

吉非替尼、培美曲赛分别联合顺铂治疗Ⅳ期非小细胞肺癌患者的疗效分析

朱强辉，王敬洋

(吉林国文医院胸部肿瘤内科，吉林 四平 136100)

摘要：目的 探讨吉非替尼、培美曲赛分别联合顺铂对Ⅳ期非小细胞肺癌患者癌胚抗原（CEA）、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（CYFRA21-1）、鳞状上皮细胞癌抗原（SCCA）水平及生存情况的影响。方法 回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 11 月吉林国文医院收治的 52 例Ⅳ期非小细胞肺癌患者的临床资料，按照不同的治疗方式将其分为培美曲塞组与吉非替尼组，各 26 例。培美曲塞组患者采取培美曲塞联合顺铂治疗，吉非替尼组患者采取吉非替尼联合顺铂治疗，两组患者均以 3 周为 1 个治疗周期，共治疗 6 个周期，并随访 3 年。对比两组患者治疗后的临床疗效、生存情况，治疗前后的肿瘤标志物水平，以及治疗期间的不良反应发生情况。结果 吉非替尼组患者的临床总有效率显著高于培美曲塞组；治疗后两组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平均较治疗前显著降低，且吉非替尼组均显著低于培美曲塞组；吉非替尼组患者治疗后 1、2、3 年的生存率均显著高于培美曲塞组（均 $P < 0.05$ ）；两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。结论 吉非替尼联合顺铂可更有效降低Ⅳ期非小细胞肺癌患者机体 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平，控制病情进展，提升治疗效果，从而延长患者的生存时间。

关键词：Ⅳ期非小细胞肺癌；吉非替尼；顺铂；癌胚抗原；细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1；鳞状上皮细胞癌抗原

中图分类号：R734.2

文献标识码：A

文章编号：2096-3718.2021.15.0055.03

作者简介：朱强辉，大学本科，住院医师，研究方向：胸部肿瘤。

二氧化锆全瓷材料是近年来出现的新型材料，拥有与真牙相似的通透性、透光性，其是经精密计算后由数控技术制成的人工牙齿，不仅外表美观，坚硬耐用，不易受损，而且牙龈边缘无黑斑，无厚重感，不会出现牙龈红肿出血等现象，不会导致瓷崩裂。二氧化锆对牙龈温和，完美规避了金属在口腔内引发的过敏、刺激以及腐蚀等不良现象，更适合应用于临床牙体修复中^[6]。在本研究中，研究组患者修复总有效率显著高于对照组；修复 1、3 个月后，研究组患者 SBI、GCD 水平均显著低于对照组，提示对于牙体缺失患者，采用二氧化锆全瓷冠进行修复具有较好的修复效果，且对牙周组织损伤较小。

龈沟液属于牙周疾病测定的最具前景的活动性指标，龈沟液渗出量与修复材料生物相容性、修复体机械刺激以及患牙牙龈炎症程度相关。TNF- α 对于增加破骨活性和形成方面有重要的作用，可促进牙周疾病的发生与发展；VEGF 分泌增加会致使炎症组织的血管密度和通透性增加，从而影响牙周组织^[7]。应用二氧化锆全瓷材料能够减少牙龈出血和龈沟探针深度，从而降低材料对细胞因子的影响，减少对牙周组织的影响^[8]。在本研究中，研究组患者 TNF- α 水平显著低于对照组；两组患者 VEGF 水平比较，差异无统计学意义，提示对于牙体缺失患者采用二氧化锆全瓷冠进行修复，对龈沟液细胞因子水平影响较小，可有效抑制牙周炎症，效果显著。

综上，对于牙体缺失患者，采用二氧化锆全瓷冠进行修复具有较好的修复效果，对龈沟液细胞因子水平影响较小，且对牙周组织损伤较小，效果显著，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 马玉龙，王海山，那日苏. 钴铬合金烤瓷冠和全瓷冠修复对患牙周组织及龈沟液中炎症因子水平的影响研究[J]. 中国实用口腔科杂志，2016，9(12): 747-750.
- [2] 刘红红，张志宏，周洋，等. 两种冠修复材料对单颗后牙种植体周围组织影响的比较[J]. 安徽医学，2018，39(1): 34-36.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南：口腔医学分册[M]. 北京：人民卫生出版社，2005: 7.
- [4] 宁海燕，梁斌，梁扬师. 西帕依固龈液对慢性牙周炎患者牙周指标和龈沟液中细胞因子的影响[J]. 中国医药，2019，14(4): 600-604.
- [5] 钱浩. 二氧化锆全瓷冠在前牙修复治疗中的应用效果观察[J]. 陕西医学杂志，2017，46(6): 765-767.
- [6] 李鸿飞，吴祥冰，任伟. 二氧化锆与合金烤瓷冠修复用于上前牙牙体缺损的疗效对比[J]. 安徽医药，2019，23(1): 76-78.
- [7] 赵恒越，何文娟. 三种修复金属材料对口腔修复患者牙周组织龈沟液中炎症因子水平的影响[J]. 河北医学，2019，25(6): 894-898.
- [8] 王立. 不同烤瓷冠修复对牙周组织龈沟出血情况及血管内皮生长因子和肿瘤坏死因子- α 水平变化分析[J]. 中国临床医生杂志，2017，45(9): 89-91.

