

替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的Meta分析^Δ

王燕雪^{1*}, 练晓彤¹, 梁梓樱¹, 郭心怡¹, 袁秋怡¹, 王金妮¹, 秦逸轩¹, 丁小莲¹, 梁 钢^{1,2,3#} (1. 广西医科大学药学院, 南宁 530021; 2. 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 南宁 530021; 3. 广西生物靶向诊治研究重点实验室, 南宁 530021)

中图分类号 R969.3; R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)19-2454-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.17



摘要 **目的** 系统评价替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方等中英文数据库,收集关于替雷利珠单抗治疗晚期NSCLC的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库起至2024年12月。严格按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并进行质量评价后,采用RevMan 5.3软件和Stata 16.0软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入18项RCT,共计2 337例患者,其中试验组1 283例,对照组1 054例。Meta分析结果显示,试验组患者的客观缓解率[RR=1.61, 95%CI(1.48, 1.75), $P<0.000\ 01$]、疾病控制率[RR=1.21, 95%CI(1.13, 1.29), $P<0.000\ 01$]、无进展生存期[HR=0.55, 95%CI(0.45, 0.66), $P<0.000\ 01$]、总生存期[HR=0.78, 95%CI(0.62, 0.97), $P=0.03$]显著优于对照组。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.00, 95%CI(0.73, 1.37), $P=1.00$];在常见不良反应中,仅肝功能损害发生率在试验组显著高于对照组[RR=1.30, 95%CI(1.10, 1.54), $P<0.01$]。**结论** 替雷利珠单抗联合化疗或靶向药物治疗晚期NSCLC患者的疗效显著,总体上不会增加不良反应发生风险,但用药期间应注意监测肝功能。

关键词 替雷利珠单抗;晚期非小细胞肺癌;化疗;靶向治疗;有效性;安全性

Efficacy and safety of tislelizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis

WANG Yanxue¹, LIAN Xiaotong¹, LIANG Ziying¹, GUO Xinyi¹, YUAN Qiuyi¹, WANG Jinni¹, QIN Yixuan¹, DING Xiaolian¹, LIANG Gang^{1,2,3} (1. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Bioactive Molecules Research and Evaluation, Nanning 530021, China; 3. Guangxi Key Laboratory of Bio-targeting Theranostics, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of tislelizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** Computerized searches were conducted in PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang and other Chinese and English databases to collect randomized controlled trials (RCTs) on tislelizumab for advanced NSCLC. The search period was from the establishment of the databases to December 2024. After strictly screening the literature, extracting data and conducting quality evaluations in accordance with the inclusion and exclusion criteria, a meta-analysis was performed using RevMan 5.3 and Stata 16.0 software. **RESULTS** A total of 18 RCTs involving 2 337 patients were included, with 1 283 in the experimental group and 1 054 in the control group. The meta-analysis results showed that the objective response rate [RR=1.61, 95%CI (1.48, 1.75), $P<0.000\ 01$], disease control rate [RR=1.21, 95%CI (1.13, 1.29), $P<0.000\ 01$], progression free survival [HR=0.55, 95%CI (0.45, 0.66), $P<0.000\ 01$], and overall survival [HR=0.78, 95%CI(0.62, 0.97), $P=0.03$] were significantly better in the experimental group than in the control group. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [RR=1.00, 95%CI (0.73, 1.37), $P=1.00$]; among the common adverse reactions, only the incidence of liver function impairment was significantly higher in the experimental group than

in the control group [RR=1.30, 95%CI (1.10, 1.54), $P<0.01$]. **CONCLUSIONS** Tislelizumab in combination with chemotherapy or targeted drugs significantly improves the efficacy in patients with advanced NSCLC without increasing the risk of adverse reactions overall. However, liver function should be closely monitored during treatment.

