 ± 2.95	341.75 ± 49.31	271.18 ± 47.60 ^①
t 值	0.539	4.302	0.413	5.002	0.381	4.075	0.527	2.811
P 值	0.591	<0.001	0.681	<0.001	0.704	<0.001	0.600	0.006

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	胃肠道反应		白细胞减少		神经毒性		贫血		肝损害		脱发	
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
观察组 (n=39)	5(12.82)	1(2.56)	8(20.51)	1(2.56)	3(7.69)	0(0.00)	16(41.03)	2(5.13)	6(15.38)	1(2.56)	4(10.26)	1(2.56)
对照组 (n=38)	12(31.58)	3(7.89)	6(15.79)	5(13.16)	3(7.89)	2(5.26)	12(31.58)	9(23.68)	7(18.42)	2(5.26)	6(15.79)	2(5.26)
χ^2 值	3.937	0.292	0.289	1.713	0.154	0.540	0.742	4.003	0.127	0.001	0.147	0.001
P 值	0.047	0.589	0.591	0.191	0.695	0.462	0.389	0.045	0.722	0.982	0.702	0.982

2.4 两组患者预后比较

两组患者均顺利完成治疗,随访结果显示,两组

治疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者 CD3⁺ 细胞、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$),且均高于对照组 ($P < 0.05$);两组患者 PLT 水平均下降 ($P < 0.05$),但观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者白细胞减少、神经毒性、肝损害、脱发发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者 I~II 级胃肠道反应、III~IV 级贫血发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

患者各有 2 例患者失访,观察组患者 PFS、OS 均长于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1 及图 2。

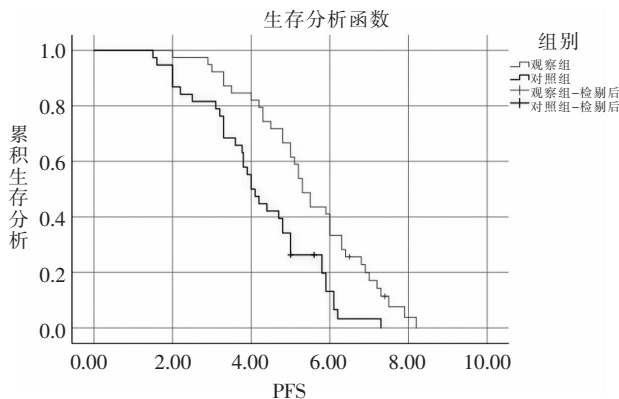


图 1 两组患者 PFS 比较

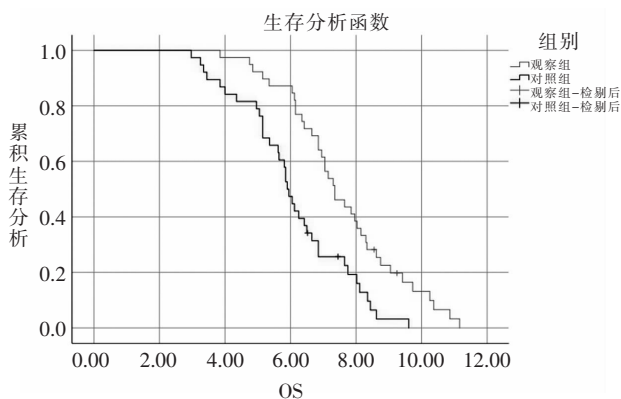


图 2 两组患者 OS 比较

3 讨论

早期肺癌可通过肿瘤根治性切除来达到治疗效果,且患者预后相对较好,但晚期肺癌往往已失去手术切除机会,主要采用非手术方法干预,包括化疗、放疗等。顺铂、紫杉醇均是化疗常用药物,在抗肿瘤

