

〔文章编号〕 1007-0893(2022)03-0111-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.03.034

培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌的效果

韩月月 李月梅

(解放军联勤保障部队第 988 医院, 河南 开封 475000)

〔摘要〕 **目的:** 分析培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床效果。**方法:** 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月期间解放军联勤保障部队第 988 医院诊治的 76 例 NSCLC 患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 38 例。对照组采用吉西他滨联合顺铂化疗, 观察组采用培美曲塞联合顺铂化疗, 比较两组患者治疗前后的免疫指标、内皮抑素含量、血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤标志物指标 [糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、血清细胞角蛋白 19 (CK-19)] 水平、生活质量、化疗效果、不良反应情况。**结果:** 观察组治疗后免疫指标、内皮抑素含量、生活质量均高于对照组, VEGF 水平、肿瘤标志物水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者化疗效果比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在不良反应发生率方面, 观察组的 15.79% 低于对照组的 39.47%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 对 NSCLC 患者采用培美曲塞联合顺铂化疗, 能促进患者内皮抑素分泌, 降低 VEGF、肿瘤标志物水平。

〔关键词〕 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 顺铂; 吉西他滨

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

肺癌是常见呼吸系统肿瘤, 且以非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 较为多见^[1]。NSCLC 无典型早期症状, 当病情进展至中晚期时表现为呼吸困难、咳嗽、咳血等, 此时已错过手术治疗时机^[2], 需要进行化疗, 避免肿瘤进一步恶化。临床通常采用铂类联合用药治疗 NSCLC 患者, 如联合采用培美曲塞、吉西他滨等^[3], 同时有报道指出^[4], 虽然吉西他滨联合顺铂是治疗此病的标准化方案, 但是副作用多、整体疗效欠佳, 而培美曲塞联合顺铂更有利于增强病情控制效果。基于此, 笔者选取了 76 例 NSCLC 患者开展临床对照研究, 分析培美曲塞联合顺铂治疗的效果, 详情报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月期间于解放军联勤保障部队第 988 医院诊治的 76 例 NSCLC 患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 38 例。对照组, 男 22 例, 女 16 例, 年龄 39~57 岁, 平均年龄 (48.1 ± 6.2) 岁, 鳞癌 15 例、腺鳞癌 3 例、腺癌 20 例。观察组中男 20 例, 女 18 例, 年龄 39~58 岁, 平均年龄 (49.3 ± 6.3) 岁, 鳞癌 13 例、腺鳞癌 4 例、腺癌 21 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 基于《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[5]、临床检查等确诊; (2) 入院前未行放化疗, 且符合化疗指征; (3) 对研究内容知情, 且自愿参与。

1.1.2 排除标准 (1) 造血系统疾病者; (2) 免疫系统疾病者; (3) 严重器官疾病者; (4) 其他恶性肿瘤者; (5) 预计生存期低于 3 个月者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用吉西他滨联合顺铂化疗: 治疗的第 1~3 日每日进行 1 次顺铂 (昆明贵研药业有限公司, 国药准字 H53020409) 静脉滴注治疗, 用量为 30 mg · m⁻², 治疗的第 1 日、第 8 日进行 1 次吉西他滨 (齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20113285) 静脉滴注治疗, 用量为 1.0 g · m⁻²。

1.2.2 观察组 采用培美曲塞联合顺铂化疗: 顺铂用法用量同对照组一致, 同时于治疗的第 1 日进行 1 次培美曲塞 (四川汇宇制药有限公司, 国药准字 H20173302) 静脉注射治疗, 用量为 500 mg · m⁻²。

两组患者均以 21 d 为 1 个化疗周期, 化疗 3 个周期后评价疗效。

1.3 观察指标

将免疫指标、内皮抑素含量、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤标志物、

〔收稿日期〕 2021 - 11 - 27

〔作者简介〕 韩月月, 女, 中药师, 主要研究方向是小细胞肺癌的用药。

生活质量、化疗效果、不良反应情况作为观察指标。

1.3.1 免疫指标 化疗前后采集外周静脉血，通过流式细胞仪检测 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺[6]。

1.3.2 内皮抑素含量、VEGF 化疗前后以酶联免疫法检测。

1.3.3 肿瘤标志物 取患者 5 mL 空腹肘静脉血，取上清液，之后以放射免疫法检测糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)，以电化学法检测血清细胞角蛋白 19 (cytokeratin19, CK-19) [7]。

1.3.4 生活质量 选用癌症患者生活质量核心问卷评价生活质量情况 [8]，选取“社会功能”、“角色功能”、“躯体功能”3 个维度，单项 10 分，生活质量与评分间存在正相关关系。

1.3.5 化疗效果 (1) 进展：出现新病灶，或病灶最大垂直径、最大径直径乘积大于 25 %；(2) 稳定：未出现新病灶，病灶两直径乘积增加幅度低于 25 %；

