

## · 临床论著 ·

# 培美曲塞联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能及医院感染的影响

王绍奎 张爱云 郭金华

**【摘要】 目的** 探讨培美曲塞联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及其医院感染情况。**方法** 本院 2008 年 6 月至 2013 年 6 月收治的 110 例非小细胞肺癌晚期患者, 随机分为长春瑞滨联合顺铂治疗组(常规组)及培美曲塞联合顺铂治疗组(试验组), 对两组患者治疗前后免疫功能及治疗后骨髓抑制、血液毒性及医院感染发生率情况进行分析。**结果** 治疗后两组患者的网织红细胞百分数、中心粒细胞数、血小板计数均显著降低, 但试验组患者高于常规组; 试验组患者 CD3、CD4、CD4/CD8 以及 NK 细胞水平较治疗前升高, 而 CD8 计数降低, 但其所有指标均高于治疗后常规组; 常规组患者治疗后 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 和 NK 细胞水平均显著降低; 化疗结束后, 试验组感染发生率低于常规组, 且其感染的病原菌种类组成与常规组差异具有统计学意义, 在所有的细菌感染中, 试验组患者产 ESBLs 大肠埃希菌的感染率低于常规组, 而铜绿假单胞菌的感染率高于常规组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.891, 4.857, P = 0.048, 0.027$ )。**结论** 培美曲塞联合顺铂化疗有助于减轻化疗导致的骨髓抑制与血液毒性反应, 提高患者免疫力, 降低住院期间院感发生率。

**【关键词】** 培美曲塞; 顺铂; 免疫功能; 院内感染

**The effect of combined chemotherapy with pemetrexed and cisplatin on immune function and hospital infection in patients with non-small cell lung cancer** WANG Shaokui\*, ZHANG Aiyun, GUO Jinhua. \*The Central Hospital of Zibo City in Gaoqing; Department of Oncology, The People's Hospital of Gaoqing, Gaoqing 256300, China

Corresponding author: WANG Shaokui, Email: wangshaokui102@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of the pemetrexed plus cisplatin chemotherapy on immune function and nosocomial infection for patients with non-small cell lung cancer. **Methods** Total of 110 cases of patients with advanced non-small cell lung cancer were collected into vinorelbine plus cisplatin group (conventional group) and pemetrexed plus cisplatin group (experimental group), randomly. The immune function and bone marrow suppression, blood toxicity and incidence of hospital infection were analyzed before and after treatment in these patients, respectively. **Results** After treatment, the percentage of reticulocytes, the number of neutrophil and the platelet counts were significantly lower, but the patients in the experimental group had better data than the patients in conventional group. The levels of CD3, CD4, CD4/CD8 and NK cells of patients in experimental group were increased compared to the data before treatment, while the level of CD8 decreased, but all of its indexes were higher than conventional group after treatment. The levels of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and NK cells were significantly lower in patients of conventional group after treatment. After completion of chemotherapy, there was a low incidence of infection in the experimental group compared to the conventional group and the pathogen species composition were significant different. In all bacterial infections, the ESBLs *E. coli* infection of experimental was lower than the conventional group, and *Pseudomonas aeruginosa* infection was higher than conventional group, with significant differences ( $\chi^2 = 3.891, 4.857; P = 0.048, 0.027$ ). **Conclusions** Pemetrexed in combination with cisplatin chemotherapy helps to reduce bone marrow suppression and hematologic toxicity, could improve patient immunity and reduce the incidence of infection during hospitalization.

**【Key words】** Pemetrexed; Cisplatin; Immune function; Nosocomial infection

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.021

作者单位: 256300 淄博市, 淄博市中心医院高青院区(王绍奎); 高青县人民医院肿瘤科(王绍奎), 微波室(张爱云), 检验科(郭金华)

通讯作者: 王绍奎, Email: wangshaokui102@126.com

肺癌的发病率及病死率均居全球癌症的首高,且其发病率及病死率仍在升高。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率约占肺癌的80%<sup>[1-2]</sup>,对于确诊时即晚期的NSCLC患者,其已经失去手术机会,化疗为主要的治疗方法<sup>[3]</sup>。然而,已知的几种有效的化疗方法对患者的免疫功能均有不同程度的破坏,易造成患者医院感染的频发<sup>[4-6]</sup>。本院采用培美曲塞联合顺铂化疗的方法,在改善患者免疫功能及降低医院感染发生率上有一定效果,现对本院110例NSCLC患者的临床资料进行分析,拟为化疗药的临床应用提供依据,结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

本院2008年6月至2013年6月110例NSCLC晚期患者进行前瞻性研究,其中,男性78例,女性32例,年龄43~74岁,平均(58.6±15.4)岁。纳入排除标准:①患者经组织学或细胞学首次确诊为腺癌,且均为IV期;②本次治疗前3个月内未接受过抗肿瘤治疗、免疫抑制剂或免疫增强剂;③患者预计生存期>3个月;④血常规、肝肾功能正常者;⑤排除入院时即有肺部感染者;⑥排除患有严重心脑血管疾病、免疫性疾病等重大器官系统疾病者;⑦受试患者均为自愿签署知情同意者。所有患者通过随机分组分为长春瑞滨联合顺铂治疗组(常规组)及培美曲塞联合顺铂治疗组(试验组)各55例。试验组与常规组性别组成、年龄及病情经统计学处理差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本次前瞻性研究经本院医学伦理学委员会讨

