

• 论著 •

阿美替尼联合吉西他滨、顺铂化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效^{*}

吴仙成 李红苗

(江苏医药职业学院建湖临床学院呼吸与危重症医学科, 江苏 盐城 224700)

【摘要】【目的】探讨阿美替尼联合吉西他滨、顺铂化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效。【方法】194 例晚期 NSCLC 患者,随机分为观察组(98 例)和对照组(96 例)。对照组给予吉西他滨、顺铂化疗,观察组在对照组基础上联合阿美替尼治疗。比较两组的疗效、药物安全性、1 年生存情况及治疗前后肿瘤标志物、肺功能、免疫功能。【结果】观察组客观缓解率、疾病控制率均高于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组肿瘤标志物水平均低于对照组($P < 0.05$);用力肺活量(FVC)及第一秒用力呼气容积(FEV₁)/FVC 均高于对照组($P < 0.05$);观察组 Th1/Th2、Th17/Treg 均低于对照组,CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组($P < 0.05$)。两组药物不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 Kaplan-Meier 生存曲线优于对照组($P < 0.05$)。【结论】阿美替尼联合吉西他滨、顺铂化疗可显著提升晚期 NSCLC 患者近期疗效,有效降低肿瘤标志物水平,有助于恢复肺部通气功能及调节机体免疫应答,且安全性较好。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 顺铂; 抗肿瘤药; 治疗结果

Efficacy of Aumetinib Combined with Gemcitabine and Cisplatin Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

WU Xiancheng, LI Hongmiao (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jianhu Clinical College, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng Jiangsu 224700)

【Abstract】【Objective】To investigate the efficacy of aumetinib combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC).【Methods】A total of 194 patients with advanced NSCLC were randomly divided into the observation group(98 cases) and the control group(96 cases). The control group received gemcitabine and cisplatin chemotherapy, while the observation group was additionally treated with aumetinib in addition to the control regimen. The efficacy, drug safety, one-year survival, as well as changes in tumor markers, pulmonary function, and immune function before and after treatment were compared between the two groups.【Results】The objective response rate and disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor biomarkers in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). Forced vital capacity(FVC) and the ratio of forced expiratory volume in one second to FVC(FEV₁/FVC) were also higher in the observation group($P < 0.05$). The ratios of Th1/Th2 and Th17/Treg were significantly lower, while the CD4⁺/CD8⁺ ratio was higher in the observation group compared to the control group($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse drug reactions between the two groups($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed better survival outcomes in the observation group($P < 0.05$).【Conclusion】Aumetinib combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy significantly improves short-term treatment efficacy in patients with advanced NSCLC, effectively reduces tumor marker levels, helps restore pulmonary ventilation function, modulates immune response, and demonstrates good safety.

【Key words】 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Cisplatin; Antineoplastic Agents; Treatment Outcome
【中图分类号】 R734.2 【文献标识码】 A 【doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2025.09.003】【文章编号】 1671-7171(2025)09-1498-04

* 【基金项目】 江苏医药职业学院课题(编号:20229JH23)

