

## PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗二线化疗失败的老年晚期非小细胞肺癌的效果\*

张志胜 何学军 张晶 纪晓燕 朱翔 包贇

泰州市第二人民医院, 泰州 225511

**[摘要]** **目的** 探究程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂联合安罗替尼治疗二线化疗失败的老年晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月泰州市第二人民医院收治的 106 例二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为单药组和联合组, 各 53 例。单药组采用安罗替尼治疗, 联合组采用 PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗。比较两组的疾病控制率、毒副反应发生情况、生存率、肿瘤标志物 [细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)]、血管新生指标 [血管内皮生长因子 (VEGF)-A、VEGF 受体 2 (VEGFR2)]、血清驱动蛋白超家族蛋白 (KIF) C1、N-钙黏蛋白、生活质量核心量表 (QLQ-C30) 评分。**结果** 联合组疾病控制率高于单药组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 2 个周期后, 联合组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA、VEGF-A、VEGFR2、KIFC1 及 N-钙黏蛋白水平均低于单药组 ( $P < 0.05$ ), QLQ-C30 评分低于单药组 ( $P < 0.05$ ); 两组各毒副反应总发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); Kaplan-Meier 生存分析显示, 联合组累积生存率高于单药组 ( $P < 0.05$ )。 **结论** PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 效果显著, 可有效调节血清 KIFC1、N-钙黏蛋白表达, 抑制 VEGF-A、VEGFR2 水平, 降低肿瘤标志物水平, 提高生活质量, 延长生存时间, 安全性高。

**[关键词]** 程序性死亡受体 1 抑制剂; 二线化疗失败; 安罗替尼; 非小细胞肺癌; 生存期

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.012

### Clinical of PD-1 Inhibitor Combined with Arotinib in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Failed to Undergo Second-line Chemotherapy

Zhang Zhisheng, He Xuejun, Zhang Jing, Ji Xiaoyan, Zhu Xiang, Bao Yun

Taizhou Second People's Hospital, Taizhou 225511

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical efficacy of a programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitor in combination with amlorotinib in the treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that has failed second-line chemotherapy. **Methods** A total of 106 elderly advanced NSCLC patients who failed second-line chemotherapy admitted to Taizhou Second People's Hospital from January 2019 to April 2021 were selected as the study subjects, they were divided into the single-agent group and the combination group according to the method of randomized numerical table, each had 53 cases. The single-agent group was treated with Anlotinib, and the combination group was treated with PD-1 inhibitor combined with Anlotinib. The indicators of disease control rate, incidence of toxic side reactions, survival rate, tumor markers [cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125)], angiogenesis indicators [vascular endothelial growth factor (VEGF-A), VEGF receptor 2 (VEGFR2)], serum kinesin superfamily protein (KIF) C1, N-cadherin and the Quality of Life Core Scale (QLQ-C30) scores were compared. **Results** The disease control rate in the combination group was higher than that in the monotherapy group ( $P < 0.05$ ); After two cycles of treatment, the serum levels of CYFRA21-1, CA125, CEA, VEGF-A, VEGFR2, KIFC1, and N-cadherin in the combination group were lower than those in the monotherapy group ( $P < 0.05$ ), and the QLQ-C30 score was lower than that in the monotherapy group ( $P < 0.05$ ); There was no statistically significant difference in the incidence of toxic side effects between the two groups ( $P > 0.05$ ); Kaplan Meier survival analysis showed that the

\* 江苏省老年健康科研项目 (LKM202285); 泰州市科技支撑计划社会发展 (指导性) 项目

combined group had a higher cumulative survival rate than the monotherapy group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The PD-1 inhibitor combined with Anlotinib is effective in the treatment of second-line chemotherapy failure of elderly advanced NSCLC. It can effectively regulate serum KIFC1, N-calcium fucoidan expression, inhibit the level of VEGF-A, VEGFR2, reduce the level of tumor markers, improve the quality of life, prolong the survival time, and high safety.

