

· 论著 ·

比较培美曲塞与多西他赛分别联合顺铂治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性分析*

韦雪丽* 汪艳娟 米 聪
商丘市第一人民医院(河南 商丘 476000)

【摘要】目的 本研究旨在探究培美曲塞联合顺铂与多西他赛联合顺铂在治疗非小细胞肺癌方面的疗效及安全性。方法 本研究纳入了2020年2月至2022年3月期间在我院接受治疗的80名非小细胞肺癌患者。通过随机数字表法，这些患者被平均分配到两个治疗组，每组40人。其中一组患者接受了以顺铂和多西他赛为基础的化疗方案作为对照组，而另一组则接受了顺铂和培美曲塞的联合治疗作为观察组。研究中，我们对比了两组患者在治疗结束后的疗效，并监测了他们在治疗开始和结束时血液中癌胚抗原(CEA)及糖类抗原125(CA125)的浓度变化。统计患者治疗过程中不良反应发生率。比较患者1年生存率与无病生存时间的差异。结果 观察组显效患者为有效治疗率显著高于对照组患者($P=0.025$)。观察组患者治疗后CEA与CA-125水平下降程度要高于对照组患者($P<0.0001$)。对照组患者皮肤反应和消化道反应与观察组患者相比无差异($P>0.05$)。但是对照组患者骨髓抑制发生率显著高于观察组患者，存在统计学差异($P=0.045$)。两组患者1年生存率与无病生存时间均无差异($P>0.05$)。结论 对于晚期NSCLC患者，培美曲塞和顺铂的联合治疗在改善预后上优于多西他赛和顺铂的联合治疗，并且还可以减少患者不良反应的发生。

【关键词】培美曲塞、多西他赛、顺铂、非小细胞肺癌，疗效，安全性。

【中图分类号】R322.3+5

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190911)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.020

Comparative Efficacy and Safety Analysis of Pemetrexed and Docetaxel Combined with Cisplatin in Non-small Cell Lung Cancer*

WEI Xue-li*, WANG Yan-juan, MI Cong.
Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* The aim of this study is to compare the efficacy and safety of pemetrexed versus docetaxel, each in combination with cisplatin, in the treatment of non-small cell lung cancer. *Methods* A total of 80 patients with mycoplasma pneumonia who were treated in our hospital from February 2020 to March 2022 were selected as the research subjects. The patients were randomly assigned to a control group and an observation group, with 40 patients in each group, according to a random number table. The control group received cisplatin + docetaxel treatment, while the observation group was treated with pemetrexed + cisplatin. The clinical efficacy after treatment in the two groups was compared, and changes in serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 125 (CA-125) before and after treatment were observed. The incidence of adverse reactions during treatment was recorded, and the difference in 1-year survival rate and disease-free survival time was compared. *Results* The observation group exhibited a significantly higher effective treatment rate compared to the control group ($P=0.025$). Additionally, the post-treatment reduction in CEA and CA-125 levels was significantly greater in the observation group than in the control group ($P<0.0001$). There was no difference in skin reactions and gastrointestinal reactions between the control and observation groups ($P>0.05$). However, the incidence of bone marrow suppression was significantly higher in the control group compared to the observation group, with a statistically significant difference ($P=0.045$). There was no difference in the 1-year survival rate and disease-free survival time between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion* For patients with advanced NSCLC, the combination of pemetrexed and cisplatin is superior to the combination of docetaxel and cisplatin in improving prognosis, and it can also reduce the occurrence of adverse reactions in patients.