早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者通过根治性手术可取得理想疗效,但多数患者确诊时已处于疾病晚期阶段,接受标准化疗方案的 5 年生存率不足 15%,且毒副作用显著影响了患者的生活质量^[1]。近几年,分子生物学研究为 NSCLC 治疗带来新突破,鉴于表皮生长因子受体(EGFR)在亚洲 NSCLC 人群中突变发生率高达 30%~50%^[2],因此,近年来以 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为代表的靶向治疗药物被广泛用于临床中,并在避免获得性耐药方面取得了突破性进展^[3]。阿美替尼是我国自主研发的第三代 EGFR-TKI,在晚期 NSCLC 临床研究中获取了满意效果^[4]。本研究作者探讨了阿美替尼联合吉西他滨、顺铂化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2018 年 2 月至 2022 年 1 月就診于本院、经组织病理学确诊的 199 例晚期 NSCLC 患者,按随机数字表法分为对照组(98 例)、观察组(101 例)。排除因失访脱落者,最终观察组纳入 98 例,对照组纳入 96 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。纳入标准:①符合文献关于 NSCLC 的诊断标准^[5];②EGFR 基因检测显示敏感突变(EGFR19 或 21 外显子突变);③首次接受针对晚期 NSCLC 的系统治疗;④影像学评估存在至少 1 个可测量病灶;⑤肿瘤分期为ⅢB 期或Ⅳ期;⑥预计生存期 ≥ 12 周。排除标准:①重要脏器功能障碍;②既往有 EGFR 靶向治疗、放化疗、手术治疗史者;③严重不良反应史;④妊娠、哺乳期。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄/岁	KPS/分	吸烟史/例	EGFR 突变型/例		肿瘤组织类型/例			淋巴结转移/例	远处转移情况/例		
		男	女				GFR19 外显子突变	EGFR21 外显子突变	腺癌	鳞状癌细胞	其他		大脑	肝脏	腹腔
观察组	98	54	44	56.37±8.46	75.01±6.13	30	56	42	53	36	9	85	35	43	18
对照组	96	56	40	55.23±8.14	73.18±6.27	32	54	42	49	31	16	87	38	29	21

1.2 方法 对照组第 1~3 天静脉滴注顺铂(江苏豪森药业集团有限公司)40 mg/m²,生理盐水稀释后滴注,给药前后给予充分水化;吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司)于第 1 天、第 8 天静脉滴注,每 3 周给药 1 次。观察组患者在对照组基础上口服阿美替尼(江苏豪森药业集团有限公司),110 mg/次,1 次/d,21 d 为 1 个疗程。两组患者均治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标 (1)疗效:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)^[6]。客观缓解率(ORR)=CR 率+PR 率,疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。(2)肿瘤标志物:治疗前后,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤标志物,包括血清糖类抗原 125(CA125)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、癌胚抗原(CEA),试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。(3)肺功能指标:治疗前后,采用肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)/FVC。(4)免疫功能指标:治疗前后,采用流式细胞仪检测血液中 Th1、Th2、Treg、Th17 细胞及 CD4⁺、CD8⁺,计算 Th1/Th2、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺ 值。(5)安全性:治疗期间,记录患者出现的皮疹、胃肠道反应、血肌酸磷酸激酶

(CPK)升高等药物等不良反应^[7]。(6)生存情况:通过电话、门诊等方式,每个月进行一次随访,随访时间为 1 年。如果患者在随访过程中发生癌因死亡,即终止随访。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件处理所有数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以(例,%)表示,采用 χ^2 检验;采用生存曲线分析生存情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组患者的 ORR、DCR 均高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较(例,%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	98	0	39 (39.80)	42 (42.86)	17 (17.35)	39 (39.80)	81 (82.65)
对照组	96	0	19 (19.79)	38 (39.58)	39 (40.63)	19 (19.79)	57 (59.38)

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 治疗后,两组肿瘤标志物水平均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125/(U/mL)		SCCA/(ng/mL)		CEA/(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=98)	56.47± 7.91	37.76± 4.81*	31.72± 5.07	19.69± 3.24*	38.34± 4.89	24.38± 3.29*
对照组 (n=96)	55.85± 8.02	42.29± 5.97*	30.95± 5.12	23.13± 3.67*	39.21± 5.12	28.06± 4.03*

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组肺功能指标比较 治疗后, 两组肺功能指标均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC/L		FEV ₁ /FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	98	2.29±0.39	3.05±0.57*	61.35±8.02	69.38±10.24*
对照组	96	2.31±0.42	2.72±0.51*	60.74±7.96	65.69±9.47*

