

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.010

· 临床研究 ·

培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响 *

沈维敏¹ 许佳毅¹ 唐 曦² 范志强¹ 葛晓晓¹

(1 上海复旦大学附属华东医院呼吸科 上海 200040; 2 上海复旦大学附属华东医院肿瘤科 上海 200040)

摘要 目的:探究培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响,评价其临床应用价值。**方法:**选取 2016 年 3 月到 2017 年 3 月我院肿瘤内科收治的 100 例非小细胞肺癌患者进行研究,其中,50 例非小细胞肺癌患者采用培美曲塞化疗、50 例采用多西他赛进行化疗。比较患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化情况。**结果:**与化疗前比较,非小细胞肺癌患者化疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及 NK 细胞显著上升,而 CD_8^+ 显著下降($P<0.05$)。为了验证培美曲塞对非小细胞肺癌患者的安全性,本研究将部分患者采用多西他赛化疗,非小细胞肺癌患者培美曲塞和多西他赛化疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及 NK 细胞相比差异不大($P>0.05$)。此外,两组不良反应如恶心、呕吐,细胞减少,血小板减少,肾功能障碍差异不大($P>0.05$)。**结论:**培美曲塞化疗可以显著改变非小细胞患者的 T 淋巴细胞亚群构成,提高患者免疫功能和治疗效果。

关键词:培美曲塞;化疗;非小细胞肺癌;T 淋巴细胞

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)19-3644-04

Changes of T Lymphocyte Subsets before and after Pemetrexed Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

SHEN Wei-min¹, XU Jia-yi¹, TANG Xi², FAN Zhi-qiang¹, GE Xiao-xiao¹

(1 Pneumology Department, Affiliated Hua-dong hospital of Fudan University, Shanghai, 200040, China;

2 Oncology Department, Affiliated Hua-dong hospital of Fudan University, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of pemetrexed chemotherapy on T lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer, and to evaluate its clinical application value. **Methods:** From March 2016 to March 2017, 100 patients with NSCLC admitted to the department of oncology of our hospital were selected for study. Among them, 50 patients with NSCLC received chemotherapy with pemetrexed and 50 patients received chemotherapy with docetaxel. The T lymphocyte subsets were compared before and after treatment. **Results:** Compared with before chemotherapy, CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ ratio and NK cells significantly increased after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer, while CD_8^+ significantly decreased ($P<0.05$). In order to verify the safety of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer, some patients were treated with docetaxel chemotherapy in this study, and the differences in CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ ratio and NK cells between pemetrexed and docetaxel after chemotherapy were not significant ($P>0.05$). In addition, adverse reactions such as nausea and vomiting, cytopenia, thrombocytopenia and renal dysfunction were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Chemotherapeutic treatment with pemetrexate can significantly change the composition of T lymphocyte subsets in non-small cell patients, and improve the immune function and therapeutic effect of patients.

Key words: Pemetrexed; Chemotherapy; Non-small cell lung cancer; T lymphocytes

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3644-04

前言

目前,肺癌仍然是我国常见的呼吸道恶性肿瘤之一,起病因素众多,且发病率和死亡率较高,给人民生活带来了极大的健康威胁^[10-13]。大多数肺癌患者为非小细胞肺癌,预后不良,需要格外重视^[1-4]。非小细胞的肺癌患者在早期阶段与感冒患者的情况类似,主要表现在咳嗽不改善以及胸口疼痛等病症,随着

疾病的不断发展,患者会出现乏力、全身酸痛甚至吐血等症状,严重者甚至可能会发生休克^[5-7]。

培美曲塞是一种多靶点抗代谢药物,可以抑制肿瘤细胞复制,达到治疗非小细胞肺癌的效果。目前,研究表明肺癌的发生发展过程受到机体免疫功能状态的影响,其中 T 细胞和其亚群在肿瘤发生和进展过程中起到非常重要的作用^[8,9]。本研究选取了 2016 年 3 月~2017 年 2 月我院收治的 100 例的非小细胞肺

* 基金项目:上海市卫计委科研基金项目(20184Y0335)

作者简介:沈维敏(1962-),男,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病方向的研究,电话:13901973333, E-mail: weimin_shen@126.com

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

癌患者,采用流式细胞仪检测了其T淋巴细胞亚群的变化,旨在评价非小细胞肺癌患者免疫功能的变化,为其临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床及病理资料

选取2016年3月到2017年3月我院收治的非小细胞肺癌患者共100例,包括男性54例,女性46例;年龄30-70岁,平均 54.2 ± 19.2 岁。病理监测结果显示患者均为肺癌,TNM I-II期29例,III-IV期71例。选择50例培美曲塞作为实验组,50例多西他赛化疗作为对照组,两组患者的基本临床特征基本比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次实验经过了医院相关专家领导和患者本人的同意,并通过了伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)经临床病理学诊断被确诊为非小细胞肺癌;(2)患者存在有可测量的病灶;(3)所有接受实验的患者均为自愿,并且签订了实验协议。排除标准:(1)患者1个月内使用过免疫抑制剂和糖皮质激素进行治疗;(2)患者合并患有自身免疫性疾病;(3)患者不符合化疗治疗标准;(4)患者对于本次研究不知情或未签署过知情同意书。