Keywords: Pemetrexed; Docetaxel; Cisplatin; Non-Small Cell Lung Cancer; Efficacy and Safety

肺癌是全球最具威胁的恶性疾病之一，其发病率和死亡率均位居首位^[1]。据统计^[2]，2018年全球肺癌新增病例已超过200万，死亡病例约180万，占癌症死亡总数的18.4%。数据统计发现在中国，肺癌的发病率和死亡率位居榜首。2017年的数据显示^[3]，在各级城市，肺癌的发病和死亡率均为最高，而且在男性中更是最常见的癌症类型。肺癌的诱因复杂，至今尚未有明确的共识。

化疗作为一种重要的抗癌手段，能够直接或间接通过打破免疫抑制机制来刺激抗癌免疫反应^[4]。此外，肿瘤的发生与癌细胞凋亡失衡密切相关。常用的化疗药物包括顺铂、多西他赛和培美曲塞。顺铂作为一线化疗药物，多西他赛和培美曲塞为二线药物^[5]。尽管它们可以单独使用来治疗患者，但疗效往往不能达到预期，因此通常在一线治疗失败后采用^[6]。一些研究发现^[7]，一线和

二线化疗药物联合治疗非小细胞肺癌的效果显著，特别是在中远期治疗上。然而，不同的联合治疗方案在疗效上存在显著差异，因此在选择时需要特别谨慎。

因此，我们的研究目标是评估培美曲塞与多西他赛分别联合顺铂在非小细胞肺癌治疗中的疗效及安全性。以下是本研究的报告。

1 方法与资料

1.1 临床资料 本研究纳入了2020年2月至2022年3月期间在本院治疗的80例支原体肺炎患者。根据随机数字表法分组，接受顺铂联合多西他赛治疗方案的患者分为对照组($n=40$)，接受培美曲塞联合顺铂治疗方案的患者分为观察组($n=40$)。两组患者临床资料

【第一作者】韦雪丽，女，主治医师，主要研究方向：呼吸方向。E-mail: wyl4685632@163.com

【通讯作者】韦雪丽

通过比较后无统计学差异($P>0.05$),见表1。本次实验的所有患者及家属均已知情,并由患者签署了治疗知情同意书,所有实验方案通过本院伦理委员会的批准进行。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:符合非小细胞肺癌诊断标准^[8],肺癌分期为III~IV期^[6];肺内至少存在一个可测量的病灶;卡氏生活质量评分 >70 分;预期生存时间超过3个月;血象及肝肾功能正常;对研究内容知情并同意;临床资料完整。排除标准:未按规定完成疗程的患者;出现难以耐受的并发症者;合并其他严重脏器或精神疾病者;依从性差的患者。

1.3 治疗方案 对照组接受多西他赛(药品批准文号H20193016;规格:1 mL: 20 mg)和顺铂(药品批准文号H21020212;规格:20 mg)的联合化疗。多西他赛通过静脉滴注方式给药,剂量为75 mg/($m^2 \cdot d$),于疗程第一天给药。顺铂在每个疗程的前三天通过静脉滴注给药,剂量为20 mg/ m^2 ,每个化疗周期为三周。观察组患者接受培美曲塞(药品批准文号H20223539;规格:100 mg)联合顺铂的化疗方案。培美曲塞以500 mg/($m^2 \cdot d$)的剂量在疗程的第一天通过静脉滴注给药,顺铂的给药方式与对照组相同,均在疗程的前三天进行静脉滴注。两组患者从化疗开始前一周开始每日口服叶酸(药品批准文号H109700079;规格:0.4 mg),剂量为400 μ g,持续到化疗结束后一周。同时,患者每三周接受一次肌肉注射维生素B12(药品批准文号H32020688;规格:1 mL: 0.5 mg)。在化疗前一天,开始每日两次口服地塞米松片(药品批准文号H33020822;规格:0.75 mg),每次4 mg,持续三天。每个化疗周期为三周。所有参与的患者都接受了两个疗程的治疗。

