

## 安罗替尼联合TP方案化疗治疗老年非小细胞肺癌的疗效及其对CA125、MALAT1水平的影响

王璐<sup>1</sup>, 杨越<sup>1</sup>, 于晓丽<sup>2</sup>, 刘超<sup>3</sup>, 密顺塘<sup>4\*</sup>

1. 青岛市妇女儿童医院 药学部, 山东 青岛 266000

2. 青岛市妇女儿童医院 肿瘤科, 山东 青岛 266000

3. 青岛大学附属医院 感染性疾病科, 山东 青岛 266000

4. 青岛市市立医院 药学部, 山东 青岛 266000

**摘要:** 目的 探讨安罗替尼联合TP方案治疗老年非小细胞肺癌患者的效果及其对CA125、MALAT1水平的影响。方法 选取2019年5月—2019年12月青岛市妇女儿童医院和青岛市市立医院治疗的非小细胞肺癌患者98例作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 每组各49例。对照组患者治疗第1天将紫杉醇注射液135 mg/m<sup>2</sup>溶于生理盐水500 mL静脉滴注, 3 h内完成。在治疗1~3 d后将顺铂注射液溶于生理盐水250 mL中静脉滴注, 1 h完成。治疗21 d作为1个周期, 治疗3个周期。观察组患者在对照组的基础上服用盐酸安罗替尼胶囊, 12 mg/次, 1次/d, 服用2周后休息1周, 治疗共计3个周期。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的CA125、MALAT1水平及免疫功能指标。**结果** 治疗后, 观察组患者的肿瘤控制率为46.94%, 显著高于对照组的26.53% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组CA125水平显著降低, MALAT1水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 且观察组患者的CA125显著低于对照组, MALAT1显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值及NK细胞均显著下降 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值及NK细胞显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 安罗替尼联合TP方案化疗治疗非小细胞肺癌效果显著, 可显著改善患者CA125水平及MALAT1的表达, 安全性较好。

**关键词:** 安罗替尼; 紫杉醇注射液; 顺铂注射液; 非小细胞肺癌; 免疫功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 03-0582-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.020

## Efficacy of anlotinib combined with TP chemotherapy in treatment of elderly non-small cell lung cancer and its effect on CA125 and MALAT1 levels

WANG Lu<sup>1</sup>, YANG Yue<sup>1</sup>, YU Xiaoli<sup>2</sup>, LIU Chao<sup>3</sup>, MI Shuntang<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Qingdao Women's and Children's Hospital, Qingdao 266000, China

2. Department of Oncology, Qingdao Women's and Children's Hospital, Qingdao 266000, China

3. Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

4. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of anlotinib combined with TP chemotherapy in treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer and the influence on the levels of CA125 and MALAT1. **Methods** A total of 98 patients with NSCLC who were treated in Qingdao Women's and Children's Hospital and Qingdao Municipal Hospital from May 2019 to December 2019 were selected as the research subjects, and the patients were randomly divided into control group and observation group, with 49 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Injection, 135 mg/m<sup>2</sup> dissolved in 500 mL normal saline intravenously on the first day of treatment, which was completed within 3 h. After 1 to 3 days of treatment, Cisplatin Injection was dissolved in 250 mL of normal saline and intravenously dripping, which was completed in 1 h. The treatment lasted for 21 d as one cycle, and the treatment lasted for 3 cycles. Patients in the observation group were *po* administered with Anlotinib Hydrochloride Capsules on the basis of control group, 12 mg/time, once daily. The treatment lasted for 3 months after 2 weeks of

收稿日期: 2020-09-03

第一作者: 王璐(1985—),女,本科,主管药师,研究方向为西药学。

\*通信作者: 密顺塘(1977—),男,本科,药学部,主管药师,研究方向为西药学。

treatment with 1 week rest. The clinical efficacy of two groups was observed, and the levels of CA125, MALAT1 and immune function were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the tumor control rate of observation group was 46.94%, significantly higher than 26.53% of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of CA125 in two groups was significantly decreased, but MALAT1 level was significantly increased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of CA125 in observation group was significantly lower than control group, but MALAT1 was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the ratio of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and the percentage of NK cells in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The ratio of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and NK cell percentage in observation group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Amlotinib combined with TP chemotherapy has a significant effect in treatment of NSCLC, which can significantly improve the level of CA125 and the expression of MALAT1 in patients with good safety.

