

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.003

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.003>

· 论著 ·

培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及细胞免疫功能的影响

尹彦¹, 韩涛², 李宏芹¹

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院胸外科, 北京 101200;

2. 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院神经内科, 北京 101200)

[摘要] 目的: 探讨培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及细胞免疫功能的影响。方法: 选取110例非小细胞肺癌患者并随机分为两组, 各包括55例患者, 对照组接受吉西他滨联合顺铂化疗, 观察组接受培美曲塞联合顺铂化疗, 比较两组化疗前后癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)以及细胞角蛋白19片断(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)的变化, 以及T淋巴细胞亚群水平(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺)水平的变化。结果: 化疗后两组血清CEA、CA-125和CYFRA21-1水平均明显降低, 且观察组化疗后明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 化疗后两组CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺明显升高, 且观察组化疗后明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组化疗前后CD8⁺无明显变化($P > 0.05$)。结论: 非小细胞肺癌患者采用培美曲塞化疗可有效降低血清肿瘤标志物水平及保护免疫功能。

[关键词] 非小细胞肺癌; 化疗; 培美曲塞; 肿瘤标志物; 免疫功能

Effect of pemetrexed chemotherapy on serum tumor markers and cellular immune function in patients with non-small cell lung cancer

YIN Yan¹, HAN Tao², LI Hongqin¹

(1. Department of Thoracic Surgery, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University Beijing, Beijing 101200;

2. Department of Neurology, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University Beijing, Beijing 101200, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of pemetrexed chemotherapy on serum tumor markers and cellular immune function in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** A total of 110 patients with NSCLC were randomly divided into two groups. The control group received gemcitabine combined with cisplatin, while the observation group received pemetrexed combined with cisplatin chemotherapy. The changes of CEA, CA-125 and CYFRA21-1 were compared between the two groups before and after chemotherapy, and the changes of T

收稿日期 (Date of reception): 2021-02-01

通信作者 (Corresponding author): 尹彦, Email: movie3012@126.com

基金项目 (Foundation item): 北京平谷区卫计委计划项目 (pgwjw2018-12)。This work was supported by the Planning Project of Beijing Pinggu District Health and Family Planning Commission, China (pgwjw2018-12).

lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$) were also observed. **Results:** After chemotherapy, the serum levels of CEA, CA-125 and CYFRA21-1 in both groups were significantly decreased, and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). After chemotherapy, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in both groups were significantly higher, the observation group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). There was of no significant change of $CD8^+$ before and after chemotherapy in both groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Pemetrexed chemotherapy can effectively reduce the level of serum tumor markers and protect the immune function of patients with NSCLC.

Keywords non-small cell lung cancer; chemotherapy; pemetrexed; tumor markers; immune function

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见的肺癌类型, 约占全部肺癌总数的80%, 该病具有隐匿性和转移侵袭性较强的特点, 确诊时多数患者已处于中晚期, 这部分患者最重要的治疗方案为以铂类为基础的化学药物治疗(以下简称化疗)^[1]。培美曲塞是一种新型的多靶点抗代谢药物, 主要通过干扰叶酸代谢发挥抗肿瘤作用, 已成为NSCLC重要的化疗药物^[2]。肿瘤标志物是诊断肺癌及反应病情严重程度的重要指标, 其中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)及细胞角蛋白19片断(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)与NSCLC的临床分期及分化转移具有良好的相关性^[3]。近年来, 机体免疫功能状态的变化在肺癌的发生发展过程中的作用越来越受到临床重视^[4]。本研究旨在探讨培美曲塞化疗对NSCLC患者血清CEA、CA-125、CY-FRA21-1水平及细胞免疫功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院肿瘤科于2019年1月至2020年6月收治的110例NSCLC患者, 按随机数字表法随机分为观察组和对照组, 每组55例。纳入标准: 1)符合NSCLC的相关诊断标准^[5], 诊断经过病理学或细胞学证实; 2)初始治疗患者, 分期为IIIb~IV期; 3)同意接受化疗; 4)预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准: 1)小细胞肺癌患者; 2)既往接受过放疗或化疗治疗的患者; 3)合并严重肝肾功能障碍、严重感染性疾病、自身免疫系统疾病及其他脏器的恶性肿瘤的患者; 4)1个月内应用过激素及免疫抑制剂治疗者。本研究经首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

