

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.010

呼吸系统疾病专题

# 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 疗效及其对血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-二聚体、miR-206 水平的影响

吴圆圆, 马丹丹, 陈婧, 郭超, 曹江威, 王海燕, 李冬杰, 吴翠香, 李润浦



基金项目: 保定市科技计划项目(2241ZF021)

作者单位: 072750 河北省保定市第二中心医院肿瘤科(吴圆圆、马丹丹、陈婧、郭超、曹江威、王海燕、李冬杰、李润浦), 呼吸科(吴翠香)

通信作者: 李润浦, E-mail: lrunpu@sina.com

**【摘要】目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及其对血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、D-二聚体(D-D)、微小核糖核酸-206(miR-206)水平的影响。**方法** 选取2022年4月—2023年10月保定市第二中心医院肿瘤科收治的晚期NSCLC患者110例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组55例和观察组55例。对照组采用一线化疗方案,观察组在对照组基础上加用卡瑞利珠单抗治疗,21d为1个周期,共治疗4~6个周期。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清SCC-Ag、TIMP-1、D-D水平,实时荧光定量PCR(qPCR)检测miR-206表达水平。比较2组患者临床疗效、治疗前后血清学指标、T淋巴细胞亚群水平及不良反应。**结果** 观察组临床总有效率高于对照组(78.18% vs. 60.00%,  $\chi^2/P=4.257/0.039$ );与治疗前比较,治疗4~6个周期后2组血清SCC-Ag、TIMP-1、D-D水平均降低,miR-206表达升高,且观察组各指标降低/升高幅度大于对照组( $t/P=38.360/<0.001$ , 4.156/ $<0.001$ , 9.567/ $<0.001$ , 4.857/ $<0.001$ );与治疗前比较,治疗4~6个周期后2组CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞降低,且观察组各指标降低/升高幅度大于对照组( $t/P=6.241/<0.001$ , 6.879/ $<0.001$ , 5.631/ $<0.001$ );治疗期间,观察组不良反应总发生率低于对照组(5.45% vs. 21.82%,  $\chi^2/P=6.253/0.012$ )。**结论** 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期NSCLC患者的疗效确切,可有效改善机体免疫功能,降低血清SCC-Ag、TIMP-1、D-二聚体水平,提高miR-206水平。

**【关键词】** 非小细胞肺癌,晚期;卡瑞利珠单抗;化疗;鳞状细胞癌抗原;基质金属蛋白酶组织抑制剂-1;D-二聚体;微小核糖核酸-206

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

**Efficacy of carilizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC and its effect on serum SCC-Ag, TIMP-1, D-D and miR-206** Wu Yuanyuan\*, Ma Dandan, Chen Jing, Guo Chao, Cao Jiangwei, Wang Haiyan, Li Dongjie, Wu Cuixiang, Li Runpu. \*Department of Oncology, the Second Central Hospital of Baoding City, Hebei, Baoding 072750, China

Funding program: Baoding science and technology plan project(2241ZF021)

Corresponding author: Li Runpu, E-mail: lrunpu@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of carilizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase -1 (TIMP-1), D-dimer and miR-206. **Methods** One hundred and ten patients with advanced NSCLC admitted to the Oncology Department of Baoding Second Central Hospital from April 2022 to October 2023 were selected as the research subjects. They were randomly divided into a control group of 55 cases and an observation group of 55 cases using a random number table method. The control group received first-line chemotherapy, while the observation group received additional treatment with Carilizumab on the basis of the control group. The treatment lasted for 21 days as one cycle, for a total of 4-6 cycles. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum SCC Ag, TIMP-1, and D-dimer, and real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was performed to detect the expression level of miR-206. Compare the clinical efficacy, serum indicators before and after treatment, levels of T lymphocyte subsets, and adverse reactions during treatment between two groups of patients. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group (78.18% vs. 60.00%,  $\chi^2/P=4.257/0.039$ ); Compared with

