

• 论 著 •

GP 方案结合 PD-1 抑制剂治疗 NSCLC 的疗效及对 Survivin 蛋白、免疫细胞水平的影响

王利民, 罗敏, 胡萍, 高利

四川省成都市中西医结合医院医学检验科, 四川成都 610041

摘要:目的 分析 GP 方案结合程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及对 Survivin 蛋白、免疫细胞水平的影响。方法 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月该院收治的 105 例 NSCLC 患者,按照随机数字表法将其分为对照组(52 例)及观察组(53 例)。对照组给予常规 GP 方案治疗,观察组在对照组的基础上给予 PD-1 抑制剂进行治疗。检测并记录两组患者治疗前后 Survivin 蛋白、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞水平,观察并比较两组患者治疗后 6 个月的疗效,以及治疗前和治疗后 1、3、6 个月的生存质量评分和不良反应发生情况。结果 两组患者治疗前 Survivin 蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 6 个月两组患者 Survivin 蛋白水平均明显降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 6 个月两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平比治疗前均明显升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后 6 个月疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组总有效率及疾病控制率明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者的生存质量评分均有明显改善,治疗后 1、3、6 个月观察组患者的生存质量评分明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 GP 方案结合 PD-1 抑制剂治疗能有效提升 NSCLC 患者的疗效及改善免疫功能,提高患者生活质量,值得临床推广。

关键词:非小细胞肺癌; 自然杀伤细胞; 生活质量; 免疫功能; 程序性细胞死亡蛋白-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.022

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)02-0222-04

文献标志码:A

Effect of GP regimen combined with PD-1 inhibitor in treating NSCLC and its influence on levels of Survivin protein and immune cells

WANG Limin, LUO Min, HU Ping, GAO Li

Department of Clinical Laboratory, Chengdu Municipal Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of GP regimen combined with programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor in treating non-small cell lung cancer (NSCLC) and its influence on the levels of Survivin protein and immune cells. **Methods** One hundred and five patients with NSCLC treated in this hospital from March 2018 to March 2019 were selected and the divided into control group (52 cases) and observation group (53 cases) according to the random number table method. The control group was given the conventional GP regimen, and the observation group was given the PD-1 inhibitor on the basis of the control group. The levels of survivin protein, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK cells were detected and recorded in the two groups. The curative effects after 6-month treatment were observed and compared between the two groups. The scores of survival quality before treatment and in 1, 3, 6 months after treatment were compared between the two groups and the occurrence of adverse reactions was compared. **Results** There was no statistically significant difference in the Survivin protein level before treatment between the two groups ($P>0.05$). The Survivin protein level at 6 months after treatment in the two groups was significantly decreased ($P<0.05$), moreover the Survivin protein level of the observation group was significant lower than that of the control group ($P<0.05$). The levels of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells before treatment had no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). At 6 months after treatment, the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK

作者简介:王利民,男,主管技师,主要从事凝血机制及血细胞形态学研究。

本文引用格式:王利民,罗敏,胡萍,等. GP 方案结合 PD-1 抑制剂治疗 NSCLC 的疗效及对 Survivin 蛋白、免疫细胞水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 222-225.

cells in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), moreover the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in efficacy between the two groups after 6 months of treatment ($P<0.05$). The total effective rate and disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The survival quality scores after treatment in the two groups were significantly improved, and the survival quality scores in 1, 3, 6 months after treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The occurrence rate of adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The GP regimen combined with PD-1 inhibitor can effectively improve the curative effect and immune function in the patients with NSCLC and improves the life quality of the patients, which is worthy of clinical promotion.