(3) 部分缓解：病灶两直径乘积减少幅度超过 50 %，且能维持 4 周以上；(4) 完全缓解：病变消失，且能维持 4 周以上；(5) 计算总有效率，总有效率 = (稳定 + 部分缓解 + 完全缓解) / 总例数 × 100 % [9]。

1.3.6 不良反应情况 观察且记录不良反应类型、例数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后免疫指标比较

治疗后，观察组 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 水平均高于对照组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者治疗前后免疫指标比较 (*n* = 38, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺ /mmol · L ⁻¹	CD3 ⁺ /mmol · L ⁻¹
对照组	治疗前	0.85 ± 0.14	36.36 ± 3.77	68.35 ± 3.66
	治疗后	1.06 ± 0.22	39.57 ± 2.85	73.25 ± 4.27
观察组	治疗前	0.89 ± 0.16	36.68 ± 3.36	68.40 ± 4.74
	治疗后	1.32 ± 0.14 ^a	46.48 ± 4.22 ^a	77.79 ± 3.95 ^a

注：与对照组治疗后比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后内皮抑素含量、VEGF 比较

治疗后，观察组患者内皮抑素含量高于对照组，VEGF 水平低于对照组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后内皮抑素含量、VEGF 比较

(*n* = 38, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	内皮抑素含量/ng · mL ⁻¹	VEGF/pg · mL ⁻¹
对照组	治疗前	129.87 ± 22.25	324.69 ± 22.59
	治疗后	143.36 ± 17.58	186.46 ± 18.35
观察组	治疗前	130.03 ± 25.74	325.53 ± 21.47
	治疗后	153.88 ± 16.96 ^b	149.66 ± 21.48 ^b

注：VEGF 一血管内皮生长因子。与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较

治疗后，观察组 CA125、CEA、CK-19 均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较 (*n* = 38, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA125/U · mL ⁻¹	CEA/ng · mL ⁻¹	CK-19/ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	272.65 ± 34.17	23.58 ± 3.22	5.38 ± 0.79
	治疗后	71.99 ± 7.68	17.09 ± 2.16	3.37 ± 0.36
观察组	治疗前	271.98 ± 35.28	23.82 ± 3.63	5.47 ± 0.86
	治疗后	40.68 ± 3.13 ^c	13.35 ± 1.48 ^c	2.19 ± 0.24 ^c

注：CA125 一糖类抗原 125；CEA 一癌胚抗原；CK-19 一血清细胞角蛋白 19。

与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后生活质量比较

治疗后，观察组生活质量评分均高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后生活质量比较 (*n* = 38, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	社会功能	角色功能	躯体功能
对照组	治疗前	2.36 ± 0.28	3.43 ± 0.31	3.37 ± 0.33
	治疗后	5.52 ± 0.63	6.38 ± 0.68	5.23 ± 0.65
观察组	治疗前	2.32 ± 0.29	3.48 ± 0.49	3.45 ± 0.40
	治疗后	7.37 ± 0.93 ^d	8.16 ± 0.72 ^d	7.02 ± 0.36 ^d

注：与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.5 两组患者化疗效果比较

两组患者化疗效果比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患者化疗效果比较 (*n* = 38, *n*(%))

组别	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	总有效
对照组	12(31.58)	15(39.47)	10(26.32)	1(2.63)	26(68.42)
观察组	10(26.32)	14(36.84)	12(31.58)	2(5.26)	28(73.68)

2.6 两组患者不良反应情况比较

观察组患者不良反应总发生率 15.79 % 低于对照组的 39.47 %，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 6。

表 6 两组患者不良反应情况比较 (*n* = 38, *n*(%))

组别	腹泻	恶心呕吐	肝肾损害	骨髓抑制	总发生
对照组	4(10.53)	6(15.79)	3(7.89)	2(5.26)	15(39.47)
观察组	2(5.26)	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	6(15.79) ^e

注：与对照组比较，^e*P* < 0.05。

3 讨论

肺癌是临床常见呼吸系统恶性肿瘤,受吸烟、空气污染等因素的影响,我国肺癌死亡率、发病率居高不下,现已成为威胁国民身心健康的重要疾病。NSCLC 是肺癌常见病理类型,具有扩散转移早、癌细胞分裂快、早期症状隐匿等特点^[10],目前主要进行放化疗,其中化疗是非靶向全身治疗,借助不同细胞对化学药物敏感性不同的原理,能够有针对性地杀伤癌细胞,但在化疗药物选用方面尚存在争议^[11]。现阶段含铂双联化疗方案仍是救治 NSCLC 患者的主要方案,例如常用含铂双药方案为顺铂(卡铂)联合抗代谢物(如培美曲塞、吉西他滨)、紫杉烷类(如多西他赛、紫杉醇)等。