KEYWORDS tislelizumab; advanced non-small cell lung cancer; chemotherapy; targeted therapy; efficacy; safety

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82360792, No.81960737); 广西自然科学基金项目(No.2014GXNSFDA118025); 广西防城港市科技计划项目(No.防科AB23006036)

* 第一作者 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 1844902784@qq.com

通信作者 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 天然药物活性成分抗肿瘤药理、药靶分子作用机制和新药分析及筛选、临床药物评价、药物相互作用。E-mail: lianggang22@aliyun.com

2022年全球癌症统计报告显示,肺癌是全球最常见的癌症类型,近250万新发病例,占全球所有癌症的12.4%,男性发病率高于女性^[1],也是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[2]。肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC占80%~85%,包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等亚型^[2]。NSCLC的早期症状隐匿,约75%的患者确诊时已处于中晚期,错失最佳手术治疗时机,5年生存率较低。常见的治疗手段包括手术切除、化疗、放疗、靶向治疗等,尽管有一定疗效,但仍难以改善患者的预后^[3]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)作为晚期NSCLC患者突破性的治疗方法,包括程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)及其配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂。研究表明,ICIs比传统的治疗方法更安全、有效^[4]。2024年4月,替雷利珠单抗作为我国自主研发的人源化免疫球蛋白G4(IgG4)抗PD-1单克隆抗体,获得欧盟委员会批准用于治疗晚期NSCLC,成为唯一海外获批NSCLC适应证的本土原研PD-1抑制剂。

替雷利珠单抗能以高亲和力、特异性与PD-1结合,并且可以减少与巨噬细胞Fc γ 受体的结合,打破癌细胞的防御机制,帮助免疫系统精准识别并及时杀伤肿瘤细胞^[5-6]。近年来,免疫治疗已成为肿瘤治疗领域的研究热点。国内外虽有报道替雷利珠单抗治疗晚期NSCLC疗效的临床研究,但结论不完全一致,临床证据也较为分散。本研究采用Meta分析的方法,系统评价替雷利珠单抗治疗晚期NSCLC的有效性和安全性,以期为该药的临床治疗提供可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1)研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),无论是否采用盲法或分配隐藏。(2)研究对象:患者有明确的诊断,即通过病理组织学确定为晚期NSCLC,年龄、性别、种族、患病时间不限。(3)干预措施:对照组采用除替雷利珠单抗外的其他药物治疗,试验组在对照组的治疗基础上加用替雷利珠单抗治疗。(4)结局指标:采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)评价疗效。本研究的结局指标包括——①客观缓解率(objective response rate, ORR);②疾病控制率(disease control rate, DCR);③无进展生存期(progression free survival, PFS);④总生存期(overall survival, OS);⑤

患者不良反应发生率,不良反应包括胃肠道反应、脱发、肝功能损害、神经毒性、白细胞减少、骨髓抑制、血小板减少、恶心呕吐、甲状腺功能异常等。

1.1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)非中英文文献;(2)数据不全、无法获取全文的文献;(3)重复发表的文献;(4)研究设计不严谨的文献;(5)注册试验尚未报告临床结局的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库,检索时限均从建库起至2024年12月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括“非小细胞肺癌”“肺腺癌”“肺鳞癌”“替雷利珠单抗”“百泽安”“随机对照试验”;英文检索词包括“non-small cell lung cancer”“non-small cell lung carcinoma”“NSCLC”“tislelizumab”“BGB-A317”“randomized controlled trial”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取数据并交叉核对,如果出现分歧,则通过第3名研究人员讨论协商解决。在筛选文献时,首先阅读文题和摘要,排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文以确定是否最终纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究者获取缺乏的数据。资料提取内容主要包括:(1)纳入研究的基本信息,如研究题目、第一作者、发表年份、研究类型等;(2)研究对象的基线特征和干预措施;(3)偏倚风险评价的关键要素;(4)所关注的结局指标和检测结果。

1.4 纳入文献的质量评价

由2名研究者根据Cochrane系统评价手册5.1.0中的RCT偏倚风险评估工具进行质量评价,偏倚风险评估包括:随机序列的产生、分配隐藏、实施偏倚(研究者和受试者施盲)、测量偏倚(研究结局盲法评价)、随访偏倚(结果数据的完整性)、报告偏倚、其他偏倚。偏倚风险评估分为低风险偏倚、高风险偏倚、不清楚。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3和Stata 16.0软件对纳入研究进行统计分析。连续变量以均数差(mean difference, MD)作为效应量,二分类变量以相对危险度(risk ratio, RR)作为效应量,生存分析以风险比(hazard ratio, HR)作为效应量,各效应量均给出95%置信区间(95%CI)。采用 χ^2 检验明确各研究间是否存在异质性,根据 I^2 值进行异质性分析。当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,提示研究间无异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;当 $P\leq 0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$ 时,提示研究间存在异质性,采用随机效应模型进

