

· 论著 · 胸部 ·

信迪利单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的效果及安全性分析*

李丹丹¹ 陈一萍¹ 王秀清² 贾民勇^{1,*}

1.安阳市人民医院呼吸与危重症医学科(河南 安阳 455000)

2.安阳市人民医院药学部(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 本研究旨在系统评估信迪利单抗与化疗药物联合应用方案，在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者一线治疗中的临床疗效及用药安全性特征。方法 于2022年1月至2024年1月期间，选取我院收治的一线治疗晚期NSCLC患者150例，随机分2组(对照组和观察组)，各75例，分别予以一线化疗方案和信迪利单抗与一线化疗的联合方案，对两组治疗情况进行比较分析。结果 与对照组的客观缓解率相比，观察组更高($P<0.05$)。与对照组治疗后的神经特异性烯醇化酶(NSE)、糖链抗原19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)水平相比，观察组更低($P<0.05$)。与对照组治疗后的Th1/Th2细胞因子相比，观察组 γ -干扰素(IFN- γ)更高，白细胞介素-4(IL-4)更低($P<0.05$)。与对照组治疗后的miR-204-5p、miR-1269相比，观察组miR-204-5p更高，miR-1269更低($P<0.05$)。组间不良反应无明显差异($P>0.05$)。结论 晚期NSCLC一线治疗中应用信迪利单抗联合化疗可提高客观缓解率，在抑制肿瘤标志物、调节免疫上存在明显优势，还可调节miR-204-5p、miR-1269表达，且具有安全性较好。

【关键词】信迪利单抗；化疗；一线治疗；晚期非小细胞肺癌；安全性

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

【基金项目】吴阶平医学基金项目编号(320.6750.2022-09-58)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.028

Analysis of the Efficacy and Safety of Xindilimab Combined with Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

LI Dan-dan¹, CHEN Yi-ping¹, WANG Xiu-qing², JIA Min-yong^{1,*}

1.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

2.Department of Pharmacy, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore and analyze the efficacy and safety of first-line treatment with xindilimab combined with chemotherapy for advanced small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From January 2022 to January 2024, 150 patients with advanced NSCLC treated in our hospital were randomly divided into two groups (control group and observation group), 75 cases in each group. The control group was treated with first-line chemotherapy and the observation group was treated with sintilimab combined with first-line chemotherapy. The treatment of the two groups was compared and analyzed. **Results** Compared with the objective response rate of the control group, the observation group had a higher rate ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had lower levels of neuron specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), and squamous cell carcinoma associated antigen (SCC Ag) after treatment ($P<0.05$). Compared with the Th1/Th2 cytokines in the control group after treatment, the observation group had higher levels of interferon gamma (IFN - γ) and lower levels of interleukin-4 (IL-4) ($P<0.05$). Compared with the miR-204-5p and miR-1269 in the control group after treatment, the observation group had higher miR-204-5p and lower miR-1269 ($P<0.05$). The adverse reactions between groups were similar ($P>0.05$). **Conclusion** The use of Xindilimab combined with chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC can improve the objective response rate, and has significant advantages in inhibiting tumor markers and regulating immunity. It can also regulate the expression of miR-204-5p and miR-1269, and has good safety.

Keywords: Xindilimumab; Chemotherapy; First-line Treatment; Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Security

非小细胞肺癌(NSCLC)是发生于支气管黏膜、腺体、肺泡上皮的肺恶性肿瘤疾病，在肺部恶性肿瘤中绝大多数为NSCLC，少数为小细胞肺癌(SCLC)，随着肺癌发病率、死亡率的上升，针对NSCLC的治疗受到更广泛地关注^[1]。NSCLC早期症状通常不典型、不明显，确诊时进展至晚期的患者较多，该类患者丧失根治机会，预后较差，治疗多采用化疗，目的在于控制肿瘤进展，延长生存时间^[2]。目前晚期NSCLC化疗中铂类药物为一线用药，其中紫杉醇、卡铂联合化疗(TP)方案应用广泛，不过单独使用时效果有限^[3]。免疫治疗是近年来提出的新型治疗方式，信迪利单抗作为新型免疫治疗药物，能通过作

用于程序性死亡受体-1，调节机体免疫功能，阻止癌细胞免疫逃逸，促肿瘤细胞凋亡^[4]。研究发现晚期NSCLC的化疗中联合信迪利单抗有助于提高肿瘤控制率^[5]。不过信迪利单抗在临床的普及率仍不高，针对其联合化疗一线治疗的疗效、安全性及相关作用机制的研究仍是临床重点内容。基于此，本次研究探讨分析晚期NSCLC一线治疗中应用信迪利单抗联合化疗的价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于2022年1月至2024年1月期间，选取我院