论,并同意审批。

### 二、治疗与检测方法

试验组患者:入院第1天静脉输注培美曲塞500 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~3天静脉输注顺铂25 mg/( $m^2 \cdot d$ ),每3周1个疗程,共治疗2个疗程;常规组患者:入院后分别于第1天和第8天静脉输注长春瑞滨25 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~3天静脉输注顺铂25 mg/( $m^2 \cdot d$ ),每3周1个疗程,共治疗2个疗程。

在化疗开始前与2个疗程化疗结束后采用SYSMEX XT-2000i全自动血细胞分析仪测定:网织红细胞百分数、中性粒细胞数、血小板计数以及T细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)和自然杀伤(NK)细胞的计数。

对感染者病原体判断采用体液(血液、痰液、胸腔积液和咽拭子等)培养,结合临床症状、实验室检查、影像学表现及其他特殊检查(PPD试验、病毒DNA的PCR检查等)。

### 三、统计学处理

所有数据用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同两组均数比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、化疗后两组患者骨髓抑制及血液毒性反应情况

治疗后两组患者的网织红细胞百分数、中心粒细胞数和血小板计数均显著降低,但试验组患者高于常规组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见

表1 化疗后两组患者骨髓抑制及血液毒性反应情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	网织红细胞百分数(%)		中心粒细胞数( $\times 10^9/L$ )		血小板计数( $\times 10^9/L$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	55	0.58±0.07	0.37±0.05 <sup>ab</sup>	2.91±0.42	2.27±0.26 <sup>ab</sup>	164.82±19.34	136.41±15.63 <sup>ab</sup>
常规组	55	0.56±0.06	0.12±0.02 <sup>b</sup>	2.90±0.39	1.98±0.34 <sup>b</sup>	158.62±18.23	103.54±13.48 <sup>b</sup>
$t$		1.609	34.429	0.129	5.025	1.730	11.811
$P$		0.111	0.000	0.897	0.000	0.086	0.000

注:与常规组比较,<sup>a</sup>表示 $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup>表示 $P < 0.05$

表2 化疗前后患者免疫功能变化情况(%, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	NK
试验组	55					
治疗前		61.82±9.17	37.55±7.83	26.91±6.28	1.86±0.17	30.63±8.15
治疗后		65.54±9.52 <sup>ab</sup>	40.43±8.05 <sup>ab</sup>	24.06±5.54 <sup>ab</sup>	1.98±0.22 <sup>ab</sup>	35.26±8.79 <sup>ab</sup>
常规组	55					
治疗前		62.13±8.64	38.03±7.92	27.37±7.06	1.90±0.38	31.26±8.33
治疗后		56.35±7.82 <sup>b</sup>	29.48±6.57 <sup>b</sup>	21.03±5.62 <sup>b</sup>	1.47±0.15 <sup>b</sup>	25.58±7.32 <sup>b</sup>

注:与常规组比较,<sup>a</sup>表示 $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup>表示 $P < 0.05$

表3 化疗后患者的医院感染情况 [例 (%)]

组别	例数	感染发生情况	病原菌种类			
			细菌	病毒	真菌	原虫
试验组	55	13 (23.6) <sup>a</sup>	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
常规组	55	28 (50.9)	17 (60.7)	3 (10.7)	6 (21.4)	2 (7.2)
$\chi^2$		8.749			20.808	
$P$		0.003			0.000	

注：<sup>a</sup>与常规组比较差异具有统计学意义

表4 患者细菌感染病原体的种类 [例 (%)]

组别	例数	肺炎链球菌	革兰阴性杆菌	流感嗜血杆菌	MRSA	产ESBLs 大肠埃希菌	铜绿 假单胞菌
试验组	55	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0) <sup>a</sup>	4 (30.0) <sup>a</sup>
常规组	55	2 (11.8)	1 (5.8)	2 (11.8)	3 (17.6)	8 (47.1)	1 (5.8)
$\chi^2$		0.020	1.271	0.020	0.292	3.891	4.857
$P$		0.888	0.260	0.888	0.589	0.048	0.027

注：MRSA：甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌；ESBLs：超光谱 $\beta$ -内酰胺酶；与常规组比较，<sup>a</sup>表示 $P < 0.05$

表1。

#### 二、化疗前后患者免疫功能的变化情况

治疗后，试验组患者CD3、CD4、CD4/CD8及NK细胞水平较治疗前升高，而CD8水平降低，但其所有指标均高于治疗后常规组；常规组患者治疗后CD3、CD4、CD8、CD4/CD8和NK细胞均显著降低，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表2。