行Meta分析。研究间存在明显异质性时,可进行敏感性分析或亚组分析,或只行描述性分析。若结局指标纳入文献超过10篇,则采用Egger's检验分析潜在的发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献的基本特征

初筛共获得文献1 613篇,经过逐层筛选,去除重复文献472篇,排除非RCT、综述、系统评价、会议、动物实验、非中英文文献、研究内容不吻合等文献1 050篇后,获得91篇文献,阅读全文后剔除73篇,最终纳入18篇RCT^[7-24],共包括2 337例晚期NSCLC患者。其中试验组1 283例,对照组1 054例,对照组的干预措施包括化疗药物^[8-16,18-20,22-24]或靶向药物^[7,17,21]。纳入研究的基本特征见表1。需要说明的是,文献[18]根据试验组干预措施不同分为2项研究,故后文部分结果是分开展现的。

2.2 纳入文献的质量评价

18项研究均为RCT,1项研究采用抽签法^[12],2项研究采用计算机随机法^[18-19],15项研究采用随机数字表法^[7-11,13-17,20-24]。所有研究均未描述分配隐藏、盲法实施情况,所有研究结局完整,均无选择性报告结果,均不清楚其他偏倚来源。纳入文献的质量评价结果见图1、图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR

18项研究^[7-24]报道了ORR。各研究间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试验组患者的ORR显著高于对照组[RR=1.61,

95%CI(1.48, 1.75), $P<0.000\ 01$],见图3。按用药类型进行亚组分析,结果显示,替雷利珠单抗联合化疗组患者的ORR显著高于化疗组[RR=1.64, 95%CI(1.50, 1.79), $P<0.000\ 01$];替雷利珠单抗联合靶向药物组患者的ORR显著高于靶向药物组[RR=1.40, 95%CI(1.11, 1.75), $P=0.004$]。

2.3.2 DCR

18项研究^[7-24]报道了DCR。各研究间存在异质性($P=0.000\ 1, I^2=63\%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,试验组患者的DCR显著高于对照组[RR=1.21, 95%CI(1.13, 1.29), $P<0.000\ 01$],见图4。按用药类型进行亚组分析,结果显示,替雷利珠单抗联合化疗组患者的DCR显著高于化疗组[RR=1.20, 95%CI(1.13, 1.27), $P<0.000\ 01$];替雷利珠单抗联合靶向药物组患者的DCR与靶向药物组比较,差异无统计学意义[RR=1.30, 95%CI(0.74, 2.29), $P=0.37$]。

2.3.3 PFS

2项研究^[18-19]报道了PFS。各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试验组患者的PFS显著优于对照组[HR=0.55, 95%CI(0.45, 0.66), $P<0.000\ 01$],见图5。

