

〔文章编号〕 1007-0893(2022)11-0026-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.11.007

培美曲塞联合吉非替尼对晚期肺腺癌患者的疗效

马小花 陈瑞英^{*} 欧阳松云 孙琳歌 王梦歌 刘艳君

(郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨培美曲塞联合吉非替尼对晚期肺腺癌患者的疗效。**方法:** 选取2018年1月至2020年12月在郑州大学第一附属医院治疗的92例晚期肺腺癌患者, 随机分为对照组与观察组, 各46例。对照组单用吉非替尼治疗, 观察组使用培美曲塞联合吉非替尼治疗, 比较两组患者的近期疗效、不良反应、肿瘤标志物水平、生存情况、生活质量。**结果:** 观察组客观缓解率为65.22%、疾病控制率为86.96%, 明显高于对照组的45.65%、73.91%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组无进展生存时间、总生存时间均长于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后躯体状况、情感状况、功能状况、社会/家庭状况、肺癌特异模块、肺癌治疗功能评价量表(FACT-L)总分均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 培美曲塞联合吉非替尼对晚期肺腺癌的疗效较好, 能增强对肿瘤的抑制力, 降低肿瘤标志物水平, 延长生存时间, 提高生存质量, 且不增加不良反应发生率。

〔关键词〕 晚期肺腺癌; 培美曲塞; 吉非替尼

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

Curative Effect of Pemetrexed Combined with Gefitinib on Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

MA Xiao-hua, CHEN Rui-ying^{*}, Ouyang Song-yun, SUN Lin-ge, WANG Meng-ge, LIU Yan-jun

(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450000)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the therapeutic effect of pemetrexed combined with gefitinib on patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 92 patients with advanced lung adenocarcinoma treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to December 2020 were randomly divided into a control group and an observation group, with 46 cases in each group. The control group was treated with gefitinib monotherapy, and the observation group was treated with pemetrexed combined with gefitinib. The short-term efficacy, adverse reactions, tumor marker levels, survival and quality of life of patients in the two groups were compared. **Results** The objective remission rate and disease control rate in the observation group were 65.22% and 86.96%, respectively, which were significantly higher than 45.65% and 73.91% in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The progression-free survival time and overall survival time in the observation group were longer than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of physical status, emotional status, functional status, social/family status, functional assessment of cancer therapy (FACT-L) scale in the observation group were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with gefitinib has a good therapeutic effect in patients with advanced lung adenocarcinoma, which can enhance tumor inhibition, reduce the level of tumor markers, prolong the survival time, improve the quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions.

〔Keywords〕 Advanced lung adenocarcinoma; Pemetrexed; Gefitinib

肺腺癌是非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)的主要类型之一, 早期症状不明显, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 已发生局部侵犯及淋巴结转移, 部分发生远处转移, 无法手术根治, 只能行姑息治疗^[1]。

〔收稿日期〕 2022-04-08

〔基金项目〕 河南省科技计划项目(172102310087)

〔作者简介〕 马小花, 女, 主治医师, 主要研究方向是肺癌、睡眠呼吸障碍等呼吸系统疾病。

〔*通信作者〕 陈瑞英(E-mail: Ring0008@163.com)

化疗是晚期 NSCLC 的首选治疗方法，但化疗的临床效果不理想，且容易发生耐药及不良反应，无法有效降低病死率，也无法改善患者的生存质量^[2]。研究显示，基因突变是晚期 NSCLC 的重要病理变化之一，特别是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变较为常见^[3]。临床统计显示，50%~70% 的肺腺癌及 5%~15% 的肺鳞癌亚型存在 EGFR 表达异常^[4]，因此 EGFR 是晚期 NSCLC 治疗的重要靶点。靶向治疗使用酪氨酸激酶抑制剂，能阻断下游信号传递，阻断细胞分裂周期，诱导其凋亡^[5]。本研究比较培美曲塞联合吉非替尼治疗和吉非替尼单药对晚期肺腺癌的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在郑州大学第一附属医院治疗的 92 例晚期肺腺癌患者，随机分为对照组与观察组，各 46 例。观察组男 21 例，女 25 例；年龄 38~75 岁，平均年龄 (62.9 ± 10.3) 岁；肿瘤分期系统 (tumor node metastasis, TNM) 分期：IIIB 期 17 例，IV 期 29 例；对照组男 22 例，女 24 例；年龄 35~75 岁，平均年龄 (63.2 ± 10.7) 岁，TNM 分期：IIIB 期 15 例，IV 期 31 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。

