

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0095-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.021



信迪利单抗同步化学治疗联合呼吸操康复训练治疗晚期非小细胞肺癌临床观察*

王静, 高丽萍, 陈冬梅[△]

(江苏省启东市人民医院·启东肝癌防治研究所, 江苏 南通 226200)

摘要:目的 探讨信迪利单抗同步化学治疗(简称化疗)联合呼吸操康复训练治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效,以及对患者肺功能和生活质量的影响。方法 选取医院2021年1月至2023年12月收治的晚期NSCLC患者110例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各55例。两组患者均予常规治疗,对照组患者在此基础上予信迪利单抗同步化疗,观察组患者在对照组治疗基础上增加呼吸操康复训练,化疗均持续4个周期,呼吸操康复训练持续3个月。结果 观察组的客观缓解率和疾病控制率分别为56.36%和92.73%,均显著高于对照组的36.36%和78.18%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积、 FEV_1 / FVC],缺氧相关指标(动脉血氧饱和度、动脉血氧分压),免疫功能指标(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+ / CD_8^+),以及癌症治疗功能评价系统-肺癌模块(FACT-L)评分均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且观察组升高幅度均显著大于对照组($P < 0.05$);两组患者的肺功能指标(缺氧诱导因子-1 α)、免疫功能指标(CD_8^+)均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组降低幅度均显著大于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组患者的不良反应发生率相当(14.55%比10.91%, $P > 0.05$)。结论 信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练治疗晚期NSCLC的临床疗效良好,可提升患者的肺功能,改善缺氧程度,提高免疫功能和生活质量,且安全性良好。

关键词:信迪利单抗;呼吸操康复训练;非小细胞肺癌;肺功能;生活质量;临床疗效

Clinical Observation of Synchronous Chemotherapy with Sintilimab Combined with Respiratory Rehabilitation Training in the Treatment of Advanced Non - Small Cell Lung Cancer

WANG Jing, GAO Liping, CHEN Dongmei

(Qidong People's Hospital · Qidong Institute of Liver Cancer Prevention and Treatment, Nantong, Jiangsu, China 226200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of synchronous chemotherapy with sintilimab combined with respiratory rehabilitation training in the treatment of advanced non - small cell lung cancer (NSCLC), and its effect on patients' lung function and quality of life. **Methods** A total of 110 patients with advanced NSCLC admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 55 cases in each group. The patients in the two groups received routine treatment, while the patients in the control group received synchronous chemotherapy with sintilimab, and the patients in the observation group received respiratory exercise rehabilitation training on the basis of the control group, with chemotherapy lasting for four cycles and respiratory exercise rehabilitation training lasting for three months. **Results** The objective remission rate and disease control rate in the observation group were 56.36% and 92.73%, which were significantly higher than 36.36% and 78.18% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the lung function indicators [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1), FEV_1 / FVC], hypoxia - related indicators [arterial oxygen saturation (SaO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2)], immune function indicators (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+ / CD_8^+), and functional assessment of cancer therapy - lung (FACT - L) score in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the lung function indicators [hypoxia - inducible factor - 1 α (HIF - 1 α)] and immune function indicator (CD_8^+) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was comparable (14.55% vs. 10.91%, $P > 0.05$). **Conclusion** Synchronous chemotherapy with sintilimab combined with respiratory rehabilitation training in the treatment of advanced NSCLC has good clinical efficacy and safety, which can improve patients' lung function, hypoxia degree, immune function, and quality of life.

Key words: sintilimab; respiratory rehabilitation training; non - small cell lung cancer; lung function; quality of life; clinical efficacy

*基金项目:江苏省自然科学基金资助项目[2022HG002673]。

第一作者:王静,女,大学本科,主管护师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)15722507717@163.com。

[△]通信作者:陈冬梅,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)15722507717@qq.com。