【第一作者】李丹丹，女，主治医师，主要研究方向：肺肿瘤。E-mail: 18625802518@163.com

【通讯作者】贾民勇，男，主任医师，主要研究方向：肿瘤方向。E-mail: jiaminyong@163.com

收治的一线治疗晚期NSCLC患者150例，随机分为2组，各75例。对照组：男40例，女35例，年龄28~74岁，平均(55.73±7.46)岁；TNM分期：III期23例，IV期52例；病理类型：腺癌51例，鳞癌24例。观察组：男43例，女32例，年龄26~71岁，平均(56.18±8.32)岁；TNM分期：III期26例，IV期49例；病理类型：腺癌55例，鳞癌20例。两组基础资料无显著差异(P>0.05)，存在可比性。

纳入标准：依据相关指南^[6]中的标准确诊；TNM分期III~IV期；年龄≥18岁；具备化疗、免疫治疗指征；既往无相关治疗史；预计生存时间≥3个月；认知正常；可有效沟通，依从性好；知情同意。排除标准：对本研究药物过敏；TNM分期I~II期；合并其他癌症；合并自身免疫性疾病；合并其他呼吸道疾病；合并器官功能不全；合并严重心脑血管疾病；既往免疫检查点抑制剂治疗史；孕产妇；正在参与其他研究；合并精神疾病。

1.2 方法 对照组：第1d予以患者紫杉醇(云南植物药业有限公司，国药准字H53021741)175mg/m²静脉滴注；第2d予以患者卡铂(北京协和药厂有限公司，国药准字H20103523)300mg/m²静脉滴注。每21d为1个周期，持续治疗4个周期。

观察组：化疗方案同对照组，同时将信迪利单抗(信达生物制药，国药准字S20180016)200mg溶于0.9%氯化钠注射液中，根据患者耐受程度配置为1.5~4.0mg/mL静脉滴注治疗，每21d为1个周期，持续治疗4个周期。

1.3 观察指标 (1)评估两组疗效。疗效判定标准^[7]：当患者体内所有可测量癌灶完全消失，且该状态持续达4周及以上时，定义为完全缓解(CR)；若可测量病灶的最大径总和缩小30%及以上，定义为部分缓解(PR)；若病灶缩小30%以内，或增长20%以内，定义为疾病稳定(SD)；若病灶增长幅度达到或超过20%，或出现全新可测量病灶，则判定为疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%。(2)采集两组患者治疗前后血样本4mL，离心分离血清测定神经元特

异性稀醇化酶(NSE)、糖链抗原19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)水平，仪器为全自动生化分析仪(上海德孚生物医疗科技，AS-690型)。(3)在治疗前后，采集两组血样本离心分离血清测定γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)水平，仪器厂家型号、检测方法等均同上。(4)在治疗前后，采用实时荧光定量PCR法测定miR-204-5p、miR-1269表达，通过相对定量法对miRNA相对表达量进行计算，以2^{-ΔΔCt}法分析其相对表达量。(5)记录两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0分析，计量、计数资料分别描述为 $\bar{x} \pm s$ 、n(%), 行t、 χ^2 检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 与对照组的客观缓解率相比，观察组更高(P<0.05)，见表1。

2.2 两组肿瘤标志物对比 治疗前两组各指标无显著差异(P>0.05)，与对照组治疗后NSE、CA19-9、SCC-Ag水平相比，观察组更低(P<0.05)，见表2。

2.3 两组Th1/Th2细胞因子对比 治疗前两组Th1/Th2细胞因子无明显差异(P>0.05)，与对照组治疗后相比，观察组IFN-γ更高，IL-4更低(P<0.05)，见表3。

2.4 两组miR-204-5p、miR-1269表达对比 治疗前两组miR-204-5p、miR-1269表达无明显差异(P>0.05)，与对照组治疗后相比，观察组miR-204-5p更高，miR-1269更低(P<0.05)，见表4。

2.5 两组安全性对比 组间不良反应无明显差异(P>0.05)，见表5。

表1 两组疗效对比[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	75	0(0.00)	40(53.33)	30(40.00)	5(6.67)	40(53.33)
对照组	75	0(0.00)	27(36.00)	35(46.67)	13(17.33)	27(36.00)
χ^2	-					4.559
P	-					0.033