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组免疫功能指标比较 治疗后, 两组 Th1/Th2、Th17/Treg 较治疗前均降低, CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前均升高 ($P < 0.05$), 且观察组各项免疫功能指标优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th1/Th2		Th17/Treg		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=98)		6.19± 1.01	5.04± 0.79*	1.49± 0.23	1.01± 0.15*	1.07± 0.16	1.49± 0.21*
对照组 (n=96)		6.25± 1.03	5.47± 0.85*	1.45± 0.21	1.22± 0.17*	1.09± 0.18	1.24± 0.18*

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组药物安全性比较 观察组和对照组患者药物不良反应总发生率分别为 20.41% (20/98) 和 21.88% (21/96), 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.063$, $P = 0.802$), 见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较(例)

组别	n	CPK 升高	皮疹	贫血	胃肠不适	骨髓抑制
观察组	98	6	8	2	4	0
对照组	96	6	5	4	4	2

2.6 两组生存情况比较 随访 1 年, 对照组存活 37 例, 失访 3 例; 观察组存活 57 例, 失访 2 例。观察组患者总生存曲线优于对照组 (Log Rank = 4.322, $P = 0.041$), 见图 1。

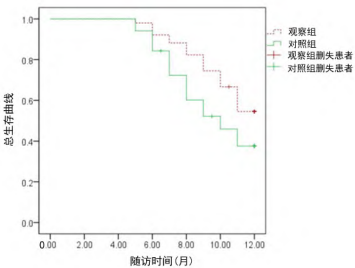


图 1 两组 Kaplan-Meier 总生存曲线图

3 讨论

相关研究证实, 肿瘤细胞的异常增殖与转移过程涉及多条信号通路的异常激活, 其中 EGFR 信号通路在肿瘤细胞 DNA 转录、复制及合成过程中发挥关键作用^[2]。EGFR-TKI 具有临床疗效明确、安全性可控及给药便捷等优势, 已成为 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 的重要治疗手段^[8]。第三代 EGFR-TKI 代表药物阿美替尼通过创新性的分子结构设计, 不仅克服了前两代 EGFR-TKI 药物存在的耐药、靶向选择性局限等问题, 显著提升了靶向精准度和治疗耐受性^[9]。

本研究结果显示, 观察组患者的 ORR、DCR 均高于对照组, 治疗后 CA125、SCCA、CEA 表达水平均低于对照组, FVC、FEV₁/FVC 水平高于对照组, 提示阿美替尼联合吉西他滨、顺铂治疗具有明显的协同增效作用, 既能通过抑制 EGFR 信号通路降低肿瘤负荷, 又能通过调控细胞因子分泌, 改善呼吸力学参数。这种双重作用机制与观察组患者总生存曲线优于对照组的结果形成生物学合理性呼应, 进一步验证了既往研究结果中 EGFR-TKI 可逆转肿瘤微环境缺氧状态、调节免疫抑制性因子的结论^[10]。此外, 联合治疗方案可能通过类疫苗效应增强抗肿瘤免疫应答。化疗药物在杀死 NSCLC 肿瘤细胞的过程中, 不仅促进肿瘤抗原暴露、释放, 还可通过上调 MHC-I 类分子表达提高抗原呈递效率; 同时激活自然杀伤细胞等固有免疫效应单元, 形成“免疫原性细胞死亡”效应, 这与靶向药物特异性阻断肿瘤细胞增殖信号形成的互补性调控网络有关^[8]。阿美替尼可特异性抑制酪氨酸激酶通路传递信号, 促进肿瘤细胞凋亡, 其还可通过抑制肿瘤细胞内 EGFR 及其他的突变体信号通路来阻断肿瘤血管形成, 从而破坏肿瘤微环境稳态。有研究显示, 在携带 EGFR 外显子 19 缺失或 L858R 突变的晚期 NSCLC 患者群体中, 阿美替尼作为初始治疗方案较第一代 EGFR-TKI 吉非替尼展现出显著的临床优势^[11]。韩倩等^[12]研究显示, 与埃克替尼相比, 阿美替尼治疗 NSCLC 可进一步增强临床疗效, 并改善患者免疫水平, 抑制炎症反应, 且安全性与耐受性良好, 此与本研究结论一致。

