

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.017

不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响

苏同义 朱铁年 高冬梅 张怡梅 赵青兰

(白求恩国际和平医院肿瘤科 河北 石家庄 050082)

摘要 目的:探讨不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响。方法:选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 130 例晚期非小细胞肺癌患者,按照知情同意原则随机分为三组:NP(长春瑞滨+顺铂)组 45 例、GP(吉西他滨+顺铂)组 43 例、TP(紫杉醇+顺铂)组 42 例,分别于化疗前及化疗 2 个周期后检测患者的骨髓抑制及免疫水平。结果:三种化疗方案进行治疗后骨髓抑制水平由高到低排列为 GP 组、TP 组、NP 组,差异有统计学意义($P<0.05$);GP 组血小板减少发生率高于其他两组,TP 组白细胞下降发生率高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者化疗后的免疫功能指标均较化疗前低,差异有统计学意义($P<0.05$)。三种化疗方案进行治疗后免疫功能抑制水平由高到低排列为 GP 组、TP 组、NP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:GP 组患者血小板下降更明显,TP 组白细胞下降更为明显,NP 组对骨髓抑制及免疫功能抑制较缓和,更适于老年人,因此临床选择化疗方案时要综合考虑患者骨髓状况、免疫功能情况及年龄等。

关键词:晚期非小细胞肺癌;顺铂;长春瑞滨;吉西他滨;紫杉醇

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)21-4067-04

Effect on Bone Marrow Suppression and Immune Function of Different Chemotherapy Regimens in Patients with Advanced non Small Cell Lung Cancer

SU Tong-yi, ZHU Tie-nian, GAO Dong-mei, ZHANG Yi-mei, ZHAO Qing-lan

(Department of oncology, bethune international peace hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050082, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect on bone marrow suppression and immune function of different chemotherapy regimens in advanced non small cell lung cancer patient. **Methods:** 130 cases of advanced non small cell lung cancer patients treated in our hospital from January 2011 to December 2013 were selected and randomly divided into 3 groups according to the principle of informed consent: NP group(Changchun vinorelbine plus DDP, n=45), GP group(Gemcitabine plus DDP, n=43)and TP group(Docetaxel plus DDP, n=42). Bone marrow suppression and immune level were detected before the chemotherapy and after 2 cycles of the chemotherapy respectively. **Results:** The after-treatment bone marrow suppression levels of the three chemotherapy regimens ranked from high to low as GP group, TP group and NP group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The thrombocytopenia rate of GP group was higher than the other two groups, the leucopenia rate of TP group was higher than the other two groups, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The immune function indicators of three groups after treatment were decreased than those before the treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The immune function suppression levels of the three kinds of chemotherapy regimens after treatment ranked GP group, TP group and NP group from high to low in order, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions:** The thrombocytopenia is more significant in group GP, the leucopenia is more significant in group TP, the effect on bone marrow suppression and immune function of group NP is more moderate and suitable for the elderly. Therefore, the bone marrow status, immune function and age of patients should be taken into consideration when clinical chemotherapy regimens are chosen.

Key words: Advanced non small cell lung cancer; DDP; Changchun vinorelbine; Gemcitabine; Docetaxel

Chinese Library Classification: R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)21-4067-04

前言

肺癌是最为常见的恶性肿瘤之一,主要组织学类型包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌两种^[1-3]。非小细胞肺癌与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚,约占肺癌总数

的 80-85%,失去手术机会的晚期患者又占 80%^[4-5]。因此以化疗为主的治疗方案在晚期非小细胞肺癌的治疗中占重要地位。目前的化疗方案中,最为常见的是以铂类药物为主的联合化疗方案^[6,7]。骨髓抑制及免疫功能抑制是目前化疗治疗的主要不良反应,严重者可危及患者生命^[8,9]。本次研究将长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌,比较各化疗方案对骨髓抑制及免疫功能抑制的影响,从而为临床选择化疗方案提供依据。

