

- [3] 李永华,杨玉波,厉为良.应用肌松剂治疗严重创伤合并急性呼吸窘迫综合征14例临床分析[J].临床内科杂志,2014,31(11):771~772.
- [4] 田颖,张新蕾,王改先,霍云燕,张海军.急诊创伤患者血标本分离病原菌分布及其耐药性分析[J].中国消毒学杂志,2017,34(8):774~777.
- [5] 陈钢,张德意,程俊峰.急诊创伤手术切口感染的临床分析与预防研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(6):1344~1346.
- [6] 冯宇.抗感染治疗用于急诊外科创伤手术切口感染的临床效果[J].中国现代药物应用,2018,12(20):84~86.
- [7] 石荟,董宇超,韩一平,等.急性时相反应蛋白与小细胞肺癌预后相关分析研究[J].国际呼吸杂志,2013,33(4):245~249.
- [8] 徐爽,庄金宝,艾清,等.快速C反应蛋白联合血常规检测提高儿童上呼吸道感染诊断的临床价值[J].中国实验诊断学,2013,17(8):1474~1475.
- [9] 蔡壬辛,黄彬.革兰阴性细菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J].中国微生物学杂志,2013,25(5):612~616.
- [10] 付翔宇.急诊外科创伤手术切口感染1150例临床分析[J].河南医学研究,2017,26(18):3376~3377.
- [11] 邹道发,郑罡.头孢唑啉对急诊外科手术患者术后切口感染的疗效评价[J].抗感染药学,2016(4):921~922.

【文章编号】1006-6233(2020)03-0506-05

## 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

邱培<sup>1</sup>, 张清峰<sup>2</sup>, 陈林<sup>1</sup>, 姚思美<sup>1</sup>

(1.四川大学华西医院肺癌中心, 四川 成都 610041

2.四川省自贡市第四人民医院胸外科, 四川 自贡 643099)

**【摘要】目的:**探究治疗晚期非小细胞肺癌应用培美曲塞联合顺铂效果、安全性以及对患者1年生存率影响。**方法:**对我院2016年6月至2018年6月85例收治晚期非小细胞肺癌患者相关资料予以回顾性分析,将接受培美曲塞与多西他赛分别联合顺铂治疗患者纳入培美曲塞组(n=42)和多西他赛组(n=43)。比较两组患者近期疗效,治疗前后肿瘤标志物水平变化,毒副反应发生率,远期疗效。**结果:**培美曲塞组患者治疗有效率高于多西他赛组(54.76% VS 48.84%),差异比较无统计学意义(P>0.05),培美曲塞组患者疾病控制率显著高于多西他赛组(92.86% VS 81.40%;P<0.05);两组患者治疗后NSE与CA125等肿瘤标志物水平显著降低(P<0.05),治疗后培美曲塞组患者四种肿瘤标志物水平明显低于多西他赛组(P<0.05);培美曲塞组患者血小板减少、胃肠道不适、肝功能异常、贫血、白细胞减少毒副反应发生率均低于多西他赛组,各种毒副作用发生率除肝功能异常外差异具有统计学意义(P<0.05);两组患者半年病情进展转移率比较差异没有统计学意义(P>0.05),培美曲塞组1年病情进展转移率显著低于多西他赛组(P<0.05);应用Kaplan-Meier结果显示培美曲塞组患者1年生存率(78.6%)显著高于多西他赛组(53.5%)(Log-rank $\chi^2=5.297$ ,P<0.05)。**结论:**晚期非小细胞肺癌治疗应用培美曲塞联合顺铂近期有效率与多西他赛联合顺铂效果相当,但是其疾病控制率与远期疗效较好,并发症发生率低,可显著下调肿瘤标志物水平。

**【关键词】** 晚期非小细胞肺癌; 培美曲塞; 顺铂; 疗效; 毒副反应; 1年生存率

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.03.037

## Curative Effect of Pemetrexed Combined with Cisplatin on Advanced Non-small Cell Lung Cancer and the Influences on Toxicity and 1-year Survival Rate