before treatment, the serum levels of SCC Ag, TIMP-1, and D-dimer in both groups decreased after treatment, while the levels of miR-206 increased. The observation group showed a greater decrease/increase in each indicator than the control group ( $t/P = 38.360, 4.156, 9.567, 4.857 / <0.001$ ); Compared with before treatment, CD4 + T lymphocytes and CD4 + /CD8 + increased in both groups after treatment, while CD8 + T lymphocytes decreased. Moreover, the observation group showed a greater decrease/increase in various indicators than the control group ( $t = 6.241, 6.879, 5.631$ , all  $P < 0.001$ ); During the treatment period, the total incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group (5.45% vs. 21.82%,  $\chi^2/P = 6.253/0.012$ ). **Conclusion** Carriluzumab combined with chemotherapy is effective in the treatment of advanced NSCLC patients, which can effectively improve immune function, reduce serum SCC-Ag, TIMP-1 and D-dimer levels, and increase miR-206 levels.

**【Key words】** Advanced non-small cell lung cancer; Carriluzumab; Chemotherapy; Squamous cell carcinoma antigen; Matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1; D-dimer; Micro RNA-206

肺癌是当前全球范围内发病率、病死率最高,对人类健康与生命威胁最大的恶性肿瘤,且非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占 80% 以上<sup>[1]</sup>。NSCLC 早期症状隐匿且复杂多变,患者确诊时大多处于中晚期而错失最佳手术治疗时机<sup>[2]</sup>。晚期 NSCLC 患者的治疗以化疗为主,其中常用的化疗方案为铂类药物 + 培美曲塞。但临床实践结果显示,采用培美曲塞与铂类药物方案进行化疗,所取得的预后仍不理想,不能满足晚期 NSCLC 患者的临床需要<sup>[3]</sup>。随着医学发展,免疫治疗逐渐成为临床治疗恶性肿瘤的主要手段之一,程序性死亡因子-1(programmed cell death factor-1, PD-1)为重要免疫抑制分子,PD-1 抑制剂治疗恶性肿瘤的疗效及安全性较好<sup>[4]</sup>。卡瑞利珠单抗能抑制 PD-1 活性,增强机体抗肿瘤免疫应答并发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。但目前关于卡瑞利珠单抗联合一线化疗方案治疗晚期 NSCLC 的研究报道较少,本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效及其对血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、D-二聚体(D-D)、微小核糖核酸-206(miR-206)的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2022 年 4 月—2023 年 10 月保定市第二中心医院肿瘤科收治的晚期 NSCLC 患者 110 例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组 55 例和观察组 55 例。对照组:男 30 例,女 25 例;年龄 18 ~ 75(59.37 ± 6.53)岁;体质指数(BMI)17.5 ~ 25(20.69 ± 2.09) kg/m<sup>2</sup>。观察组:男 32 例,女 23 例;年龄 20 ~ 75(59.45 ± 6.50)岁;BMI 18 ~ 25(20.72 ± 2.11) kg/m<sup>2</sup>。2 组患者性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经保定市第二中心医院医学伦理委员会批准(2022 年第 22 号),患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:①符合《中华医

学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)》<sup>[6]</sup>中 NSCLC 的诊断标准,经组织学或细胞学确诊的晚期 NSCLC;②年龄 18 ~ 75 岁;③表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶(EGFR/ALK)突变阴性;④既往未接受过针对晚期 NSCLC 的全身治疗(包括化疗、抗血管生成类药物治疗、免疫治疗等);⑤至少有 1 个符合实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)标注的可测量病灶;⑥美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0 ~ 1 分<sup>[7]</sup>;⑦无精神类疾病,意识清楚。(2) 排除标准:①有严重肝、肾及心脑血管系统疾病患者;②存在严重全身感染及凝血功能障碍患者;③有卡瑞利珠单抗或一线化疗方案禁忌证者;④活动性脑转移者;⑤有免疫缺陷病史,包括 HIV 阳性或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病者;⑥已知或高度怀疑有间质性肺炎者;⑦器官移植史者;⑧活动性 HBV/HCV 感染者;⑨存在其他恶性肿瘤者,合并严重感染者;⑩随访失联者。