作者简介:苏同义(1963-),男,硕士,副主任医师,从事肿瘤内科治疗方向的研究, E-mail:nt19886@126.com

(收稿日期:2014-02-21 接受日期:2014-03-20)

1 材料与方

1.1 对象选择

入选 2011 年 1 月至 2013 年 12 月我院收治的 130 例晚期非小细胞肺癌患者, 其中男 85 例, 女 45 例, 年龄 43-68 岁, 平均年龄(49.9±16.9)岁。入选者严格遵照下列标准:(1)病理学明确诊断为非小细胞肺癌;(2)临床分期为 IV 期;(3)肝肾

功能、血常规、心电图等检查正常;(4)患者知情同意。按知情同意原则随机分为 3 组:GP 组, 45 例, 男 30 例, 女 15 例, 平均年龄(48.7±15.9)岁, 腺癌 18 例, 鳞癌 27 例;TP 组, 43 例, 男 27 例, 女 16 例, 平均年龄(50.4±16.4)岁, 腺癌 18 例, 鳞癌 25 例;NP 组, 42 例, 男 28 例, 女 14 例, 平均年龄(49.4±16.5)岁, 腺癌 16 例, 鳞癌 26 例。所选三组病人的男女比例、年龄构成等一般临床资料无统计学差异($P>0.05$), 资料具有可比性。见表 1。

表 1 三组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data of three groups ($\bar{x} \pm s$)

指标 Indexes	GP 组(n=45) GP Group (n=45)	TP 组(n=43) TP Group (n=43)	NP 组(n=42) NP Group (n=42)	F/X ²	P
性别 Gender					
男 Male	30	27	28	0.191	0.909
女 Female	15	16	14		
年龄(岁) Age(years)	48.7±15.9	50.4±16.4	49.4±16.5	0.121	0.886
鳞状细胞癌 Epidermoid carcinoma	27	25	26		
病理学类型 Pathological type					
腺癌 Adenocarcinoma	18	18	16	0.126	0.939

1.2 化疗方案

三组患者均于周期 1-3 天静滴顺铂 30 mg/m², 另外, GP 组:第 1、8 天静滴吉西他滨(择菲, 豪森公司, 江苏)1000 mg/m² 30 min; TP 组:第 1、8 天静滴; 紫杉醇(艾素, 恒瑞公司, 江苏)135 mg/m²; NP 组:第 1、8 天静滴长春瑞滨(盖诺, 豪森公司, 江苏)25 mg/m² 10 min。三组患者均常规给予止吐、保肝及顺铂化疗前的利尿治疗, TP 组用药前口服地塞米松预防过敏, NP 组用药后快速静滴地塞米松预防静脉炎。21 天一个周期, 治疗 2 个周期。治疗期间常规监测心电图、肝肾功能和血常规。

1.3 观察指标

采用全自动血细胞分析仪(Sysmex XT-2000i)于治疗前及治疗两个周期后测定:骨髓抑制指标(白细胞数、血小板数)及免疫抑制指标(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 及 NK 细胞数量)。骨髓抑制评价标准参考 WHO 推荐方法。

1.4 统计学分析

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;三组资料比较时采用卡方分析、Kruskal-Wallis 检验及重复测量资料的方差分析等。采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据录入及统计分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三种化疗方案对骨髓抑制的影响

本次研究表明:GP 组治疗后白细胞减少发生率为 62.28%, 血小板下降发生率为 75.56%; TP 组白细胞减少发生率为 88.38%, 血小板下降发生率为 37.21%; NP 组白细胞减少发生率为 59.52%, 血小板下降发生率为 33.33%。三种化疗方案进行治疗后骨髓抑制综合水平由高到低排列为 GP 组、TP 组、NP 组。GP 组血小板减少发生率高于其他两组, TP 组白细胞下降发生率高于其他两组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 三种化疗方案对骨髓抑制的影响[n(%)]