治疗中有一定效果。但常规化疗副作用较为明显,且临床疗效依旧有限,如何进一步提升晚期肺癌疗效仍在不断探索中。

近年来,PD-1 抑制剂在治疗晚期肺癌方面取得了明显进展。PD-1 是一种主要在活化的 T 淋巴细胞表面表达的蛋白,特别是在癌症患者体内,表达水

平相对较高^[5]。PD-L1 作为 PD-1 的主要配体之一,在多种实体瘤(如肺癌、肝癌、皮肤癌)中都有广泛的表达^[10-11]。当 PD-1 与 PD-L1 相互作用时,会触发一系列生物化学反应,如促使免疫受体酪氨酸抑制和转换基序磷酸化,从而招募 SHP-1、SHP-2,进一步抑制下游的信号转导,包括阻断 AKT 和 ERK 活性、使葡萄糖代谢紊乱等,从而改变 T 淋巴细胞活性,使细胞因子分泌减少,并促使 T 淋巴细胞凋亡^[12-14]。PD-1 抑制剂通过阻断 T 淋巴细胞表面的 PD-1/PD-L1 通路,增强 T 淋巴细胞活性而恢复其抗肿瘤能力,继而抑制肿瘤生长^[15]。有研究^[16]显示,对晚期非小细胞肺癌患者采用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗干预,可以调节 T 淋巴细胞水平,提高临床治疗有效率。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 CD3⁺ 细胞、CD8⁺ CTL、NK 细胞水平均升高且高于对照组 ($P < 0.05$),表明对晚期肺癌患者予以 PD-1 抑制剂联合减剂量化疗,可以增强免疫功能。考虑原因可能是该联合疗法能够解除 T 淋巴细胞的抑制状态,有效增强其活化和增殖,同时增加 CD8⁺ CTL、NK 细胞比例,从而提升机体的抗肿瘤免疫应答,增强免疫系统功能^[17]。但也伴随着免疫相关的副作用,包括 PLT 减少等。本研究结果也显示,治疗后两组患者 PLT 水平均下降 ($P < 0.05$),但观察组高于对照组 ($P < 0.05$),即观察组患者 PLT 水平相对稳定,可能与减剂量化疗降低了骨髓抑制的程度有关。此外,PD-1 抑制剂本身对 PLT 的影响较小^[18]。因此 PD-1 抑制剂联合减剂量化疗可能有助于维持 PLT 的稳定性。本研究结果还显示,两组患者 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者 I ~ II 级胃肠道反应、III ~ IV 级贫血发生率均低于对照组 ($P < 0.05$),表明通过适当调整化疗剂量和联合 PD-1 抑制剂治疗,可在一定程度上减轻药物引起的不良反应,同时保持治疗效果,这对于提高患者的生活质量有重要意义。而预后效果分析显示,观察组患者 PFS、OS 长于对照组 ($P < 0.05$),表明 PD-1 抑制剂联合减剂量化疗能有效延长患者生存周期。

综上,晚期肺癌患者予以 PD-1 抑制剂联合减剂量化疗,可以增强免疫功能,稳定 PLT 水平,改善患者预后。

参考文献

- [1] 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. 中国肿瘤,2024,33(3):165-174.
- [2] 刘丹,张海涛,林欢,等. 信迪利单抗联合 TN 化疗方案治疗非

小细胞肺癌晚期患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(5):640-644.

- [3] Igawa S, Yokoba M, Takakura A, et al. Real-world evaluation of second line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring preexisting interstitial lung disease[J]. Investigational New Drugs,2022,40(1):182-189.
- [4] Marcaillou M, Linder C, Chaltiel L, et al. PD-1 inhibitors might limit the development of brain metastases in patients with advanced melanoma[J]. Melanoma Research,2020,30(6):580-589.
- [5] Ma J, Song J, Yi X, et al. Enhanced T cell immune activity mediated by Drp1 promotes the efficacy of PD-1 inhibitors in treating lung cancer[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2024, 73(2):40.
- [6] 刘世一,陈中,张素欣. 程序性死亡受体/配体免疫治疗策略在人乳头瘤病毒阳性头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2024,51(1):21-27.
- [7] Song M, Chen X, Wang L, et al. Future of anti-PD-1/PD-L1 applications: combinations with other therapeutic regimens[J]. Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu,2018,30(2):157-172.
- [8] Martorana F, Colombo I, Treglia G, et al. A systematic review of phase II trials exploring anti-PD-1/PD-L1 combinations in patients with solid tumors[J]. Cancer Treatment Reviews,2021,101:102300.
- [9] Guo JC, Lin CY, Lin CC, et al. Response to immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma may be affected by tumor sites[J]. Oncology, 2021, 99(10):652-658.
- [10] Zeng T, Zhao Q, Liu J, et al. Expression pattern of PD-1/PD-L1 in primary liver cancer with clinical correlation[J]. Liver International,2023,43(9):1995-2001.
- [11] 肖国辉,陈浪,余武汉,等. PD-1/PD-L1 与肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发生中的相互作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2023,32(4):615-621.
- [12] 王亚丽,张丽军,成志勇,等. PD-1/PD-L1 通路在髓系肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(10):1793-1797.
- [13] 刘蕴欣,王孟昭. PD-1/PD-L1 单抗免疫治疗肺癌的热点问题[J]. 国际呼吸杂志,2024,44(7):757-763.
- [14] 李小松,姜涛. PD-1/PD-L1 在肝细胞癌预后判断作用中的研究进展[J]. 山东医药,2020,60(10):102-105.
- [15] Wang G, Kang X, Chen KS, et al. An engineered oncolytic virus expressing PD-L1 inhibitors activates tumor neoantigen-specific T cell responses[J]. Nature Communications,2020,11(1):1395.
- [16] 刘凤英,张文东,刘方. 二线单药化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(2):169-172.
- [17] Taylor A, Harker JA, Chanthong K, et al. Glycogen synthase kinase 3 inactivation drives T-bet-mediated downregulation of co-receptor PD-1 to enhance CD8⁺ cytolytic T cell responses[J]. Immunity, 2016,44(2):274-286.
- [18] 马会敏,李鑫,吕柯冰,等. 自体造血干细胞移植与 PD-1 抑制剂对复发难治性霍奇金淋巴瘤的疗效对比[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(5):369-375.

(收稿日期:2024-08-09

修回日期:2024-09-24)