**1.3 治疗方法** 对照组:采用一线化疗方案治疗,紫杉醇(四川汇宇制药股份有限公司,规格:5 ml/30 mg) 135 ~ 175 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1 d + 顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:20 mg] 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1 ~ 3 d;培美曲塞[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:按培美曲塞(C20H21N5O6)计算 0.5 g] 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射第 1 d + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1 ~ 3 d;多西他赛(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:1 ml/20 mg) 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1 d + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1 ~ 3 d, 3 种方案任选其一。观察组:在对照组基础上加用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,规格:200 mg/瓶) 200 mg 静脉滴注第 1 ~ 3 d。21 d 为 1 个周期,化疗 4 ~ 6 个周期。2 组化疗期间均常规给予利尿、胃黏膜保护剂、止吐等处理。

## 1.4 观测指标与方法

**1.4.1 血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平检测:**于患者

入院时采集空腹肘静脉血 9 ml,离心留取上层血清待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平。人 SCC-Ag ELISA 试剂盒(ZK-1549)、人 TIMP-1 ELISA 试剂盒(ZK-1168)、人 D-D ELISA 试剂盒(ZK-0276)均购自上海臻科生物科技有限公司,检测步骤按照说明书进行。

1.4.2 血清 miR-206 表达水平检测:取上述血清,实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR-206 表达水平。通过 TRIzol 法提取血清中总 RNA,TOYOBO 型反转录试剂盒(上海松雷生物科技有限公司)将总 RNA 反转录成 cDNA,利用 FTC-2000 型 qPCR 仪器(美国 ABI 公司)进行反应。反应程序:92 °C 预变性 5 min,93 °C 变性 35 min,62 °C 退火 45 s,74 °C 延伸 1 min,共计 42 个循环。引物序列:miR-206 上游引物 5'-ACGCTCAGTTAATGCTAATCGTGA-3',下游引物 5'-ATCCATGTTGTCCACTGTCTGTG-3';内参 U6 上游引物 5'-AGAGAAGATTAGCATGGACCCTG-3',下游引物 5'-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3'。以 U6 为内参采用 2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算血清 miR-206 相对表达量。

1.4.3 T 淋巴细胞亚群水平检测:取上述血清,采用 FACSCalibur 流式细胞仪(BD 公司)检测 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平,并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。

1.4.4 不良反应:记录患者治疗时口腔炎、周围神经异常、胃肠道反应、骨髓抑制等发生情况。

1.5 临床疗效判定标准 根据 RECIST 进行评估<sup>[8]</sup>。完全缓解:所有病灶完全消失;部分缓解:目标病灶的直径之和缩小 ≥30%;疾病稳定:病灶直径之和缩小 <

30%或增加 <20%;疾病进展:病灶扩大 ≥20%或出现新病灶。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后,观察组临床总有效率(78.18%,43/55)高于对照组(60.00%,33/55),差异有统计学意义(P < 0.05),见表 1。

2.2 2 组治疗前后血清学指标比较 治疗前,2 组血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D、miR-206 水平比较,差异无统计学意义(P > 0.05);治疗 4~6 个周期后,2 组血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平降低,miR-206 水平升高,且观察组 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 降低和 miR-206 升高幅度均大于对照组(P < 0.01),见表 2。

2.3 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较 治疗前,2 组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比较,差异无统计学意义(P > 0.05);治疗 4~6 个周期后,2 组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞降低,且观察组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞降低幅度均大于对照组(P < 0.01),见表 3。

2.4 2 组不良反应发生率比较 对照组发生口腔炎 3 例,周围神经异常 2 例,胃肠道反应 4 例,骨髓抑制 3 例,不良反应总发生率为 21.82%;观察组口腔炎、胃

表 1 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in advanced NSCLC patients

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率(%)
对照组	55	18(32.73)	15(27.27)	12(21.82)	10(18.18)	60.00
观察组	55	23(41.82)	20(36.36)	8(14.55)	4(7.27)	78.18
U/χ <sup>2</sup> 值				U = 8.000		χ <sup>2</sup> = 4.257
P 值				< 0.001		0.039

表 2 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者治疗前后血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum indicators between the control group and the observation group of advanced NSCLC patients before and after treatment

