

中医药联合免疫检测点抑制剂治疗非小细胞肺癌临床进展及展望

郭文韬

上海中医药大学附属龙华医院胸外科, 上海

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

肺癌是所有癌种中发病率及死亡率最高的, 免疫检测点抑制剂作为新起的热门治疗肺癌的手段, 在临床上被应用于中晚期肺癌患者, 但其只能带给部分患者长期获益, 而祖国医学一直在治疗肺癌方面颇有疗效, 尤其是扶正治疗对于免疫有一定的调节作用, 本文从免疫检测点抑制剂治疗、中医药调节免疫作用以及联合治疗方面进行简要概述。

关键词

中医药, 免疫检测点抑制剂, 非小细胞肺癌, 免疫治疗

Clinical Progress and Prospect of Traditional Chinese Medicine Combined with Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Wentao Guo

Department of Thoracic Surgery, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Lung cancer has the highest incidence and mortality among all types of cancer. Immune check-

point inhibitors, as a newly popular means to treat lung cancer, have been clinically applied to patients with middle and advanced lung cancer. However, they can only bring long-term benefits to some patients, and the medicine of the motherland has been quite effective in the treatment of lung cancer, especially the Fuzheng treatment has a certain regulatory effect on immunity. In this paper, the treatment of immune checkpoint inhibitors, the regulation of immune function of traditional Chinese medicine and combined therapy were briefly reviewed.

Keywords

Chinese Medicine, Immune Checkpoint Inhibitors, Non-Small Cell Lung Cancer, Immune Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据最新的癌症统计结果发现,肺癌高居发病率以及死亡率的首位[1],且约85%为非小细胞肺癌[2],临床确诊时多为中晚期,已经失去了传统手术根治治疗的机会。由于传统的治疗手段,例如化学药物治疗,放射治疗等效果不佳,据统计非小细胞肺癌患者的五年总体生存率很低,IB期患者也仅为68%,而IV期患者的生存率小于10% [3]。靶向药物以及免疫药物的出现大大地延长了肺癌患者的生存周期,并且提高了患者的生存质量,尤其是免疫药物的问世,开启了治疗肺癌的新纪元[4]。中医作为祖国传统医学,其治疗肺癌一直秉承着“扶正祛邪”的治癌理念,对治疗肺癌具有一定的临床疗效,尤其是对肿瘤的免疫调节方面颇有建树,故中医药联合ICIs为治疗NSCLC提供了新型的治疗手段,且具备临床获益。

2. 免疫检测点抑制剂治疗 NSCLC

近年来,免疫药物治疗肿瘤在临床获得了相当不错的疗效,其被广大临床医生所关注,相较于传统的化疗,其能提高患者的生存周期[5][6],尤其是PD-1/PD-L1信号通路应用尤为广泛,其抑制剂目前已在多种恶性肿瘤中应用[7],例如肺癌,妇科肿瘤,食道癌等。

2.1. ICIs 治疗机制

ICIs是通过调节自身机体免疫功能来起到抗肿瘤的作用,而机体免疫系统通过肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞分化CD8细胞簇来进行肿瘤破坏的,其破坏过程一共有7步[8]。第一步,肿瘤将抗原提呈递交给抗原提呈细胞(Antigen presenting cells, APC),树突状细胞(Dendritic cell, DC)就是APC细胞的代表;第二步,APC细胞继续将肿瘤抗原提呈给淋巴结中的免疫细胞;第三步,肿瘤特异性T细胞通过TCR与MHC的结合,从而识别这些抗原,并且活化肿瘤特异性T细胞,在活化的程中,其功能取决于共刺激与共抑制信号之间的平衡。第四步,活化的肿瘤特异性T细胞随后离开淋巴结中的免疫细胞,并进行外周循环,然后进入肿瘤细胞。第五步,进入肿瘤细胞的特异性T细胞需要战胜许多免疫抑制机制的攻击,最终存活下来。第六步,APC进一步刺激特异性T细胞。第七步,存活下来的这些活化的T细胞就可以攻击肿瘤细胞了,通过释放有效分子,例如颗粒酶,从而杀死肿瘤细胞。