肺癌为常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率在我国均居恶性肿瘤首位^[1-2]。非小细胞肺癌(NSCLC)为常见肺癌分型,发病早期隐匿性高,临床症状特征不突出,较难及时识别,导致疾病进展,故临床确诊时多已处于中晚期。随着病情进展,往往出现低热、咳嗽、呼吸困难等症状,对患者的生活质量产生了极大影响^[3]。目前,NSCLC的常用治疗方法有以铂类、紫杉醇类药物进行化学治疗(简称化疗),但疗效仍有待提高^[4]。近年来,随着免疫治疗的发展,靶向药物因其可特异性通过相关靶点干预肿瘤细胞的增殖,已有多种靶向药物进入临床联合化疗治疗肿瘤,且疗效较好^[5]。信迪利单抗为程序死亡受体-1(PD-1)单抗靶向药物,可增强机体免疫系统对肿瘤细胞的清除能力,联合化疗治疗NSCLC的疗效较好,但不良反应较明显^[6]。既往临床多采用呼吸训练等方式缓解不良反应,且可改善患者的肺功能,但形式较单一,实际运用效果欠佳^[7]。呼吸操可通过身体、呼吸的相互作用调节身心状态,用于肺癌患者的效果较好^[8]。本研究中探讨了信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练治疗晚期NSCLC的临床疗效,以及对患者肺功能和生活质量的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理检查确诊为NSCLC;体力活动状态评分 ≤ 1 分;肿瘤分期为Ⅲ期或Ⅳ期;年龄18~80岁。本研究方案经启东市人民医院医学伦理委员会审批(批号:20211016056),患者及家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并其他严重器质性疾病或免疫系统疾病;合并严重精神功能障碍;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2021年1月至2023年12月收治的晚期NSCLC患者110例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各55例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 55$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病理类型(例)			肿瘤分期(例)	
				腺癌	鳞癌	其他	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	30/25	52.33 \pm 6.58	22.36 \pm 3.25	31	21	3	36	19
对照组	33/22	51.26 \pm 7.21	22.74 \pm 4.13	32	19	4	34	21
χ^2/t 值	0.334	0.830	0.536	0.259			0.157	
P 值	0.563	0.408	0.593	0.879			0.692	

1.2 方法

两组患者均予紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂化

疗。于每个治疗周期的第1天和第8天予注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格为每瓶100 mg)125 mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,30 min内滴注完成;于每个治疗周期的第1天予卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180,规格为每瓶10 mL:100 mg),加入5%葡萄糖注射液500 mL。卡铂注射液给药量(mg) = 药时曲线下面积[mg/(mL·min)] \times 肌酐清除率(mL/min) + 25,药时曲线下面积为5。以21 d为1个治疗周期,两组均连续治疗4个周期。

在上述治疗基础上,对照组患者于每个治疗周期的第1天予信迪利单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20180016,规格为每瓶100 mg<10 mL>]200 mg,静脉滴注,每个治疗周期1次,连续治疗4个周期。观察组患者在对照组治疗基础上予呼吸操康复训练,具体如下:1)患者自然站立,双手放于腰部,吸气时扩胸,呼气时收腹。2)向前迈出左腿,采用前弓步姿势,双手置左膝处,身体向左前倾,重心转移至左腿,然后再恢复直立。重复同样的动作,但改为右腿向前,其余动作均按镜像进行。3)取直立位,吸气,同时左上手上举、右手下压,一次呼吸后恢复直立位,下一次呼吸时吸气右上手上举、左手下压,交替进行。4)患者保持扎马步姿势,双手虚抱于胸前,身体向右旋转,回正后,再向左旋转,交替进行。5)患者保持直立位,吸气时手部下压的同时鼓起腹部,呼气时双手向上举,同时腹部回缩。6)患者保持直立位,以腰部为轴先向左旋转45°,回正后再向右旋转45°,交替进行。7)患者以自己能承受的范围反复深蹲,下蹲过程中呼气,起立时吸气。8)患者保持直立位,以腰为轴左右旋转,双手随旋转自由甩动。9)患者保持直立位,吸气时双手侧平举,呼气时分别将双手以空拳状置两侧腰部,保持收腹状态。上述动作每个动作均连续进行8个8拍,每天2次,每次训练15~20 min。患者的不规范动作需进行指正,连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肺功能。采用Quark PFT3型肺功能仪(意大利Cosmed公司)检测患者治疗前后的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC。2)缺氧指标。采集患者治疗前后空腹动脉血各2 mL,采用GEM Premier 3500型血气分析仪(美国Wolfen公司)检测动脉血氧饱和度(SaO₂)及动脉血氧分压(PaO₂)水平;采集治疗前后空腹肘静脉血各5 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。3)免疫功能。分

别于治疗前后采用Dx FLEX型流式细胞仪(美国Beckmann公司)检测血清T淋巴细胞亚群CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺ / CD₈⁺。4)生活质量。采用癌症治疗功能评价系统-肺癌模块(FACT-L)评估患者治疗前后的生活质量,该量表共36个条目,采用Likert5级评分法,每个条目得分范围为0~4分,总分为0~144分,得分越高表明生活质量越好^[9]。5)安全性。观察并记录两组患者治疗期间的骨髓抑制、胃肠道反应、感染、皮疹等不良反应发生情况。