#### 三、化疗后患者医院感染的发生情况

化疗结束后，试验组感染发生率低于常规组，且其感染的病原菌种类组成与常规组存在显著差异，在所有的细菌感染中，试验组产ESBLs大肠埃希菌的感染率低于常规组，而铜绿假单胞菌的感染率高于常规组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表3~4。

### 讨 论

非小细胞肺癌对化疗并不甚敏感，故对于早期(I期和II期)NSCLC患者主张积极手术治疗辅助术后化疗，防止复发及转移<sup>[7]</sup>，对于IIIa期患者主张新辅助化疗<sup>[8]</sup>，而IIIb期及IV期患者由于失去手术机会，则推荐使用化疗延长生存期<sup>[9]</sup>。对于晚期的NSCLC患者，化疗则是最主要的治疗手段，然而，肺癌患者免疫力较弱，传统化疗药物本身毒性作用又会对患者免疫功能造成人工的二次打击，因此，肺癌患者发生医院内感染的几率显著升高，其院内感染多以耐药菌为主<sup>[10-11]</sup>。培美曲塞作为一种新一代的多靶点抗叶酸药物，对核酸合成过程中多个重要酶具有抑制作用，最初在治疗胸膜间皮瘤有卓越表现<sup>[12-13]</sup>。近年来，培美曲塞被发现治疗NSCLC上亦有较好疗效，且具有毒副反应少的突出优点<sup>[14]</sup>，2008年培美曲塞联合顺铂已经被美国

FDA列为治疗晚期非鳞癌NSCLC的一线化疗方案<sup>[15]</sup>。本研究主要关注培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞癌NSCLC时对患者免疫功能的保护及其对降低肺癌患者医院内感染发病率的作用。

从本研究结果可以看出，与传统的长春瑞滨联合顺铂化疗方案相比，培美曲塞联合顺铂对降低化疗后患者骨髓抑制与血液毒性反应有良好表现，可以看到患者网织红细胞百分数、中性粒细胞数及血小板计数虽相较化疗前有显著降低，但相比常规组，试验组患者的表现仍然有显著优势。此外，与传统化疗造成的患者免疫功能普遍下降不同，试验组患者在接受培美曲塞联合顺铂化疗后，除CD8计数略下降，其余CD3、CD4、CD4/CD8及NK细胞水平均较治疗前显著上升，提示培美曲塞对患者的细胞免疫具有一定的保护作用。试验组患者在医院感染方面的表现满意，可以看到试验组共13例(23.6%)患者感染，其病原菌以细菌、病毒为主，而常规组共有28例(50.9%)患者感染，其病原菌以细菌、真菌为主，两组在发病率与病原菌组成存在显著差异。而对两组患者细菌感染的病原菌进行统计分析，可以看到两组主要在产ESBLs大肠埃希菌与铜绿假单胞菌的感染率上有所不同，常规组以ESBLs大肠埃希菌感染较多，而试验组以铜绿假单胞菌感染较多。

综上所述，培美曲塞联合顺铂化疗有助于减轻化疗造成的骨髓抑制与血液毒性反应，提高患者的免疫力，减少住院期间医院感染的发生率。

### 参 考 文 献

- 1 昌盛,代敏,任建松,等.中国2008年肺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J].中华流行病学杂志,2012,33(4):391-394.
- 2 彭红,韩宝惠,李小青,等.1279例肺癌患者临床特征及生存率分析[J].中国癌症杂志,2011,21(5):354-358.



- 3 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2013版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(6): 478-480.
- 4 许崇安, 刘艳, 李琳, 等. 肺癌患者医院感染危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(9): 651-654.
- 5 张小芬. 肺癌医院感染相关因素分析与护理对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(2): 301-302, 307.
- 6 马旭辉. 肺癌住院患者医院感染的临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(1): 49-50, 55.
- 7 刘汉云, 张自正, 梁锦崧, 等. 单向式胸腔镜肺叶切除术在周围型肺癌手术中的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 05(22): 6826-6827.
- 8 郭其森, 孙玉兰. 非小细胞肺癌的综合治疗原则[J]. 山东医药, 2011, 51(3): 101-102.
- 9 Witzmann M, Litwinenko KP, Fischbeck O, et al. Implementation of the German guideline for the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of non-small cell lung cancer at the Diakoniekrankehaus Halle/Saale[J]. Pneumologie, 2013, 67(12): 683-687.
- 10 陈映, 乔岩, 赵燕, 等. 医院感染细菌的临床分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 91-95.
- 11 翟如波, 张昊, 孙跃岭, 等. 2263株院内感染常见病原菌分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(5): 404-407.
- 12 黄岩, 刘云鹏, 周建英, 等. 培美曲塞联合顺铂对比吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的随机, 对照, 多中心临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(10): 576-582.
- 13 邴雪, 高卫, 李明燕, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性[J]. 山东医药, 2013, 53(21): 62-64.
- 14 Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, et al. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer[J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(3): 476-487.
- 15 Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J]. J Oncol Pract, 2012, 8(1): 63-66.

(收稿日期: 2014-01-27)

(本文编辑: 孙荣华)

王绍奎, 张爱云, 郭金华. 培美曲塞联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能及医院感染的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 675-678.

中华医学会