Table 2 Effects of bone marrow suppression of three kinds of chemotherapy regimens[n(%)]

指标 Indexes	GP 组(n=45) GP Group (n=45)	TP 组(n=43) TP Group (n=43)	NP 组(n=42) NP Group (n=42)	X ²	P
白细胞减少分级 Classification of leukopenia					
0	17(37.78)	5(11.62)	17(40.48)		
1	14(31.11)	11(25.58)	10(23.81)		
2	8(17.78)	10(23.26)	7(16.67)	15.049	<0.001
3	5(11.11)	10(23.26)	6(14.29)		
4	1(2.22)	7(16.28)	0(0.00)		
血小板下降分级 Classification of thrombocytopenia					
0	11(24.44)	27(62.79)	28(66.67)		
1	14(31.11)	10(23.26)	10(23.81)		
2	8(17.78)	3(6.98)	3(7.14)	24.315	<0.001
3	7(15.56)	2(4.65)	1(2.38)		
4	5(11.11)	1(2.33)	0(0.00)		

2.2 三种化疗方案对免疫功能的影响

三组患者化疗后的免疫功能指标均较化疗前低,差异有统计学意义($P<0.05$)。方差分析结果显示:三种化疗方案进行治

疗后免疫功能抑制水平由高到低排列为 GP 组、TP 组、NP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三种化疗方案对免疫功能的影响($\bar{x} \pm s, \%$)Table 3 Effects of immune function of three kinds of chemotherapy regimens($\bar{x} \pm s, \%$)

类型 Types	时间点 Time point	GP 组(n=45) GP Group (n=45)	TP 组(n=43) TP Group (n=43)	NP 组(n=42) NP Group (n=42)
CD3	治疗前 Before treatment	65.78 $\pm$ 9.67	64.89 $\pm$ 9.93	65.90 $\pm$ 9.13 ¹⁾
	治疗后 After treatment	39.89 $\pm$ 8.69 ³⁾	45.21 $\pm$ 8.64 ³⁾	53.83 $\pm$ 9.89 ^{2/3)}
CD4	治疗前 Before treatment	35.89 $\pm$ 7.83	37.12 $\pm$ 7.96	36.99 $\pm$ 7.87 ¹⁾
	治疗后 After treatment	28.92 $\pm$ 6.67 ³⁾	31.91 $\pm$ 6.89 ³⁾	33.23 $\pm$ 8.17
CD8	治疗前 Before treatment	28.90 $\pm$ 7.77	28.12 $\pm$ 7.69	27.81 $\pm$ 7.90 ¹⁾
	治疗后 After treatment	18.90 $\pm$ 7.46 ³⁾	20.12 $\pm$ 7.98 ³⁾	23.23 $\pm$ 7.65 ^{2/3)}
CD4/CD8	治疗前 Before treatment	1.93 $\pm$ 0.27	1.89 $\pm$ 0.21	1.92 $\pm$ 0.24 ¹⁾
	治疗后 After treatment	1.34 $\pm$ 0.21 ³⁾	1.39 $\pm$ 0.25 ³⁾	1.53 $\pm$ 0.23 ^{2/3)}
NK	治疗前 Before treatment	30.13 $\pm$ 8.23	30.32 $\pm$ 8.92	30.12 $\pm$ 8.43 ¹⁾
	治疗后 After treatment	23.06 $\pm$ 7.68 ³⁾	25.17 $\pm$ 8.16 ³⁾	28.07 $\pm$ 7.98 ^{2/3)}

注:治疗前三组方差分析,¹⁾ $P>0.05$;治疗后三组方差分析及两两比较,²⁾ $P<0.05$;三组治疗前后配对 t 检验,³⁾ $P<0.05$

Note: Analysis of variance of three groups before treatment, ¹⁾ $P>0.05$; Analysis of variance and pairwise comparison of the three groups after treatment,

²⁾ $P<0.05$; Paired t test of the three groups before and after treatment, ³⁾ $P<0.05$