疗效判定^[10]:肿瘤病灶完全消失,且保持4周,为完全缓解(CR);病灶缩小≥50%,为部分缓解(PR);病灶缩小<50%,为稳定(SD);症状无改善或加重,病灶体积增大,或产生新病灶,为进展(PD)。客观缓解(ORR) = CR + PR,疾病控制(DCR) = CR + PR + SD。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

NSCLC具有前期不易诊断、恶化程度高、预后较差等临床特点,目前临床常用放疗、化疗、手术等方式治疗^[11]。随着医疗技术水平的发展,信迪利单抗作为新型靶向药物逐渐应用于临床抗肿瘤治疗中,可通过抑制PD-1/PD-L1途径的激活而避免肿瘤细胞逃脱免疫系统的消杀,从而达到抗肿瘤作用^[12]。除药物治疗外,还有常规的呼吸训练^[13]。呼吸操康复训练可通过有规

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 55]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 55]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	6(10.91)	25(45.45)	20(36.36)	4(7.27)	31(56.36)	51(92.73)
对照组	3(5.45)	17(30.91)	23(41.82)	12(21.82)	20(36.36)	43(78.18)
Z/ χ^2 值		2.484			4.423	4.681
P值		0.013			0.035	0.031

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$, n = 55)

Tab. 3 Comparison of lung function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 55)

组别	FVC(L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.46 ± 0.42	2.43 ± 0.68*	0.94 ± 0.29	1.75 ± 0.41*	64.56 ± 5.85	79.25 ± 7.44*
对照组	1.48 ± 0.39	1.82 ± 0.54*	0.95 ± 0.27	1.32 ± 0.37*	64.30 ± 3.88	72.68 ± 7.56*
t 值	0.259	5.210	0.187	5.774	0.275	4.594
P值	0.796	<0.001	0.852	<0.001	0.784	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 55]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reaction between the two groups [case (%), n = 55]

组别	骨髓抑制	胃肠道反应	感染	皮疹	合计
观察组	2(3.64)	1(1.82)	3(5.45)	2(3.64)	8(14.55)
对照组	1(1.82)	3(5.45)	1(1.82)	1(1.82)	6(10.91)
χ^2 值					0.327
P值					0.567

律和节奏的引导,指导患者更好地进行肺功能康复锻炼,进而有效改善患者的肺功能和生活质量^[14]。

表4 两组患者缺氧指标与生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$, n = 55)

Tab. 4 Comparison of hypoxia indicators and quality of life scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 55)

组别	SaO ₂ (%)		PaO ₂ (mmHg)		HIF-1 α (ng/L)		FACT-L评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.55 ± 5.31	98.02 ± 1.22*	83.25 ± 4.65	88.39 ± 2.72*	63.24 ± 7.55	39.51 ± 4.83*	76.16 ± 9.48	95.93 ± 10.87*
对照组	88.22 ± 5.26	95.64 ± 1.52*	83.06 ± 4.39	85.43 ± 2.86*	62.76 ± 7.41	45.82 ± 5.11*	74.85 ± 9.57	86.85 ± 11.26*
t 值	0.634	8.635	0.210	5.303	0.321	6.346	0.721	4.303
P值	0.528	<0.001	0.834	<0.001	0.749	<0.001	0.472	<0.001

表5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$, n = 55)

Tab. 5 Comparison of immunological function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 55)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50.86 ± 9.55	76.79 ± 15.18*	27.93 ± 6.15	48.83 ± 10.39*	28.21 ± 7.06	21.65 ± 6.31*	1.01 ± 0.28	2.26 ± 0.70*
对照组	50.27 ± 9.48	69.43 ± 15.57*	28.19 ± 6.24	43.42 ± 10.28*	28.34 ± 7.18	24.79 ± 6.27*	0.99 ± 0.26	1.79 ± 0.61*
t 值	0.278	2.141	0.188	2.341	0.082	2.233	0.331	3.202
P值	0.782	0.035	0.852	0.022	0.935	0.028	0.742	0.002

本研究结果显示,观察组患者的ORR和DCR均显著高于对照组($P < 0.05$),但两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),提示信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练治疗晚期NSCLC患者的临床疗效良好,且不会增加不良反应,这与刘丹等^[15]的研究结果相似。分析原因可能为,信迪利单抗能与PD-1占位结合,阻断其与配体结合,将肿瘤细胞的免疫逃逸转换为免疫许可状态,增加白细胞介素2和 γ 干扰素水平,进而促进 CD_4^+ T细胞活化,增强其靶向肿瘤细胞杀伤功能^[16],且呼吸操康复训练可改善患者的血液循环,增强机体代谢,协助治疗药物更好地到达病灶,发挥治疗效果;呼吸操康复训练为无创治疗手段,不会增加不良反应。

