

皮肤若反复溃破、长期不愈，还会形成“老烂腿”<sup>[10]</sup>。这类疾病是血管内无菌性炎症，非细菌感染引起，抗感染治疗效果不佳，现代医学没有特效药，中医学认为“不通则痛，通则不痛”，苗医苗药治疗优势明显，尤其苗医特色疗法外用治疗下肢静脉炎可以直达病所，奏效迅速。苗药祛瘀通络膏中 vob hkok hlieb 莪壳溜（泽兰）行水消肿、活血化瘀为君药，药理研究发现泽兰能改善微循环障碍，加快微血管内血流速度，扩张微血管管径。vob haib hsub 莪灰秋（生大黄）凉血解毒、活血化瘀，对微循环具有双向调节作用，既能止血，又能活血，cub mel yol（醋制没药）活血止痛、活血化瘀，det zent kongt 豆珍空（透骨草）舒筋活络共为臣药。jab pot dab 佳炮（芒硝）清火消肿为佐药。bind planb 档窝凯（冰片）清热止痛为使药。诸药合用，经皮吸收，共达行水消肿、活血化瘀之功。在临床我们发现，该苗药方切合初始治疗，虽有较好疗效，但还不是很满意，循此思路进一步改进，我们再加用苗药封包。苗药封包中 xiong song 雄松（公丁香）、rul guib（肉桂）、houd jaod 吼缴（胡椒）、zend sob 珍莎（花椒）疏通经络、散结止痛；zand dlenx 珍桐（桃仁）、man shan mou 满善谋（红花）、vob haib hsub 莪灰秋（大黄）、sand nial（三棱）、ngol shub（莪术）、dou jiang e 豆姜额（川楝子）、det zent kongt 豆珍空（透骨草）行气活血、散瘀止痛，径直达患部，减轻痛觉神经所受的不良刺激；rut xangd（乳香）、mel yol（没药）活血止痛；jab pot dab 佳炮（芒硝）制约诸药温燥；wa ba ka jiu 哇叭卡究（莱菔子）、det dlieeb bangt 豆泻棒（厚朴）、jia ou 加欧（苍术）健脾护胃、理气降气，诸药共用，偏重温经通络、活血化瘀、行气止痛，更以加热药物突出渗透局部，并作用刺激经络，可直达病位，对局部继又对全身发挥治疗作用，此苗药封包切合在前方治疗基础上的进一步跟进。外敷、封包、热透的用药，直接作用患部，发挥治疗作用，并适时跟进，使导致静脉炎的瘀滞寒等邪无所遁形，自然邪去正安、肿痛消减、逐步治愈，更通过经络疏通、气血平衡调整内在脏腑功能的失衡，而具有系统治疗作用。两方安全稳妥，外用无毒副作用，方法简便，价格低廉，真正体现了“简便廉效”。无效病例系邪深病久，又加体质因素，药不能撼

动痼邪，故而无效，此提示下肢静脉炎早诊早治很有必要。

本项目在广搜苗族民间传统效方，并在前期运用积累基础上，由黔南州中医院肝胆心胸外科血管组在广州医科大学附属中医医院援黔专家张锦生老师的悉心指导下，不断调整配伍，制成苗药祛瘀通络膏及苗药封包，治疗下肢静脉炎，进行了较深入的临床观察，取得满意疗效，值得同道参考。本观察不足在于，整个病例数还是偏少，不过为进一步微观作用机制研究及临床治疗提供了借鉴。

#### 参考文献

- [1] Jack L, Cronenwett K, Wayne Johnston. 卢瑟福血管外科学 [M]. 7 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 984 - 986.
- [2] 周念, 贾振, 史留举, 等. 银黄洗剂治疗下肢血栓性浅静脉炎的临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27 (3): 738 - 741.
- [3] 王一飞, 李福伦, 范斌, 等. 迈之灵片联合连翘败毒片治疗湿热瘀阻型下肢血栓性浅静脉炎 36 例 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2008, 7(3): 160 - 161.
- [4] 辛家东, 张法荣. 脉络舒通丸治疗下肢血栓性浅静脉炎组方特点及作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16 (22): 3357 - 3361.
- [5] 董雨, 游伟, 王雨, 等. 温通法治疗下肢血栓性浅静脉炎慢性期（瘀阻脉络证）的临床观察 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (3): 422 - 425.
- [6] 尹孝亮, 高涌, 聂中林, 等. 下肢血栓性浅静脉炎并发深静脉血栓形成 21 例诊疗体会 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36 (12): 1327 - 1328.
- [7] 李乃民, 初洁秋, 李令根. 实用中西医周围血管病学 [M]. 北京: 学苑出版社, 2002: 577 - 589.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 144.
- [9] 王智泉. 中西医结合治疗下肢血栓性浅静脉炎临床疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [10] 陈尚忠, 陈吉昌. 应用纯中药治疗下肢静脉曲张性血栓性浅静脉炎溃疡 100 例 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (21): 685.