**Key words:** anlotinib; Paclitaxel Injection; Cisplatin Injection; non-small cell lung cancer; immune function

流行病学调查显示,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在国内恶性肿瘤的顺位已经达到第1位。由于NSCLC临床症状不典型,在对患者确诊后,多数患者已丧失手术机会<sup>[1-2]</sup>。所以在NSCLC患者的治疗中,采用化学疗法对于提升患者的生存期具有积极的作用。TP治疗方案通过对患者采用紫杉醇及顺铂的治疗,使患者的癌细胞增殖显著抑制<sup>[3]</sup>。安罗替尼属于新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用<sup>[4]</sup>。本研究主要对TP方案化疗联合安罗替尼治疗非小细胞肺癌患者的治疗效果进行评价,为临床治疗提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究采用2019年5月—2019年12月青岛市妇女儿童医院和青岛市市立医院治疗的非小细胞肺癌患者98例作为研究对象,其中男性45例,女性53例;年龄61~72岁,平均年龄(66.36±2.69)岁;体质指数22.10~26.92 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.59±2.39)kg/m<sup>2</sup>;肿瘤患者体力状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)0~1分56例,2~3分42例;病理分期:III期43例,IV期55例;腺癌86例,鳞腺癌12例。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)所有患者均符合NSCLC诊断标准<sup>[5]</sup>及TNM分期;(2)所有患者的预计生存时间大于6个月;(3)心电图无异常;(4)肿瘤大小均可经CT进行测量;(5)患者卡氏评分不低于70分,均符合TP方案的治疗标准,身体机能可耐受化疗。

排除标准:(1)诊断或合并有小细胞肺癌者;(2)治疗过程中出现中性粒细胞降低、神经毒性以及外周神经炎患者;(3)有严重精神障碍无法配合者;(4)有严重心脏、肝、肾功能障碍的

患者;(5)对本研究药物过敏或者不耐受患者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者均采取TP方案化疗,在治疗第1天将紫杉醇注射液(海南海药股份有限公司海口市制药厂,规格:5 mL:30 mg,国药准字H20043122,生产批号:20180522),135 mg/m<sup>2</sup>溶于生理盐水500 mL静脉滴注,3 h内完成。在治疗1~3 d后将顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040813,规格:6 mL:30 mg,生产批号:20180926)溶于生理盐水250 mL中静脉滴注,1 h完成。治疗21 d作为1个周期,治疗3个周期。

观察组患者在对照组的基础上服用盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H20180002,规格:8 mg/粒,生产批号:20190126),12 mg/次,1次/d,服用2周后休息1周,治疗共计3个周期,当患者出现3级及以上不良反应时,安罗替尼治疗采取剂量调整为10 mg,若仍然机体耐受能力较差,则调整为8 mg,再次出现不良反应,则停止用药。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>** 完全缓解(CR):所有患者靶病灶完全消失;部分缓解(PR):相比刚入组时,患者靶病灶最长直径减少20%~30%;疾病进展(PD):相比刚入组时,患者靶病灶最长直径增加20%~30%;疾病稳定(SD):患者情况在PR和PD之间。

肿瘤控制率=(CR+PR)/总例数

**1.4.2 CA125、MALAT1水平** 分别于治疗前后采集血液4 mL,3 500 r/min离心15 min,离心半径为25 cm,取上清液,采用酶联免疫法对患者的CA125水平进行比较。MALAT1水平检测采用PCR方法进行,分别对两组患者治疗前后采取静脉采血4 mL,以Trizol进行总RNA提取,以PCR方法进行

扩增,上游引物设定为5'-TACATCTGGCTACTGGGTGTCGTATC-3',下游引物设定为:5'-TCGCAGGGTCCGAGGTATTC-3',以U6作为内参基因,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算MALAT1水平的相对表达量。检测试剂由上海吉马制药技术有限公司提供,操作流程严格按照试验流程进行。

**1.4.3 免疫水平比较** 分别于治疗前后采集两组患者外周静脉血4 mL,通过流式细胞仪(贝克曼CytoFLEX,中国)对血液中T淋巴细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的水平进行分析。