2.3.4 OS

2项研究^[18-19]报道了OS。各研究间无统计学异质性($P=0.57, I^2=0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,试验组患者的OS显著优于对照组[HR=0.78, 95%CI(0.62, 0.97), $P=0.03$],见图6。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	样本量(试验组/对照组)/例	临床分期	年龄[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]/岁		干预措施		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	
顾丽英 2023 ^[7]	54/54	Ⅲb~Ⅳ期	64±9	66±8	替雷利珠单抗+奥希替尼	奥希替尼	①②⑧⑩
桑崇铃 2024 ^[8]	30/30	Ⅲ~Ⅳ期	57.50±6.14	57.52±6.34	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇/紫杉醇+卡铂/顺铂	白蛋白紫杉醇/紫杉醇+卡铂/顺铂	①②⑤⑥⑧⑩
江红 2022 ^[9]	43/43	Ⅲ~Ⅳ期	57.73±6.24	58.29±5.76	替雷利珠单抗+顺铂	顺铂	①②⑥⑧⑨⑩
陈小燕 2024 ^[10]	60/60	Ⅲ~Ⅳ期	60.61±3.25	60.42±3.19	替雷利珠单抗+盐酸吉西他滨+顺铂	盐酸吉西他滨+顺铂	①②⑤⑧⑨⑩
刘爽 2024 ^[11]	36/36	Ⅲb~Ⅳ期	51.46±8.01	54.83±7.64	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂	紫杉醇+卡铂	①②⑧⑩⑫⑬
王帆 2023 ^[12]	30/30	Ⅳ期	60.17±2.14	60.19±2.16	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂	白蛋白紫杉醇+卡铂	①②⑤⑩⑫⑬
王卉卉 2024 ^[13]	58/57	Ⅲb~Ⅳ期	54.73±5.94	54.69±5.18	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂	白蛋白紫杉醇+卡铂	①②
龙腾飞 2024 ^[14]	30/30	Ⅲ~Ⅳ期	61.08±2.53	60.86±2.50	替雷利珠单抗+紫杉醇+顺铂	紫杉醇+顺铂	①②⑥⑦⑧⑩⑫
张敬宝 2022 ^[15]	75/75	Ⅲa~Ⅲc期	—	—	替雷利珠单抗+盐酸吉西他滨+顺铂	盐酸吉西他滨+顺铂	①②⑤
赵华 2024 ^[16]	160/160	Ⅲ~Ⅳ期	63.46±9.14	63.38±8.92	替雷利珠单抗+(顺铂+培美曲塞/顺铂+吉西他滨/顺铂+长春瑞滨/顺铂+紫杉醇)	顺铂+培美曲塞/顺铂+吉西他滨/顺铂+长春瑞滨/顺铂+紫杉醇	①②
周胜利 2023 ^[17]	38/38	Ⅳ期	54.05±8.31	53.48±8.17	替雷利珠单抗+安罗替尼	安罗替尼	①②⑤⑦
Wang 2024 ^[18]	120(119)/121	Ⅲb/Ⅳ期	—	—	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂,或替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂	紫杉醇+卡铂	①②③④⑦⑧⑩⑫⑬
Lu 2024 ^[19]	223/111	Ⅲb/Ⅳ期	60(27,75)	61(25,74)	替雷利珠单抗+培美曲塞+卡铂	培美曲塞+卡铂	①②③④⑧⑩⑫⑬
黄荣智 2024 ^[20]	43/43	Ⅲa~Ⅳ期	68.75±4.54	69.46±5.63	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂	紫杉醇+卡铂	①②⑤⑥⑧⑩⑫
马闻 2022 ^[21]	40/40	Ⅲb~Ⅳ期	67.83±11.84	67.47±8.49	替雷利珠单抗+安罗替尼	安罗替尼	①②
向俊攀 2024 ^[22]	40/40	Ⅲb~Ⅳ期	—	—	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇/奈达铂	白蛋白紫杉醇/奈达铂	①②⑦⑩⑫⑬
汪斐 2024 ^[23]	46/48	Ⅲb~Ⅳ期	—	—	替雷利珠单抗+培美曲塞+卡铂	培美曲塞+卡铂	①②⑧⑩⑫⑬⑭
杜淑兰 2023 ^[24]	38/38	Ⅲ~Ⅳ期	51.8±12.9	51.2±13.4	替雷利珠单抗+紫杉醇+顺铂	紫杉醇+顺铂	①②⑥⑧⑨⑫

a: 119例试验组患者使用了白蛋白紫杉醇,故单独列出;①:ORR;②:DCR;③:PFS;④:OS;⑤:不良反应发生率;⑥:胃肠道反应发生率;⑦:脱发发生率;⑧:肝功能损害发生率;⑨:神经毒性发生率;⑩:白细胞减少发生率;⑪:骨髓抑制发生率;⑫:血小板减少发生率;⑬:恶心呕吐发生率;⑭:甲状腺功能异常发生率。