2.2. ICIs 在治疗 NSCLC 中的临床应用

免疫检测点抑制剂主要包括CTLA-4抑制剂、PD-1/PD-L1抑制剂等,其代表为伊匹木单抗、帕博利

珠单抗、阿特利珠单抗。临床多以联合免疫治疗方案来治疗 NSCLC。KEYNOTE-021G 研究[9]是 II 期临床试验,其研究对比了帕博利珠单抗联合培美曲塞 + 卡波与单纯两种化疗药物治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的治疗效果以及安全性,该研究选择了客观缓解率作为研究终点,根据最终研究结果显示三药联合使用治疗比单纯化疗患者的客观缓解率差不多提高了一倍左右(55% vs 29%, $P = 0.0016$),而次要终点无进展生存期(progression-free survival, PFS)也有所延长(13.0 个月 vs 8.9 个月)。安全性上来说,三药联合治疗组出现的 3 级及以上的毒副反应的概率为 39%。CheckMate-227 [10]研究包含了基因突变的阳性患者,结果显示纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在高肿瘤突变负荷患者中疗效优于化疗方案,双免疫治疗组无进展生存期比化疗组提高 1.7 个月(7.2 个月 vs 5.5 个月),并且降低了 42%进展风险($P < 0.001$),两组客观缓解率分别为 45.3%和 26.9%。Impower-150 III 期临床试验[11]是研究驱动基因突变的非鳞状非小细胞肺癌患者,对比阿特利珠单抗联合含铂双药以及抗血管生成单抗四药联合与含铂双药联合抗血管生成单抗三药联合之间的疗效及其安全性,结果显示四药联合组 PFS 延长了 1.7 个月,中位 OS 延长了 5 个月,且安全性与三药联合组相当。PA-CIFIC 研究[12]纳入了 709 例 III 期局部晚期肺癌患者,对比研究使用 Durvalumab 与使用安慰剂的 NSCLC 患者,最终结果显示,免疫组的 PFS 提高了(16.8 个月 vs 5.6 个月, $P < 0.001$)。

2.3. ICIs 不良反应

ICIs 的不良反应主要包括心肌炎,肺炎,肝炎等,其中心肌炎发生率很低,只有 0.27%,Frigeri 等[13]报道了一例纳武利尤单抗治疗晚期肺腺癌,临床上完全缓解,但出现了爆发性心肌炎,并导致了心力衰竭。KEYNOTE-010 研究[14]中报告了应用免疫药物致使患者出现致死性免疫相关性肺炎。据报道[15]免疫相关性肝炎主要引起 ALT 以及 AST 的升高。

综上所述,免疫检测点抑制剂对比传统的化疗,明显的提高了肿瘤患者的生存周期以及改善了生活质量,但是其不良反应相对发生概率较高,耐药机制也尚不清楚,所以免疫治疗更适合联合其他方式来治疗肺癌。

3. 中医药联合 ICIs 治疗 NSCLC

联合治疗肺癌是目前临床治疗常见手段,免疫联合化疗,免疫联合放疗,免疫联合靶向等在临床上已经取得相当不错的治疗效果,而中医药联合免疫成为新的探索方向,且临床上也取得了一定的收益。

3.1. 中医对肺癌认识

古代医学中对于肺癌没有明确的疾病病名记载,但根据其咳嗽、胸痛、咳血等临床症状,其与古籍中记载的“肺积”“咳嗽”“息贲”“积聚”“癥瘕”等非常相似。如《素问·玉机真藏论篇》[16]中描述的“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,内痛引肩项,身热脱形破?”以及《重订严氏济生方·癥瘕积聚门》[17]曰“息贲之状,在右肋下,大如覆杯,喘息奔溢,是为肺积”。

肺癌[18]是因正气衰弱,气血失调,致使邪毒内侵,气滞血瘀,痰湿毒聚所致。国医大师刘嘉湘[19]将肺癌分为:脾虚痰湿证、阴虚内热证、气阴两虚证、阴阳两虚证、气滞血瘀证。

3.2. 中医药对肺癌的调节免疫作用

《内经》云:“邪之所凑,其气必虚”,中医认为正气不足是疾病发生发展的关键,而免疫治疗也是通过调节自身的免疫功能来抗击肿瘤,俗称“抵抗力”,而现代医学研究表明无论是单味中药,还是中药复方在动物实验中都证明了中药对免疫系统具有调节作用,而且在一些临床研究中也证实中医药具备促进患者免疫功能的作用。

在治疗 C57BL/6 小鼠皮下瘤实验中, 中药单体白花蛇舌草[20], 可以提高 NK 细胞活力和 T 细胞浸润。养阴扶正汤[21]可增加肿瘤组织坏死面积, 增强炎性细胞向肿瘤内的招募, 从而增强免疫反应。吴继等[22]研究了中药联合 NP 方案化疗治疗 64 例非小细胞肺癌患者, 结果显示 NK 细胞、CD3、CD4/CD8 等均有明显提高($P < 0.05$)。

3.3. 中医药联合 ICI 治疗 NSCLC

联合多种治疗方案的治疗手段, 已经成为临床常用方案, 而中医药联合免疫检测点抑制剂治疗非小细胞肺癌引起取得相当的临床获益而越来越被广大医生所采纳。

李明花[23]等将 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肺癌辨证分型, 并用中西医结合手段治疗了晚期肺癌患者。梁任隆等[24]对中医药调控肺癌肿瘤微环境做了论述, 为联合免疫治疗提供了理论基础。谭炜焜等[25]对 PD-1/PD-L1 抑制剂进行了中药药性探讨, 并且提出应当辨证论治, 以提高临床疗效。

