

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research安罗替尼与培美曲塞及卡铂联合用药方案对
获得性耐药晚期肺腺癌患者的临床研究

Clinical trail of the combination regimen of anlotinib with pemetrexed and carboplatin on immune regulation in patients with acquired drug - resistant advanced lung adenocarcinoma

徐海洋^a, 汪霖^a, 李连涛^b

(徐州医科大学附属医院, a. 肿瘤科; b. 肿瘤放疗科, 江苏 徐州 221002)

XU Hai - yang^a, WANG Lin^a,
LI Lian - tao^b(a. Department of Oncology,
b. Department of Radiotherapy, Affiliated
Hospital of Xuzhou Medical University,
Xuzhou 221002, Jiangsu Province,
China)

作者简介: 徐海洋(1980 -), 男, 副主任医师, 主要从事肿瘤方面的临床工作研究
通信作者: 李连涛, 副主任医师, 硕士生导师
MP: 15895214389
E - mail: xzxhyhy@163. com

摘要:目的 观察安罗替尼胶囊与注射用培美曲塞及卡铂注射液联合用药方案对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)获得性耐药晚期肺腺癌患者的临床疗效和安全性。
方法 将TKI获得性耐药晚期肺腺癌患者根据治疗方法分为对照组与试验组。对照组患者在各治疗周期的首日接受注射用培美曲塞二钠 $500\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 卡铂注射液(按照血药浓度 - 时间曲线下面积 $6\text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 计算)静脉输注治疗, 每3 w为1个周期。在对照组基础上, 试验组予以盐酸安罗替尼胶囊 10 mg , 每周从第1天开始连续口服2 w, 停药1 w, 每3 w为1个周期。2组连续治疗4个周期以上。比较2组的临床疗效、肿瘤标志物水平、血管内皮生长因子(VEGF)水平、免疫功能和远期疗效并进行安全性评价。
结果 本研究共入组102例, 对照组48例, 试验组54例。治疗后, 对照组和试验组的疾病控制率分别为64.58%(31例/48例)和83.33%(45例/54例), 糖类抗原125水平分别为 (52.38 ± 7.21) 和 $(48.49 \pm 6.12)\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 癌胚抗原水平分别为 (8.29 ± 1.79) 和 $(7.52 \pm 1.21)\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 神经元特异性烯醇化酶水平分别为 (26.17 ± 4.33) 和 $(23.84 \pm 3.32)\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, VEGF - A水平分别为 (95.38 ± 10.76) 和 $(89.47 \pm 11.32)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, VEGF - B水平分别为 (87.41 ± 9.76) 和 $(82.63 \pm 8.13)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, VEGF - C水平分别为 (61.56 ± 7.49) 和 $(58.67 \pm 6.20)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 试验组上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组和试验组的不良反应总发生率分别为37.50%(18例/48例)和42.59%(23例/54例), 中位无进展生存期分别为16和21个月, 中位总生存期分别为22和34个月, 上述指标2组间比较, 在统计学上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 TKI获得性耐药晚期肺腺癌患者在注射用培美曲塞、卡铂注射液的基础上加用安罗替尼胶囊, 可显著增强疗效及免疫调节, 同时抑制肿瘤生长, 且安全性、远期疗效良好。

关键词: 安罗替尼胶囊; 注射用培美曲塞; 卡铂注射液; 酪氨酸激酶抑制剂; 获得性耐药; 肺腺癌

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.002

中图分类号: R979 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2856-07

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of combination regimen of anlotinib with pemetrexed and carboplatin in patients with advanced lung adenocarcinoma with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitor (TKI). **Methods** Patients with advanced lung adenocarcinoma with acquired TKI resistance were divided into control group and treatment group according to the treatment methods. Patients in the control group received intravenous infusions of pemetrexed disodium for

