

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.014

培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌 29 例临床评价

王永春¹, 赵 辉^{2△}

(1. 山东省菏泽市传染病医院, 山东 菏泽 274029; 2. 吉林省肿瘤医院, 吉林 长春 130012)

摘要:目的 观察培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及对免疫学指标和生存情况的影响。方法 将医院 2014 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 58 例非小细胞肺癌患者随机分为对照组与干预组, 各 29 例。对照组患者单用培美曲塞治疗, 干预组患者在对照组患者治疗基础上加用顺铂。结果 干预组总有效率为 93.10%, 显著高于对照组的 72.41% ($P < 0.05$); 干预组不良反应发生率为 6.90%, 显著低于对照组的 31.03% ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者卡氏生活质量(KPS)评分均明显升高, 且干预组明显高于对照组 ($P < 0.05$); 干预组患者无进展生存期及中位生存期均明显长于对照组 ($P < 0.05$); 干预组患者治疗后免疫学指标($CD_3^+CD_4^+$ T 淋巴细胞、 $CD_3^+CD_8^+$ T 淋巴细胞及 CD_4^+/CD_8^+)与对照组有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 培美曲塞联合顺铂治疗 NSCLC 疗效显著, 能延长患者的生存期及改善免疫学指标水平, 且不良反应少, 值得临床推广。

关键词:培美曲塞; 顺铂; 非小细胞肺癌; 临床疗效; 免疫学指标; 生存情况

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)10-0045-03

Clinical Evaluation on Pemetrexed Combined with Cisplatin in Treating 29 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Wang Yongchun¹, Zhao Hui²

(1. Heze Infectious Disease Hospital, Heze, Shandong, China 274029; 2. Jilin Tumor Hospital, Changchun, Jilin, China 130012)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) and its effect on immunological indexes and survival situation. **Methods** Totally 58 patients with NSCLC admitted to our hospital from June 2014 to June 2016 were randomly divided into the control group and the intervention group, 29 cases in each

第一作者: 王永春(1969-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为常见恶性肿瘤的内科治疗, (电子信箱)bohe1394179535@163.com。

△通信作者: 赵辉(1973-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肺癌及食管癌的外科治疗, (电话)0431-85873390。

- [4] Pfensig C, Dominik A, Borufka L, et al. A New Application for Albumin Dialysis in Extracorporeal Organ Support: Characterization of a Putative Interaction Between Human Albumin and Proinflammatory Cytokines IL-6 and TNF- α [J]. Artif Organs, 2016, 40(4):397-402.
- [5] 肖艳红. 非糖尿病慢性肾病患者游离脂肪酸水平与炎症因子及胰岛素抵抗的相互关系[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(8): 1096-1098.
- [6] 尹 飞. 腹膜透析在终末期糖尿病肾病治疗中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(5):485-489.
- [7] Zanchi A, Tappy L, Lê KA, et al. Pioglitazone improves fat distribution, the adipokine profile and hepatic insulin sensitivity in non-diabetic end-stage renal disease subjects on maintenance dialysis: a randomized cross-over pilot study[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e109134.
- [8] Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(7):1325-1330.
- [9] de Moraes TP, Andreoli MC, Canziani ME, et al. Icodextrin reduces insulin resistance in non-diabetic patients undergoing automated peritoneal dialysis: results of a randomized controlled trial (STARCH)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(11):1905-1911.
- [10] 刘晓斌, 王 凉, 刘 斌, 等. 高通量血液透析对老年糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及微炎症状态的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(2):159-162.
- [11] 曾海鸥, 袁丽萍, 罗敏虹, 等. 血液透析和腹膜透析对非糖尿病终末期肾病患者胰岛素抵抗、微炎症状态及脂质代谢的影响[J]. 临床医学, 2016, 36(1):32-34.
- [12] Bonomini M, Siroli V, Pieroni L, et al. Proteomic Investigations into Hemodialysis Therapy[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12): 29508-29521.
- [13] Raikou VD, Kyriaki D. The relationship between glycemic control, beta2-microglobulin and inflammation in patients on maintenance dialysis treatment[J]. J Diabetes Metab Disord, 2015, 14:34.
- [14] 李俊丽. 瘦素与终末期肾病透析患者相关研究[J]. 海南医学, 2009, 20(3):108-111.
- [15] Nguyen PA, Heggermont WA, Vanhaverbeke M, et al. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Acta Cardiol, 2015, 70(6): 640-646.
- [16] 常 明, 刘 红, 刘书馨, 等. 高通量血液透析改善尿毒症预后机制研究[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(11):871-873.