Key words: non-small cell lung cancer; natural killer cells; quality of life; immune function; programmed cell death protein-1

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位^[1-2]。非小细胞肺癌(NSCLC)包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞癌,与小细胞肺癌相比,其癌细胞生长、分裂速度较慢,扩散、转移相对较晚。NSCLC 约占所有肺癌的 80%,约 75% 的患者发现时已处于中晚期,5 年生存率很低^[3-4]。化疗是肺癌的主要治疗方法,90% 以上的肺癌患者需要接受化疗,尤其是 NSCLC 患者。化疗治疗 NSCLC 的肿瘤缓解率为 40%~50%,但是化疗一般不能治愈 NSCLC,只能延长患者生存时间和改善患者生活质量。程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)是一种重要的免疫抑制分子^[5],通过向下调节免疫系统对人体细胞的反应,以及通过抑制 T 细胞介导的炎症活动来调节免疫系统并促进自身耐受。PD-1 可以预防自身免疫性疾病,也可以阻碍免疫系统杀死癌细胞^[6]。笔者采用 PD-1 抑制剂联合 GP 化疗方案治疗 NSCLC,以探讨其对 NSCLC 患者疗效的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月本院收治的 105 例 NSCLC 患者,按照随机数字表法将其分为对照组(52 例)及观察组(53 例)。对照组年龄 31~75 岁,平均(62.3±7.5)岁;体质量 51~65 kg,平均(56.43±5.12)kg。观察组年龄 31~76 岁,平均(62.5±7.3)岁;体质量 53~66 kg,平均(56.84±5.51)kg。两组患者性别、年龄、TNM 分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。以上患者均于本院确诊为 NSCLC。本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属均知情并同意本研究。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:未合并严重营养不良及贫血;无严重传染性疾病;无精神系统疾病;符合内科学(第 8 版)中 NSCLC 的诊断标准^[7]。排除标准:长期服用免疫抑制剂者;肝肾功能障碍者;合并急性感染者;入院前经系统性化疗者;无法耐受本研究

化疗方案者;因各种原因无法完成本研究者;肿瘤肺外转移者。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	TNM 分期(n)		
				Ⅲ a	Ⅲ b	Ⅳ
对照组	52	34/18	62.3±7.5	16	20	16
观察组	53	36/17	62.5±7.3	15	21	17
χ^2/t		1.21	0.98		1.74	
P		0.451	0.882		0.641	

1.3 方法 对照组患者给予吉西他滨(国药准字:H20123362;生产企业:连云港杰瑞药业有限公司;日剂量为 1 000 mg/m²) + 顺铂(国药准字:H20023461;生产企业:齐鲁制药有限公司;日剂量为 75 mg/m²) 进行治疗,静脉滴注。治疗周期为 20 d,共治疗 6 个周期。观察组在对照组基础上给予 PD-1 抑制剂(国药准字:S20180019;生产企业:美国默沙东公司;2 mg/kg) 静脉滴注,21 d 为 1 个周期,共治疗 6 个周期。若患者出现不适及不良反应,应及时报告上级医师,并采取相应治疗措施。比较两组患者治疗前及治疗后 6 个月血清 Survivin 蛋白水平,治疗前及治疗后 6 个月 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞水平。观察两组患者治疗后 6 个月的疗效,治疗前及治疗后 1、3、6 个月的生存质量评分,以及不良反应发生情况。血清 Survivin 蛋白采用 ELISA 法进行测定。CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞采用流式细胞仪(HPC-150)进行检测。所有操作均由本院检验科医师按照说明书进行操作。

1.4 疗效评价 根据世界卫生组织(WHO)实体瘤的效果评价标准进行评价^[7],将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和病情进展(PD)。疾病控制率=CR 率+PR 率+SD 率;总有效率=CR 率+PR 率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数

据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 Survivin 蛋白水平比较 两组患者治疗前 Survivin 蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 6 个月两组患者 Survivin 蛋白水平均明显降低($P < 0.05$),观察组患者 Survivin 蛋白水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者免疫功能比较 两组患者治疗前 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平差异无统计