injection ($500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) and carboplatin injection (dose calculated based on area under the blood concentration – time curve $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) on the first day of each treatment cycle, with each 3 weeks as one cycle. On the basis of the control group, the treatment group was given anlotinib hydrochloride capsules, which were taken 10 mg orally continuously for 2 weeks starting from day 1 of each cycle, followed by a 1 – week drug holiday. Each 3 – week period constituted one treatment cycle. Both groups were continuously treated for 4 cycles or more. The therapeutic outcomes, tumor marker concentrations, and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, immune function, safety evaluation, and long – term efficacy were compared between the two groups. **Results** A total of 102 cases were enrolled; there were 48 cases in control group and 54 cases in treatment group. Disease control rate of control group and treatment group were 64.58% (31 cases/48 cases) and 83.33% (45 cases/54 cases), respectively; the carbohydrate antigen 125 levels were (52.38 ± 7.21) and (48.49 ± 6.12) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the carcinoembryonic antigen levels were (8.29 ± 1.79) and (7.52 ± 1.21) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the neuron – specific enolase levels were (26.17 ± 4.33) and (23.84 ± 3.32) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the VEGF – A levels were (95.38 ± 10.76) and (89.47 ± 11.32) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the VEGF – B levels were (87.41 ± 9.76) and (82.63 ± 8.13) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the VEGF – C levels were (61.56 ± 7.49) and (58.67 ± 6.20) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Comparison of all measured parameters in the treatment group and control group demonstrated statistically significant differences (all $P < 0.05$). Adverse event rate of control group and treatment group were 37.50% (18 cases/48 cases) and 42.59% (23 cases/54 cases) respectively; median progression – free survival were 16 and 21 months, respectively; overall survival were 22 and 34 months, respectively; compared between 2 groups, the differences of the above indicators were not statistically significant (all $P > 0.05$). **Conclusion** The addition of anlotinib to pemetrexed and carboplatin in patients with TKI – acquired resistant advanced lung adenocarcinoma significantly enhances the efficacy and immunomodulation, and inhibits the tumor growth at the same time, with a good safety profile and long – term efficacy.

Key words: anlotinib capsules; intravenous infusion of pemetrexed for injection; carboplatin injection; tyrosine kinase inhibitor; acquired resistance; lung adenocarcinoma

根据肺癌组织病理学的特征,肺癌分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,肺腺癌作为非小细胞肺癌的病理亚型,是最常见于肺癌的组织学类型,其临床死亡率极高^[1-2]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)获得性耐药是指晚期肺腺癌患者初始对靶向治疗敏感,但经过一段时间后肿瘤再次进展的现象。晚期肺腺癌的现行治疗策略主要包括放免疫治疗、靶向治疗与化疗,而基于铂类的化疗方案通常作为首选治疗方案或靶向药物继发耐药后的替代选择^[3]。培美曲塞联合卡铂治疗晚期肺腺癌应用广泛,但单纯化疗难以达到满意的临床疗效,患者仍面临较高的药物不良反应发生风险^[4]。盐酸安罗替尼是针对多靶点的 TKI,同时兼有抑制血管新生和肿瘤生长双重抗肿瘤作用^[5],且用于治疗非小细胞肺癌时所导致的药物不良反应相对可控、可恢复,较为安全^[6]。基于此,本研究旨在观察对 TKI 获得性耐药晚期肺腺癌患者在培美曲塞、卡铂的基础上加用安罗替尼的临床疗效和安全性,以期

为临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2020 年 1 月至 2024 年 12 月以本院收治的 TKI 获得性耐药晚期肺腺癌患者入选为研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(伦理批号:XYFY2025 – KL241 – 01)。

诊断与入选标准 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[7]中关于肺癌的诊断标准,表现为咳嗽、咯血、胸痛、发热或体重下降等症状。①病理证实为ⅢB/Ⅳ期腺癌;②未手术或术后复发未曾化疗;③年龄 30 ~ 75 岁;④表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、c – ros 肉瘤致癌因子 – 受体酪氨酸激酶(ROS proto – oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1)阳性,一线 TKI 系统治疗后疾病进展(病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶);⑤影像学