1.3 治疗方法

所有非小细胞肺癌患者均按照2014版NCCN常用标准中关于非小细胞肺癌治疗方案进行化疗治疗,分别采用培美曲塞进行化疗和多西他赛,治疗周期共4个疗程。化疗前后对患者静脉采集2 mL外周静脉血,使用肝素进行抗凝,并于相同时间采取健康人群的外周血,采取相同步骤抗凝,当天送检。采用

流式细胞仪对细胞进行分型分析,分析 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及NK细胞含量,并与同期健康人群进行对比,观察治疗前后以及与健康人群的T淋巴细胞亚群变化情况,分析培美曲塞化疗对于患者免疫功能的影响。

1.4 观察指标

本次实验我们严格按照世界卫生组织规定的病情评定标准进行实验,具体的患者病情情况可以为:完全缓解、部分缓解、病情稳定以及病情进展,计算患者的成功治疗率=(实验总人数-疾病恶化人数)/实验总人数 $\times 100\%$ 。检测方法为,患者实验前和实验后的CT影响作为判断依据,完全缓解的情况是,一个月以上患者的病变部位没有恶化,部分缓解为患者在半个月到一个月没有出现恶化情况,病情稳定是病情恶化程度不高于50%,病情进展患者经过治疗无明显好转,且存在恶化情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0进行统计学分析,计量资料数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料利用百分比的方式表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌患者化疗前后T淋巴细胞亚群组成比较

非小细胞肺癌患者化疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及NK细胞较化疗前显著上升,而 CD_8^+ 较化疗前显著下降,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),详细数据见表1。

表1 非小细胞肺癌患者化疗前后T淋巴细胞亚群组成比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 1 Comparison of the T lymphocyte subgroup of non-small cell lung cancer patients before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s, \%$)

Indicator of inspection result	Before chemotherapy (n=100)	After chemotherapy(n=100)	t value	P value
$CD_3^+(\%)$	61.3 ± 8.5	63.9 ± 7.8	2.4	<0.05
$CD_4^+(\%)$	26.1 ± 9.5	33.6 ± 9.6	3.2	<0.05
$CD_8^+(\%)$	31.3 ± 6.7	29.4 ± 7.4	2.3	<0.05
CD_4^+/CD_8^+	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.3	2.6	<0.05
NK($\%$)	17.1 ± 5.7	19.5 ± 5.9	2.9	<0.05

2.2 培美曲塞对非小细胞肺癌患者的安全性

为了验证培美曲塞对非小细胞肺癌患者的安全性,本研究将部分患者采用多西他赛化疗,其实验结果如下,非小细胞肺

癌患者培美曲塞和多西他赛化疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及NK细胞相比差异不大,不具有统计学意义($P>0.05$),详细数据见表2。

表2 培美曲塞对非小细胞肺癌患者的安全性($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 2 Safety of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer ($\bar{x} \pm s, \%$)

Indicator of inspection result	After chemotherapy(n=100)		t value	P value
	Pemetrexed	Docetaxel		
$CD_3^+(\%)$	63.9 ± 7.8	64.1 ± 8.1	0.9	>0.05
$CD_4^+(\%)$	33.6 ± 9.6	32.9 ± 8.8	1.1	>0.05
$CD_8^+(\%)$	29.4 ± 7.4	28.1 ± 5.7	1.0	>0.05
CD_4^+/CD_8^+	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9	>0.05
NK($\%$)	19.5 ± 5.9	18.9 ± 5.2	0.8	>0.05

2.3 两组患者的不良反应比较

为了验证培美曲塞对非小细胞肺癌患者的不良反应情况,本研究将部分患者采用多西他赛化疗,其实验结果如下,两组

恶心、呕吐,细胞减少,血小板减少,肾功能障碍差异不大,不具有统计学意义($P<0.05$),详细数据见表3。

表3 两组患者的不良反应比较(n,%)

Table 3 The compared of adverse reactions of the two groups(n=100,%)

组别 Groups	恶心、呕吐 Nausea and vomiting	细胞减少 Cytopenia	血小板减少 Thrombocytopenia	肾功能障碍 Renal dysfunction
Pemetrexed	3(6)	9(18)	2(4)	1(2)
Docetaxel	8(16)	4(8)	4(8)	1(2)
χ^2	2.55	2.21	0.18	0.51
P 值	0.11	0.13	0.67	0.48

3 讨论

近年来,我国肺癌的发病率日益提升,现阶段,临床普遍认为,肺癌的发生因素及阶段均较多。临床不断地研究了肿瘤免疫学,结果表明,在非小细胞肺癌的发生发展中,淋巴细胞的免疫功能发挥着极为重要的作用,机体免疫功能在T细胞亚群比例变化的情况下会发生紊乱。现阶段,化疗仍然是临床治疗非小细胞肺癌过程中通常采用的方法,其虽然能够将肿瘤细胞杀伤,但是也对正常细胞造成了损害,从而促进严重毒副作用的发生。在抗肿瘤免疫中,T淋巴细胞亚群、NK细胞均占有极为重要的地位,近年来,临床已经日益重视了肿瘤和其比例失调^[14-16]。研究表明非小细胞肺癌的发生与发展过程和机体免疫系统功能异常密切相关,尤其与T淋巴细胞亚群比例变化有关^[14-18]。