收稿日期: 2024 - 06 - 12

责任编辑: 陆玉炯

## 贝伐珠单抗联合安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物及免疫状态的影响

孙彩云, 焦 阳, 何亚楠

(开封市肿瘤医院, 河南 开封 475003)

【摘要】目的: 探讨晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者采用贝伐珠单抗联合安罗替尼治疗对肿瘤标志物与免疫状态

作者简介: 孙彩云 (1985 -), 女, 主管药师, 主要从事药理学方向研究。

的影响。**方法**：选择2022年1月至2023年12月本院92例晚期NSCLC患者，按治疗方法分为对照组（46例）和观察组（46例），观察组采用贝伐珠单抗联合安罗替尼进行治疗，对照组则采用安罗替尼进行治疗。比较两组肿瘤标志物、免疫状态、生存质量及不良反应情况。**结果**：治疗后观察组患者CYFRA21-1、CA125、CEA、VEGF水平均比对照组低；治疗后观察组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平均比对照组高，CD8+水平比对照组低；治疗后，观察组社会、生理、环境、心理维度得分均比对照组高（ $P < 0.05$ ）；治疗期间两组不良反应发生率无明显差异（ $\chi^2 = 0.050$ ， $P = 0.822$ ）。**结论**：晚期NSCLC患者采用贝伐珠单抗联合安罗替尼治疗可降低肿瘤标志物水平，改善免疫状态，提高生存质量，且不增加不良反应情况。

【关键词】非小细胞肺癌；贝伐珠单抗；安罗替尼；肿瘤标志物；免疫状态

【中图分类号】R734.2 【文献标识码】A 【文章编号】1008-4983(2025)01-0051-05

## The Effect of Bevacizumab Combined with Anlotinib on Tumor Markers and Immune Status in Patients with Advanced Non - Small Cell Lung Cancer

SUN Cai - yun, JIAO Yang, HE Ya - nan

(Kaifeng Cancer Hospital, Kaifeng, Henan 475003, China)

【Abstract】**Objective**: To explore the effects of bevacizumab combined with anlotinib treatment on tumor markers and immune status in patients with advanced non - small cell lung cancer (NSCLC). **Methods**: 92 patients with advanced NSCLC were selected from Kaifeng Cancer Hospital from January 2022 to December 2023. They were divided into a control group (46 cases) and an observation group (46 cases) according to the treatment method. The observation group was treated with bevacizumab combined with anlotinib, while the control group was treated with anlotinib. Compare two groups of tumor markers, immune status, quality of life, and adverse reactions. **Results**: After treatment, the levels of CYFRA21-1, CA125, CEA, and VEGF in the observation group were lower than those in the control group; After treatment, the levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of CD8+ were lower than those in the control group; After treatment, the observation group had higher scores in social, physiological, environmental, and psychological dimensions than the control group ( $P < 0.05$ ); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment period ( $\chi^2 = 0.050$ ,  $P = 0.822$ ). **Conclusion**: Treatment with bevacizumab combined with anlotinib in advanced NSCLC patients can reduce tumor marker levels, improve immune status, improve quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions.

【Key words】Non small cell lung cancer; Bevacizumab; Anlotinib; Tumor markers; Immune status

非小细胞肺癌（non - small cell lung cancer, NSCLC）是一种起源于肺部非小细胞的恶性肿瘤，通常包括腺癌、鳞癌和大细胞癌等类型。NSCLC是肺癌的主要类型之一，占据了肺癌患者的大多数<sup>[1]</sup>。NSCLC具有高度侵袭性和转移性，如果未经治疗或治疗不当，可能导致严重的并发症，最终危及生命。贝伐珠单抗和安罗替尼作为新型靶向治疗药物，在NSCLC治疗中显示出潜在的重要意义。贝伐珠单抗通过抑制程序性死亡受体-1（PD-1）/程序性死亡受体-配体1（PD-L1）信号通路，激活免疫系统攻击肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。而安罗替尼则是一种靶向表皮生长因子受体（EGFR）的酪氨酸激酶抑制剂，能够有效阻断肿瘤生长和蔓延<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨晚期NSCLC患者采