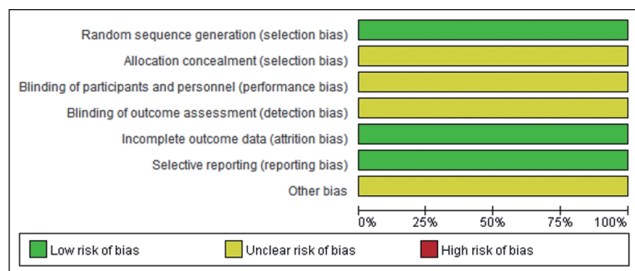


图1 偏倚风险条形图

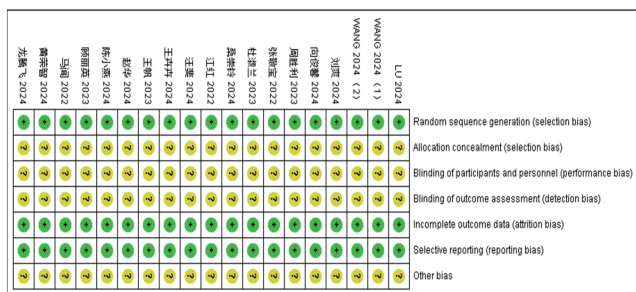


图2 偏倚风险评价总图

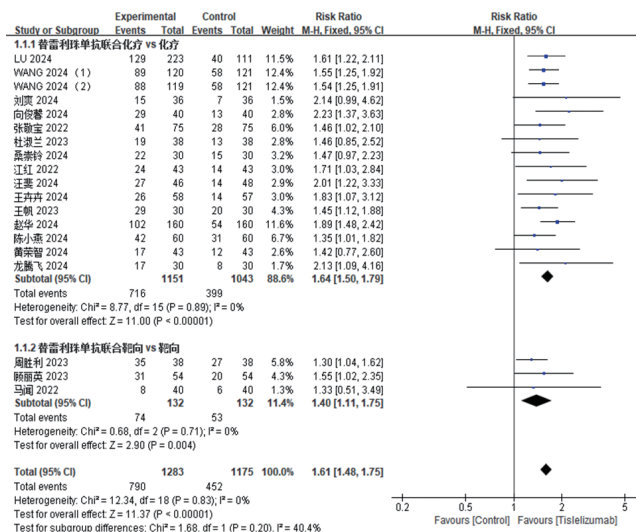


图3 ORR的Meta分析森林图

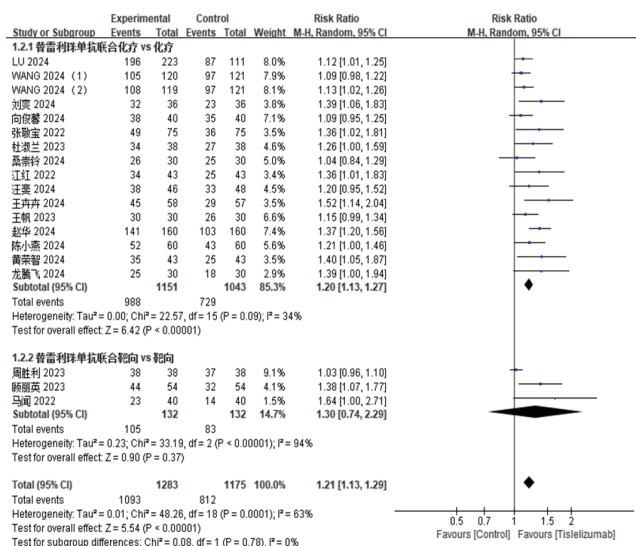


图4 DCR的Meta分析森林图

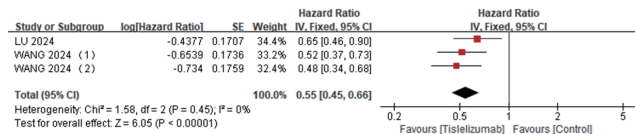


图5 PFS的Meta分析森林图

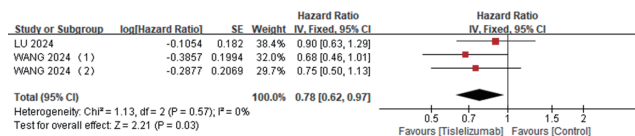


图6 OS的Meta分析森林图

2.3.5 不良反应发生率

6项研究^[8,10,12,15,17,20]报道了不良反应发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=34\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,两组间的不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.00, 95%CI(0.73, 1.37), $P=1.00$],见图7。按用药类型进行亚组分析,结果显示,替雷利珠单抗联合化疗组对比化疗组[RR=1.04, 95%CI(0.73, 1.48), $P=0.82$]和替雷利珠单抗联合靶向药物组对比靶向药物组[RR=0.85, 95%CI(0.44, 1.65), $P=0.62$]的不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