QIU Pei, et al

(West China Hospital of Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

**【Abstract】Objective:** To explore curative effect and safety of pemetrexed combined with cisplatin on advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and the influences on 1-year survival rate. **Methods:** A retro-

spective analysis was performed on related data of 85 patients with advanced NSCLC who were admitted to the hospital from June 2016 to June 2018. Patients who were treated with pemetrexed combined with cisplatin or docetaxel combined with cisplatin were included into pemetrexed group ( $n=42$ ) and docetaxel group ( $n=43$ ), respectively. The short-term curative effect, changes in tumor marker levels before and after treatment, incidence of toxicity, and long-term curative effect were compared between the two groups. **Results:** The response rate of treatment in pemetrexed group was higher than that in docetaxel group (54.76% vs 48.84% ( $P>0.05$ )). The disease control rate in pemetrexed group was significantly higher than that in docetaxel group (92.86% vs 81.40%) ( $P<0.05$ ). After treatment, levels of tumor markers such as NSE and CA125 in both groups were significantly decreased ( $P<0.05$ ). After treatment, levels of four tumor markers in pemetrexed group were significantly lower than those in docetaxel group ( $P<0.05$ ). The incidence of toxicity such as thrombocytopenia, gastrointestinal discomfort, abnormal liver function, anemia and leukopenia in pemetrexed group was lower than that in docetaxel group. There were significant differences in incidence of various toxicity except for abnormal liver function ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in metastatic rate of half a year disease progression between the two groups ( $P>0.05$ ). The metastatic rate of 1-year disease progression in pemetrexed group was significantly lower than that in docetaxel group ( $P<0.05$ ). Kaplan-Merier results showed that 1-year survival rate in pemetrexed group was significantly higher than that in docetaxel group (78.6% vs 53.5%). (Log-rank  $\chi^2=5.297$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The short-term effective rate of pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer is equivalent to that of docetaxel combined with cisplatin, but its disease control rate and long-term effect are better, and the incidence of complications is low, which can significantly reduce the level of tumor markers.

**【Key words】** Advanced non-small cell lung cancer; Pemetrexed; Cisplatin; Curative effect; Toxicity; 1-year survival rate

肺癌为肿瘤中预后较差恶性疾病,统计数据显示患者 5 年存活率仅为 20%,其发生与多种原因如环境污染、肺疾病以及接触致癌物质有关<sup>[1]</sup>。肺癌患者中有近五分之四为非小细胞肺癌,临床上依据肿瘤分期选择放疗、手术等方式治疗非小细胞肺癌<sup>[2]</sup>。对于早期身体情况较好患者一般采用手术治疗,患者治疗后预后较好,但是晚期非小细胞肺癌患者已不适合采用手术治疗,此类患者标准治疗方式为铂类药物与其他药物联用<sup>[3]</sup>。顺铂为首代金属铂类络合物,能够有效杀灭厌氧细胞,可以增加放疗敏感度,但是治疗后各种毒副作用使其应用受限。培美曲塞可以通过抑制叶酸作用达到抑制嘌呤与嘧啶合成目的,通过干扰细胞增殖过程杀灭肿瘤细胞达到治疗目的,其与顺铂联用已应用于肺癌治疗中且治疗效果显著。本研究对我院近期应用培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌患者相关资料予以回顾性分析,并与多西他赛与顺铂联合用药患者进行比较,探究培美曲塞联合顺铂在晚期非小细胞肺癌治疗上应用前景,相关情况如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**对我院 2016 年 6 月至 2018 年 6 月收治晚期非小细胞肺癌患者相关资料予以回顾性分析。

纳入标准:①患者晚期非小细胞肺癌病情经由相关病理或者细胞检查证实;②肺部测定病灶数目超过 1 个;③身体其他器官如心脏、肾脏等功能正常;④患者应用体力状况评分(ECOG),评分为 0~2 分;⑤相关资料完整。排除标准:①患者心肝等其他器官存在并发症;②对治疗不耐受者;③并发其他肿瘤患者;④相关资料不全者。将接受培美曲塞与多西他赛分别联合顺铂治疗患者纳入培美曲塞组( $n=42$ )和多西他赛组( $n=43$ )。培美曲塞组中男 20 例,女 22 例;年龄 21~74 岁,平均(49.36±4.32)岁;TMN 分期:ⅢB 期与Ⅳ期 10 例和 32 例;ECOG 评分 0~2 分,平均(1.53±0.56)分。多西他赛组中男 17 例,女 26 例;年龄 20~77 岁,平均(49.55±4.51)岁;TMN 分期:ⅢB 期与Ⅳ期 12 例和 31 例;ECOG 评分 0~2 分,平均(1.69±0.82)分。两组患者一般资料均衡性较好( $P>0.05$ ),存在可比性。