[**Key words**] Programmed death receptor 1 inhibitor; Second-line chemotherapy failure; Anlotinib; Non-small cell lung cancer; Survival

非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 为肺癌常见类型, 约占肺癌的 80% ~ 85%, 其恶性程度高, 发病隐匿, 多数患者确诊时已进展为中晚期, 失去手术根治机会, 治疗难度较大<sup>[1]</sup>。近年来, 放疗和化疗是老年晚期 NSCLC 的主要治疗方式, 长期临床实践发现, NSCLC 患者接受化疗后部分患者出现肿瘤复发进展, 这部分患者对一线、二线化疗方案均反应性较差, 亟须新的治疗策略以提高治疗效果<sup>[2]</sup>。随着生物医学的飞速发展, 靶向治疗逐渐成为肿瘤治疗新策略。安罗替尼是新型靶向治疗药物的代表, 属于多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制肿瘤新生血管控制肿瘤生长, 2018年已被中国国家药品监督管理局批准用于晚期 NSCLC 三线及以上治疗<sup>[3]</sup>。Cheng 等<sup>[4]</sup>临床研究显示, 接受安罗替尼治疗的患者生存时间未明显受益, 具体机制尚不清楚。另有研究指出, 程序性死亡受体 1 (Programmed death-1, PD-1) 能促使肿瘤细胞产生免疫逃逸, 参与肿瘤发生、发展, 以 PD-1 为靶点的免疫治疗逐渐受到临床关注<sup>[5]</sup>。PD-1 抑制剂 (信迪利单抗) 能阻断 PD-1/程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand-1, PD-L1) 通路, 破坏肿瘤免疫耐受, 激活自身淋巴细胞抗肿瘤活性, 从而产生持续抗肿瘤效果。PD-1 抑制剂单独使用疗效有限, 客观缓解率较差<sup>[6]</sup>。近期有研究指出 PD-1 抑制剂联合抗血管药物能发挥协同作用, 在多种实体瘤治疗中取得不错效果<sup>[7]</sup>。基于此, 本研究拟探究 PD-1 抑制剂联合安罗替尼对二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 的治疗效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月泰州市第二人民医院收治的 106 例二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为单药组和联合组, 各 53 例。单药组男 33 例, 女性 20 例, 年龄 60 ~ 76 岁, 平均 (70.14 ± 4.26) 岁; 体质指数 18 ~ 24 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (22.10 ± 1.48) kg/m<sup>2</sup>; 临床分期 IIIb 期 30 例, IV 期 23 例; 肿瘤直径 5 ~ 10 cm, 平均 (7.29 ± 1.25) cm; 鳞癌 15 例, 腺癌 31 例, 其他 7 例; 美国东部肿瘤协作组体力状况评分平均 (1.08 ± 0.33) 分。联合

组男 30 例, 女 23 例, 年龄 64 ~ 76 岁, 平均 (70.52 ± 4.03) 岁; 体质指数 18 ~ 24 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (22.21 ± 1.41) kg/m<sup>2</sup>; 临床分期 IIIb 期 28 例, IV 期 25 例; 肿瘤直径 5 ~ 9 cm, 平均 (7.10 ± 1.14) cm; 鳞癌 16 例, 腺癌 29 例, 其他 8 例; 美国东部肿瘤协作组体力状况评分平均 (1.02 ± 0.29) 分。两组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。纳入标准: ①符合 NSCLC 诊断标准<sup>[8]</sup>, 并经病理组织检查确诊; ②病理分期为 IIIb ~ IV 期; ③年龄 ≥ 60 岁; ④既往接受二线药物化疗失败且病情进展或化疗无法耐受; ⑤卡氏评分 > 60 分; ⑥对本研究知情并签署同意书。排除标准: ①合并重要器官功能障碍; ②发生远处转移; ③存在血液、免疫、内分泌系统疾病; ④伴其他恶性肿瘤; ⑤精神异常、认知功能障碍; ⑥合并严重感染; ⑦预计生存期 < 3 个月; ⑧对本研究所用药物过敏。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