表明可测量病灶至少有1个;⑥Karnofsky 功能状态评分^[8] ≥ 70 分;⑦二次基因检测 T790M 位点突变阴性;⑧临床资料完整。

排除标准 ①有肺鳞癌或合并其他恶性肿瘤者;②出现中枢神经系统转移者;③伴有基础高血压疾病且日常高血压控制不理想者;④无法耐受本研究相关药物者;⑤凝血功能异常者;⑥有咯血史者;⑦合并有严重肝肾疾病者;⑧治疗时间不足4个周期者。

2 药品、试剂与仪器

注射用培美曲塞二钠,规格:500 mg,批号:HH2411011,批准文号:国药准字 H20080624,江苏奥赛康药业有限公司生产。卡铂注射液,规格:10 mL:100 mg,批号:4F053CA4,批准文号:国药准字 H20020180,齐鲁制药有限公司生产。盐酸安罗替尼胶囊,规格:10 mg,批号:240903183,批准文号:国药准字 H20180003,正大天晴药业集团股份有限公司。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) - A、VEGF - B、神经元特异性烯醇化酶(neuron - specific enolase, NSE)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)试剂盒,均由武汉百意欣生物技术有限公司生产;VEGF - C 试剂盒,武汉益普生物科技有限公司生产。

Infinite M200 多功能酶标仪,瑞士 Tecan 公司产品;Bri Cyte E6 流式细胞仪,深圳迈瑞公司产品。

3 分组与治疗方法

患者据治疗方法分为对照组和试验组。对照组患者在各治疗周期的首日需接受静脉输注治疗,其中注射用培美曲塞二钠的给药剂量为 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,卡铂注射液的给药剂量则根据血药浓度 - 时间曲线下面积 $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的药代动力学参数进行精确计算,每3w为1个周期。在对照组基础上,试验组予以盐酸安罗替尼胶囊10 mg,每周期从第1天开始连续口服2w,停药1w,每3w为1个周期。2组连续治疗4个周期以上,据病情对症处理。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物水平^[9] 在基线期与完成4疗程干预后分别采集空腹条件下静脉血样本,经离心处理获取上清液,酶联免疫法检测肿瘤标志物(CA125、CEA及NSE)进行血清浓度定量分析。

血管内皮生长因子水平^[10] 在基线期与完成4疗程干预后分别采集空腹条件下静脉血样本,经离心处理获取上清液,酶联免疫法检测血清 VEGF - A、

VEGF - B、VEGF - C 水平。

免疫功能^[11] 在基线期与完成4疗程干预后分别采集空腹条件下静脉血样本,自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T细胞($\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 、 CD_3^+)水平通过流式细胞仪检测。

临床疗效^[12] 治疗4个周期后,病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为进展(progressive disease, PD)、病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(partial remission, PR)、靶病灶长径总和的变化范围介于PR与PD的临界标准之间为稳定(stable disease, SD)、病灶消失为完全缓解(complete remission, CR)。客观缓解率(objective response rate, ORR)是CR、PR患者的累积占比;疾病控制率(disease control rate, DCR)的统计范围涵盖CR、PR与SD的病例。

安全性评价^[13] 治疗期间,记录出现的乏力、肝肾功能异常、恶心呕吐、骨髓抑制、腹泻、咯血、手足综合征、蛋白尿、高血压等情况。

远期疗效 通过门诊复查、电话等方式对患者进行随访,随访从患者接受治疗起,截止到2025年4月30日。统计2组患者无进展生存期(progression free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)。PFS定义为从开始治疗到PD或任何原因死亡的时间。OS定义为从开始治疗到死亡的时间。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行分析。计量资料经Shapiro - Wilk检验证实正态性后,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验。生存率使用Kaplan - Meier生存曲线,组间使用Log - rank分析。

结 果

1 一般资料

共入组102例,对照组48例、试验组54例。2组患者的性别、年龄、体质量指数、心率、血压、肿瘤部位、分期、分化度等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者的肿瘤标志物水平比较