**1.2 方法:**培美曲塞组应用培美曲塞联合顺铂治疗,在采用培美曲塞治疗之前 7d 即接受叶酸片(厦门星鲨制药有限公司;国药准字 H35020894,规格:5mg)口服治疗,服药剂量为 400 $\mu$ g/d,服药到化疗完成后停止;同时还需进行肌肉注射维生素 B12 注射液(福建省泉州海峡制药有限公司;国药准字 H35021377,规

格:1mL:0.05mg),注射剂量为1000μg/次,每21天进行一次注射;化疗进行前日、当日以及次日为防止过敏与皮疹发生,患者需要口服醋酸地塞米松片(福建三爱药业有限公司;国药准字H35020394,规格:0.75mg),服药剂量4mg/次,2次/d。进行化疗第1天以500mg/m<sup>2</sup>静脉滴注注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司;国药准字:H20173302,规格:100mg),滴注时间超过10min,在化疗第1~3天以25mg/m<sup>2</sup>剂量静脉滴注顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司;国药准字:H20040813,规格:6mL:30mg),在培美曲塞用药后30min开始给药。多西他赛组患者应用多西他赛联合顺铂治疗,进行治疗前1d口服醋酸地塞米松片,剂量与服药频率与培美曲塞组相同。静脉注射剂量为5mg地塞米松磷酸钠注射液(湖北天药药业股份有限公司,国药准字:H42020019,规格:1mL:5mg·10支),化疗第1天以75mg/m<sup>2</sup>剂量静脉滴注多西他赛注射液(北京东方协和医药生物技术有限公司;国药准字H20050879,0.5mL:20mg),在化疗第1~3天以25mg/m<sup>2</sup>剂量静脉滴注顺铂,在多西他赛用药后30min开始给药。两组患者均以21d为1个治疗周期,治疗2个周期后进行疗效评价。

**1.3 观察指标:**比较两组患者近期疗效,治疗前后肿瘤标志物水平变化,毒副反应发生率,远期疗效。肿瘤标志物包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原(CA125)、细胞角质素片段抗原(Cyfra21-1)以及癌胚抗原(CEA),分别在进行治疗前后抽取患者早晨空腹

静脉血,离心后保留上清液应用化学发光免疫法测定。远期疗效:患者治疗后接受1年随访,期间观察患者半年与1年病情变化,统计患者1年生存率。

**1.4 评价标准:**近期疗效:疗效采用实体瘤效果与胸腔积液情况评估,依次应用RECIST标准<sup>[4]</sup>与WHO标准<sup>[5]</sup>评估,完全缓解:胸腔积液完全消失,且时间超过1个月以上;部分缓解:胸腔积液消失超过50%,且时间维持不足1个月;病情稳定:胸腔积液增加不足25%,积液减少不足50%;病情进展:胸腔积液增多超过25%。有效=完全缓解与部分缓解之和,疾病控制=完全缓解、部分缓解、病情稳定之和。毒副反应包括血小板减少、胃肠道不适、肝功能异常、贫血、白细胞减少等,分别分为0级、I级、II级、III级以及IV级,其分级依据WHO化疗药物毒副作用标准分级<sup>[6]</sup>。

**1.5 统计学方法:**数据通过SPSS20.0软件进行分析,肿瘤标志物水平等计量资料均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表达,差异比较采用t检验,有效率以及毒副反应发生率使用 $\chi^2$ 检验进行组间差异比较,Kaplan-Merier法用于评价患者1年生存率,比较应用Log-rank $\chi^2$ 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者近期疗效比较:**培美曲塞组患者治疗有效率高于多西他赛组(54.76%VS48.84%),差异比较差异没有统计学意义(P>0.05),培美曲塞组患者疾病控制率显著高于多西他赛组(92.86%VS81.40%;P<0.05),见表1。

表1 两组患者近期疗效比较 n(%)

分组	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	有效率(%)	疾病控制率(%)
培美曲塞组	42	10	13	16	54.76	92.86
多西他赛组	43	9	12	11	48.84	74.42
$\chi^2$					0.299	3.996
P					0.585	0.046