**1.4.4 不良反应** 分别对两组的消化道症状、骨髓抑制、肝肾功能异常情况之间的差异进行比较。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

按照随机分组原则将患者随机分为对照组和

观察组,每组各49例。两组患者的性别、年龄、体质指数、ECOG评分、病理分期以及病理分型之间的差异不存在统计学意义,具有可比性,见表1。

### 2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者的肿瘤控制率为46.94%,显著高于对照组的26.53%( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组CA125、MALAT1水平比较

治疗后,两组CA125水平显著降低, MALAT1水平显著升高( $P < 0.05$ );且观察组患者的CA125显著低于对照组, MALAT1显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组免疫功能比较

治疗后,两组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 值及NK细胞水平均显著下降( $P < 0.05$ );观察组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 值及NK细胞显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组患者不良反应发生率之间的差异无统计学意义,见表5。

表1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	体质指数/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	ECOG评分		病理分期/例		病理分型/例	
		男	女			0~1分	2~3分	III	IV	腺癌	鳞癌
对照	49	22	27	66.30±2.11	24.54±2.63	25	24	21	28	45	4
观察	49	23	26	66.42±2.61	24.64±2.11	31	18	22	27	41	8

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	肿瘤控制率/%
对照	49	3	10	20	16	26.53
观察	49	10	13	15	11	46.94*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组患者的CA125、MALAT1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on CA125 and MALAT1 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CA125/( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		MALAT1/相对表达量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	269.10±22.37	142.26±22.33*	0.51±0.09	0.86±0.11*
观察	49	270.34±21.47	71.52±21.10**	0.52±0.06	0.99±0.13**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 3 讨论

非小细胞肺癌是临床较为常见的恶性肿瘤之

一,但是由于目前的诊断能力有限以及非小细胞肺癌患者的临床症状不明显,多数患者在确诊后多已

表4 两组患者的免疫功能比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 4 Comparison of immune function between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	治疗时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK/%
对照	49	治疗前	53.79±4.62	30.31±3.62	33.12±3.43	0.90±0.18	7.63±4.39
		治疗后	48.14±4.22*	24.39±4.51*	28.26±2.45*	0.75±0.13*	5.52±1.21*
观察	49	治疗前	54.43±4.34	30.18±3.44	32.83±5.21	0.92±0.15	7.77±4.13
		治疗后	50.23±4.25**	28.36±4.32**	30.47±4.25**	0.88±0.23**	6.49±1.78**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组患者的不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐		下肢麻木		头晕乏力	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	49	2	4.08	3	6.12	2	4.08
观察	49	3	6.12	5	10.20	6	12.24

发展为恶性,手术机会丧失,化疗成为治疗非小细胞肺癌的主要手段之一<sup>[7]</sup>。在对非小细胞肺癌患者的治疗中,TP方案是临床治疗的一线药物,有报道指出,紫杉醇联合顺铂治疗,对于非小细胞肺癌患者的效果改善具有积极的意义<sup>[3]</sup>。但是在对患者的治疗中,随着疾病的进展以及药物使用,患者的耐药情况显著,对于患者的临床效果具有消极的作用。安罗替尼是我国自主研发的小分子靶向治疗肺癌的药物,有报道显示,通过对非小细胞肺癌患者的治疗中,加入安罗替尼的治疗,可使患者的治疗效果显著提升10%,对于患者的生命质量的提升具有重要作用<sup>[8-9]</sup>。本研究中,观察组患者治疗后的临床效果显著高于对照组,分析认为,安罗替尼属于多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,通过对患者的肿瘤部位的微小血管的显著性抑制作用,进一步阻断局部肿瘤细胞的进展,对于患者的预后具有重要的意义。斯晓燕等<sup>[10]</sup>通过对非小细胞肺癌患者采取安罗替尼进行治疗,患者的治疗效果显著,通过对患的生存期分析,患者的生存期显著延长,与本研究相互印证。

肿瘤标记物CA125对于肿瘤的进展具有一定的意义<sup>[11]</sup>,人肺腺癌转移相关转录本1基因(metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1, MALAT1基因)主要位于人类11q13染色体上,对于肿瘤细胞的发生发展以及转移发挥重要作用<sup>[12]</sup>。但是临床对于MALAT1的检测主要通过检测肺癌组织的检测,该种检测手段在取材上存在一定的难度,同时患者的痛苦程度较大,对于临床