治疗后,2组的CA125、CEA和NSE水平水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.001$),并且试验组的CA125、CEA、NSE水平显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表2。

3 2组患者的血管内皮生长因子水平比较

治疗后,2组的VEGF - A、VEGF - B和VEGF - C

表1 2组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data in two groups

Item	Control (<i>n</i> = 48)	Treatment (<i>n</i> = 54)
Sex(<i>n</i> , %)		
Male	25 (52.08)	26 (48.15)
Female	23 (47.92)	28 (51.85)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	57.27 $\pm$ 8.22	59.33 $\pm$ 7.53
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.08 $\pm$ 1.76	21.94 $\pm$ 1.87
Heart rate (beats $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	79.94 $\pm$ 8.20	80.02 $\pm$ 7.72
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	126.52 $\pm$ 6.90	125.94 $\pm$ 6.94
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.21 $\pm$ 3.33	79.81 $\pm$ 3.93
Tumor node metastasis staging(<i>n</i> , %)		
III B	26 (54.17)	33 (61.11)
IV	22 (45.83)	21 (38.89)
Lesion location(<i>n</i> , %)		
Left	21 (43.75)	22 (40.74)
Right	27 (56.25)	32 (59.26)
Degree of differentiation(<i>n</i> , %)		
Low	16 (33.33)	20 (37.04)
Moderate	18 (37.50)	19 (35.19)
High	14 (29.17)	15 (27.78)
Karnofsky performance status score (points, $\bar{x} \pm s$)	76.90 $\pm$ 4.40	77.13 $\pm$ 4.13
Previous use of TKI drugs(<i>n</i> , %)		
Gefitinib	33 (68.75)	32 (59.26)
Erlotinib	15 (31.25)	22 (40.74)

TKI; Tyrosine kinase inhibitor; Control group; Intravenous infusion of pemetrexed disodium for injection + carboplatin injection; Experimental group; Oral anlotinib hydrochloride capsules on the basis of the control group.

表2 2组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of tumor marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 48)		Treatment (<i>n</i> = 54)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA125 ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	128.79 $\pm$ 22.51	52.38 $\pm$ 7.21 ***	127.84 $\pm$ 23.21	48.49 $\pm$ 6.12 ***##
CEA ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	18.21 $\pm$ 4.28	8.29 $\pm$ 1.79 ***	18.52 $\pm$ 3.52	7.52 $\pm$ 1.21 ***##
NSE ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	40.28 $\pm$ 5.47	26.17 $\pm$ 4.33 ***	41.52 $\pm$ 5.23	23.84 $\pm$ 3.32 ***##

CA125; Carbohydrate antigen 125; CEA; Carcinoembryonic antigen; NSE; Neuron-specific enolase; Compared with before treatment in the same group,

*** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表3 2组患者血管内皮生长因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)Table 3 Comparison of vascular endothelial growth factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

Item	Control (<i>n</i> = 48)		Treatment (<i>n</i> = 54)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF-A	179.74 $\pm$ 13.15	95.38 $\pm$ 10.76 ***	181.77 $\pm$ 17.27	89.47 $\pm$ 11.32 ***##
VEGF-B	151.23 $\pm$ 10.31	87.41 $\pm$ 9.76 ***	149.67 $\pm$ 9.54	82.63 $\pm$ 8.13 ***##
VEGF-C	97.58 $\pm$ 8.99	61.56 $\pm$ 7.49 ***	98.22 $\pm$ 9.48	58.67 $\pm$ 6.20 ***##

VEGF; Vascular endothelial growth factor; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time,

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.001$),并且试验组的 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 水平均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表3。

4 2组患者的免疫功能比较

治疗后,2组的 CD_3^+ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 、NK 水平均较治疗前均显著升高(均 $P < 0.001$),并且试验组 CD_3^+ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 、NK 水平均显著高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表4。