纳入标准：所有患者均经胸部影像学、病理学及病理组织学等检查确诊为晚期肺腺癌，基因检测显示均存在 EGFR 基因突变，TNM 分期在 IIIB~IV 期，预计生存时间 > 6 个月，卡氏行为状态评分 (Karnofsky performance status, KPS) 评分 ≥ 80 分，无全身衰竭症状。排除标准：合并严重肝肾功能障碍、免疫系统疾病、全身广泛转移、恶病质、无法耐受而中断治疗等。

1.2 方法

对照组单用吉非替尼治疗，第 1 天开始口服吉非替尼 (阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20180014) 250 mg · d⁻¹，至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。观察组第 1 天静脉滴注培美曲塞二钠 (齐鲁制药有限公司，国药准字 H20060672)，500 mg · m⁻²，每 21 d 为 1 个周期，化疗 4~6 周期，同时口服吉非替尼 (250 mg · d⁻¹) 至病情进展或出现不可耐受的不良反应为止，在化疗前 1 周服用叶酸 (常州制药厂有限公司，国药准字 H32023302) 400 mg · d⁻¹，化疗前 1 周肌注维生素 B12 (安徽凤阳科苑药业有限公司，国药准字 H34020288) 1000 mg，此后每 3 周肌注 1 次^[6]。

1.3 疗效标准

参照实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) 判定疗效。完全缓解 (complete

response, CR)：所有可评估病灶消失，病理淋巴结短直径低于 10 mm，持续超过 4 周；部分缓解 (partial response, PR)：所有可评估病灶直径减少 ≥ 50%，病理淋巴结短直径有所缩小，持续超过 4 周；疾病稳定 (stable disease, SD)：所有可评估病灶直径减少 < 50%，或增大 ≤ 25%，持续超过 4 周；疾病进展 (progressive disease, PD)：所有可评估病灶直径增大 > 25%，或出现新转移灶^[7]。客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%，疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.4 观察指标

(1) 统计不良反应发生率；(2) 治疗前后检测血清肿瘤标志物水平，包括癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)，抽取空腹静脉血 3 mL，用酶联免疫吸附法检测，CEA 正常参考值 ≤ 5.90 μg · L⁻¹，SCC 正常参考值 < 1.5 ng · mL⁻¹，CYFRA21-1 正常参考值 < 3.3 ng · mL⁻¹；(3) 随访至 2021 年 5 月，记录无进展生存时间、总生存时间；(4) 治疗前后评估肺癌治疗功能评价量表 (functional assessment of cancer therapy, FACT-L)，分为躯体状况 (7 个条目)、情感状况 (6 个条目)、功能状况 (7 个条目)、社会/家庭状况 (7 个条目)，肺癌特异模块 (8 个条目)，共 5 个维度，35 个条目，每个条目分为 5 级，每条 0~4 分，总分越高则生活质量越好。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 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 两组患者近期疗效比较

观察组客观缓解率为 65.22%、疾病控制率为 86.96%，明显高于对照组的 45.65%、73.91%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者近期疗效比较 (n = 46, 例)

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照组	3	18	13	12	45.65	73.91
观察组	8	22	10	6	65.22 ^a	86.96 ^a

注：CR—完全缓解；PR—部分缓解；SD—疾病稳定；PD—疾病进展。

与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

两组患者白细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、贫血、乏力、肝肾功能损害不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表2 两组患者不良反应发生率比较

(n = 46, n(%))

组别	白细胞减少	血小板减少	胃肠道反应	贫血	乏力	肝肾功能损害
对照组	18(39.13)	16(34.78)	20(43.48)	18(39.13)	17(36.96)	3(6.52)
观察组	16(34.78)	15(32.61)	18(39.13)	19(41.30)	16(34.78)	4(8.70)

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

观察组治疗后 CEA、CYFRA21-1 水平均低于对照组, 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水平比较

(n = 46, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CYFRA21-1/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	19.10 ± 3.79	16.98 ± 3.54
	治疗后	9.94 ± 2.83	9.98 ± 3.06
观察组	治疗前	18.42 ± 4.15	17.01 ± 3.58
	治疗后	6.06 ± 1.37 ^b	7.23 ± 2.29 ^b

注: CEA—癌胚抗原; CYFRA21-1—细胞角蛋白 19 片段。与对照组治疗后比较, ^bP < 0.05。

2.4 两组患者生存时间比较

观察组无进展生存时间、总生存时间均长于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表 4。

表4 两组患者生存时间比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s$, 月)

组别	无进展生存时间	总生存时间
对照组	9.14 ± 1.48	17.83 ± 3.05
观察组	11.42 ± 2.03 ^e	22.74 ± 3.46 ^e