患者化疗前均常规应用地塞米松、叶酸及维生素B12预处理, 均应用顺铂作为基础用药, 静滴顺铂注射液 25 mg/m^2 , 1次/d, 第1~3天。对照组患者应用吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$, 静脉滴注, 第1、8天; 观察组患者则应用培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 化疗过程中常规给予补液、维持电解质平衡、抑酸护胃及止吐等对症支持治疗。两组均以3周为1个化疗周期, 共治疗4~5个周期。

1.3 观察指标

化疗前及化疗2个周期后比较血清肿瘤标志物及T淋巴细胞亚群的变化。抽取两组5 mL静脉血, 分离血清并在 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下保存待检测。采用化学发光免疫法测定血清CEA、CA125以及CYFRA21-1浓度, 试剂盒购自武汉博士德生物工程公司, 正常参考范围: CEA $0\sim 4.3\text{ ng/mL}$, CA125 $<35\text{ U/mL}$; CYFRA21-1 $<3.3\text{ ng/mL}$ 。同时采用流式细胞计数仪测定T淋巴细胞亚群水平($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$), 试剂盒购自深圳晶美生物有限公司。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

两组年龄、性别、病理类型及分期等临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组化疗前后血清肿瘤标志物水平的比较

化疗前两组血清CEA、CA-125和CYFRA21-1水平差异无统计学意义($P>0.05$); 化疗后, 两组上

述指标水平均明显降低, 且观察组化疗后明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组化疗前后 T 淋巴细胞亚群水平的比较

化疗前两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/

CD8⁺差异无统计学意义($P > 0.05$); 化疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺明显升高, 且观察组化疗后明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组化疗前后 CD8⁺无明显变化($P > 0.05$, 表3)。

表1 两组一般资料比较($n=55$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($n=55$)

组别	年龄/岁	性别/岁		病理类型/例			病理分期/例	
		男	女	鳞癌	腺癌	其他	IIIB期	IV期
观察组	65.82 ± 9.45	35	20	18	31	6	31	24
对照组	64.73 ± 8.26	37	18	15	32	7	29	26
t/χ^2	0.644	0.161		0.389			0.147	
P	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05	

表2 两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平的比较($n=55$)

Table 2 Comparison of serum tumor markers levels between the two groups before and after chemotherapy ($n=55$)

组别	CA-125/(U·mL ⁻¹)	CEA/(μg·L ⁻¹)	CYFRA21-1/(μg·L ⁻¹)
观察组			
化疗前	66.24 ± 9.34	6.78 ± 1.46	10.28 ± 3.22
化疗后	51.62 ± 8.27*	5.20 ± 1.12*	6.93 ± 1.51*
t	8.691	6.368	6.094
P	<0.05	<0.05	<0.05
对照组			
化疗前	65.88 ± 10.14	6.83 ± 1.62	10.17 ± 2.63
化疗后	57.36 ± 6.65	5.67 ± 1.05	8.46 ± 1.47
t	5.211	4.491	4.209
P	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组化疗后比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the control group after chemotherapy, * $P < 0.05$.

表3 两组化疗前后 T 淋巴细胞亚群水平的比较($n=55$)

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets before and after chemotherapy between the two groups ($n=55$)

组别	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组				
治疗前	53.72 ± 5.22	26.14 ± 3.53	29.92 ± 4.23	0.91 ± 0.23
治疗后	60.21 ± 4.28*	32.24 ± 3.78*	28.39 ± 3.10	1.31 ± 0.33*
t	7.130	8.747	0.348	7.375
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

续表3

组别	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组				
治疗前	52.23 ± 4.79	26.20 ± 3.24	28.24 ± 3.43	0.96 ± 0.24
治疗后	56.16 ± 4.68	29.18 ± 2.65	29.15 ± 3.87	1.20 ± 0.19
<i>t</i>	5.149	5.918	0.412	5.723
<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与对照组治疗后比较, **P*<0.05。

Compared with the control group after chemotherapy, **P*<0.05.