5 2组患者的临床疗效比较

治疗后,试验组的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表5。

6 安全性评价

2组药物不良反应发生率比较在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

表5 2组患者临床疗效比较(*n*, %)Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups (*n*, %)

Item	Control (<i>n</i> = 48)	Treatment (<i>n</i> = 54)
Complete remission	2 (4.17)	5 (9.26)
Partial remission	7 (14.58)	17 (31.48)
Stable disease	22 (45.83)	23 (42.59)
Progressive disease	17 (35.42)	9 (16.67)
Objective response rate	9 (18.75)	22 (40.74) #
Disease control rate	31 (64.58)	45 (83.33) #

Compared with control group, # $P < 0.05$.

7 远期疗效

所有患者均获得随访,时间截止到2025年4月30日。对照组与试验组的中位PFS分别为16

和21个月,中位OS分别为22和34个月,上述指标2组间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见图1。

表4 2组患者免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of immune function between two groups($\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=54$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD ₃ ⁺ (%)	54.46±7.89	61.24±6.47***	55.23±8.33	64.73±7.24***#
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1.27±0.18	1.44±0.20***	1.24±0.22	1.56±0.20***##
NK(%)	21.30±3.08	26.19±3.09***	21.74±3.19	28.51±4.12***##

NK: Natural killer; Compared with before treatment in same group, *** $P<0.001$; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

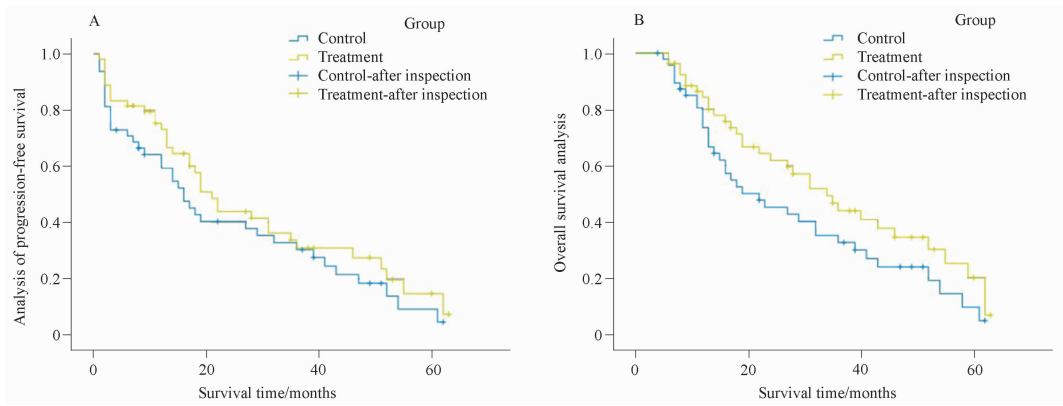


图1 2组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients in the two groups

PFS: Progression free survival; OS: Overall survival. A: PFS survival curve; B: OS survival curve

表6 2组患者不良反应发生情况比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n=48$)	Experimental ($n=54$)
Nausea and vomiting	5(10.42)	6(11.11)
Diarrhea	4(8.33)	6(11.11)
Fatigue	3(6.25)	5(9.26)
Bone marrow suppression	7(14.58)	10(18.52)
Abnormal liver and kidney function	5(10.42)	9(16.67)
High blood pressure	0(0)	5(9.26)
Proteinuria	0(0)	4(7.41)
Hemoptysis	1(2.08)	4(7.41)
Hand-foot syndrome	1(2.08)	5(9.26)
Total occurrence	18(37.50)	23(42.59)