非小细胞肺癌是临床常见的一类肺部恶性肿瘤性疾病,可根据疾病严重程度,将其分为不同时期,但多数患者发现时均已为中晚期,故Ⅳ期非小细胞肺癌患者相对较多,且治疗后生存率较低,因此,改善Ⅳ期非小细胞肺癌患者的生存率是临床的主要问题。以顺铂为基础的联合化疗方案为目前临床治疗晚期非小细胞肺癌的主要手段,采用何种联合方式可最大限度延长患者生存期限为临床研究的热点^[1]。培美曲塞为一种抗叶酸制剂,可抑制细胞复制,从而达到抑制肿瘤生长的目的;吉非替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,具有抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡的作用^[2]。本研究旨在探讨吉非替尼、培美曲塞分别联合顺铂对Ⅳ期非小细胞肺癌患者癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCCA)水平及生存情况的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年3月至2017年11月吉林国文医院收治的52例Ⅳ期非小细胞肺癌患者的临床资料,按照不同的治疗方式将其分为培美曲塞组与吉非替尼组,各26例。培美曲塞组患者中男性14例,女性12例;年龄37~73岁,平均(51.48±3.52)岁;病理类型:腺癌18例,鳞癌8例。吉非替尼组患者中男性15例,女性11例;年龄37~72岁,平均(51.71±3.69)岁;病理类型:腺癌16例,鳞癌10例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可行对比。诊断标准:参照《非小细胞肺癌诊疗指南:循证医学与治疗学基础》^[3]中的相关诊断标准。纳入标准:与上述相关诊断标准符合者;根据病理淋巴结和转移(TNM)分期^[4]标准,确诊为Ⅳ期者;参与研究前未接受化疗、靶向治疗者;卡氏体能评分(KPS)^[5] >70 分者。排除标准:骨髓抑制严重者;合并其他肿瘤疾病者;对该研究药物过敏者;妊娠期妇女。本研究经院内医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 两组患者均于化疗前1周给予叶酸、维生素、地塞米松等常规治疗,培美曲塞组患者在此基础上给予培美曲塞联合顺铂治疗,于第1天给予注射用培美曲塞二钠(海南锦瑞制药有限公司,国药准字H20143014,规格:0.5 g/支)静脉滴注,0.5 g/m²,1次/d,在第1~3天给予注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021356,规格:30 mg/支)静脉滴注,75 mg/m²,1次/d。吉非替尼组患者在常规治疗基础上给予吉非替尼联合顺铂治疗,顺铂治疗方法同培美曲塞组,口服吉非替尼片[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20163465,规格:0.25 g/片],0.25 g/次,1次/d,吞咽困难者可将药片放入水中搅拌至完全分散服用。两组患者均以3周为1个治疗周期,共治疗6个周期,

并随访3年。

1.3 观察指标 ①对比两组患者治疗后的临床疗效,治疗6个周期后参照《非小细胞肺癌诊疗指南:循证医学与治疗学基础》^[3]评定,部分缓解(PR):经X线、MRI等检查,发现肿瘤体积缩小30%及以上;疾病稳定(SD):经各项影像学检查,发现肿瘤体积缩小30%以下或增大20%以下;疾病进展(PD):经各项影像学检查发现,肿瘤体积增大20%及以上,或出现其他新病灶,总有效率=PR率+SD率。②对比两组患者治疗前后的肿瘤标志物水平变化,包括血清CEA、CYFRA21-1、SCCA水平,分别于治疗前后采集患者空腹静脉血5 mL,以3 500 r/min的转速离心15 min后取血清,利用全自动电化学发光免疫分析仪进行检测。③统计两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括脱发、白细胞升高、骨髓抑制、恶心呕吐等。④统计两组患者的生存情况,根据定期随访记录患者1、2、3年生存率。

1.4 统计学方法 应用SPSS 21.0统计软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 吉非替尼组患者临床总有效率显著高于培美曲塞组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	PR	SD	PD	总有效
培美曲塞组	26	7(26.92)	8(30.77)	11(42.31)	15(57.69)
吉非替尼组	26	10(38.46)	13(50.00)	3(11.54)	23(88.46)
χ^2 值					6.256
P 值					<0.05

2.2 肿瘤标志物 治疗后两组患者血清CEA、CYFRA21-1、SCCA均较治疗前显著降低,且吉非替尼组均显著低于培美曲塞组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 不良反应 两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	脱发	白细胞升高	骨髓抑制	恶心呕吐	总发生
培美曲塞组	26	4(15.38)	2(7.69)	4(15.38)	2(7.69)	12(46.15)
吉非替尼组	26	3(11.54)	1(3.85)	5(19.23)	1(3.85)	10(38.46)
χ^2 值						0.315
P 值						>0.05