3 讨论

目前肺癌已经成我国发病率和病死率增长最快的恶性肿瘤之一, 已取代肝癌成为首位恶性肿瘤死亡原因^[6]。顺铂是临床上应用最为广泛的化疗药物, 是基础的肺癌化疗药物, 在晚期NSCLC的化疗中具有重要的地位。吉西他滨属于阿糖胞苷类的抗肿瘤药物, 通过抑制细胞DNA的合成发挥抗肿瘤作用, 吉西他滨联合顺铂是目前临床上最常用的NSCLC化疗方案^[7]。不过随着该化疗方案应用的增加, 临床上也发现吉西他滨的不良反应发生率高且程度较重, 限制了其临床应用范围。培美曲塞抗肿瘤作用机制在于对叶酸代谢的干扰、对细胞有丝分裂的抑制^[8]。培美曲塞可对叶酸依赖性代谢途径中的多个辅酶活性发挥抑制作用, 可导致嘧啶与嘌呤的合成障碍, 发挥了抑制肿瘤细胞的生长繁殖的作用, 其在NSCLC化疗中的作用也越来越受到临床重视^[9-10]。刘俊宁等^[11]指出吉西他滨与培美曲塞联合顺铂均是NSCLC的有效化疗方案, 但培美曲塞联合顺铂方案的不良反应发生率更低。

化疗疗效的监测是评价患者预后及制定后续治疗方案的重要依据, 临床对于实体肿瘤主要通过影像学检查肿瘤病灶体积变化来反映化疗效果。肿瘤标志物是诊断肺癌及评估病情严重程度重要指标, 但是对于化疗效果评价的研究并不多见。CEA由肿瘤细胞直接产生, 是反映肺癌复发和转移的常用指标^[12]。CYFRA21-1是一种细胞角质蛋白, 在NSCLC血清中表达度较高, CA125也是评估肺癌预后的常用指标情况。Ardizzonia等^[13]研究发现: NSCLC患者血清CEA、CYFRA21-1化疗后下降程度在20%以上可作为化疗有效的判断标志, 并且与影像学检

查评估的化疗疗效有较好的相关性。本研究对观察组NSCLC患者应用培美曲塞化疗, 与吉西他滨治疗的对照组比较, 发现化疗后两组患者血清CEA、CA-125和CYFRA21-1水平均明显降低, 且观察组降低更加明显, 说明培美曲塞可以进一步降低血清肿瘤标志物水平, 从而改善患者的病情。

肺癌患者由于疾病本身的消耗、营养状态的下降及化疗药物不良反应等因素的影响而普遍存在免疫功能下降。研究^[14]证明免疫状态与肿瘤的复发、转移及预后均有密切关系, 临床上也更加重视对化疗患者免疫功能的调节与保护。T淋巴细胞是细胞免疫的主要效应细胞, CD3⁺是成熟T淋巴细胞表面状态, CD4⁺为辅助免疫细胞, 而CD8⁺则是一种抑制免疫细胞, 可以抑制宿主的免疫反应, CD4⁺T、CD8⁺T的比值是机体免疫功能状态的重要监测指标^[15]。本研究对两组患者化疗前后T淋巴细胞亚群水平的变化进行了观察, 结果发现化疗后, 两对照组患者CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺明显升高, 且观察组升高更明显, 表明培美曲塞化疗可减少对机体免疫功能的影响, 保护患者的免疫功能。

综上所述, NSCLC患者采用培美曲塞化疗可有效降低血清肿瘤标志物水平, 保护患者的免疫功能, 值得临床上进一步推广应用。

参考文献

- 张仁锋, 张岩, 温丰标, 等. 6 058例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(3): 129-135.
ZHANG Renfeng, ZHANG Yan, WEN Fengbiao, et al. Analysis of pathological types and clinical epidemiological characteristics of 6058 patients with lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016,