表2 两组血清肿瘤标志物指标水平对比

组别	n	NSE(ng/mL)		CA19-9(U/mL)		SCC-Ag(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75	40.59±6.43	19.76±3.52 [*]	59.83±7.94	21.95±3.76 [*]	3.13±0.61	1.22±0.38 [*]
对照组	75	39.87±7.16	24.38±4.49 [*]	61.08±8.37	28.91±4.18 [*]	3.09±0.74	1.65±0.53 [*]
t	-	0.648	7.013	0.938	10.721	0.361	5.710
P	-	0.518	0.000	0.350	0.000	0.719	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表3 两组Th1/Th2细胞因子对比(pg/mL)

组别	n	IFN-γ		IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75	15.63±2.17	27.86±3.94 [*]	21.79±3.83	10.61±1.89 [*]
对照组	75	15.28±2.59	23.51±3.26 [*]	22.04±3.47	13.72±2.34 [*]
t	-	0.897	7.367	0.419	8.954
P	-	0.371	0.000	0.676	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表4 两组miR-204-5p、miR-1269表达对比

组别	n	miR-204-5p相对表达量		miR-1269相对表达量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75	2.07±0.44	5.56±0.62 [*]	1.87±0.35	0.99±0.21 [*]
对照组	75	2.11±0.53	4.71±0.78 [*]	1.84±0.39	1.25±0.18 [*]
t	-	0.503	7.388	0.496	8.141
P	-	0.616	0.000	0.621	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表5 两组不良反应对比[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	血小板减少	中性粒细胞计数减少	贫血	皮疹	肺炎	低蛋白血症
观察组	75	21(0.00)	43(51.02)	49(42.86)	50(6.12)	5(51.02)	4(42.86)	13(42.86)
对照组	75	24(0.00)	40(30.61)	45(48.98)	52(20.41)	2(30.61)	3(48.98)	6(48.98)
χ^2	-	0.286	0.243	0.456	0.123	1.349	0.150	2.953
P	-	0.593	0.622	0.500	0.726	0.246	0.699	0.086

3 讨论

晚期NSCLC丧失手术根治机会，以放疗、靶向治疗等为主要选择，其中标准一线方案为铂类联合方案，TP方案中紫杉醇可对肿瘤细胞DNA复制进行抑制，卡铂能与DNA形成链内、链间较差联结，对DNA功能进行破坏，抑制其复制，两者联合应用可提高抗肿瘤效果，但临床长期实践表明单纯化疗治疗晚期NSCLC的效果有限^[8-9]。

近年来的研究发现，免疫逃逸是导致晚期NSCLC患者癌细胞难以被杀灭的重要原因，程序性死亡蛋白1介导的免疫耐受会导致癌细胞逃脱免疫监视，从而引起免疫逃逸现象，因此免疫治疗在晚期NSCLC治疗中被逐渐推广^[10]。信迪利单抗是可作用于程序性死亡蛋白1免疫哨点的一种常用的免疫治疗药物，其可通过增强机体免疫功能，利用机体免疫杀灭肿瘤细胞，发挥抗肿瘤作用^[11]。有学者将信迪利单抗与化疗联合用于晚期NSCLC一线治疗中，取得了不错的效果，不过由于临床应用时间相对较短，其疗效与安全性仍需更多研究进行探索观察^[12]。