注: 与对照组比较, ^eP < 0.05。

2.5 两组患者治疗前后 FACT-L 评分比较

观察组治疗后躯体状况、情感状况、功能状况、社会/家庭状况、肺癌特异模块、FACT-L 总分均高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表 5。

表5 两组患者治疗前后 FACT-L 评分比较

(n = 46, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	躯体状况	情感状况	功能状况	社会/家庭状况	肺癌特异模块	总分
对照组	治疗前	17.43 ± 4.28	11.82 ± 3.37	12.19 ± 2.94	23.81 ± 3.94	23.46 ± 5.65	88.71 ± 16.49
	治疗后	15.97 ± 4.25	10.26 ± 3.29	11.02 ± 3.17	22.15 ± 3.59	21.43 ± 5.78	80.83 ± 12.93
观察组	治疗前	17.26 ± 4.32	11.78 ± 3.40	12.36 ± 3.02	23.74 ± 3.89	23.67 ± 5.73	88.81 ± 16.75
	治疗后	21.03 ± 4.04 ^d	16.31 ± 3.05 ^d	16.35 ± 3.51 ^d	24.32 ± 3.71 ^d	28.03 ± 4.14 ^d	106.04 ± 17.64 ^d

注: FACT-L—肺癌治疗功能评价量表。与对照组治疗后比较, ^dP < 0.05。

3 讨论

晚期肺腺癌是临床治疗的难点, 目前仍无特效治疗手段。常规化疗的 CR 率仅为 5%, PR 率为 30%~40%, 且大多数患者的生存时间不足 2 年, 中位生存时间仅为 9~10 个月, 1 年生存率不足 40%^[8]。晚期肺腺癌患者 EGFR 基因突变是引起化疗疗效下降或耐药的重要原因。临床治疗应以 EGFR 基因突变为靶点, 采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)。

EGFR 基因突变在晚期肺腺癌中较为常见, 可引起 EGFR 基因序列改变, 突变的结果是导致正常细胞生物学特性明显改变, 对常规化疗药物敏感性下降, 治疗更为困难^[9]。吉非替尼是代表性 EGFR-TKI, 是 EGFR 突变的晚期肺腺癌的一线治疗药物, 能够竞争性结合酪氨酸激酶的腺苷三磷酸位点, 抑制磷酸化和信号转导, 抑制肿瘤新生血管, 促进肿瘤细胞凋亡, 达到靶向杀灭肿瘤细胞的效果^[10]。该药具有服用方便、毒副作用低、疗效确切等优点。临床统计显示, 吉非替尼对 EGFR 突变的晚期 NSCLC 治疗有效率在 70%~80%, 但未发生 EGFR 突变者缓解率较低。进一步临床研究发现, 吉非替尼在初治有效后, 8~16 个月后可避免的发生耐药, 导致病情再次进展。因此, 临床常需联合其他化疗药物治疗。

培美曲塞是一种新型的多靶点叶酸拮抗剂, 可干扰细胞复制过程中的叶酸代谢, 阻断重症细胞的增殖, 发挥抗肿瘤作用^[11]。培美曲塞可以显著抑制胸苷酸合成酶、核苷酸核糖核苷甲酰基转移酶等的活性, 拮抗胸腺嘧啶核苷及嘌呤核苷, 使肿瘤细胞缺乏相应的物质进行合成, 抑制肿瘤增殖, 且作用具有靶向性, 安全性较高, 耐药率较低^[12-13]。吉非替尼与培美曲塞合用有助于提高临床缓解率, 获得生存受益。

本研究结果显示, 观察组在近期疗效、不良反应、肿瘤标志物、生存情况、生活质量等指标上均优于对照组, 证实培美曲塞联合吉非替尼治疗能提升对晚期 NSCLC 的治疗效果, 能够协同增效, 一方面提升直接对肿瘤细胞的抑制力, 另一方面降低耐药性, 更好的发挥靶向治疗的作用, 从而延长患者生存时间, 提升生存质量^[14]。

综上所述, 培美曲塞联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效较好, 降低肿瘤标志物水平, 能增强对肿瘤控制效果, 延长生存时间, 且不增加不良反应。

[参考文献]

(1) 郭浩, 周淑妮, 冉瑞智. 吉非替尼联合培美曲塞和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的安全性和有效性 (J). 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 796-800.

(2) 戴宏宇, 徐玲, 夏春伟, 等. 吉非替尼对比培美曲塞二线治疗晚期非鳞型非小细胞肺癌的随机对照临床研究 (J). 中国肺癌杂志, 2013, 16(8): 405-410.