### 1.2 方法

单药组采用安罗替尼 (正大天晴药业集团股份有限公司, 生产批号 180823132) 治疗, 早饭前口服, 12 mg/次, 1 次/d, 连用 14 d, 停药 7 d, 21 d 为 1 个周期, 病情进展或无法耐受停止用药。

联合组采用 PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗, 安罗替尼同单药组, PD-1 抑制剂为信迪利单抗 (信达生物制药有限公司, 生产批号 S20180016), 200 mg, 静滴, 每 3 周给药 1 次, 病情进展或无法耐受停止用药。

### 1.3 观察指标

每位患者接受治疗后以《实体瘤疗效评价标准简介》<sup>[9]</sup>评估疗效: ①病灶消失, 并维持 4 周以上为完全缓解 (Complete response, CR); ②病灶缩小 ≥ 30%, 并维持 4 周以上为部分缓解 (Partial response, PR); ③病灶缩小 < 30% 或增大 < 20% 为疾病稳定 (Stable disease, SD); ④肿瘤增大 ≥ 20% 为疾病进展 (Progressive disease, PD); 疾病控制率 = (CR + PR + SD) 例数/总例数 × 100%。

比较两组治疗前、治疗 2 个周期后肿瘤标志物水平。取晨起空腹静脉血 4 mL, 以 3 500 r/min 的转速、8 cm 离心半径持续离心 15 min, 分离血清, 以电化学发光法测定血清细胞角蛋白 19 片段抗原

21-1 (Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、癌胚抗原 (Carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen 125, CA125), 试剂盒均购自上海美轩生物公司。比较两组治疗前、治疗 2 个周期后血管新生指标, 以酶联免疫吸附法测定血清血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) - A、VEGF 受体 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2), 试剂盒均购自武汉华美生物公司。比较两组治疗前、治疗 2 个周期后血清驱动蛋白超家族蛋白 (Kinesin super family proteins, KIF) C1、N-钙黏蛋白水平, 以酶联免疫吸附法测定, 试剂盒购自上海酶联生物公司。比较两组治疗前、治疗 2 个周期后生活质量, 采用生活质量核心量表 (Quality of life questionnaire - core 30, QLQ - C30)

评估, 量表总分 28 ~ 112 分, 得分越高表示生活质量越差。比较两组毒副反应发生情况, 以 CTCAE4.0 版毒副反应标准评估<sup>[10]</sup>。通过门诊复诊、电话或短信进行随访, 随访时间为 1 年, 比较两组生存率。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 采用  $t$  检验; 采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线, 曲线间比较采用 log - rank 检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疾病控制率比较

联合组疾病控制率高于单药组 ( $\chi^2 = 4.330$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组疾病控制率比较 [例 (%)]

Tab. 1 Comparison of disease control rates between two groups [n (%)]

组别	例数	CR	SD	PR	PD	疾病控制
单药组	53	0(0)	16(30.19)	15(28.30)	22(41.51)	31(58.49)
联合组	53	2(3.77)	21(39.62)	18(33.96)	12(22.64)	41(77.36) <sup>a</sup>

注: 与单药组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗前两组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治

疗后两组血清 CYFRA21-1、CA125、CEA 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且联合组各指标均低于单药组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of tumor marker levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CYFRA21-1 ( $\mu\text{g/L}$ )		CA125 (kU/L)		CEA ( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	53	17.42 $\pm$ 3.82	8.25 $\pm$ 2.26 <sup>a</sup>	88.79 $\pm$ 9.62	39.52 $\pm$ 7.60 <sup>a</sup>	34.44 $\pm$ 6.06	20.87 $\pm$ 3.24 <sup>a</sup>
联合组	53	16.58 $\pm$ 3.51	7.11 $\pm$ 1.68 <sup>a</sup>	90.37 $\pm$ 8.97	36.84 $\pm$ 6.13 <sup>a</sup>	35.65 $\pm$ 6.52	17.53 $\pm$ 3.98 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.179	2.947	0.875	1.998	0.990	4.738
$P$ 值		0.241	0.004	0.384	0.048	0.325	< 0.001