组别	时间	SCC-Ag(mg/L)	TIMP-1(μg/L)	D-D(g/L)	miR-206
对照组	治疗前	5.97 ± 0.21	477.56 ± 79.41	1.76 ± 0.14	0.31 ± 0.12
(n = 55)	治疗后	4.18 ± 0.20	446.78 ± 77.36	1.32 ± 0.11	0.45 ± 0.13
观察组	治疗前	5.94 ± 0.20	465.71 ± 77.34	1.79 ± 0.16	0.32 ± 0.13
(n = 55)	治疗后	2.68 ± 0.21	385.75 ± 77.33	1.11 ± 0.12	0.58 ± 0.15
t/P 对照组内值		45.776/ < 0.001	2.059/ 0.042	18.328/ < 0.001	5.868/ < 0.001
t/P 观察组内值		83.368/ < 0.001	4.066/ < 0.001	25.215/ < 0.001	9.714/ < 0.001
t/P 治疗后组间值		38.360/ < 0.001	4.156/ < 0.001	9.567/ < 0.001	4.857/ < 0.001



表 3 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the control group and the observation group in advanced NSCLC patients

组别	时间	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组 (n=55)	治疗前	32.07 ± 2.11	33.06 ± 2.11	0.96 ± 0.21
	治疗后	35.41 ± 2.33	30.34 ± 2.06	1.20 ± 0.21
观察组 (n=55)	治疗前	32.18 ± 2.20	33.21 ± 2.14	0.99 ± 0.20
	治疗后	38.68 ± 3.11	27.49 ± 2.28	1.41 ± 0.18
t/P 对照组内值		7.880/ <0.001	6.841/ 0.042	6.138/ <0.001
t/P 观察组内值		13.004/ <0.001	13.566/ <0.001	11.576/ <0.001
t/P 治疗后组间值		6.241/ <0.001	6.879/ <0.001	5.631/ <0.001

肠道反应、骨髓抑制各 1 例,不良反应总发生率为 5.45%。观察组不良反应总发生率低于对照组 ( $\chi^2 = 6.253, P = 0.012$ ),见表 4。

### 3 讨论

肺癌与吸烟、环境污染、职业、遗传等密切相关,早期缺乏特异性表现,诊断较晚,病死率较高,晚期 NSCLC 暂无特效治疗手段,化疗方案能缓解病情进展,改善患者生命质量,但整体疗效仍有待提高<sup>[9]</sup>。免疫治疗在恶性肿瘤方面取得积极成效,抗肿瘤免疫抑制剂相继被应用于临床<sup>[10]</sup>。卡瑞利珠单抗是一种人源化 PD-1 抗体,与 PD-1 受体结合阻断 PD-1 通路,增强机体抗肿瘤免疫应答,还可阻断血管内皮生长因子-2,抑制肿瘤血管生成,目前广泛应用于肝癌、肺癌治疗<sup>[11]</sup>。研究表明<sup>[12]</sup>,卡瑞利珠单抗联合化疗能明显提高晚期 NSCLC 疗效、免疫功能、生存质量。Qin 等<sup>[13]</sup>研究结果显示,卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌可提高治疗总有效率,6 个月生存率为 74.4%。本研究结果显示,晚期 NSCLC 经卡瑞利珠单抗联合化疗后,总有效率为 78.18%,与李雯<sup>[14]</sup>研究报道的总有效率 82.50% 相符。

近年来,肿瘤标志物在临床中使用逐步广泛,在治疗效果、预后评估中具有良好参考价值。SCC-Ag 又称 TA-4 抗原,是一类糖蛋白相关抗原,最早由宫颈鳞癌组织中分离,对 NSCLC 敏感性较高,可作为肺癌的诊断指标。TIMP-1 是一种糖蛋白,是基质金属蛋白酶-9 的特异性抑制剂,与其结合可抑制肿瘤侵袭和转移,疾病进展时其水平会随基质金属蛋白酶-9 升高而升高,