学意义($P > 0.05$),治疗后 6 个月两组患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平与治疗前比较,均明显升高($P < 0.05$),观察组患者治疗后 6 个月的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 Survivin 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 6 个月
观察组	53	49.10±4.12	32.21±4.10 [*]
对照组	52	49.54±4.20	39.13±4.32 [*]
<i>t</i>		0.85	5.78
<i>P</i>		>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	$CD4^+$ (%)		$CD8^+$ (%)		$CD4^+/CD8^+$		NK 细胞(%)	
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月
观察组	53	34.51±5.71	45.84±5.64 ^{*#}	1.21±0.27	1.25±0.22	28.17±4.35	29.97±4.67 ^{*#}	20.21±0.27	23.52±0.22 ^{*#}
对照组	52	34.34±5.82	38.15±5.45 [*]	1.23±0.24	1.20±0.23	28.16±4.37	28.91±4.63 [*]	20.23±0.24	21.20±0.23 [*]
<i>t</i>		0.85	5.78	0.85	4.41	1.21	6.49	0.85	6.41
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后 6 个月的疗效比较 两组患者治疗后 6 个月的疗效差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组总有效率及疾病控制率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后 6 个月的疗效比较

组别	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	总有效率 (%)	疾病 控制率(%)
观察组	53	0	30	17	6	56.60	88.67
对照组	52	0	16	20	16	30.77	69.23

2.4 两组患者治疗前后的生存质量评分比较 治疗前,两组患者的生存质量评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 1、3、6 个月的生存质量评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着治疗的进行,两组患者的生存质量评分均有明显改善。治疗后 1、3、6 个月观察组患者的生存质量评分明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者的生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	治疗前后生存质量评分			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
观察组	53	53.13±9.45	63.38±9.65 ^{*#}	75.23±9.24 ^{*#}	86.15±9.76 ^{*#}
对照组	52	54.23±9.43	58.34±9.34 [*]	62.23±9.32 [*]	75.13±9.35 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应比较 两组患者均未出现严重不可逆不良反应。观察组出现骨髓抑制 6 例,肝功能损伤 3 例,肾功能损伤 2 例。对照组出现骨髓抑制 5 例,肝功能损伤 5 例,肾功能损伤 6 例。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组患者的不良反应经调整药物剂量后均得到显著改善。

3 讨 论

随着生活污染的加重,肺癌的发病率呈逐年升高的趋势^[8-9]。近年来,化疗逐渐成为 NSCLC 治疗的重要手段,并取得了良好的治疗效果。随着分子生物学技术的不断发展,越来越多的分子生物学靶点被用于 NSCLC 的治疗,并被证明具有积极的治疗效果。PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,为免疫球蛋白超家族成员。有研究发现,以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及促进移植器官的存活等均具有重要的意义^[10-11]。其配体 PD-L1 也可作为靶点,相应的抗体可以起到相同的作用。PD-1 和 PD-L1 结合启动 T 细胞的程序性死亡,使肿瘤细胞获得免疫逃逸。PD-1 抑制剂是阻断 PD-1 的一类新药,可激活免疫系统以攻击肿瘤,并用于治疗某些类型的癌症。

Survivin 是凋亡抑制蛋白家族的新成员,Survivin 具有肿瘤特异性,只表达于肿瘤和胚胎组织。有研究发现,Survivin 与 NSCLC 患者肿瘤细胞的分化、

增殖及浸润转移密切相关,其水平的升高提示肿瘤的快速增殖^[12-13]。同时 Survivin 蛋白的表达也与 NSCLC 患者预后密切相关。为此,笔者将 Survivin 蛋白与 CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞等免疫因子纳为 NSCLC 患者预后的评价指标。本研究中,两组患者治疗前 Survivin 蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 6 个月两组患者 Survivin 蛋白水平均明显降低($P<0.05$),观察组患者 Survivin 蛋白水平明显低于对照组($P<0.05$)。