**2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较:**两组患者治疗后NSE与CA125等肿瘤标志物水平显著降低(P<0.05),但治疗后培美曲塞组患者四种肿瘤标志物降低水平明显高于多西他赛组(P<0.05),见表2。

**2.3 两组患者治疗后毒副反应发生率比较:**培美曲塞组患者血小板减少、胃肠道不适、肝功能异常、贫血、白细胞减少毒副反应发生率均低于多西他赛组,各种毒副作用发生率除肝功能异常外差异具有统计学意义

(P<0.05),见表3。

**2.4 两组患者远期疗效比较:**两组患者半年病情进展转移率比较差异没有统计学意义(P>0.05),培美曲塞组1年病情进展转移率显著低于多西他赛组(P<0.05),见表4;应用Kaplan-Merier法评估患者1年生存率,培美曲塞组患者1年生存率(78.6%)显著高于多西他赛组(53.5%)(Log-rank $\chi^2 = 5.297, P = 0.021$ ),见图1。

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	例数	NSE(ng/mL)			CA125(U/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
培美曲塞组	42	29.53±4.36	16.32±5.36 *	14.65±4.62	254.82±13.52	50.22±6.71 *	196.35±8.67
多西他赛组	43	29.69±4.52	21.03±5.28 *	9.65±5.33	256.29±14.69	80.30±6.81 *	164.53±7.94
t		0.166	4.081	4.617	0.480	20.508	17.653
P		0.869	0.000	0.000	0.633	0.000	0.000

分组	例数	Cyfra21-1(ng/mL)			CEA(ng/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
培美曲塞组	42	17.55±4.62	6.81±3.20 *	12.41±4.69	131.65±11.43	30.25±4.63 *	98.54±6.22
多西他赛组	43	17.80±5.53	10.92±3.14 *	8.22±3.57	132.78±11.46	59.57±4.29 *	75.24±8.32
t		0.226	5.977	4.641	0.455	30.294	14.597
P		0.822	0.000	0.000	0.650	0.000	0.000

注:与治疗前比较, \* P<0.05

表 3 两组患者治疗后毒副反应发生率比较(n)

分组	例数	等级	血小板减少	胃肠道不适	肝功能异常	贫血	白细胞减少
培美曲塞组	42	I、II级	12	18	3	18	12
		III、IV级	1	0	1	2	6
		发生率(%)	30.95	42.86	9.52	47.62	45.24
多西他赛组	43	I、II级	19	26	6	23	21
		III、IV级	4	3	4	7	8
		发生率(%)	53.49	67.44	23.26	69.77	67.44
$\chi^2$			4.420	5.195	2.000	4.303	4.261
P			0.035	0.023	0.157	0.038	0.039

表 4 两组患者远期疗效比较 n(%)

分组	例数	半年病情变化				1年病情变化			
		局部进展	远处转移	进展合并转移	进展转移发生率	局部进展	远处转移	进展合并转移	进展转移发生率
培美曲塞组	42	3	5	2	10(23.81)	5	8	5	18(42.86)
多西他赛组	43	4	7	3	13(30.23)	9	13	8	30(69.77)
$\chi^2$					0.444				6.259
P					0.505				0.012