1.4 观察指标 1.比较两组患者的临床治疗效果,根据RECIST^[9]标准评估治疗效果。完全缓解(CR)指病灶完全消失,无新病灶出现,血清肿瘤标志物水平恢复正常,并且这种状态维持超过4周。部分缓解(PR)定义为肿瘤最大直径的总和减少超过30%,且这种情况持续超过4周。稳定(SD)意味着病灶的缩小未达到部分缓解的标准,同时其增大也未达到疾病进展的标准。进展(PD)则指病灶最大直径总和增加超过20%或出现新病灶。总有效率计算公式为:(完全缓解的病例数+部分缓解的病例数)/总病例数 $\times 100.00\%$ 。2.对两组患者在接受治疗前后的肿瘤标志物(癌胚抗原(CEA)和糖类抗原125(CA-125))水平进行了对比分析。收集了患者治疗前后的空腹静脉血样各5 mL,通过离心分离血清后,使用电化学发光分析仪进行检测。同时,统计了两组患者在治疗过程中不良反应发生次数,主要包括皮肤反应、消化道反应和骨髓抑制等情况。4.比较了两组患者的1年生存率以及无进展生存时间。

1.5 统计学分析 采用SPSS 26.0统计分析软件。计量资料符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差表示;计数资料采用率或构成比表示;两组间计量资料采用均数加减标准差(Meas $\pm$ SD)表示,两组患者计量数据组间比较使用两独立样本t检验,组内比较使用配对t检验; ,采用K-M生存曲线绘制患者2年生存情况,采用Logrank检验两组生存统计学差异。采用 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效评估 比较发现,观察组显效患者为有效治疗率显著高于对照组患者,存在统计学差异($P=0.025$),见表2。

2.2 治疗前后肿瘤标志物变化 对两组患者治疗前后肿瘤标志物观察发现,两组患者治疗前CEA与CA-125水平无差异($P>0.05$)。通过治疗后两组患者CEA与CA-125水平明显降低($P<0.05$)。并且进一步比较发现观察组患者治疗后CEA与CA-125水平下降程度要高于对照组患者($P<0.0001$),见表3。

2.3 不良反应统计 对两组患者治疗过程中不良反应发生情况进行统计发现,对照组患者皮肤反应和消化道反应与观察组患者相比无差异($P>0.05$)。但是对照组患者骨髓抑制发生率显著高于观察组患者,存在统计学差异($P=0.045$)。见表4。

2.4 1年生存率比较 对两组患者1年生存率与无病生存时间比较发现,两组患者1年生存率与无病生存时间均无差异($P>0.05$),见表5。

表1 基线资料

	观察组(n=40)	对照组(n=40)	t/ χ^2 值	P
年龄(岁)	68.5 $\pm$ 4.7	67.2 $\pm$ 5.1	1.185	0.239
性别(男/女)	20/20	15/25	1.270	0.259
肿瘤类型(鳞癌/腺癌)	8/32	10/30	0.286	0.535
肿瘤分期(III/IV)	30/10	25/15	1.455	0.227

表2 疗效评估

分组	临床疗效[例(%)]				总有效率
	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	
观察组(n=40)	15(47.50%)	10(25.00)	10(25.00)	5(12.50%)	25(62.50%)
对照组(n=40)	8(20.00%)	7(17.50%)	16(40.00%)	9(22.50%)	15(47.50%)
χ^2 值					5.000
P值					0.025

表3 肿瘤标志物水平比较

组别	CEA(ng/mL)		CA-125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	13.22 $\pm$ 1.25	6.32 $\pm$ 0.89a	121.75 $\pm$ 11.84	77.45 $\pm$ 12.61a
对照组(n=40)	13.74 $\pm$ 1.33	8.02 $\pm$ 0.78a	123.25 $\pm$ 13.27	92.44 $\pm$ 11.78a
t值	1.802	9.085	0.533	5.494
P值	0.075	<0.0001	0.595	<0.0001

注: a表示与治疗前相比 $P<0.05$ 。

表4 不良反应统计

组别	皮肤反应	消化道反应	骨髓抑制
观察组(n=40)	3	4	7
对照组(n=40)	7	10	15
χ^2 值	1.829	3.117	4.013
P值	0.000	0.077	0.045