由于肺癌细胞的快速增殖和高强度代谢,以及肺癌中脉管系统的无序生长和结构畸形,缺氧成为肺癌组织的固有特征之一,缺氧可下调脯氨酰羟化酶的活性,促进HIF-1 α 在细胞内聚集,故HIF-1 α 在肺癌中呈高表达,可通过多种途径诱导肺癌的进展^[17-18]。JING等^[19]的研究表明,缺氧微环境可促进肺癌细胞糖酵解,增加细胞外乳酸的浓度,抑制免疫细胞的乳酸外排,进而降低免疫细胞的活力,并诱导其凋亡。本研究结果显示,两组患者治疗后的 SaO_2 , PaO_2 , CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且观察组升高幅度均显著大于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后的HIF-1 α 及 CD_8^+ 水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组降低幅度均显著大于对照组($P < 0.05$)。提示呼吸操康复训练可能通过改善NSCLC患者的机体缺氧情况,降低HIF-1 α 水平,改变肿瘤细胞的微环境,抑制肿瘤细胞的增殖,并增强患者的免疫细胞活性,从而达到抗肿瘤作用。

本研究结果显示,两组患者治疗后的FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC 水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组升高幅度均显著大于对照组($P < 0.05$)。提示信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练可改善晚期NSCLC患者的肺功能,这与王雅琴等^[20]的研究结果相似。分析原因可能为,呼吸操可带动四肢及全身的肌肉及关节,有利于机体氧代谢的提升,提高气道通畅性,改善血液循环。此外,NSCLC患者常因肺部通气量减少,咳嗽能力减弱,出现分泌物堵塞支气管形成肺不张等并发症,呼吸操康复训练则可有效缓解患者的肺不张现象,进而改善患者的肺功能^[21-22]。

本研究结果还显示,两组患者治疗后的FACT-L评分均显著升高($P < 0.05$),且观察组升高幅度显著大于对照组($P < 0.05$)。提示信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练可改善晚期NSCLC患者的生活质量,这与

吴春锋等^[23]的研究结果相似。分析原因可能为,一方面信迪利单抗可改善患者的病情,缓解肿瘤对机体的不良影响;另一方面呼吸操康复训练可帮助患者建立治愈疾病的信心,且患者在行呼吸操康复训练时可进行沟通,分享感受,进而有效改善心理状况,且呼吸操康复训练对患者肺功能的改善,可有效减少呼吸困难等不良症状,改善患者的活动耐力,从而改善其生活质量^[24]。

综上所述,信迪利单抗同步化疗联合呼吸操康复训练治疗晚期NSCLC的临床疗效良好,可提升患者的肺功能,改善其生活质量,且安全性良好。但本研究仍存在单中心、小样本等局限,后续研究可开展大样本的多中心联合试验以完善。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析 [J]. 中国肿瘤, 2023, 32(5): 321-332.
- [3] 吴恩, 丛绮瑞, 卢婷, 等. 肺康复教育与运动指导对肺癌化疗患者生活质量和疲劳的影响研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(11): 1363-1370.
- [4] RECK M, SHANKAR G, LEE A, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations [J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(2): 125-136.
- [5] 李雁铭, 赵志刚. 肿瘤靶向药物研究进展 [J]. 中国药业, 2021, 30(21): 128-134.
- [6] 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.
- [7] 马卫. 呼吸道护理干预联合阻力呼吸训练在肺癌术后患者中的效果 [J]. 河南医学研究, 2022, 31(21): 4012-4015.
- [8] 张磊, 高梦娇. 呼吸操联合正念减压疗法对肺癌化疗患者的影响 [J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023, 33(3): 109-111.
- [9] 万崇华, 张灿珍, 宋元龙, 等. 肺癌患者生存质量测定量表FACT-L中文版 [J]. 中国肿瘤, 2000(3): 109-110.
- [10] EISENHAEUER EA, 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.
- [11] KANG J, ZHANG C, ZHONG WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(4): 287-302.
- [12] 刘磊, 李福霞, 嵇孝丽, 等. 免疫检查点抑制剂疗效预测生物标志物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(22): 1628-1635.
- [13] 王小雨, 许欣欣, 高明, 等. 呼吸专项训练辅以放松训练