讨论

肺腺癌起病较为隐蔽,起源于支气管黏膜上皮组织,常见影响因素包括吸烟、环境暴露及遗传因素

等^[14]。大多数肺腺癌患者确诊时已进展至晚期,失去手术机会。靶向治疗为晚期肺腺癌的重要治疗策略,其中第一代EGFR-TKI药物吉非替尼是临床应用最广泛的方案,但患者在数月至数年内可能出现耐药问题^[15]。EGFR T790M突变是EGFR基因获得性耐药的主要机制,表现为第20外显子的继发性点突变^[16]。当癌细胞共表达EGFR突变与ALK融合时,单药应用EGFR-TKI或ALK抑制剂会引发耐药性^[17]。ROS1融合中ROS1 G2032R突变是克唑替尼和恩曲替尼治疗后进展的常见耐药突变,发生于三磷酸腺苷结合位点的前沿区域,与传统ROS1-TKI发生空间冲突从而阻碍其进入结合位点发挥疗效^[18]。耐药突变是大部分靶向药物治疗失败的主要原因,寻找克服耐药的治疗手段是提升经治患者疗效的关键。培美曲塞是抗叶酸代谢类药物,通过干扰叶酸代谢,抑制脱氧核糖核酸合成,进而抑制细胞增殖达到阻碍肿瘤生长的目的^[4]。卡铂是传统而经典的重金属类化疗药物,通过与肿瘤细胞核线粒体脱氧核糖核酸结合形成复合物,导致细胞核线粒体不能参与核苷酸的

代谢与修复,干扰肿瘤细胞增殖分裂,最终诱发肿瘤细胞凋亡,其细胞毒性强,抗癌谱广,是临床最常用的肺癌基础抗肿瘤药物^[13]。JIANG 等^[19]研究表明,培美曲塞联合卡铂在一线 EGFR - TKI 进展后出现 EGFR 非 T790M 突变的肺腺癌患者的治疗中具有一定疗效。安罗替尼可通过阻断 VEGF 及受体信号传导、减少新生血管形成及内皮细胞增殖,防止肿瘤细胞转移,还可通过抑制干细胞因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体及转染重排基因信号传导,从而抑制肿瘤增殖信号通路与血管生成^[20]。本研究对 TKI 获得性耐药晚期肺腺癌患者在培美曲塞、卡铂的基础上加用安罗替尼,结果显示,试验组 ORR、DCR 较对照组明显提高,2 组药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义,提示加用盐酸安罗替尼可提高临床疗效,安全性良好,此外,试验组中位 PFS、OS 延长,远期疗效具有一定优势。王伟英等^[13]研究根据患者体重调整剂量(< 60 kg 用 10 mg, > 60 kg 用 12 mg),更高剂量虽可能提升疗效(ORR 54.55%),但高血压、手足综合征药物不良反应发生率显著升高,对 T790M 阴性患者而言,有效且可耐受是长期治疗的关键,本研究虽 ORR 略低(40.74%),但不良反应发生率无显著差异,有利于患者长期维持治疗。

肿瘤标志物可分布于患者体液、组织中,是评估肿瘤存在及活性水平的关键生物指标。血清 CA125 在不同病理类型肺癌中表达呈现显著差异,其中在肺腺癌中表达水平最高^[21]。CEA 是一种人类胚胎抗原决定簇酸性糖蛋白,是临床常用的肺腺癌特异性标志物,在恶性肿瘤患者血清中其水平显著上升^[22]。血清 NSE 水平的迅速增加和对 EGFR - TKI 的药物不良反应通常是肺腺癌向恶性程度更高的小细胞肺癌转化的迹象^[23]。除肿瘤标志物外,VEGF 水平也可用于评价肿瘤的治疗效果。作为关键的促血管生成因子,VEGF 蛋白家族成员通过与其特异性受体的胞外区结合,启动胞内信号级联反应,进而促进内皮细胞发生表型分化、定向迁移及数量增殖,最终完成新生血管的形态发生过程^[22]。肿瘤进展及转移的核心环节之一即肿瘤血管生成,因此可通过抑制 VEGF 表达实现抗肿瘤效应,抑制肿瘤的生长和扩散。本研究中,治疗后试验组 CA125、CEA、NSE、VEGF 水平较对照组降低,说明安罗替尼可通过抑制肿瘤生长和血管新生增强对 TKI 获得性耐药晚期肺腺癌的疗效。