3 讨论

肺癌为呼吸系统常见的恶性肿瘤,非小细胞肺癌是除外小细胞肺癌外的所有类型肺癌的总称,其发病率及患病率呈逐年上升的趋势^[10,11]。80%的非小细胞肺癌被确诊的时候已经处于晚期状态,不适合手术治疗,因此,晚期的非小细胞肺癌的治疗措施主要为以化疗为主的综合治疗措施^[12-15]。目前临床上治疗非小细胞肺癌的主要化疗药物为铂类药物。有临床试验发现,铂类联合新型化疗药物治疗非小细胞肺癌可有效改善患者临床症状,提高患者远期生存率,已被推荐为有较好行为状态评分的晚期患者的标准治疗方案^[16]。含铂类双药联合(顺铂或者卡铂联合紫杉醇、紫杉醇、吉西他滨、异长春花碱等)是临床上的一线标准化疗^[17,18]。然而,化疗药物在杀害肿瘤细胞的同时也会损害机体正常细胞组织,特别是骨髓造血系统及人体免疫系统,可危及患者生命^[19,20]。本次研究旨在探讨三种顺铂化疗方案(长春瑞滨+顺铂、吉西他滨+顺铂、紫杉醇+顺铂)对骨髓造血系统及免疫系统的影响,为临床选择化疗方案提供参考。

研究结果显示:三种化疗方案均会造成骨髓抑制,其综合抑制程度由高到低为 GP 组、TP 组、NP 组 ($P<0.05$),并且 GP 组血小板减少发生率高于其他两组,TP 组白细胞下降发生率高于其他两组($P<0.05$),提示在用药时对于血小板基础值低的患者不宜选用 GP 方案,对于白细胞基础值低的患者不宜选用 TP 方案,对于老年患者来说,其骨髓造血功能减退,因此需选用更温和的化疗方案 NP 方案。另外,本研究发现三种化疗方案均会造成免疫功能的降低,抑制 CD4、CD8、NK 等免疫细胞的生成,其综合抑制能力由高到低为 GP 组、TP 组、NP 组($P<0.05$)。不同的化疗方案,药物的使用剂量、使用间隔时间以及强度均有差异,因此在用药治疗前,应综合评价患者的骨髓状态及免疫系统状态,从而根据个体制定个体化疗方案,做到个

体化治疗。

总而言之,GP 组患者血小板下降更明显,TP 组白细胞下降更为明显,NP 组对骨髓抑制及免疫功能抑制较缓和,更适于老年人,因此临床选择化疗方案时要综合考虑患者骨髓状况、免疫功能情况及年龄等。

参考文献(References)

- [1] 胡海洋,林之峰,林强,等. 肺癌早期诊断的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(14): 2768-2773
Hu Hai-yang, Lin Zhi-feng, Lin Qiang, et al. Progress in the Early Diagnosis of Lung Cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(14): 2768-2773
- [2] Voide C, Zimmermann S, Adjei AA, et al. Cerebral nocardiosis mimicking multiple brain metastases in a patient with locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(3): e24-26
- [3] 崔丽萍,张锦,尹梅,等. 血清骨桥蛋白水平与非小细胞肺癌预后的相关性[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(3): 248-251, 256
Cui Li-ping, Zhang Jin, Yin Mei, et al. Relationship between Serum Osteopontin Levels and Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2012, 34(3): 248-251, 256
- [4] Guckenberger M. Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I NSCLC: The Challenge of Evidence-Based Medicine[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): e17-e18
- [5] Wu F, Zhang J, Liu Y, et al. HIF1alpha Genetic Variants and Protein Expressions Determine the Response to Platinum Based Chemotherapy and Clinical Outcome in Patients with Advanced NSCLC[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(6): 1566-1576
- [6] Reinmuth N, Meyer A, Hartwigsen D, et al. Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in patients