2.4 生存情况 吉非替尼组患者治疗后1、2、3年的生存率均显著高于培美曲塞组,差异均有统计学意义(均

表 2 两组患者肿瘤标志物指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	CEA		CYFRA21-1		SCCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
培美曲塞组	26	12.47 ± 4.26	8.76 ± 3.67*	5.98 ± 1.69	3.95 ± 1.87*	28.96 ± 3.67	12.87 ± 3.94*
吉非替尼组	26	12.64 ± 4.39	5.14 ± 2.54*	5.71 ± 1.35	2.39 ± 1.09*	28.79 ± 3.52	8.14 ± 3.24*
<i>t</i> 值		0.142	4.136	0.636	3.675	0.170	4.728
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。CEA：癌胚抗原；CYFRA21-1：细胞蛋白 19 的可溶性片段；SCCA：鳞状上皮细胞癌抗原。

P<0.05)，见表 4。

表 4 两组患者生存情况比较 [例 (%)]

组别	例数	1 年生存	2 年生存	3 年生存
培美曲塞组	26	15(57.69)	12(46.15)	8(30.77)
吉非替尼组	26	23(88.46)	21(80.77)	17(65.38)
χ^2 值		6.256	6.718	6.240
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

非小细胞肺癌的发生多与环境 and 基因的长期相互作用有关，而吸烟、空气污染、电离辐射等均可诱发该病，在传统治疗Ⅳ期非小细胞肺癌中，患者的生存时间仅有 8~10 个月，因此，最大程度地延长患者寿命是临床治疗的主要目的。有研究表明，在晚期非小细胞肺癌患者治疗中，选择合理、有效的药物治疗方案，可有效控制疾病进展^[6]。

本研究分别采取吉非替尼与培美曲塞联合顺铂治疗Ⅳ期非小细胞肺癌患者，其中顺铂是一种含铂的抗癌药物，可与 DNA 产生交联，随之破坏 DNA 功能，抑制癌细胞，但单独使用疗效欠佳^[7]。培美曲塞亦是常见化疗药物之一，可通过抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶、甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶破坏细胞内叶酸依赖性代谢过程，从而干扰细胞复制，控制癌细胞的生长；吉非替尼可通过抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶的活性，阻断肿瘤细胞信号的传导，来促进癌细胞的凋亡^[8]。本研究结果显示，吉非替尼组患者治疗后的疾病总控制率及治疗后 1、2、3 年的生存率均显著高于培美曲塞组，而两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示培美曲塞联合顺铂与吉非替尼联合顺铂治疗的不良反应相当，但相较于培美曲塞联合顺铂治疗Ⅳ期非小细胞肺癌，吉非替尼联合顺铂可更有效提升治疗效果，延长患者的生存时间。

CEA 是人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白，对鉴别、诊断Ⅳ期非小细胞肺癌病情有重要价值；CYFRA21-1 是检测Ⅳ期非小细胞肺癌肿瘤的标记物，其水平显著升高可提示疾病已到晚期或预后差；SCCA 具有高特异性，其水平可随患者肺部癌组织的大小、发展阶段出现变化^[9]。潘鑫焱等^[10] 研究表明，吉非替尼作为一种多靶点抗叶

酸代谢类药物，可影响Ⅳ期非小细胞肺癌患者体内肿瘤细胞的生物合成，抗癌效果更为显著。本研究结果显示，吉非替尼组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCCA 均显著低于培美曲塞组，提示吉非替尼联合顺铂相较于培美曲塞联合顺铂治疗Ⅳ期非小细胞肺癌患者，可更有效地降低 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平，抑制患者病情进展。

综上，吉非替尼联合顺铂可更有效地降低患者机体 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平，抑制病情进展，提升治疗效果，从而延长患者的生存时间，值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 彭东旭, 方晓娟, 杜均详, 等. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7): 1306-1309.
- [2] 郭浩, 周淑妃, 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): 795-800.
- [3] 陈文俊. 非小细胞肺癌诊疗指南: 循证医学与治疗学基础 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2011: 7-8.
- [4] 覃帮能, 刘触灵. CT 诊断非小细胞肺癌 TNM 分期的临床价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4406-4408.
- [5] 陈静. DC-CIK 细胞免疫疗法联合 NP 化疗对晚期非小细胞肺癌患者疾病控制率及 KPS 评分的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(2): 85-87.
- [6] 白云鹏, 许顺. 培美曲塞联合铂类一线药物治疗晚期非鳞型非小细胞肺癌的疗效 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(5): 469-471.
- [7] 李远航, 白维君. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌的疗效及对生存质量的影响 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(3): 578-579.
- [8] 王毅, 权琳. 培美曲塞与顺铂联合吉非替尼治疗对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及细胞因子的影响 [J]. 东南国防医药, 2020, 22(1): 43-47.
- [9] 隋东江, 刘小静, 李海燕, 等. 血清 CEA、CYFRA21-1 表达与晚期 NSCLC 患者化疗效果的关系及疗效影响因素分析 [J]. 癌症进展, 2019, 17(2): 187-189, 193.
- [10] 潘鑫焱, 李志民. 吉非替尼治疗Ⅳ期非小细胞肺癌的效果及对肿瘤标志物水平的影响 [J]. 医学临床研究, 2019, 36(2): 274-276.