两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 6 个月两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平与治疗前比较,均明显升高($P<0.05$),且观察组明显高于对照组($P<0.05$)。此结果表明,GP 方案联合 PD-1 抑制剂相对于 GP 方案更能有效改善 NSCLC 患者的免疫功能。CHEN 等^[14]也在研究中得出相似结论,可能与 PD-1 抑制剂有效抑制了 PD-1 导致的自身免疫细胞功能下调有关,这在很大程度上改善了人体的自身免疫对肿瘤细胞的杀伤能力。两组患者疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组总有效率及疾病控制率明显高于对照组($P<0.05$)。随着治疗的进行,两组患者的生存质量评分均明显改善,治疗后 1、3、6 个月观察组患者的生存质量评分明显高于对照组($P<0.05$)。此结果表明,GP 方案联合 PD-1 抑制剂相对于 GP 方案更能有效提升 NSCLC 患者的疗效。CHEN 等^[15]也在研究中发现,GP 方案联合 PD-1 抑制剂能显著改善 NSCLC 患者预后及生活质量,这可能与 PD-1 抑制剂有效减少了肿瘤细胞的免疫逃逸,显著改善患者自身免疫功能有关,与本研究结果基本一致。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且两组患者不良反应较轻,经调整药物剂量后均得到显著改善。此结果表明,PD-1 并不会显著增加 GP 方案治疗患者的相关不良反应,具有较高的安全性。本研究还存在不足之处,需扩大样本量进一步证实其安全性。

综上所述,GP 方案结合 PD-1 抑制剂治疗能有效提升 NSCLC 患者疗效及改善免疫功能,提高患者生活质量,值得临床推广。

参考文献

[1] 李邦凯,纪浩南,王馨,等.养正消积胶囊辅助 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(8):12-17.

[2] 包久铭,邱华凉,江巍,等.仙龙颗粒在 GP 方案联合微波

热疗技术治疗老年晚期非小细胞肺癌患者中的近期疗效[J].中国老年学杂志,2019,39(20):4938-4942.

[3] 冯青,郑红英.复方苦参注射液联合 GP 方案治疗不同分期 NSCLC 患者的临床评价[J].世界中医药,2018,13(5):1164-1167.

[4] 范焕芳,王峥嵘,闫娇娇,等.夏蚺金消颗粒联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究[J].河北中医药学报,2019,34(5):19-22.

[5] 刘福蓉,廖大忠,李静.DC-CIK 联合 GP 方案化疗对晚期 NSCLC 患者的疗效观察[J].川北医学院学报,2018,33(3):385-387.

[6] 姚丽鸽,王留晏,周寒丽,等.沙利度胺联合 GP 方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者生存时间和生存质量的影响[J].癌症进展,2019,17(12):1400-1403.

[7] 葛均波,徐永健.内科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2014:214-215.

[8] 贺明刚,李志华,王丹婷,等.GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究[J].实用老年医学,2019,33(3):277-280.

[9] 武宜婷,渠景连,郭楠楠,等.补阳还五汤联合 GP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J].中国医药导报,2018,15(36):113-116.

[10] HOPPE V S, SPARIDANS R W, WAGENAAR E, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) transport afatinib and restrict its oral availability and brain accumulation[J]. Pharmacol Res, 2017, 120: 43-50.

[11] BAI Y Q, TANG H X, WAN L Y, et al. Interaction between epidermal growth factor receptor and interleukin-6 receptor in NSCLC progression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1): 872-881.

[12] 金美花,李杨.PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J].中国现代医学杂志,2019,29(18):40-47.

[13] TANG H X, BAI Y Q, PAN G f, et al. Interleukin-6 and insulin-like growth factor-1 synergistically promote the progression of NSCLC[J]. Autoimmunity, 2018, 51(8): 399-407.

[14] CHEN Y, HUANG W D, CHEN F Y, et al. Pregnane X receptors regulate CYP2C8 and P-glycoprotein to impact on the resistance of NSCLC cells to Taxol[J]. Cancer Med, 2016, 5(12): 3564-3571.

[15] CHEN Y L, YANG T Y, CHEN K C, et al. Hypoxia can impair doxorubicin resistance of non-small cell lung cancer cells by inhibiting MRP1 and P-gp expression and boosting the chemosensitizing effects of MRP1 and P-gp blockers[J]. Cell Oncol, 2016, 39(5): 411-433.