注: 与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.3 两组血管新生指标比较

治疗前两组血清 VEGF - A、VEGFR2 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组血清 VEGF - A、VEGFR2 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且联合组均低于单药组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 血清 KIFC1、N-钙黏蛋白水平及 QLQ - C30 评分

治疗前两组血清 KIFC1、N-钙黏蛋白水平及 QLQ - C30 评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组血清 KIFC1、N-钙黏蛋白水

平以及 QLQ - C30 评分均低于治疗前, 且联合组均低于单药组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组毒副反应发生情况比较

两组各毒副反应的总发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

### 2.6 两组生存率比较

Kaplan - Meier 生存分析显示, 联合组累积生存率高于单药组 ( $\chi^2 = 52.338$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1。

表 3 两组 VEGF-A、VEGFR2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Tab. 3 Comparison of VEGF-A and VEGFR2 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	例数	VEGF-A		VEGFR2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	53	814.97 ± 79.33	620.39 ± 64.17 <sup>a</sup>	469.89 ± 72.84	335.68 ± 66.61 <sup>a</sup>
联合组	53	825.63 ± 63.25	564.63 ± 58.73 <sup>a</sup>	481.35 ± 81.33	309.87 ± 50.22 <sup>a</sup>
t 值		0.765	4.667	0.764	2.252
P 值		0.446	<0.001	0.447	0.026

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup>P<0.05

表 4 两组血清 KIF1、N-钙黏蛋白水平及 QLQ-C30 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of serum KIF1, N-cadherin, and QLQ-C30 scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	KIF1 (ng/L)		N-钙黏蛋白 (ng/L)		QLQ-C30 评分 (分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	53	110.75 ± 27.68	71.69 ± 23.07 <sup>a</sup>	219.67 ± 52.66	91.55 ± 32.53 <sup>a</sup>	92.96 ± 10.52	65.99 ± 5.95 <sup>a</sup>
联合组	53	101.53 ± 33.63	63.27 ± 18.66 <sup>a</sup>	226.37 ± 41.84	79.95 ± 21.24 <sup>a</sup>	95.71 ± 9.22	62.47 ± 5.11 <sup>a</sup>
t 值		1.541	2.066	0.725	2.174	1.431	3.267
P 值		0.126	0.041	0.470	0.032	0.155	0.002

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup>P<0.05

表 5 两组毒副反应发生率比较

Tab. 5 Comparison of incidence rates of toxic side effects between two groups

指标	联合组 (53 例)			单药组 (53 例)			$\chi^2$ 值	P 值
	I ~ II (例)	III ~ IV (例)	总发生率 (%)	I ~ II (例)	III ~ IV (例)	总发生率 (%)		
骨髓抑制	8	1	16.98	6	0	11.32	0.699	0.403
恶心呕吐	11	2	24.53	8	1	16.98	0.918	0.338
皮肤瘙痒	7	0	13.21	5	1	11.32	0.088	0.767
手足反应	14	3	32.08	9	1	18.87	2.435	0.119
肝功能受损	7	0	13.21	4	1	9.43	0.376	0.540
食欲减退	13	3	30.19	10	2	22.64	0.777	0.378
皮疹	9	1	18.87	6	0	11.32	1.178	0.278
高血压	10	1	20.75	11	3	26.42	0.471	0.493