因化疗药物对免疫细胞造成损伤,以及程序性死亡受体 1/程序性死亡受体 1 配体途径促使肺腺癌细

胞免疫逃逸,肺腺癌患者免疫功能受到抑制^[24]。T 淋巴细胞亚群对评价免疫功能的变化较为准确,CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 是机体重要的免疫细胞,CD₃⁺、CD₄⁺ 代表 T 辅助细胞,CD₈⁺ 代表 T 抑制细胞和 T 杀伤细胞。NK 细胞可通过分泌细胞因子及向树突细胞递送激活信号,调控适应性免疫应答,是免疫系统的关键效应细胞^[25]。本研究中,治疗后试验组 CD₃⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、NK 水平明显高于对照组,患者免疫功能接近免疫失衡临界状态,干预后正向提升,CD₄⁺ T 细胞对 CD₈⁺ 细胞毒性 T 细胞的辅助作用增强,肿瘤杀伤效率提升,进而与 ORR 改善相关,说明安罗替尼联合培美曲塞、卡铂治疗可升高 CD₃⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 及 NK 细胞水平,其免疫功能改善可能与疗效相关,需进一步研究以验证该结果。

本研究提示:TKI 获得性耐药晚期肺腺癌患者在培美曲塞、卡铂的基础上加用安罗替尼,可显著增强疗效及免疫调节,同时抑制肿瘤生长,且安全性、远期疗效良好。

参考文献:

- [1] 武强,王霄霖,李守剑,等. 肺段切除在早期浸润性肺腺癌中的应用评价[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(4):473—477.
- [2] 侯爱画,刘伟,谭松,等. 贝伐单抗联合化疗对晚期肺腺癌的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中医药,2018,13(7):1700—1704.
- [3] 齐彦宇,熊婷婷,张军,等. 贝伐单抗与安罗替尼分别联合化疗药用于 EGFR - TKI 获得性耐药晚期肺腺癌的临床观察[J]. 中国药房,2023,34(20):2525—2529.
- [4] 徐军,陈君平,程兰兰,等. Napsin A 蛋白和 IASLC 分级对培美曲塞联合铂类方案一线治疗晚期肺腺癌疗效的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2022,27(7):583—589.
- [5] YAN L H, ZHANG D, MO S S, et al. Anlotinib suppresses metastasis and multidrug resistance via dual blockade of MET/ABCBI in colorectal carcinoma cells[J]. J Cancer,2021,12(7):2092—2104.
- [6] 田甜,何森,吴飞,等. 安罗替尼治疗非小细胞肺癌的近期疗效及对血清肿瘤标志物 CTC VEGF 水平和毒副作用的影响[J]. 河北医学,2021,27(11):1908—1912.
- [7] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤临床诊疗指南(2019 版). 中华肿瘤杂志,2020,42(4):257—287.
- [8] MCNAIR KM, ZEITLIN D, SLIVKA AM, et al. Translation of Karnofsky Performance Status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation[J]. PM R,2023,15(1):65—68.
- [9] 赵仰光. 支气管动脉灌注化疗联合栓塞术治疗中心型非小细胞肺癌疗效观察[J]. 河北医药,2017,39(16):2432—2435.
- [10] 徐彩虹,陈俊. 恩度联合静脉化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物和新生血管的影响[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26