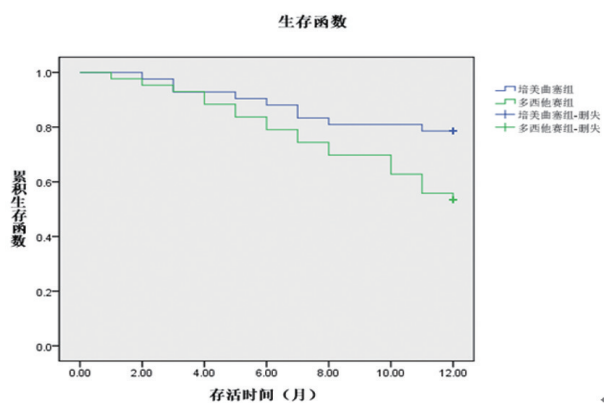


图1 两组患者1年累积生存率

### 3 讨论

非小细胞肺癌为肺癌恶性肿瘤中主要疾病类型,具有细胞增殖快速、症状隐秘以及转移扩散时间早等特点。非小细胞肺癌患者病情发现时一般已经进展至晚期,已经不适宜使用手术进行治疗,晚期非小细胞肺癌患者应用放化疗手段进行治疗,通过抑制细胞增殖以及促进细胞凋亡来治疗肿瘤,从而达到改善患者生存时间目的。美国癌症治疗指南提出采用铂类药物与其他药物联用治疗非小细胞肺癌,培美曲塞为肿瘤抑制类药物,其能够通过中止参与合成嘧啶与嘌呤必需蛋白酶合成,致使细胞有丝分裂在S期中止,从而抑制肿瘤细胞增殖。本研究中培美曲塞组患者治疗有效率(54.76%)与多西他赛组(48.84%)没有统计学差异,但是其患者疾病控制率(92.86%)显著高于多西他赛组(81.40%),提示培美曲塞联合顺铂在治疗非小细胞肺癌上效果与多西他赛联合顺铂效果相当,但是其在稳定患者病情方面具有独有优势。王临英等<sup>[7]</sup>研究中比较了单用培美曲塞与培美曲塞联合顺铂,其结果同样证实两种药物联合应用效果较好。

研究显示,肿瘤标志物不仅可以用于诊断患者病情,还可用于间接评估患者治疗效果。两组患者治疗后各种肿瘤标志物水平下降,但是培美曲塞组患者肿瘤标志物水平下降更显著,两者对肿瘤标志物水平下调作用差异可能是因为培美曲塞抑制肿瘤生长是通过中断细胞增殖达到目的;多西他赛主要经由介导胃管蛋白合成来促进肿瘤细胞凋亡,其具体机制为促使微管蛋白大量形成微管,这种微管可以使纺锤体正常功能损伤,从而达到治疗肿瘤目的,两种方式培美他赛为从细胞增殖遗传物质合成上发挥抑制肿瘤细胞增殖作用,而多西他赛则主要通过影响微管蛋白质合成来抑制肿瘤增殖。放化疗治疗后毒副作用一直是肿瘤患者

治疗需要重点关注问题,张雅军等<sup>[8]</sup>研究中应用培美他赛联合顺铂与紫杉醇治疗非小细胞肺癌,其毒副作用主要为消化与神经系统不良反应,且两组发生率差异不显著。本研究中培美曲塞组患者血小板减少、胃肠道不适、贫血、白细胞减少毒副反应发生率均显著低于多西他赛组,提示培美他赛联合顺铂治疗非小细胞肺癌毒副作用较轻,安全性高。培美曲塞组患者1年生存率(78.6%)显著高于多西他赛组(53.5%),同时随访期间还调查了患者肿瘤局部复发与转移情况,结果显示培美他赛组1年病情肿瘤局部复发与转移率显著低于多西他赛组,进一步提示培美曲塞组远期治疗效果较好,与培美曲塞组患者远期疗效优异可能是因为其疾病控制率高,患者病情稳定,同时治疗后毒副作用较轻。

培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌能够有效稳定患者病情,改善肿瘤标志物水平,毒副作用小,患者耐受性好,能够有效改善患者生存情况。

#### 【参考文献】

- [1] Herbst R S, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. [J]. Nat, 2018, 553 (7689): 446~454.
- [2] Fehringer G, Brenner D R, Zhang Z F, et al. Alcohol and lung cancer risk among never smokers: a pooled analysis from the international lung cancer consortium and the SYNERGY study [J]. Int Cancer, 2017, 140(9): 1976~1984.
- [3] Carbone D P, Reck, Martin, Paz-Ares, Luis, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. N Engl Med, 2017, 39(25): 2415~2426.
- [4] Niu Y, Feng M, Huang W, et al. Long non-coding RNA TUG1 is involved in cell growth and chemoresistance of small cell lung cancer by regulating LIMK2b via EZH2 [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 5.
- [5] Yuwen D L, Sheng B B, Liu J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer. [J]. Riv Eur Sci Med Farmacol, 2017, 21(11): 2650~2658.
- [6] Xiao H, Liu Y, Liang P, et al. TP53/TG1 enhances cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells through regulating miR-18a/PTEN axis [J]. Cell&Biosci, 2018, 8(1): 23~33.
- [7] 王临英. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(1): 100~101.
- [8] 张雅军, 徐锋, 韩纪昌, 等. 培美曲塞联合紫杉醇和顺铂治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1396~1399.