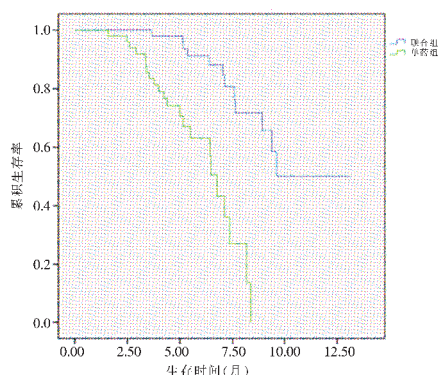


图 1 两组生存情况比较

Fig. 1 Comparison of survival conditions between two groups

### 3 讨论

化疗是晚期 NSCLC 常用的治疗方式之一, 目前临床可选择化疗方案较多, 仍有较多问题亟须解决。既往采用含铂类化疗药物作为晚期 NSCLC 患者一线治疗方式, 但在治疗一段时间后易出现耐药性, 在一线治疗失败后需选择二线方案治疗, 然而二线治疗方案整体疗效也不尽理想, 临床有效率更低<sup>[11]</sup>。因此, 临床一直在积极寻找新的三线治疗方案代替常规化疗, 以延长晚期 NSCLC 患者生存期, 提高患者生活质量。

众所周知, 肿瘤生长、增殖离不开血管新生, 因此在晚期 NSCLC 的治疗中, 抗血管生成药物占据重要地位。一项研究指出, 在一线治疗结束后对于没有进展的肺癌患者继续使用抗血管药物维持治

疗可延长患者生存时间<sup>[12]</sup>。Liu 等<sup>[13]</sup>指出, 相较于单纯化疗, 联合使用抗血管药物能明显增加肺癌患者生存时间, 且毒副反应可控。以上研究均表明抗血管药物在晚期肺癌患者的治疗中具有重要作用。安罗替尼属于抗血管生成药物, 为酪氨酸激酶抑制剂, 也是一种新型抗肿瘤靶向药物, 可对细胞迁移、内皮细胞中毛细血管形成予以多靶点抑制, 从而抑制血管新生, 阻断肿瘤营养供给, 发挥抗肿瘤效果。同时, 临床也有安罗替尼在晚期肺癌二线化疗失败后的应用研究。Han 等<sup>[14]</sup>指出, 安罗替尼在作为晚期 NSCLC 患者三线治疗方案可使患者生存时间明显延长, 耐受性较好, 疗效确切。因此在 2018 年被中国食品药品监督管理局批准用于晚期肺癌的三线治疗。但即便如此, 采用安罗替尼作为晚期肺癌的三线治疗方案仍然有部分患者无法达到令人满意的效果, 这可能是由于过度干扰肿瘤血管新生可使肿瘤转化为耐缺氧状态, 进而使肿瘤增殖、转移能力增强。随研究深入发现, 尽管单一使用抗血管药物可能效果并不理想, 但抗血管生成可作为一种增敏剂与其他药物联合使用发挥“1+1>2”的效果。免疫逃逸是 NSCLC 发生发展的重要机制之一, PD-1/PD-L1 可阻断 T 细胞与树突细胞接触, 抑制 T 细胞激活, 介导肿瘤发生免疫逃逸<sup>[15]</sup>。因此, 以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫治疗受到临床广泛关注, 并成为肿瘤疾病研究热点。信迪利单抗为靶向 PD-1 单克隆抗体, 可结合 PD-1, 阻断 PD-1 与 PD-L1 结合, 从而解除肿瘤免疫抑制状态, 激活淋巴细胞, 通过自身免疫系统发挥持续抗肿瘤效果<sup>[16]</sup>。刘瑾<sup>[17]</sup>在研究中指出, 在多种晚期实体肿瘤中采用信迪利单抗单药或联合化疗疗效确切, 安全性良好, 毒性耐受。目前已有关于 PD-1 抑制剂联合抗血管药物治疗晚期肿瘤的相关研究, Socinski 等<sup>[18]</sup>研究指出, PD-1 抑制剂联合抗血管药物可改善晚期 NSCLC 患者无进展生存期和总生存期。上述研究表明 PD-1 抑制剂联合抗血管药物可改善患者生存预后, 为晚期 NSCLC 的治疗提供了选择。基于此, 本研究采用 PD-1 抑制剂联合安罗替尼对二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 实施治疗, 发现疗效显著提升, 可有效降低肿瘤标志物水平, 提高生活质量, 延长生存时间, 安全性高。分析原因: 信迪利单抗可阻断 PD-1/PD-L1 通路, 调控细胞免疫能力, 提升机体免疫应答, 发挥抗肿瘤效果; 而安罗替尼通过抑制肿瘤血管新生, 促使肿瘤血管正常化, 降低肿瘤养分供给, 从而发挥抗肿瘤效果; 同时血管正常化后可使 T 细胞更容易聚集在肿瘤部位, 进一步解除免疫抑制状态, 从而提升免疫治疗效果。两者联合应用具有协同效应, 从不同方面发