本研究结果表明,培美曲塞联合顺铂更适宜于进行 NSCLC 患者化疗。(1)临床报道指出^[12],肿瘤患者通常伴有免疫功能低下,且免疫功能与肿瘤进展、侵袭等关系密切,细胞免疫作为抗肿瘤免疫的重要部分,其调控主要依赖于 T 淋巴细胞亚群,其中 CD4⁺ 对肿瘤细胞有杀伤作用,CD3⁺ 是重要的活性淋巴细胞,比较本研究两组患者的免疫功能,发现观察组 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 均高于对照组,提示培美曲塞联合顺铂能够恢复 NSCLC 患者免疫功能,可能与培美曲塞能够激活免疫应答,促进细胞凋亡,增强新生淋巴细胞杀伤功能有关。

(2)内皮抑素由肿瘤组织生成,既会参与血管生成通路调控,也能反映肿瘤生长情况,而 VEGF 可以诱导肿瘤血管生成,当监测上述两项指标后发现观察组内皮抑素含量高于对照组,且 VEGF 水平低于对照组,与张慧敏等^[13]学者的报道一致,提示培美曲塞能够抑制肿瘤血管生成、肿瘤转移及侵袭,考虑可能与该药物多靶点作用有关,由于肿瘤细胞被抑制,所以肿瘤细胞血管生成因子分泌下降。(3)顺铂属于铂类抗肿瘤药物,能够抑制肿瘤细胞脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)复制,从而抑制其生长,而紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨、培美曲塞等抗肿瘤药物均能与顺铂联用,有助于增强疗效,研究结果显示化疗效果组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与卢央芳等学者^[14]的报道一致,提示两种用药方案近期疗效相当。(4)CK-19 是酸性角蛋白,源自上皮源性肿瘤细胞胞浆;CA125 是细胞表面糖蛋白抗原,CEA 能够影响肺癌细胞生长与转移,二者可以监测恶性肿瘤病情;本研究显示观察组上述肿瘤标志物水平更低,提示培美曲塞联合顺铂更有助于减少肿瘤标志物生成,从而提高预后水平,可能是因为:顺铂可以破坏细胞膜正常功能,加速肿瘤细胞凋亡,培美曲塞经由对叶酸代谢的影响,干扰肿瘤细胞,且对嘌呤、嘧啶的生物合成有一定影响,二者联用具有协同作用,增强血清肿瘤标志物控制效果。(5)本研究中观察组患者不良反应总发生率 15.79% 低于对照组的 39.47%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示观察组用药方案更能减

轻药物副作用,提高治疗依从性;(6)NSCLC 患者生活质量与疗效、病情控制效果、预后、不良反应等多因素有关,本研究结果显示观察组生活质量评分更高,提示培美曲塞联合顺铂在改善 NSCLC 患者生活质量方面亦有一定优势,考虑与该治疗方案疗效显著、能够增强免疫功能、不良反应情况较少等因素有关,可以提高患者心理、生理健康程度,不过由于观察时间短、病例偏少等,可能影响对最终统计学结果的评定,故今后尚需改进。

综上所述,由于培美曲塞联合顺铂在治疗 NSCLC 患者时既能确保疗效,也能抑制肿瘤生长,提高细胞免疫功能。

〔参考文献〕

- (1) 何翠瑛,苏贞栋,陈燕红,等.培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌的临床效果(J).临床医学研究与实践,2020,5(10):31-32.
- (2) 孔亮.培美曲塞与顺铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌的效果研究(J).中国处方药,2020,18(5):43-44.
- (3) 闫森,郭克锋,肖青兰,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果(J).河南医学研究,2020,29(5):847-848.
- (4) 董雁.培美曲塞联合顺铂在非小细胞肺癌中的疗效观察及对生存期的影响(J).北方药学,2018,15(5):151.
- (5) 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)(J).中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.
- (6) 魏剑辉.培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌患者的疗效(J).医疗装备,2021,34(10):66-68.
- (7) 韩瑜.培美曲塞联合顺铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌临床分析(J).河南医学高等专科学校学报,2019,31(6):742-744.
- (8) 朱艳,王瑞凯,李阿敏,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者对 CEA 等标志物表达的影响(J).疑难病杂志,2021,20(10):982-986.
- (9) 邱培,张清峰,陈林,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者毒副反应及 1 年生存率的影响(J).河北医学,2020,26(3):506-510.
- (10) 张庆超.培美曲塞联合顺铂与多西他赛联合顺铂治疗非小细胞肺癌的效果和安全性(J).临床医学研究与实践,2020,5(26):18-19.
- (11) 王颖.紫杉醇、顺铂合用培美曲塞治疗老年 III~IV 期非小细胞肺癌的可行性分析(J).医学理论与实践,2019,32(14):2212-2214.
- (12) 鲁彪,李小兵.培美曲塞联合顺铂化疗对老年非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞表型变化的影响(J).现代实用医学,2020,32(1):11-12.
- (13) 张慧敏,金战鹏,王蓓,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果(J).河南医学研究,2019,28(21):3909-3911.
- (14) 卢央芳,仇建波,张占春,等.培美曲塞联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的化疗效果和血清肿瘤标志物的影响(J).中国卫生检验杂志,2019,29(9):1080-1082,1088.