表5 肺功能变化

组别	1年生存率	无病生存时间
观察组(n=40)	15(37.50%)	5.45 $\pm$ 1.24
对照组(n=40)	13(32.50%)	5.74 $\pm$ 1.31
χ^2 值	1.175	1.017
P值	0.278	0.312

3 讨 论

顺铂和多西他赛的联合使用是一种在临床上广泛采用的化疗策略。顺铂,一种与细胞周期无特异性关联的药物,它的抗癌范围广泛且药效强大,而且能够被患者较好地耐受,且副作用相对较小^[10]。它的作用机制在于与细胞核中的DNA碱基结合,导致肿瘤细胞膜损伤,进而干扰DNA的复制和转录过程。这种干扰抑制了癌细胞的生长,从而减缓病情的进展,帮助改善患者的症状。顺铂与其他化疗药物联合使用时,能够产生协同作用,有效增强治疗效果,同时避免了交叉耐药的风险。另一方面,多西他赛通过促进微管蛋白的聚合并防止微管解聚,显著稳定了细胞微管结构。这一过程阻断了细胞的正常分裂,从而有效抑制了肿瘤细胞的生长和扩散,展现出强大的抗肿瘤效果^[11]。但根据临床试验结果^[12],这种化疗方案虽然有效,但其对患者缓解率的改善并不明显,患者的生存时间也未有明显延长。相比之下,采用培美曲塞联合顺铂的治疗方案效果更为显著。培美曲塞是一种多靶点抗叶

酸类化疗药物,具有广泛的抗肿瘤作用。它通过同时抑制几种关键酶的活性,包括甘氨酸酰胺核苷酸甲酰基转移酶、胸苷酸合成酶和二氢叶酸还原酶,从而有效阻断了嘌呤和嘧啶的合成。这种阻断作用直接干扰了肿瘤细胞的DNA复制过程,并且通过影响RNA和DNA的生成,进一步抑制了肿瘤细胞的生长和增殖。培美曲塞的多靶点机制使其在多种癌症治疗中展现出显著的疗效,尤其是在难以治疗的癌症类型中,其广泛的作用路径有助于防止肿瘤细胞的耐药性发展^[13]。在我们的研究中,我们发现,观察组患者在接受培美曲塞与顺铂联合治疗后,其临床效果显著优于对照组。这一结果为培美曲塞联合顺铂在治疗非小细胞肺癌中的有效性提供了强有力的支持。蔡雨轩^[14]的研究结果也指出,对于晚期非小细胞肺癌患者,培美曲塞和多西他赛在靶向治疗失败后的化疗效果显著。这进一步证实了我们的研究成果,并证明了该治疗方案的有效性和价值。

在肿瘤的形成和发展中,肿瘤标志物扮演了核心的角色。它们的含量可以反应出肿瘤的状况,也能用来评估化疗的效果^[15]。CEA是一种存在于癌细胞中的非特异性糖蛋白成分,在消化系统和呼吸系统的恶性肿瘤患者中,通常会出现明显的高表达^[16]。CA-125是一种蛋白复合物,可以破坏肿瘤基膜阻挡,也能与细胞进行连接^[17]。在我们的研究中,我们发现接受治疗后,观察组患者的血清中CEA和CA-125的水平显著低于对照组患者。并且,对照组患者在手术后的不良反应发生率也高于观察组患者。这些发现表明,联合使用培美曲塞和顺铂的治疗方案能显著减少血清中的肿瘤标志物水平,同时减少患者的不良反应发生率。这主要是由于化疗药物存在一定的毒性副作用,虽然能够杀死肿瘤细胞,但同时也会对正常细胞造成损害。通过联合用药,可以减少单一药物的剂量,从而减轻其毒性副作用。同时,为了减轻顺铂的毒性副作用,我们需要实施适应性水化方案。然而,我们在研究的最后发现,观察组患者的无进展生存时间以及一年生存率并无显著差异。我们认为这可能是因为在晚期肺癌阶段,癌细胞可能已经扩散到其他部位。对于这种广泛转移的情况,任何一种治疗方法的效果都可能受到限制。虽然化疗能够杀死癌细胞,但对于已经转移的癌细胞,其对提高患者生存率的效果可能会大打折扣。