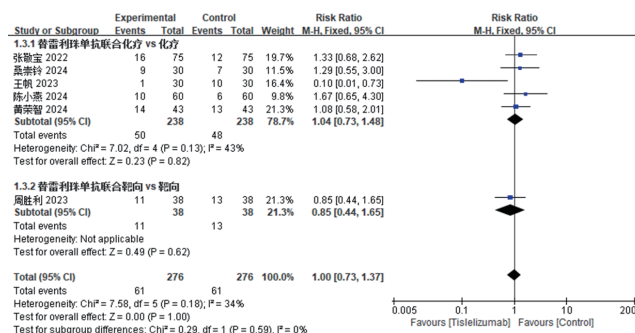


图7 不良反应发生率的Meta分析森林图

对常见不良反应进行Meta分析,结果显示,与对照组相比,试验组患者胃肠道反应[RR=0.96,95%CI(0.72, 1.28), $P=0.78$]、脱发[RR=1.10,95%CI(0.96,1.26), $P=0.18$]、神经毒性[RR=1.00,95%CI(0.57,1.74), $P=1.00$]、白细胞减少[RR=1.09,95%CI(0.98,1.22), $P=0.12$]、骨髓抑制[RR=1.14,95%CI(0.83,1.56), $P=0.42$]、血小板减少[RR=1.13,95%CI(0.97,1.31), $P=0.11$]、恶心呕吐[RR=1.21,95%CI(0.97,1.52), $P=0.09$]、甲状腺功能异常[RR=1.47,95%CI(0.68,3.19), $P=0.33$]发生率比较,差异均无统计学意义;而试验组肝功能损害发生率显著高于对照组[RR=1.30,95%CI(1.10,1.54), $P<0.01$],详见表2。

2.4 发表偏倚分析

Egger's 检验结果显示, ORR($P=0.134$)、肝功能损害发生率($P=0.586$)的 P 值均大于0.05, 提示无显著发

表2 常见不良反应发生率的Meta分析结果

不良反应	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I ² /%		RR(95%CI)	P
胃肠道反应	5 ^[8-9,14,20,24]	0.95	0	固定	0.96(0.72,1.28)	0.78
脱发	4 ^[14,17-18,22]	0.96	0	固定	1.10(0.96,1.26)	0.18
肝功能损害	11 ^[7-11,14,18-20,23-24]	0.75	0	固定	1.30(1.10,1.54)	<0.01
神经毒性	3 ^[9-10,24]	0.42	0	固定	1.00(0.57,1.74)	1.00
白细胞减少	8 ^[7,11-12,18-20,22-23]	0.98	0	固定	1.09(0.98,1.22)	0.12
骨髓抑制	7 ^[8-11,14,20,24]	0.96	0	固定	1.14(0.83,1.56)	0.42
血小板减少	7 ^[9,11-12,18-19,22-23]	0.71	0	固定	1.13(0.97,1.31)	0.11
恶心呕吐	7 ^[10-12,18-19,22-23]	0.65	0	固定	1.21(0.97,1.52)	0.09
甲状腺功能异常	2 ^[14,23]	0.48	0	固定	1.47(0.68,3.19)	0.33

表偏倚,表明结果稳健;DCR($P=0.000\ 1$)采用剪补法后的合并效应量变化不明显,表明结果稳健。

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,研究结果未发生显著变化,说明各项结局指标的Meta分析结果稳健。以ORR为例的敏感性分析结果见图8。

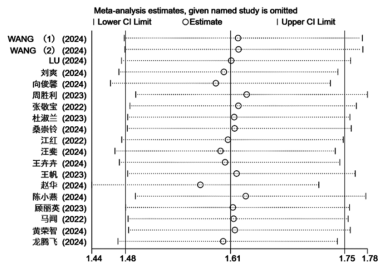


图8 ORR的敏感性分析结果

3 讨论

近年来,晚期NSCLC的治疗已进入新阶段,ICIs的广泛应用为患者带来了新的治疗选择。替雷利珠单抗作为我国自主研发的新型PD-1抑制剂,多项临床试验表明其在晚期NSCLC治疗中具有显著疗效和较好的安全性。