用安罗替尼结合贝伐珠单抗治疗对免疫状态与肿瘤标志物的影响。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月至2023年12月在本院接受治疗的晚期NSCLC患者92例，按治疗方法分为2组，患者与家属自愿签署知情同意书。观察组46例，男性28例，女性18例；年龄46~65岁，平均（52.36 ± 5.49）岁；体质指数（BMI）19.6~27.8 kg/m<sup>2</sup>，平均（23.54 ± 1.69）kg/m<sup>2</sup>；最大病灶直径4.0~6.2 cm，平均（5.35 ± 0.28）cm；肺癌TNM分期：ⅢB期17例，Ⅳ期29例；吸烟史：有34例，无12例。对照组46例，男性26例，女性20例；年龄45~65岁，平均（51.48 ± 5.52）

岁；体质量指数（BMI）19.5 - 29.6 kg/m<sup>2</sup>，平均（23.61 ± 1.73）kg/m<sup>2</sup>；最大病灶直径4.0 ~ 6.3 cm，平均（5.37 ± 0.31）cm；肺癌TNM分期：ⅢB期16例，Ⅳ期30例；吸烟史：有33例，无13例。研究经我院医学伦理委员会审核通过。对比两组临床资料无明显差异（*P* > 0.05）。

1.2 入选标准 纳入标准：（1）满足《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021版）》中的相关诊断标准<sup>[4]</sup>，并通过病理活检确诊；（2）肺癌TNM分期为ⅢB - Ⅳ期；（3）经评估患者生存期在3个月以上；（4）基因检测EGFR为阳性；（5）一线化疗不耐受或失败，且心电图及血常规等指标无异常；（6）患者与家属自愿签署知情同意书。排除标准：（1）伴有其他部位恶性肿瘤或肝肾等重要器官功能严重损伤者；（2）高血压及尿蛋白异常等无法控制者；（3）对本研究所用药物过敏者；（4）病灶无法评价者；（5）存在血栓风险及出血倾向者；（6）伴有认知障碍及精神疾病者；（7）伴有免疫系统疾病者；（8）放弃治疗、改用其他方案治疗或治疗期间出现不良结局者。

1.3 方法 对照组患者早餐前口服安罗替尼（正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20180004，规格：12 mg \* 7粒）进行治疗，1粒/次，每天一次，连续用药2周后停用1周，一个疗程为3周，进行3个疗程治疗。观察组在对照组基础上给予贝伐珠单抗（齐鲁制药有限公司，国药准字S20190040，规格：100 mg : 4 ml）进行治疗，以15 mg/kg的剂量静脉滴注，3周/次，3周一个疗

程，治疗3个疗程。

1.4 观察指标 （1）肿瘤标志物：取患者治疗前、治疗后空腹静脉血4 ml，离心处理，以酶联免疫吸附法对肿瘤标志物进行检测，包括：细胞角质蛋白19片段抗原21 - 1（CYFRA21 - 1）、糖类抗原125（CA125）、胚抗原（CEA）、血管内皮生长因子（VEGF），所用酶联免疫吸附试剂盒均由武汉吉立德生物科技有限公司采购；（2）免疫状态：采集患者治疗前、治疗后5 ml空腹静脉血，离心处理后，染色固定，以流式细胞仪（常州必达生物科技有限公司，型号：ClinCyte - 1026R）对血清CD3 +、CD4 +、CD8 +、CD4 + / CD8 +水平进行检测；（3）以世界卫生组织生活质量简易量表对患者治疗前、治疗后的生存质量进行评估，该量表含4个维度，分别为社会、生理、环境、心理维度，每个维度总分均为100分，分数与生存质量呈正相关；（4）记录两组不良反应情况，包含甲状腺功能减退、肺咯血/出血、蛋白尿及血压异常等。

1.5 统计学分析 使用SPSS 24.0软件分析统计学数据，计数资料以[n（%）]表达，行χ<sup>2</sup>检验；计量资料用（ $\bar{x} \pm s$ ）表达，行*t*检验。以*P* < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对比两组肿瘤标志物 治疗后观察组患者CYFRA21 - 1、CA125、CEA、VEGF水平均比对照组低（*P* < 0.05）。见表1。