能够反映病情严重程度和预后情况。卡瑞利珠单抗可通过提高机体免疫功能,增加抗肿瘤效果,进而降低肿瘤标志物水平<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平低于对照组,miR-206 表达高于对照组,提示卡瑞利珠单抗联合化疗有助于改善患者血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D、miR-206 水平,提高治疗效果。另外在不良反应方面,本研究中观察组不良反应发生率低于对照组,提示卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的安全性较高。分析原因可能为卡瑞利珠单抗可以阻断免疫检查点蛋白与其配体的结合,肿瘤细胞常常利用免疫检查点通路来避免免疫系统的攻击,卡瑞利珠单抗通过解除这种免疫抑制,激活机体自身的免疫系统来杀伤肿瘤细胞。当肿瘤细胞被杀伤后,肿瘤细胞释放到血液中的肿瘤标志物如 SCC-Ag 就会减少;肿瘤细胞可以分泌 TIMP-1 来抑制基质金属蛋白酶的活性,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移,卡瑞利珠单抗通过激活免疫系统,可能会改变肿瘤微环境中的细胞因子平衡,抑制肿瘤细胞分泌 TIMP-1;化疗对炎症反应有一定的抑制作用,联合治疗可能通过减轻炎症反应,降低体内凝血因子的激活,进而降低 D-D 水平;卡瑞利珠单抗激活的免疫反应可能会影响肿瘤细胞内的基因表达调控网络,上调 miR-206 的表达。高红杰等<sup>[16]</sup>、占新庆等<sup>[17]</sup>研究表明,晚期 NSCLC 治疗后血清 TIMP-1 水平显著低于治疗前。恶性肿瘤细胞具有特殊生物学特征,可分泌多种组织因子,活化凝血系统,而肿瘤的发生、发展与机体凝血系统存在关联。胡泓等<sup>[18]</sup>研究显示,经化疗后,晚期 NSCLC 患者血清 D-D 水平降低,且有效组低于无效组。miRNAs 是一类小的非编码 RNA 分子,通过与特定 RNA 靶点结合,调节基因表达和细胞病理过程,其异常表达与许多疾病有关。既往研究显示,miR-206 可通过调节 MET、EGFR 等信号通路,诱导肺癌细胞凋亡,增强肺癌细胞耐药性<sup>[19]</sup>。其研究结果表明 miR-206 可通过不同基因相关分子途径,在肺癌气道中促进细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成作用,这可能为肺癌患者预后和生存率改善提供依据。梁振宇等<sup>[20]</sup>研究提出,化疗药物的应用可抑制肿瘤细胞侵袭转移,提高血清 miR-206 水平,而联合应用卡瑞利珠单抗能进一步增强对肿瘤细胞侵袭转移能力的抑制,上调 miR-206 水平,这与本研究结果类似。

表 4 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of adverse reaction rates between the control group and the observation group in advanced NSCLC patients

组别	例数	口腔炎	周围神经异常	胃肠道反应	骨髓抑制	总发生率 (%)
对照组	55	3(5.45)	2(3.64)	4(7.27)	3(5.45)	21.82
观察组	55	1(1.82)	0	1(1.82)	1(1.82)	5.45

本研究还显示,观察组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞低于对照组,表明卡瑞利珠单抗联合化疗可有效提高患者机体免疫功能,与尤冬山等<sup>[21]</sup> 研究结果相符。分析其原因,在恶性肿瘤疾病进展过程中,免疫功能的作用十分重要,当患者机体内出现肿瘤后,正常免疫功能可被癌细胞削弱,以及采用化疗药物期间所引发的相关毒性作用,均会对免疫系统造成破坏,降低免疫力,对病情控制不利。而卡瑞利珠单抗作为临床常用的抗 PD-1 单抗药物,能够同时将患者体内的免疫抑制分子 PD-1 以及 PD-L1 通路有效阻断,避免引发肿瘤免疫逃逸,从而更有利于增强抗肿瘤免疫应答,促使免疫功能有效改善,收获较好的治疗效果<sup>[22]</sup>。