的广泛开展具有一定的局限性<sup>[13]</sup>。本研究中,观察组患者治疗后的CA125水平显著低于对照组, MALAT1水平显著高于对照组。在本研究中,通过对患者的免疫水平的分析中指出,观察组患者治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值以及NK细胞率显著高于对照组,也在一定程度上提示,通过对患者的安罗替尼治疗,可显著改善患者的免疫水平。另外,通过对两组患者的不良反应进行分析,两组患者的不良反应之间的差异不存在统计学意义,提示TP化疗联合安罗替尼的治疗安全性较好。

综上所述,TP方案化疗联合安罗替尼治疗非小细胞肺癌效果显著,可显著改善患者CA125水平及MALAT1的表达,安全性较好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 林艳苹, 张强, 陆彦霓, 等. 云南省肿瘤医院2005年-2014年肺癌流行病学特征变化趋势分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 142-149.  
Lin Y P, Zhang Q, Lu Y N, et al. Analysis on the epidemiological characteristics of lung cancer in Yunnan Cancer Hospital from 2005 to 2014 [J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(3): 142-149.
- [2] 董雯婷, 陈娴, 范艳妮, 等. 2005年-2015年非小细胞肺癌住院病例特征分析及趋势预测[J]. 中国病案, 2018, 19(5): 44-47.  
Dong W T, Chen X, Fan Y N, et al. Analysis on cases characteristics of non-small cell lung cancer from 2005 to 2015 and prediction of the trend [J]. Chin Med Rec, 2018, 19(5): 44-47.

- [3] 朱辉, 马智勇, 王居峰. TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(4): 444-445.  
Zhu H, Ma Z Y, Wang J F. Clinical observation of TP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2004, 9(4): 444-445.
- [4] 曹恒, 宋学坤, 洪永贵. 安罗替尼联合替吉奥治疗三线及以上晚期非小细胞肺癌的安全性和有效性 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(16): 2791-2795.  
Cao H, Song X K, Hong Y G. Safety and efficacy of combination therapy with anlotinib and S-1 in thirdly-line or lat-er-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. J Mod Oncol, 2020, 28(16): 2791-2795.
- [5] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.  
Shi Y K, Sun Y, Yu J M, et al. China Experts Consensus on the Diagnosis and Treatment of Advanced Stage Primary Lung Cancer (2016 Version) [J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(1): 1-15.
- [6] 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152.  
Ding J, Dai X, Meng X Y, et al. Research progress of efficacy evaluation criteria for solid tumors [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2015, 22(9): 1150-1152.
- [7] 施甜甜, 王玉栋. 小细胞肺癌潜在治疗靶点研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(4): 382-386.  
Shi T T, Wang Y D. Research progress on potential therapeutic targets of small cell lung cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2019, 46(4): 382-386.
- [8] 王俊, 冉凤鸣, 金兵. 安罗替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 359-366.  
Wang J, Ran F M, Jin M. Progress on clinical research of anlotinib in cancer treatment [J]. Bull Chin Cancer, 2019, 28(5): 359-366.
- [9] Santos E S. Treatment options after first-line immunotherapy in metastatic NSCLC [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(3): 221-228.
- [10] 斯晓燕, 王汉萍, 张晓彤, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌16例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 830-834.  
Si X Y, Wang H P, Zhang X T, et al. Efficacy and safety of anlotinib in 16 patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(11): 830-834.
- [11] 李馨, 王小芳, 陈海彬. 联合检测CEA和CA125在肺癌诊断中的价值 [J]. 医学检验与临床, 2010, 21(1): 7-8.  
Li X, Wang X F, Chen H B. The value of combined detection of CEA and CA125 in the diagnosis of lung cancer [J]. Med Lab Sci Clin, 2010, 21(1): 7-8.
- [12] 石婷, 高戈, 曹颖丽. 非小细胞肺癌患者血清中MALAT1表达水平及其临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34(2): 114-117.  
Shi T, Gao G, Cao Y L. Expression of MALAT1 in serum of the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance [J]. J Clin Lab Sci, 2016, 34(2): 114-117.
- [13] 金善丰, 廖锦容, 陈增, 等. LncRNA MALAT1在EGFR突变相关肺癌中的表达与临床意义 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 23-27.  
Jin S F, Liao J R, Chen Z, et al. Expression and clinical significance of lncRNA MALAT1 in EGFR mutation-related lung cancer [J]. Int J Pathol Clin Med, 2020, 40(1): 23-27.

[责任编辑 高源]