挥抗肿瘤作用, 进一步提升疾病控制率。

Kajal 等<sup>[19]</sup>研究指出, 血管新生贯穿整个恶性肿瘤发生、发展过程, 肿瘤血管生成受血管生成因子诱导, 其中 VEGF 为最强血管生成刺激因子, 研究证实 VEGF-A/VEGFR2 通路为促使肿瘤血管新生的关键通路。本研究数据显示, 治疗 2 个周期后联合组血清 VEGF-A、VEGFR2 水平均低于单药组, 可见 PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 可降低血清 VEGF-A、VEGFR2 水平, 进一步抑制肿瘤血管新生, 发挥抗肿瘤作用。这可能与安罗替尼通过促使抗原呈递、激活 T 细胞相关, 可降低免疫抑制状态, 促使肿瘤血管正常化, 提升免疫治疗效果; PD-1 抑制剂则通过激活效应 T 细胞上调干扰素等免疫因子释放, 促使肿瘤血管正常化, 为促使抗血管生成药物发挥作用创造条件; 两者相互协同改变肿瘤微环境, 抑制 VEGF-A、VEGFR2 异常生成<sup>[20]</sup>。此外, N-钙黏蛋白为跨膜糖蛋白, 是一种依赖于钙离子的细胞黏附因子, 能加快癌细胞移动, 同时 N-钙黏蛋白转化为“上皮-间质转化”也是肿瘤转移的关键原因<sup>[21]</sup>。KIF1C 为 KIF 家族成员, 可运输双链 DNA, 参与癌细胞有丝分裂, 其水平升高可加快癌细胞增殖<sup>[22]</sup>。本研究创新性发现采用 PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗后血清 KIF1C、N-钙黏蛋白水平明显降低, 推测 PD-1 抑制剂联合安罗替尼能够激活免疫细胞功能、抑制肿瘤内部血管新生, 从而改变肿瘤微环境, 调控血清 KIF1C、N-钙黏蛋白表达水平。目前具体机制尚未明确, 有待后续进一步探究。

综上所述, PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗二线化疗失败的老年晚期 NSCLC 效果显著, 可有效调节血清 KIF1C、N-钙黏蛋白表达, 抑制 VEGF-A、VEGFR2 水平, 降低肿瘤标志物水平, 且安全性高, 有效提高患者生活质量, 延长生存时间。

#### 参考文献

- [1] Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer [J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13 (1): 17-33.
- [2] Cheng Y, Han B, Li K, et al. Effect of anlotinib as a third- or further- line therapy in advanced non-small cell lung cancer patients with different histologic types: Subgroup analysis in the ALTER0303 trial [J]. Cancer Med, 2020, 9 (8): 2621-2630.
- [3] 金晨星, 赵翌, 刘基巍. 安罗替尼在肺癌治疗中的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27 (5): 460-466.  
Jin CX, Zhao Y, Liu JW. Research progress of anlotinib in the treatment of lung cancer [J]. Chin Clin