表1 对比两组肿瘤标志物（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	CYFRA21 - 1/ng · ml <sup>-1</sup>		CA125/KU · ml <sup>-1</sup>		CEA/ng · ml <sup>-1</sup>		VEGF/pg · L <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（ <i>n</i> = 46）	5.96 ± 1.19	2.61 ± 0.46*	72.43 ± 4.15	63.37 ± 4.09*	15.36 ± 0.72	11.33 ± 1.06*	283.35 ± 21.18	236.51 ± 13.69*
观察组（ <i>n</i> = 46）	5.90 ± 1.17	2.12 ± 0.45*	73.62 ± 4.38	57.26 ± 4.24*	15.40 ± 0.59	10.15 ± 1.14*	285.24 ± 19.36	217.72 ± 12.32*
<i>t</i>	0.244	5.164	1.338	7.034	0.291	5.141	0.447	6.920
<i>P</i>	0.808	<0.001	0.184	<0.001	0.771	<0.001	0.656	<0.001

注：CYFRA21 - 1：细胞角质蛋白19片段21 - 1；CA125：糖类抗原125；CEA：胚抗原；VEGF：血管内皮生长因子；与同组治疗前比较，\**P* < 0.05。

2.2 对比两组免疫状态 治疗后观察组CD3 +、CD4 +、CD4 + / CD8 +水平均比对照组高，CD8 +水平比对照组低（*P* < 0.05）。见表2。

表2 对比两组免疫状态（ $\bar{x} \pm s$ ）

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
对照组（ <i>n</i> = 46）	25.03 ± 3.72	28.96 ± 1.97*	20.56 ± 3.39	26.98 ± 3.84*	22.61 ± 3.57	18.95 ± 0.93*	0.94 ± 0.07	1.32 ± 0.30*
观察组（ <i>n</i> = 46）	25.61 ± 3.84	33.14 ± 1.76*	21.17 ± 3.57	29.85 ± 3.41*	22.94 ± 3.54	17.61 ± 0.92*	0.95 ± 0.09	1.63 ± 0.32*
<i>t</i>	0.736	10.732	0.840	3.790	0.445	6.947	0.595	4.793
<i>P</i>	0.464	<0.001	0.403	<0.001	0.657	<0.001	0.553	<0.001

注：与同组治疗前比较，\**P* < 0.05。

2.3 对比两组生存质量 治疗后，观察组社会、生理、环境、心理维度得分均比对照组高（*P* < 0.05）。见表3。

表3 对比两组生存质量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	社会维度		生理维度		环境维度		心理维度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ( $n=46$ )	61.74 ± 6.48	79.90 ± 7.35	61.47 ± 5.92	74.83 ± 6.94	65.34 ± 6.49	80.51 ± 7.92	57.64 ± 4.95	72.57 ± 7.48
观察组 ( $n=46$ )	61.68 ± 6.65	85.94 ± 7.42	61.93 ± 5.89	83.58 ± 6.91	65.42 ± 5.96	87.83 ± 7.85	57.80 ± 4.76	81.61 ± 6.65
$t$	0.044	3.922	0.374	6.060	0.062	4.452	0.158	6.126
$P$	0.965	<0.001	0.710	<0.001	0.951	<0.001	0.875	<0.001

2.4 对比两组不良反应情况 治疗期间，两组不良反应 发生率无明显差异 ( $P > 0.05$ )。见表4。

表4 对比两组不良反应情况 [ $n$  (%) ]

组别	甲状腺功能减退	肺咯血/出血	蛋白尿	血压异常	不良反应发生率
对照组 ( $n=46$ )	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (17.39)	6 (13.04)	14 (30.43)
观察组 ( $n=46$ )	7 (15.22)	4 (8.70)	3 (6.52)	1 (2.17)	15 (32.61)
$\chi^2$					0.050
$P$					0.822

3 讨论

NSCLC 是一种具有高度侵袭性和转移性的恶性肿瘤，它是肺癌的主要类型之一，约占所有肺癌病例的 85% ~ 90%。相较于小细胞肺癌，非小细胞肺癌生长速度较慢，具有较好的预后和治疗选择<sup>[5]</sup>。吸烟是非小细胞肺癌最主要的致病因素，吸烟者患上肺癌的风险明显增加。常见的细胞基因突变（如 EGFR、ALK、ROS-1）导致正常细胞发生恶性变异，形成癌细胞。患者可能出现咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、消瘦、乏力等全身症状，严重威胁人类健康和生命<sup>[6]</sup>。即使经过手术、化疗、放疗等治疗方式，NSCLC 的复发率仍然较高，需要长期密切监测和管理。因此，优化治疗方案，提高治疗效果非常重要。优化治疗方案有助于减轻患者的症状和并发症，提高患者的生活质量，使他们能够更好地应对疾病带来的影响。