综上所述,晚期 NSCLC 患者经卡瑞利珠单抗联合化疗疗效显著,可降低血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平,提高 miR-206 表达,改善机体免疫功能,且不增加不良反应。但由于本研究样本量相对较小,随访时间较短,仍需更大样本量、延长随访时间进一步深入研究来验证本结论。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

吴圆圆:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马丹丹、陈婧:进行统计学分析,分析试验数据;郭起、曹江威:课题设计,论文修改;王海燕、李冬杰:实施研究过程,分析试验数据,资料收集整理;吴翠香、李润浦:提出研究思路,论文审核

**参考文献**

[1] 耿碧竹,陈继正,史翱宇,等. 中晚期非小细胞肺癌真实世界研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(17):2478-2482. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.17.030.

[2] 张扣东,刘忠祥,姜永前. 卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响分析[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(15):1887-1892. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2022.15.018.

[3] 朱凤飞,许亚丽,杨雪,等. 培美曲塞联合不同铂类化疗药在晚期非小细胞肺癌中的应用及成本效益分析[J]. 哈尔滨医科大学学报,2022,56(4):368-372. DOI: 10.20010/j.issn.1000-1905.2022.04.0368.

[4] 徐菊娣,黄骞,杨志勇,等. 卡瑞利珠单抗辅助化疗对中晚期 NSCLC 患者的近期疗效及对细胞免疫,血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(6):1047-1051. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.06.012.

[5] 朱方,赵慧慧,蒋文,等. 卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌致内分泌系统不良反应临床观察[J]. 安徽医药,2023,27(9):1904-1908. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.047.

[6] 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(2023 版)[J]. 中华医学杂志,2023,103(27):2037-2074. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00767.

[7] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法[J/OL]. 中华普通外科文献:电子版,2012,6(6):556.

[8] Monetti F, Casanova S, Grasso A, et al. Inadequacy of the new re-

sponse evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: Report of four cases[J]. Lung Cancer, 2004,43(1):71-74. DOI:10.1016/j.lungcan.2003.07.005.

[9] 戴丽,王小华,杨万春,等. 贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案对晚期非鳞癌非小细胞肺癌患者免疫功能,生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(11):2174-2178. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.038.

[10] Hellmann MD, Nabet BY, Rizvi H, et al. Circulating tumor DNA analysis to assess risk of progression after long-term response to PD-(L)1 blockade in NSCLC[J]. Clin Cancer Res, 2020,26(12):2849-2858. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3418.

[11] 徐金发,宋文灿,郑中显,等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J]. 中国全科医学,2022,25(26):3258-3262. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0208.

[12] 廖辰,郑贝贝,崔鹤清. 营养支持对卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响[J]. 临床肺科杂志,2022,27(12):1808-1810. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2022.12.006.

[13] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020,21(4):571-580. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30011-5.

[14] 李雯. 卡瑞利珠单抗联合 DDP 化疗方案对晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 吉林医学,2024,45(5):1149-1152. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2024.05.040.

[15] Dittmer A, Dittmer J. A CAF-Fueled TIMP-1/CD63/ITGB1/STAT3 feedback loop promotes migration and growth of breast cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2022,14(20):4983. DOI: 10.3390/cancers14204983.

[16] 高红杰,代珊珊,杨欢. 安罗替尼治疗二线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 癌症进展,2020,18(10):1023-1079. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.10.14.

[17] 占新庆,朱宝宝,李楠. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清 CY211, MMP-9 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(5):473-477. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.05.007.

[18] 胡泓,王韩,潘虹,等. 纤维蛋白原和 D-二聚体与老年晚期非小细胞肺癌化疗疗效和无进展生存期的相关性[J]. 中国老年学杂志,2018,38(3):589-591. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.033.

[19] 王傲,简少钦,任鹰孟,等. miR-206 在肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 海南医学,2020,31(8):1051-1055. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.08.029.

[20] 梁振宇,万启明,彭炜惟,等. 非小细胞肺癌免疫治疗外周血生物标志物研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,10(5):308-314. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.05.09.

[21] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.10.031.

[22] 吴克林,吴天英. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1, 基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响[J]. 实用医学杂志,2020,36(20):2830-2833. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.017.

(收稿日期:2024-08-19)