本研究纳入涉及多地区、多中心的2 337例患者,在有效性方面,结局指标涵盖了近期疗效和远期疗效,结果显示,加用替雷利珠单抗治疗晚期NSCLC患者的ORR、DCR、PFS及OS均显著优于对照组。ORR是衡量肿瘤治疗有效性的重要指标,本研究中替雷利珠单抗联合化疗或者联合靶向药物治疗晚期NSCLC均能提高ORR,对肿瘤有抑制效果。OS是评估肿瘤治疗效果最直接且关键的指标之一,本研究中OS合并效应量HR为0.78,证实替雷利珠单抗可降低死亡风险。与放、化疗或靶向治疗不同,替雷利珠单抗通过特异性结合T细胞表面的PD-1,竞争性阻断PD-1与PD-L1的结合,解除肿瘤微环境中的免疫抑制信号^[25]。替雷利珠单抗属于一种新型PD-1单克隆抗体,其抗肿瘤活性比传统PD-1单克隆抗体强,可改善T淋巴细胞的免疫功能,使患者生存获益^[26]。其他研究发现,无论是单药还是联合化疗作为鳞状和非鳞状NSCLC的一线治疗方案,替雷利珠单抗

均具有较好的临床疗效,且不受种族或PD-L1表达水平的影响。替雷利珠单抗对PD-1的亲合力高于帕博利珠单抗、纳武利尤单抗^[27]。头对头研究显示,替雷利珠单抗联合化疗用于晚期肺鳞癌相较于帕博利珠单抗联合化疗,展现出更高的疾病缓解率;且肝毒性和皮疹等不良反应的发生率更低,但差异无统计学意义^[28]。

尽管替雷利珠单抗联合化疗或靶向药物用于NSCLC疗效显著,但在治疗过程中仍可能伴随不良反应发生。在安全性方面,本研究对常见的胃肠道反应、脱发、肝功能损害、神经毒性、白细胞减少、骨髓抑制、血小板减少、恶心呕吐、甲状腺功能异常的发生率进行数据合并分析,结果显示试验组和对照组以上具体不良反应发生率(肝功能损害发生率除外)比较,差异均无统计学意义,表明替雷利珠单抗治疗晚期NSCLC并未增加不良反应的发生风险,但应注意肝功能异常。替雷利珠单抗在晚期NSCLC治疗中的不良反应与其他PD-1抑制剂相似,但严重不良事件发生率可能更低,这与替雷利珠单抗独特的分子结构和作用机制密切相关——其Fc段经过改造,可降低抗体依赖性细胞吞噬效应,避免T细胞被巨噬细胞清除,从而延长T细胞的存活时间,增强抗肿瘤效果,减少潜在耐药性并提高安全性^[29]。此外,替雷利珠单抗联合化疗比单纯化疗更具成本-效益^[30]。作为国产PD-1抑制剂,替雷利珠单抗价格通常低于进口药物(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗),医保覆盖后患者负担更轻。

本研究的局限性包括:(1)检索限定为中英文,仅检索了已公开发表的研究;(2)各研究样本量存在差异,且未描述PD-L1表达水平,可能存在一定的局限性;(3)所纳入的研究未描述实施的盲法,可能存在实施偏倚;(4)尽管本研究纳入联合化疗或靶向药物治疗从多维度进行分析,但只讨论了头对头比较的临床研究结果,数据支撑略单薄。

综上所述,替雷利珠单抗联合化疗或靶向药物治疗晚期NSCLC患者的疗效显著,总体上不会增加不良反应发生风险,但用药期间应注意监测肝功能。鉴于本研究存在一定的局限性,故未来还需要开展更多高质量、大样本、多中心的研究进一步验证本研究结论。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.

[2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53.