安罗替尼是一种靶向性药物，主要针对 EGFR 突变引起的非小细胞肺癌，具有较高的选择性。相比传统化疗药物，安罗替尼通常具有较好的耐受性，减轻了患者在治疗过程中的不适感<sup>[7]</sup>。但是长期单一使用安罗替尼可能会导致肿瘤产生抗药性，降低治疗效果。贝伐珠单抗是一种免疫检查点抑制剂，通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路，可以激活免疫系统对肿瘤细胞发起攻击，增强机体抗肿瘤能力。作为一种创新的治疗药物，在 NSCLC 的治疗中具有明显的优点，有望为患者带来更好的治疗效果和生存预后<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示，治疗后观察组患者 CYFRA21-1、CA125、CEA、VEGF 水平均比对照组低；治疗后观察组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 水平均比对照组高，CD8+ 水平比对照组低；治疗后，观察组社会、生理、环境、心理维度得分均比对照组高；治疗期间两组不良反应发生率无明显差异。提示晚期 NSCLC 患者采用安罗替尼结合贝伐珠单抗治疗可提高治疗效果，且不增加不良反应情况。分析原因为：贝伐珠单抗联合安罗替尼治疗 NSCLC 可以协同作用，具有更好的治疗效果。贝伐珠单抗抑制了肿瘤的血

管生成，降低了 VEGF 水平，从而减少了肿瘤的血液供应，阻断了肿瘤的生长和扩散<sup>[9]</sup>。安罗替尼则抑制了肿瘤细胞的生长和增殖，特别是那些 EGFR 过度表达或突变的肿瘤细胞。通过联合使用贝伐珠单抗和安罗替尼，可以同时作用于肿瘤的血液供应和肿瘤细胞的增殖，从而在降低患者 CYFRA21-1、CA125、CEA 等指标水平上取得更好的效果<sup>[10]</sup>。由于贝伐珠单抗和安罗替尼的作用机制，可能会引起患者免疫系统的反应，包括影响淋巴细胞亚群的水平。具体来说，联合治疗可能会提高 CD3+、CD4+ 淋巴细胞的水平，因为这些细胞参与调节和执行免疫应答<sup>[11]</sup>。同时，联合治疗也可能导致 CD4+/CD8+ 比值的增加，反映出对肿瘤的更强免疫应答。另外，CD8+ 细胞在肿瘤抗体应答中扮演重要角色，其水平可能会降低，这可能是由于治疗过程中对肿瘤的攻击导致 CD8+ 细胞数量减少<sup>[12]</sup>。贝伐珠单抗和安罗替尼具有协同作用，能够相互增强对肿瘤细胞的杀伤作用，从而达到更好的治疗效果。这种联合治疗可以有效地抑制肿瘤的进展，延长患者的生存期，并且减少肿瘤对单一药物产生的耐药性。贝伐珠单抗可以降低肿瘤组织的血管密度，减少肿瘤的血液供应，从而减少肿瘤的营养和氧气供应。这有助于抑制肿瘤的生长和扩散，同时也减少了肿瘤带来的并发症和恶化情况<sup>[13]</sup>。因此，贝伐珠单抗联合安罗替尼治疗 NSCLC 相比于单一安罗替尼治疗可以更全面、更有效地抑制肿瘤的发展，提高患者的生存质量和生存期<sup>[14]</sup>。贝伐珠单抗和安罗替尼具有不同的作用机制，两者结合使用可以在不重叠的途径上同时攻击肿瘤细胞，而不是简单地叠加各自的不良反应<sup>[15]</sup>。因此，这种联合治疗策略可以减少不良反应发生率。

综上所述，晚期 NSCLC 患者采用贝伐珠单抗结合安罗替尼治疗可降低肿瘤标志物水平，改善免疫状态，提高生存质量，且不增加不良反应情况。

参考文献

[1] 邓迎丽, 崔杰. 免疫治疗联合化疗治疗 PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2024, 51(5): 5-7.