NSE、CA19-9、SCC-Ag是临床常见血清肿瘤标志物，在晚期NSCLC患者血清中往往呈现出高表达现象，能反映临床抗肿瘤治疗效果^[13]。IFN- γ 、IL-4是Th1/Th2相关细胞因子，研究认为晚期NSCLC的发生、发展与Th1/Th2细胞因子失衡有关，该类细胞因子失衡后会对免疫细胞的正常功能产生抑制作用，IFN- γ 由Th1分泌，具有抗肿瘤效应，IL-4由Th2分泌，可介导肿瘤细胞免疫逃逸^[14]。本研究选取晚期NSCLC患者作为研究对象，予以信迪利单抗联合化疗一线治疗，并将之与单纯化疗一线治疗的效果及安全性相比，结果显示，相较于对照组治疗后，观察组客观缓解率更高，NSE、CA19-9、SCC-Ag水平更低，IFN- γ 水平更高，IL-4水平更低(P<0.05)；而在不良反应方面，两组无明显差异(P>0.05)；提示信迪利单抗联合化疗一线治疗在疗效及血清肿瘤标志物、细胞免疫的调节上存在明显优势，且安全性高。究其原因在于一线化疗虽能通过化疗药物破坏肿瘤细胞DNA、抑制肿瘤DNA复制等机制发挥抗肿瘤作用，但也会对正常组织细胞造成影响，导致免疫损害，降低化疗效果，而联合信迪利单抗治疗时，信迪利单抗属于人源化免疫球蛋白G4单克隆抗体，可通过作用于程序性死亡蛋白1，阻断其与配体的相互作用，有效解除负向免疫调节信号通路对T细胞活性的抑制作用，上调免疫细胞表达，促进免疫细胞增殖，提高机体细胞免疫对癌细胞的杀灭效果，并减轻化疗药物对机体免疫造成的影响，增强化疗药物作用。联合信迪利单抗治疗时，还能与T细胞表面的程序性死亡蛋白1受体靶向结合，阻断其与肿瘤位环境中的配体程序性死亡受体配体1结合，中断其介导的免疫抑制反应，促进T淋巴细胞活化，调节Th1/Th2平衡，阻止细胞免疫逃逸，进一步抑制肿瘤细胞增殖、迁移，最终提高抗肿瘤治疗效果。

研究发现，miR-204-5p、miR-1269与晚期肺癌发生、发展也密切相关，miR-204-5p对肿瘤有抑制作用，而miR-1269可促进肺癌的病理进程^[15]。本研究结果中，相较于对照组治疗后，观察组miR-204-5p更高，miR-1269更低(P<0.05)，说明信迪利单抗联合化疗一线治疗可进一步调节miR-204-5p、miR-1269表达，这可能是其提高抗肿瘤效果的一个重要靶点，而出现该结果的原因可能与信迪利单抗能作用于A549细胞、HCC827细胞、叉头框蛋白O1等因素有关。本研究还发现，在不良反应方面，两组无明显差异(P>0.05)，提示信迪利单抗联合化疗一线治疗安全性较好。

综上所述，晚期NSCLC一线治疗中应用信迪利单抗联合化疗可提高客观缓解率，在抑制肿瘤标志物、调节免疫上存在明显优势，还可调节miR-204-5p、miR-1269表达，且具有安全性较好。

参考文献

- [1] 宋璇, 田中雨, 梁志宏, 等. 能谱CT与DCE-MRI对非小细胞肺癌淋巴结转移的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2026, 24(1): 60-63.
- [2] 姜志霞, 胡宗涛, 王云, 等. CT定量参数联合营养控制状态对晚期非小细胞肺癌靶向治疗疗效的预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23(6): 46-49.
- [3] 柏晓蔚, 寇瑾. 培美曲塞联合卡铂与紫杉醇联合卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(2): 202-205.
- [4] 杨艳丽, 刘红梅, 余静丽. 信迪利单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响及其治疗效果研究[J]. 癌症进展, 2023, 21(3): 301-304, 308.
- [5] 陈良新, 孙鹏, 胡中舟. 信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1106-1108.
- [6] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
- [7] 张梦馨, 祝云鹤, 白月琴, 等. 培元抗癌汤联合NP化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15): 2108-2111, 2116.
- [8] 尤冬山, 夏晓阳, 陈爱民, 等. 卡瑞利珠单抗联合TP方案对中晚期NSCLC患者疗效免疫功能及外周血VEGF bFGF CA125和CEA的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(10): 1743-1748.
- [9] 魏军功. 恩度联合TP方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清VEGF、Ang-2、Hsp90 α 的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(3): 301-305.
- [10] 惠俊, 张丽皎. 程序性死亡受体1及其配体1抑制剂在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(2): 154-157.
- [11] 章左林, 童舟, 徐金发. 信迪利单抗注射液联合化疗治疗复发或转移NSCLC患者疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(13): 1374-1378.
- [12] 余超群, 潘成文. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2612-2616.
- [13] 郑羽, 樊卫, 张建华, 等. 益气固本汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12): 175-178.
- [14] 苏敬蔚, 苏志雄, 陈二宝, 等. 参芪扶正注射液联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物、Th1/Th2细胞因子和血清miR-29b、miR-221的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(11): 2115-2119.
- [15] 姜伟华, 容宇, 张月, 等. 埃克替尼联合TP化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对miR-204-5p、miR-1269表达的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1361-1367.

(收稿日期: 2024-10-15)
(校对编辑: 赵望淇)
(排版编辑: 刘淮嘉)