(收稿日期:2017-12-28)

group. The control group was treated with pemetrexed alone, on this basis, the intervention group was treated with cisplatin. **Results** The total effective rate in the intervention group was 93.10%, which was significantly higher than 72.41% of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the intervention group was 6.90%, which was significantly lower than 31.03% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores of the two groups were significantly increased, and the increase in the intervention group was more significant ($P < 0.05$), the progression free survival time and median survival time in the intervention group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$). The immunological indexes ($CD_3^+CD_4^+$ T lymphocytes, $CD_3^+CD_8^+$ T lymphocytes and CD_4^+/CD_8^+) in the intervention group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin is effective in the treatment of NSCLC, it can prolong the survival time of patients and improve the levels of immunological indexes, and it has less adverse reaction. It is worthy of clinical promotion.

Key words: pemetrexed; cisplatin; non-small cell lung cancer; clinical effect; immunological indexes; survival situation

非小细胞肺癌(NSCLC)发病率与死亡率均较高,全球每年约150万人被确诊为肺癌,其中80%以上为NSCLC^[1],严重威胁患者的生命安全。大部分NSCLC患者确诊时已处于晚期,中位生存期仅为1个月左右,已错失手术根治时机,仅能通过以化学治疗(简称化疗)为主的综合性治疗改善预后和延长生存期^[2-3]。化疗是晚期NSCLC的主要治疗手段,铂类化疗药物常与其他化疗药物联用作为一线治疗方案,而部分患者需采用二线治疗方案,临床常选择培美曲塞。本研究中观察了培美曲塞联合顺铂治疗NSCLC的疗效、安全性及预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理学、细胞学诊断,符合NSCLC的临床诊断标准^[4];预计生存期超过3个月;患者及其家属自愿参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾功能疾病;认知功能障碍及精神疾病;对本研究所用药物过敏^[5]。

病例选取与分组:选择医院2014年6月至2016年6月收治的NSCLC患者58例,随机分为干预组与对照组,各29例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 29$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	临床分型(例)				临床分期(例)	
			腺癌	肺泡癌	大细胞癌	腺鳞癌	ⅢB期	Ⅳ期
干预组	16/13	57.5 ± 6.6	16	5	4	4	17	12
对照组	15/14	58.6 ± 6.3	14	6	5	4	16	13
χ^2/t 值	0.069	0.081		0.083			0.070	
P 值	0.792	0.779		0.773			0.791	

1.2 方法

对照组患者治疗前1周给予400 μg/d叶酸口服,并给予维生素B₁₂肌内注射,每次1000 μg,2个月1次,直至治疗结束;将注射用培美曲塞二钠(山东齐鲁制药有限公司,国药准字H20060672,规格为每瓶0.2 g)500 mg/m²溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,3周为1个疗程。干预组患者在对照组患者治疗基础上加用顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字H20043888,规格为每支6 mL:30 mg)60 mg/m²,于培美曲塞用药0.5 h后静脉滴注,持续时间2 h以上,同时给予常规止吐、利尿、水化等治疗。

1.3 观察指标及疗效判定标准

统计患者卡氏生活质量(KPS)评分、生存期,免疫学指标($CD_3^+CD_4^+$ T淋巴细胞、 $CD_3^+CD_8^+$ T淋巴细胞、 CD_4^+/CD_8^+)改善情况,以及不良反应(包括白细胞、红细胞、血小板减少,恶心呕吐,肝功能损伤,以及消化道反

应)发生情况。KPS评分满分为100分,分值越高,提示患者的生存质量越高。参照文献[6]将临床疗效分为完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展,前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 29$]

组别	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	总有效
干预组	17(58.62)	10(34.48)	1(3.45)	1(3.45)	27(93.10)*
对照组	10(34.48)	11(37.93)	4(13.79)	4(13.79)	21(72.41)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.35$,* $P = 0.037 < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=29$]

组别	白细胞减少	红细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	肝功能损伤	消化道反应	合计
干预组	1(3.45)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.45)	2(6.90)*
对照组	2(6.90)	1(3.45)	1(3.45)	2(6.90)	1(3.45)	2(6.90)	9(31.03)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.048$, * $P=0.014 < 0.05$ 。

表4 两组患者生存质量及生存期比较($\bar{X} \pm s$, $n=29$)