- with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2014,83(3):363-368
- [7] Eberhardt W E, Gauler T C, Lepechoux C, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL)[J]. Lung Cancer, 2013, 82(1): 83-89
- [8] Hu L, Liang G, Yuliang W, et al. Assessing the effectiveness and safety of liposomal paclitaxel in combination with cisplatin as first-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with regional lymph-node metastasis: study protocol for a randomized controlled trial (PLC-GC trial)[J]. Trials, 2013, 14: 45
- [9] Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer J R, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 986-992
- [10] 刘涛, 梁祥森, 洗磊, 等. 非小细胞肺癌外周血 LUNX-mRNA 的表达[J]. 广西医学, 2012, 34(11): 1438-1440
- Liu Tao, Liang Xiang-sen, Xian Lei, et al. Expression of LUNX-mRNA in Peripheral Blood of Patients with Non-small-cell Lung Cancer[J]. Guangxi Medical Journal, 2012, 34(11): 1438-1440
- [11] 李雪, 李建鹏, 哈敏文, 等. Stathmin 和 BAG-1 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 辽宁医学院学报, 2009, 30(6): 511-514
- Li Xue, Li Jian-peng, Ha Min-wen, et al. The Expression of Stathmin and BAG-1 mRNA and Their Clinical Significance in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2009, 30(6): 511-514
- [12] Cui E H, Li H J, Hua F, et al. Serum microRNA 125b as a diagnostic or prognostic biomarker for advanced NSCLC patients receiving cisplatin-based chemotherapy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(2): 309-313
- [13] Wangnum K, Thanarojanawanich T, Chinwatanachai K, et al. Impact of the multidisciplinary education program in self-care on fatigue in lung cancer patients receiving chemotherapy [J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96(12): 1601-1608
- [14] Hirai F, Seto T, Shimokawa M, et al. Split-dose Cisplatin and Vinorelbine as Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34(2): 927-931
- [15] Imai H, Shukuya T, Yoshino R, et al. Efficacy and Safety of Platinum Combination Chemotherapy Re-Challenge for Relapsed Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer after Postoperative Adjuvant Chemotherapy of Cisplatin plus Vinorelbine[J]. Chemotherapy, 2014, 59(4): 307-313
- [16] 田艳, 田中, 吴柯, 等. 恩度联合含铂类化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(2): 151-157
- Tian Yan, Tian Zhong, Wu Ke, et al. A Meta analysis of endostar (rh-endostatin, YH-16) plus chemotherapy containing platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2012, 37(2): 151-157
- [17] 刘妹梅, 杨海涛, 季淑玉, 等. 吉西他滨联合顺铂和长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及不良反应比较[J]. 中国医药, 2009, 4(2): 103-104
- Liu Shu-mei, Yang Hai-tao, Ji Shu-yu, et al. Side effects of gemcitabine plus cisplatin therapy and navelbine plus cisplatin therapy for non-small cell lung cancer[J]. China Medicine, 2009, 4(2): 103-104
- [18] 李红梅, 李海霞, 刘克为, 等. 含顺铂三种化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(5): 499-502
- Li Hong-mei, Li Hai-xia, Liu Ke-wei, et al. Three chemotherapy regimens including cisplatin for advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2007, 45 (5): 499-502
- [19] 刘爱学, 李明淑, 周泽强, 等. 多西他赛与吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 海南医学, 2013, 24(2): 171-173
- Liu Ai-xue, Li Ming-shu, Zhou Ze-qiang, et al. Clinical efficacy of docetaxel plus cisplatin regimen and gemcitabine plus cisplatin regimen in first-line chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Hainan Medical Journal, 2013, 24(2): 171-173
- [20] 陈公平, 连宁芳, 金咏絮, 等. 化疗后老年非小细胞肺癌患者细胞免疫功能的变化[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(11): 941-943
- Chen gong-ping, Lian Ning-fang, Jin Yong-xu, et al. Changes of the cellular immune function of the elderly patients with nonsmall-cell lung cancer after chemotherapy [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2011, 30(11): 941-943