- [3] LAHIRI A, MAJI A, POTDAR P D, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 40.
- [4] TANG S J, QIN C, HU H Y, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: progress, challenges, and prospects[J]. Cells, 2022, 11(3): 320.
- [5] ZHANG T, SONG X M, XU L L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(7): 1079-1090.
- [6] DAHAN R, SEGA E, ENGELHARDT J, et al. FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis[J]. Cancer Cell, 2015, 28(3): 285-295.
- [7] 顾丽英, 赵亮, 温林春. 奥希替尼联合替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌效果及患者生存情况[J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(9): 653-657.
- [8] 桑崇铃, 王建华, 刘铮, 等. 替雷利珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 医药卫生, 2024(4): 58-61.
- [9] 江红, 王号号, 毛红森. 替雷利珠单抗联合顺铂化疗方案对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及预后的影响[J]. 当代医药论丛, 2022, 20(24): 84-88.
- [10] 陈小燕, 洪锦得, 洪利兴, 等. 替雷利珠单抗联合GP化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者 ERCC1、K-ras、PI3K 及 Akt 水平的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(19): 10-13.
- [11] 刘爽, 刘倩, 庞茜茜, 等. 替雷利珠单抗联合化疗治疗Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌的效果[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(3): 112-116.
- [12] 王帆, 邓泽锋, 欧阳长法, 等. 替雷利珠单抗治疗非小细胞肺癌患者的效果及对患者血液学指标的影响[J]. 中国当代医药, 2023, 30(28): 91-94.
- [13] 王卉卉, 刘颖, 李爱英, 等. 替雷利珠单抗注射液联合白蛋白紫杉醇和卡铂对晚期 NSCLC 患者肠道菌群和 SII、PNI 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(2): 338-342.
- [14] 龙腾飞, 方强, 叶炳南. 替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 天津药学, 2024, 36(5): 63-66.
- [15] 张敬宝, 路中, 周晓英. 替雷利珠单抗联合GP化疗方案治疗晚期 NSCLC 的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(3): 252-254.
- [16] 赵华, 郭春辉, 赵胃胃. 替雷利珠单抗联合化疗一线治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 系统医学, 2024, 9(7): 175-178.
- [17] 周胜利. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清肿瘤标志物水平的影响[J]. 当代医药论丛, 2023, 21(19): 111-114.
- [18] WANG J, LU S, YU X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial[J]. ESMO Open, 2024, 9(10): 103727.
- [19] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial)[J]. ESMO Open, 2024, 9(10): 103728.
- [20] 黄荣智, 曾惠雪, 张奕, 等. 替雷利珠单抗联合注射用紫杉醇及卡铂治疗晚期 NSCLC 的临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(4): 53-55, 90.
- [21] 马闻. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌的效果及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(17): 124-127.
- [22] 向俊馨, 李小利, 刘莹, 等. 替雷利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇/奈达铂治疗晚期肺鳞癌病人的近期疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(3): 302-306.
- [23] 汪斐, 刘佩, 蒲嘉泽, 等. 替雷利珠单抗联合含铂双药方案治疗老年晚期肺腺癌的疗效[J]. 中国临床研究, 2024, 37(1): 29-33.
- [24] 杜淑兰, 石平, 张再军. 替雷利珠单抗联合紫杉醇加铂类一线治疗肺鳞癌的效果[J]. 中外医学研究, 2023, 21(24): 15-19.
- [25] 陈方, 梁海, 程刚, 等. 替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(6): 583-587.
- [26] 李小雪, 张毅, 姚舒洋, 等. 替雷利珠单抗联合化疗治疗Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(3): 335-339.
- [27] LIU S Y, WU Y L. Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody for the treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(12): 1355-1364.
- [28] 朱玉斐, 黄智昊, 蔡依辰, 等. 替雷利珠单抗联合化疗对比帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期肺鳞癌患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(7): 1024-1029.
- [29] ZHANG L, GENG Z H, HAO B, et al. Tislelizumab: a modified anti-tumor programmed death receptor 1 antibody[J]. Cancer Control, 2022, 29: 10732748221111296.
- [30] LIANG X Y, CHEN X Y, LI H J, et al. Tislelizumab plus chemotherapy is more cost-effective than chemotherapy alone as first-line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1009920.

(收稿日期: 2025-03-27 修回日期: 2025-08-21)

(编辑: 刘明伟)