组别	KPS评分(分)		生存期(月)	
	治疗前	治疗后	无进展生存期	中位生存期
干预组	62.63 $\pm$ 6.37	88.35 $\pm$ 5.32	6.92 $\pm$ 0.36	17.67 $\pm$ 3.27
对照组	63.52 $\pm$ 5.80	70.36 $\pm$ 4.62	4.72 $\pm$ 0.33	9.32 $\pm$ 2.25
t 值	0.556	13.749	24.259	11.328
P 值	0.580	0.000	0.000	0.000

表5 两组患者治疗后免疫学指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=29$)

组别	CD ₃ ⁺ CD ₄ ⁺ (%)	CD ₃ ⁺ CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
干预组	28.36 $\pm$ 3.74	23.24 $\pm$ 3.34	1.04 $\pm$ 0.25
对照组	25.38 $\pm$ 3.63	26.94 $\pm$ 3.63	0.75 $\pm$ 0.12
t 值	3.079	4.039	5.632
P 值	0.003	0.001	0.000

3 讨论

培美曲塞为新型多靶点抗叶酸代谢细胞毒药物,吡咯嘧啶基团是其核心,对局部晚期及转移性 NSCLC 有显著疗效。其与多聚谷氨酸盐联用能对二氢叶酸还原酶(DHFR)、胸苷酸合酶(TS)等叶酸依赖性酶起到抑制作用,阻断叶酸代谢与恶性肿瘤细胞嘌呤和胸腺嘧啶核苷酸的合成,阻碍细胞复制,进而发挥抑制肿瘤细胞生长的功能;同时,可作用于细胞生长周期中的细胞分裂期(M期),使其停滞于DNA合成期(S期),阻碍细胞增殖,继而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的;另外,还能抵抗叶酸的代谢能力,药物作用强度高,效果显著^[7-8]。然而,单用培美曲塞治疗效果难以达到预期。临床尝试联用培美曲塞与顺铂,效果显著。临床研究表明,顺铂单药有效率可达17%~20%^[9],与培美曲塞联用后能增强顺铂与细胞内亲和基团的结合能力,产生DNA链碱基作用,阻碍DNA复制,进而抑制肿瘤细胞分裂。

多项研究表明,肿瘤患者细胞免疫功能存在严重缺陷,表现为CD₃⁺CD₄⁺T细胞减少,CD₄/CD₈比值下降。本研究结果显示,干预组患者CD₃⁺CD₄⁺T淋巴细胞、CD₃⁺CD₈⁺T淋巴细胞及CD₄/CD₈比值均优于对照组,提示培美曲塞联合顺铂能有效改善患者的细胞免疫功能。本研究中,干预组总有效率远超对照组($P < 0.05$),效果明显,且与国外Kimura等^[10]的研究结果一致。干预组患者的KPS评分显著高于对照组,生存期明显长于

对照组,不良反应发生率明显低于对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示联合治疗安全,且可延长患者生存期。

综上所述,培美曲塞联合顺铂治疗 NSCLC 疗效显著,能延长患者生存期,提升生存质量,改善免疫指标,且毒副作用小,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陈文怡,王辉,姜丽岩,等. 培美曲塞联合铂类一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志,2014,24(8):610-614.
- [2] 伍楚蓉,杨文,黄红东,等. 培美曲塞加顺铂诱导化疗联合同期放疗对局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(19):4739-4742.
- [3] 王峰,刘长民,郝延璋,等. 培美曲塞联合顺铂同步放疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 滨州医学院学报,2014,37(5):331-333.
- [4] Kim DH, Kinmond A, Gilani S, et al. Efficacy and Toxicity of Maintenance Pemetrexed Following Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Non-small-cell Non-squamous Carcinoma of the Lung[J]. Forum of Clinical Oncology, 2015,6(2):14-18.
- [5] 任洁. 顺铂分别联合培美曲塞和吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2013,21(11):1266-1269.
- [6] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2007:133-156.
- [7] 徐海源,王李强,周丽娜,等. 以培美曲塞为基础的联合化疗方案治疗老年人晚期非鳞非小细胞肺癌的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床,2014,26(2):80-83.
- [8] 张琰,王效刚,王强. 培美曲塞治疗晚期 NSCLC 的临床观察:52例近期疗效报告[J]. 中国老年保健医学,2011,9(2):42-43.
- [9] 潘学兵. 培美曲塞联合卡铂和吉西他滨联合卡铂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,24(5):556-558.
- [10] Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, et al. Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed in Advanced EGFR-wild-type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: The Central Japan Lung Study Group Trial 0906[J]. Anticancer Research, 2016,36(4):1767-1771.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-04)