尽管如此,我们的研究仍有一些局限性。首先,由于我们的研究仅包括80例样本,因此我们可能需要增加样本量以获得更为稳健的研究结果。此外,我们并没有对患者进行长期的跟踪调查,因此我们还需要更多的数据来确认这两种药物对患者长期预后的影响。在未来的研究中,我们希望能开展更多的实验来对我们的研究结果进行完善。

总的来说,对于晚期NSCLC患者,培美曲塞和顺铂的联合治疗在改善预后上优于多西他赛和顺铂的联合治疗,并且还可以减少患者不良反应的发生。

参考文献

[1] 陈旭潮,李泞甫,肖剑波等.非小细胞肺癌脑转移的免疫治疗现状及进展[J].中国临床研究,2023,36(6):821-826.

- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 尹周一,王梦圆,游伟程,等.2022美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(2):54-63.
- [4] 钟新云,龙瀛.DC-CIK细胞生物疗法结合同步放疗在中晚期肺小细胞癌中的临床应用[J].罕少疾病杂志,2023,30(7):57-58.
- [5] 季珂珂.吉西他滨联合顺铂治疗晚期triple-negative乳腺癌效果及对肿瘤标志物、癌因性疲乏的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(12):61-63.
- [6] 张秋丽.吉非替尼对晚期非小细胞肺癌化疗失败后的临床观察[J].中国卫生标准管理,2022,13(15):129-134.
- [7] 齐倩,王春梅,杨娟,等.阿帕替尼治疗一线及二线化疗失败晚期非小细胞肺癌患者临床疗效研究[J].临床军医杂志,2019,47(1):92-94.
- [8] 李萍,张昊,郑斌荣,等.MSCT征象与NSE、CYFRA21-1联合检测对周围型肺癌诊断价值的研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(5):40-42.
- [9] 柴广金,李国围,吕博,等.PET/CT代谢参数与LMR在评估肺癌放疗近期疗效的临床研究[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(8):54-56.
- [10] 彭甘霖.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临床效果对比[J].医学理论与实践,2023,36(2):245-247.
- [11] 钟家将,张东伟,蓝冰,等.多西他赛联合顺铂治疗对中晚期非小细胞肺癌的疗效及对低剂量CT灌注成像参数的影响[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):72-73,179.
- [12] 李祥,陈娟,张超.培美曲塞联合紫杉醇、顺铂化疗方案对晚期肺癌肿瘤标志物水平的影响[J].西北药学杂志,2023,38(4):114-117.
- [13] 张华,贾志阳,高露露.多西他赛、培美曲塞分别联合顺铂对老年晚期非小细胞肺癌患者短期疗效及血清肿瘤标志物影响的比较观察[J].肿瘤基础与临床,2022,35(5):380-384.
- [14] 蔡雨轩.培美曲塞与多西他赛在晚期非小细胞肺癌靶向治疗失败后的化疗效果研究[J].中国现代药物应用,2022,16(6):106-108.
- [15] 付茂月,雷开键,贾钰铭,等.多西他赛联合顺铂治疗晚期肺癌患者的临床疗效及其对免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(8):48-53.
- [16] 赵海英.血清肿瘤标志物CEA、CA153、CA125联合检测对肺癌的诊断价值探讨[J].中国实用医药,2023,18(9):71-74.
- [17] 周宗远,容世健.贝伐珠单抗联合化疗对晚期非鳞非小细胞肺癌患者免疫功能及血清CEA、CA125、CYFRA21-1水平的影响[J].右江医学,2023,51(3):261-265.

(收稿日期:2023-07-25)

(校对编辑:姚丽娜)