- Oncol, 2022, 27 (5): 460–466.
- [4] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further- line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125 (3): 366–371.
- [5] Fitzgerald K, Simone C B 2nd. Combining immunotherapy with radiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Surg Clin*, 2020, 30 (2): 221–239.
- [6] 石柳柳, 鲁继光, 龚红健. 2019 年苏州九龙医院信迪利单抗的使用合理性分析 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35 (8): 1694–1698.  
Shi LL, Lu JG, Gong HJ. Analysis on reasonable use of sintilimab in Suzhou Kowloon Hospital in 2019 [J]. *Drugs & Clinic*, 2020, 35 (8): 1694–1698.
- [7] 许佳佳, 刘小兰, 潘桢婕, 等. 安罗替尼单用及分别与免疫抑制剂和化疗药物联合应用治疗晚期肺癌对比观察 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (6): 52–55.  
Xu JJ, Liu XL, Pan ZJ, et al. Comparative observation on the treatment of advanced lung cancer with enrotinib monotherapy and its combination with immunosuppressants and chemotherapy drugs, respectively [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62 (6): 52–55.
- [8] 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.  
Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 Version) [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2016, 19 (1): 1–15.
- [9] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43 (11): 845–847.  
Zhang BH, Yue HY. Brief introduction of response evaluation criteria in solid tumors [J]. *J Int Oncol*, 2016, 43 (11): 845–847.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. *肿瘤*, 2012, 32 (2): 142–144.  
Gao WJ, Liu YY, Yuan CR. International evaluation system for adverse events of chemotherapeutic drugs in cancer treatment: CTCAE v4.0 [J]. *Tumor*, 2012, 32 (2): 142–144.
- [11] Schabath MB, Cote MI. Cancer progress and priorities: lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28 (10): 1563–1579.
- [12] Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7 (11): 1707–1712.
- [13] Liu Y, Li HM, Wang R. Effectiveness and safety of adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Front Med (Lansanne)*, 2021, 8: 616380.
- [14] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (11): 1569–1575.
- [15] Yan YF, Zheng YF, Ming PP, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18 (2): 147–156.
- [16] 朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40 (1): 120–123.  
Zhu D, Li YY, Song YQ, et al. The clinical research progress of PD-1 inhibitor: sintilimab [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40 (1): 120–123.
- [17] 刘瑾. 抗 PD-1 单抗治疗晚期恶性肿瘤的疗效及安全性分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.  
Liu J. Analysis of the efficacy and safety of anti-PD-1 monoclonal antibody in the treatment of advanced malignant tumors [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019.
- [18] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24): 2288–2301.
- [19] Kajal K, Panda AK, Bhat J, et al. Andrographolide binds to ATP-binding pocket of VEGFR2 to impede VEGFA-mediated tumor-angiogenesis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 4073.
- [20] 李玉灵, 赵华, 任秀宝. VEGF 及其受体与免疫抑制细胞关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (17): 105–107.  
Li YL, Zhao H, Ren XB. Research progress on the relationship between VEGF and its receptors and immunosuppressive cells [J]. *Shandong Med J*, 2016, 56 (17): 105–107.
- [21] Mahmood MQ, Ward C, Muller HK, et al. Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): a mutual association with airway disease [J]. *Med Oncol*, 2017, 34 (3): 45.
- [22] 李丹, 朱静, 吴君华, 等. 非小细胞肺癌组织中 miR-105、KIF1C 的表达变化及其临床意义 [J]. *山东医药*, 2020, 60 (30): 60–62.  
Li D, Zhu J, Wu JH, et al. The expression changes and clinical significance of miR-105 and KIF1C in non-small cell lung cancer tissues [J]. *Shandong Med J*, 2020, 60 (30): 60–62.