- 19(3): 129-135.
2. 王军, 吴永丽, 陈宽塘, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌临床观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(15): 1822-1824.
WANG Jun, WU Yongli, CHEN Kuantang, et al. Clinical observation of pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Shanxi Medical Journal, 2018, 47(15): 1822-1824.
 3. Aoki MN, Amarante MK, de Oliveira CEC, et al. Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Perspectives of Individualized Targeted Therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(15): 2070-2077.
 4. 杨洋, 隋铁泉. 肺癌围手术期免疫功能保护的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 512-516.
YANG Yang, SUI Tiequan. Research progress of immune function protection in perioperative period of lung cancer [J]. Modern Oncology, 2020, 28(3): 512-516.
 5. 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学学会杂志社. 中华医学学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
Chinese Medical Association, oncology branch of Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer of Chinese Medical Association (2019 Edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2020, 42(4): 257-287.
 6. 沈永洲, 杜灵彬, 汪洋辉, 等. 2000 ~ 2009年浙江省肿瘤登记地区肺癌流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(3): 175-179.
SHEN Yongzhou, DU Lingbin, WANG Xianghui, et al. Analysis on the epidemic trend of lung cancer in cancer registration areas of Zhejiang Province from 2000 to 2009[J]. China Cancer, 2014, 23(3): 175-179.
 7. 芮晓艳, 孙沫, 丁婷婷, 等. 吉西他滨联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 811-813.
RUI Xiaoyan, SUN Mo, DING Tingting, et al. Clinical efficacy of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Practical Cancer, 2018, 33(5): 811-813.
 8. 王永春, 赵辉. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌29例临床评价[J]. 中国药业, 2018, 27(10): 45-47.
WANG Yongchun, ZHAO Hui. Clinical evaluation of pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of 29 cases of non-small cell lung cancer [J]. China Pharmaceutical, 2018, 27(10): 45-47.
 9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1589-1597.
 10. 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.
YAN Sen, GUO Kefeng, XIAO Qinglan, et al. Clinical effect of pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Henan Medical Research, 2020, 29(5): 847-848.
 11. 刘俊宁, 姜伟. 培美曲塞、吉西他滨联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌临床疗效及安全分析[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(6): 115-116.
LIU Junning, JIANG Wei. Clinical efficacy and safety analysis of pemetrexed, gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer [J]. China Continuing Medical Education, 2017, 9(6): 115-116.
 12. 李宏宇, 李沛, 蔡三立, 等. 血清CEA、NSE、CYFRA21-1在肺癌诊治及预后判断中的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22): 6458-6459.
LI Hongyu, LI Pei, CAI Sanli, et al. Clinical value of serum CEA, NSE and CYFRA21-1 in diagnosis, treatment and prognosis of lung cancer [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(22): 6458-6459.
 13. Ardizzoni A, Caffeata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Cancer, 2006, 107(12): 2842-2849.
 14. 唐艳林, 王锋, 刘自刚, 等. 外周血T淋巴细胞亚群及早期炎症标志物表达对老年非小细胞肺癌化疗预后的影响分析[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(2): 97-102.
TANG Yanlin, WANG Feng, LIU Zigang, et al. Analysis of the influence of peripheral blood T lymphocyte subsets and early inflammatory markers expression on chemotherapy prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Cells and Stem Cells. Electronic Edition, 2020, 10(2): 97-102.
 15. 姜鹏, 刘凯, 王若峥. T细胞免疫与肿瘤关系研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(1): 21-25.
JIANG Peng, LIU Kai, WANG Ruozheng. Research progress on the relationship between T cell immunity and tumor [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(1): 21-25.

本文引用: 尹彦, 韩涛, 李宏芹. 培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及细胞免疫功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1490-1494. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.003
Cite this article as: YIN Yan, HAN Tao, LI Hongqin. Effect of pemetrexed chemotherapy on serum tumor markers and cellular immune function in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(7): 1490-1494. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.003