(3) 刘红柳, 杨家梅. 培美曲塞单药或联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后晚期非小细胞肺癌临床观察 (J). 中国癌症杂志, 2017, 27(2): 135-139.

(4) 陈文菊, 吴书胜, 何义富. 化疗序贯 EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌的机制及疗效 (J). 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1844-1848.

(5) 叶芑, 李志军, 叶武, 等. 培美曲塞联合吉非替尼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, 2020, 36(9): 1062-1065.

(6) 靳璐, 何志光, 李震. 耐药 NSCLC 患者采用培美曲塞联合 EGFR-TKI 治疗的效果及对血清 Ang2、VEGF、MMP9 水平的影响 (J). 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 930-933.

(7) 王辉, 刘宽, 杨叶叶. 吉非替尼联合培美曲塞治疗表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药晚期肺腺癌的疗效观察 (J). 癌症进展, 2020, 18(20): 2102-2105.

(8) 吴礼成, 樊哲. 吉非替尼与培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效的对比分析 (J). 河南外科学杂志, 2017, 23(3): 1-5.

(9) 郭银谋. 吉非替尼二线化疗在 EGFR 基因突变的晚期非鳞非小细胞肺癌患者中的应用效果 (J). 中国民康医学, 2020, 32(10): 46-48.

(10) 殷国庆, 王忠, 周峰, 等. 培美曲塞联合吉非替尼治疗表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药的晚期非小细胞肺癌效果分析 (J). 肿瘤研究与临床, 2019, 31(3): 158-161.

(11) 胡杨, 杨玲, 魏友英. 培美曲塞联合吉非替尼对中老年晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响 (J). 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 5705-5707.

(12) 梁华, 李彦磊, 高炜. 吉非替尼联合化疗治疗原发性 IIIB、IV 期非小细胞肺癌的临床研究 (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2018, 10(3): 58-61.

(13) 薛向生, 刘菊名, 薛小超. 培美曲塞、顺铂化疗联合吉非替尼治疗表皮生长因子基因突变晚期非小细胞肺癌临床观察 (J). 肿瘤基础与临床, 2020, 33(6): 502-503.

(14) 杜敏娟, 徐晓光. 吉非替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者血清标志物的影响及临床疗效 (J). 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4754-4757.

(文章编号) 1007-0893(2022)11-0029-06

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.11.008

糖尿病分级诊疗转诊制度与转诊标准深圳专家共识

阎德文^{1,2,3} 冯琨⁴

(1. 深圳市糖尿病防治中心, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市代谢性疾病临床医学研究中心, 广东 深圳 518035; 3. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 4. 南方医科大学坪山总医院, 广东 深圳 518118)

[摘要] 遵循以患者为中心的服务理念, 实践糖尿病分级诊疗制度, 是整合社区医生和专科医生各自优势、发挥协同作用, 确保患者享有优质医疗服务, 治疗同质化与安全达标的重要举措。社区糖尿病服务能力与管理水平存在不足, 需动态持续改进。因此, 深圳市医防融合代谢性疾病项目组专家编制《糖尿病分级诊疗转诊制度与转诊标准深圳专家共识》(简称《共识》), 包括糖尿病分级诊疗制度与转诊标准两大部分, 明确规定社区医生管理糖尿病的八大职责。既使用了国内外权威指南与共识精髓, 也吸纳了其专业判断和临床经验。《共识》的制定, 为深圳市医防融合同城同质管理糖尿病提供了临床指导和参考, 暂不建议用作社区医生分级诊疗管理糖尿病的考核标准。

[关键词] 糖尿病; 分级诊疗; 转诊制度; 转诊标准; 社区医生

[中图分类号] R 587.1; R 197.1 **[文献标识码]** A

1 引言

社区医生是基层医疗的实践者。合理转诊以确保居民优质医疗服务, 是以患者为中心的要求和实现其社会价值的重要举措。社区医生必须认识到自身能力的不足

和所在机构的局限, 需“全科与专科”结合, 发挥协同优势, 确保患者全程医疗安全和治疗达标, 最大限度增加医疗服务的便利性和可及性, 尽可能减轻患者的经济负担^[1]。糖尿病防控是按照慢性病管理模式进行的^[2-3],

[收稿日期] 2022-04-15

[基金项目] 深圳市卫生健康委员会医防融合项目(深卫健体改-2019-25)

[作者简介] 阎德文, 男, 主任医师, 主要研究方向是糖尿病心肌病、骨代谢疾病、糖尿病教育与社区管理。