治疗后, 两组患者的 Th1/Th2、Th17/Treg 水平均降低, 且观察组低于对照组, 观察组 CD4⁺/CD8⁺ 水平亦高于对照组, 提示阿美替尼联合吉西

他滨、顺铂化疗治疗晚期 NSCLC 患者,可减轻患者炎症反应,改善其免疫功能,这与既往研究结果一致^[13]。原因可能与以下因素有关:阿美替尼可通过抑制肿瘤细胞上的 c-Kit 等酪氨酸激酶,抑制肿瘤细胞对 T 细胞的免疫逃逸,增强 T 细胞的活性和杀伤能力;阿美替尼可改善 T 细胞的免疫应答,促进细胞产生白细胞介素-2 等因子,增强 T 细胞的增殖和活性,从而增强机体对肿瘤的免疫监视和清除能力;阿美替尼可抑制肿瘤中的 Treg 细胞、髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞活性,减少其对 T 细胞及其他免疫细胞的抑制作用,从而提高机体对肿瘤的免疫抗性和治疗效果^[11]。本研究中,两组药物不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,表明两种用药方案的安全性相当,患者对治疗的耐受性良好,未出现明显的副作用或不适。这是因为阿美替尼作为靶向治疗药物,能够有效提供准确的靶点治疗,且在代谢过程中不会产生抑制 EGFR 野生型的非选择性代谢物,有利于减少皮疹、胃肠道反应等常见不良反应发生,毒性相对较小^[14]。

综上所述,阿美替尼联合吉西他滨、顺铂化疗可显著提升晚期 NSCLC 患者近期疗效,有效降低肿瘤标志物水平,有助于恢复肺部通气功能及调节机体免疫应答,且安全性较好,值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] MITHOOWANI H, FEBBRARO M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3):1828-1839.
- [2] 左强, 江国强, 方芳, 等. 阿美替尼治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者的临床观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14):30-34.
- [3] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, *et al*. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5):497-530.
- [4] CHEN W Y, ZHANG L J, SHEN H, *et al*. Successful administration of low-dose almonertinib in a patient with lung adenocarcinoma after osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report and literature review [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(3):460-466.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6):591-621.
- [6] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [7] HIGGINS K A, PURI S, GRAY J E. Systemic and radiation therapy approaches for locally advanced Non-Small-Cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6):576-585.
- [8] LIU L, LI W, YANG L, *et al*. Itraconazole and rifampicin, as CYP3A modulators but not P-gp modulators, affect the pharmacokinetics of almonertinib and active metabolite HAS-719 in healthy volunteers [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4):1082-1090.
- [9] WANG R L, YU S, YU L M, *et al*. Case report: sequential use of almonertinib based on the EGFR exon 20 insertion mutation achieves long-term control for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(6):1836-1843.
- [10] 石功亮, 颜艳倩. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗肺癌患者的临床效果及其对患者肺功能指标的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(3):1-4.
- [11] LU S, DONG X R, JIAN H, *et al*. AENEAS: a randomized phase III trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic Non-Small-Cell lung cancer with EGFR Exon 19 deletion or L858R mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(27):3162-3171.
- [12] 韩倩, 苏凤云, 宋争昌, 等. 阿美替尼片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*, 2022, 38(15):1723-1726.
- [13] 许涛, 金忠文, 叶辉. 射频消融联合 EGFR-TKI 靶向治疗老年 NSCLC 患者的效果分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(11):1654-1657.
- [14] TAN S, LU R, YAO D, *et al*. Identification of LRRK2 inhibitors through computational drug repurposing [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(3):481-493.

(本文编辑:王沪湘) [收稿日期] 2025-05-20