综上所述, 中医药联合免疫治疗 NSCLC 具备一定研究前景, 且在临床实战中得到了验证, 但其联合作用机制尚不明确, 需要进一步的研究。

4. 总结及展望

免疫治疗作为治疗肺癌的强有力手段, 已经取得相当可观的疗效收益, 但是其价格偏高、长期获益缺乏研究、耐药机制尚不明确等原因需要进一步研究与解决, 单药免疫药物治疗已经不能满足晚期肺癌的治疗需求, 临床上拟行的联合化疗, 联合放疗, 联合靶向治疗, 双药联合, 三药联合, 甚至四药联合已经取得临床获益, 中医药作为祖国的瑰宝, 在治疗肺癌方面的研究也取得巨大的成就, 尤其是扶正理念在免疫调节方面。两者的有机结合势必对肺癌的治疗起到良好的治疗效果, 但其抗癌协同机制尚不明确, 需要我们进一步地进行基础研究, 我相信在未来的治疗肺癌手段中中医药将成为不可或缺的一环, 为广大晚期肺癌患者提高生存周期以及改善生活质量。

参考文献

- [1] Bray, F., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424.
- [2] Wei, M.M. and Zhou, G.B. (2016) Long Non-Coding RNAs and Their Roles in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Genomics Proteomics & Bioinformatics*, **14**, 280-288. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.007>
- [3] Nicholson, A.G., Chansky, K., Crowley, J., *et al.* (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 300-311.
- [4] 尚聪聪, 张力. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(4): 205-208.
- [5] Hazemi, A., *et al.* (2018) Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer: A Journal of the American Cancer Society*, **124**, 248-261.
- [6] Morgensztern, D. and Herbst, R. (2016) Nivolumab and Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **22**, 3713-3717. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2998>
- [7] Allison, J.P. and Allison, J.P. (2015) Breakthrough of the Year 2013. Cancer Immunotherapy.
- [8] Steven, A., Fisher, S.A. and Robinson, B.W. (2016) Immunotherapy for Lung Cancer. *Respirology*, **21**, 821-833. <https://doi.org/10.1111/resp.12789>
- [9] Langer, C.J., *et al.* (2016) Carboplatin and Pemetrexed with or without Pembrolizumab for Advanced, Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomised, Phase 2 Cohort of the Open-Label KEYNOTE-021 Study. *The Lancet Oncology*, **17**, 1497-1508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
- [10] Kandalaf, L.E., Motz, G.T., Busch, J., *et al.* (2011) Angiogenesis and the Tumor Vasculature as Antitumor Immune Modulators: The Role of Vascular Endothelial Growth Factor and Endothelin. *Current Topics in Microbiology and*

- Immunology*, **344**, 129-148. https://doi.org/10.1007/82_2010_95
- [11] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Federico, C., *et al.* (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Non-squamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
- [12] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., *et al.* (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1919-1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
- [13] Tarrío, M.L., Grabie, N., Bu, D.X., *et al.* (2012) PD-1 Protects against Inflammation and Myocyte Damage in T Cell-Mediated Myocarditis. *Journal of Immunology*, **188**, 4876-4884. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200389>
- [14] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., *et al.* (2015) Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **387**, 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [15] Postow, M.A. (2015) Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, 76-83. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.76
- [16] 黄帝内经素问[M]. 周鸿飞, 范涛, 点校. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 34, 164.
- [17] 严用和. 重订严氏济生方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 58.
- [18] 朱克春, 肖桦, 马萍, 等. 中医药对肺癌患者免疫功能影响的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(20): 141.
- [19] 刘嘉湘. 金复康口服液治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 727-729, 708.
- [20] Su, X., *et al.* (2019) Systems Pharmacology Uncover the Mechanism of Anti-Non-Small Cell Lung Cancer for *Hedyotis diffusa* Willd. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 969-984. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.162>
- [21] Wei, D.M., *et al.* (2018) Yangyin Fuzheng Decoction Enhances Anti-Tumor Efficacy of Cisplatin on Lung Cancer. *Journal of Cancer*, **9**, 1568-1574. <https://doi.org/10.7150/jca.24525>
- [22] 吴继, 徐振晔, 王中奇, 等. 抗癌增效方治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 137-140.
- [23] 李明花, 柴水珍, 董志毅, 等. 中医药辅助 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的临床辨析[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 28-30, 33.
- [24] 梁任隆, 赖宇, 余倩如, 等. 中医药调控肺癌肿瘤微环境研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(2): 207-210.
- [25] 谭炜焱, 金钊, 王倩, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂的中药性能探讨[J]. 新中医, 2020, 52(12): 206-208.