- (2):124—127.
- [11] 杨玖,洪梅,刘志远,等. 放疗联合 EGFR-TKI 靶向治疗对Ⅳ期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标记物及疗效的影响[J]. 河北医学,2020,26(1):4—8.
- [12] HOUDEK Š, BUCHLER T, KINDLOVA E. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST for response evaluation in solid tumours[J]. *Klin Onkol*, 2017, 30(Supplementum3):32—39.
- [13] 王伟英,董良,李海金,等. 安罗替尼联合化疗二线治疗酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2020,27(20):1669—1673.
- [14] 张卜瑗,王常昊,石玉,等. 程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂联合化疗治疗晚期肺腺癌的疗效[J]. 西北药学杂志,2024,39(6):51—56.
- [15] JIANG Y, ZHUO X, FU X, *et al.* Targeting PAR2 overcomes gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inhibition of EGFR transactivation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 625289. 2021 - 04 - 22 [2025 - 06 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967759/>.
- [16] 沈凯凯,魏雨晴,汪向海,等. 晚期肺腺癌患者一线使用 EGFR-TKI 获得性耐药后 T790M 与预后的相关性[J]. 临床与病理杂志,2018,38(11):2433—2441.
- [17] 孔君,杨雪,孔辉,等. 2394 例肺腺癌患者 EGFR 及 ALK 驱动基因分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(5):675—680,719.
- [18] 钟雨玲,王婧怡,邬麟. 从 TRIDENT-1 研究看 ROS1 融合阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线治疗进展[J]. 循证医学, 2024, 24(4):216—221.
- [19] JIANG Z, ZHANG Y, YANG Y, *et al.* Efficacy of pemetrexed and carboplatin with or without bevacizumab in lung adenocarcinoma patients with EGFR non-T790M mutations after progression on first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(9):1151—1155
- [20] 孟令新,曾琴琴,孟芹,等. 安罗替尼与贝伐珠单抗分别联合紫杉醇加卡铂治疗晚期肺腺癌的临床效果[J]. 中国医药,2019, 14(8):1164—1168.
- [21] 王妮娜,李晓花,陈敏丽,等. 肺癌患者血清 NSE, SCC, CA125 及 CYFRA21-1 水平检测在不同病理类型早期诊断和化疗疗效评价中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(1):33—37.
- [22] 苟福胜,余丹绯,乔青,等. 安罗替尼治疗二线靶向治疗耐药的晚期肺腺癌的临床观察[J]. 肿瘤药学,2020,10(3):343—348.
- [23] 郑崇,王锦聪,宋永彬. 晚期肺腺癌 EGFR-TKI 治疗后转化为小细胞肺癌 1 例及文献复习[J]. 中国临床研究,2021,34(6):815—819.
- [24] 宋嘉琪,钟聪颖,刘安文. PD-1 抑制剂联合治疗敏感驱动基因阴性非小细胞肺癌脑转移患者的临床疗效[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(2):76—82.
- [25] 郑乾,余彩遥,李浩云,等. 系统性红斑狼疮与重症肌无力:一项双向孟德尔随机化研究[J]. 中华全科医学,2024,22(12):2020—2024.

(收稿日期 2025-06-25)

· 科学文摘 ·

多粘菌素 B 的致死效应需要能量依赖性的外膜破坏

引自: BORRELLI C, DOUGLAS EJA, RILEY SMA, *et al.* Polymyxin B lethality requires energy-dependent outer membrane disruption. *Nat Microbiol*, 2025, 10(11):2919—2933.

多粘菌素类抗生素靶向细菌细胞包膜双层膜中的脂多糖,导致细菌死亡的机制尚不明确。本研究证实,代谢活性对于临床相关剂量多粘菌素 B 的致死效应至关重要,并基于此发现深入解析其作用模式。多粘菌素 B 能杀灭指数生长期的大肠杆菌,但仅在有碳源存在时才能清除稳定期细胞。抗生素致死效应与原子力显微镜观察到的表面凸起结构、以及外膜 LPS 丢失现象相关——这些过程需要脂多糖的合成与运输参与,但可被多粘菌素耐药基因 *mcr-1* 所阻断。虽然能量依赖性外膜破坏本身不直接导致死亡,但它促进多粘菌素 B 穿透至内膜;随后抗生素以不依赖能量的方式渗透化内膜,最终引发细胞死亡。这项工作揭示了代谢失活如何使细菌对这类重要的膜靶向抗生素产生耐受性。