本研究比较了正常人群和非小细胞肺癌患者的T淋巴细胞亚群组成,以及非小细胞肺癌治疗前后T淋巴细胞亚群变化情况,探究培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群变化的影响。结果显示:与对照组相比,非小细胞肺癌组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及NK细胞出现显著下降, CD_8^+ 淋巴细胞出现显著上升,提示非小细胞肺癌患者的免疫功能被很大程度的抑制。其原因可能如下:肿瘤发生发展阶段会产生一定的免疫抑制因子来抑制患者体内的免疫系统,帮助自身发生和转移,并且肿瘤细胞还可以刺激机体正常细胞和组织产生免疫抑制因子,更大程度保证自身的存活。肿瘤患者会出现免疫监视能力下降或缺失,从而保证肿瘤细胞能够在机体内正常发育。本研究结果显示非小细胞肺癌患者培美曲塞化疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值以及NK细胞显著上升,而 CD_8^+ 显著下降,提示培美曲塞化疗会改变非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群组成,显著改善患者的免疫功能。

对于一线化疗失败的非小细胞癌患者,往往继续给予二线药物进行治疗,且二线药物治疗效果较好。培美曲塞是一种经FDA批准治疗晚期非小细胞肺癌的二线药物,属于新型的叶酸多靶点拮抗剂,其主要作用机制是通过干扰细胞复制过程中叶酸的合成代谢而发挥抗癌作用^[19-21]。有研究发现培美曲塞对二氢叶酸还原酶(DHFR)、胸苷酸合成酶(TS)以及甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶(GARFT)等酶的活性具有明显抑制作用,从

而减少胸腺嘧啶和嘌呤核苷酸的合成,使肿瘤细胞RNA和DNA合成受阻,导致肿瘤细胞增殖停留在S期,进而抑制肿瘤细胞的异常增殖^[22]。Zhang等进行的一项前瞻性、随机、III期临床试验比较培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂一线治疗局部进展期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者,结果提示两组总生存相似,但亚组分析发现,在腺癌和大细胞癌亚组,培美曲塞组优于吉西他滨组,而鳞癌亚组吉西他滨组优于培美曲塞组^[23]。基于该研究,2009年^[24]Rizvi等临床实践指南指出培美曲塞/顺铂一线治疗非鳞癌的NSCLC优于吉西他滨/顺铂,且毒性更低。因此,选用含培美曲塞的联合化疗方案,能显著提高患者的缓解率,延缓疾病进展,延长存活期,特别是毒副作用发生率,毒副作用小,患者耐受性好^[25-30]。

综上所述,培美曲塞化疗的非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群组成会出现显著变化,有利于提高机体免疫功能和治疗效果。

参考文献(References)

- [1] 张锦英,朱陵君,卢凯华,等.非小细胞肺癌患者化疗前后外周血T淋巴细胞亚群的变化[J].现代生物医学进展,2012,12(35):6814-6818
- [2] 杨秋敏.细胞因子激活的杀伤细胞对局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗患者T淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞的影响[J].中国医师进修杂志,2013,36(20):17-20
- [3] 冯正权,张祺箐,王莉.中药联合化疗对中晚期非小细胞肺癌免疫功能的影响[J].中国肿瘤,2014,23(5):417-420
- [4] 康睿,王莉,李林娟,等.厄洛替尼、奈达铂联合培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及其对患者免疫功能的研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(17):1690-1692
- [5] 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
- [6] 白玉梅.培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清CEA等标志物水平影响的观察[J].人民军医,2017,(9):888-891
- [7] Hain T, Melchior F, Kamenjarin N, et al. Dermal CD207-Negative Migratory Dendritic Cells Are Fully. Competent to Prime Protective, Skin Homing Cytotoxic T-Lymphocyte Responses[J]. J Invest Dermatol, 2018, 6: S0022-202X(18)32650-2
- [8] 杨朋,蔡存伟,邹志英. EGFR-TKIs 影响老年晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的研究[J].实用医学杂志,2015,31(4):568-570
- [9] 丁建华,汤巧云,孙萍,等.晚期非小细胞肺癌患者化疗后肝损伤

- 164 例临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(1): 39-43
- [10] Zhu J, Li Y, Li L, et al. A novel absorption spectrometric method, based on graphene nanomaterials, for detection of hepatocellular carcinoma-specific T lymphocyte cells[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 19: 13: 5523-5536
- [11] Pei W, Wan X, Shahzad KA, et al. Direct modulation of myelin-autoreactive CD4(+) and CD8(+) T cells in EAE mice by a tolerogenic nanoparticle co-carrying myelin peptide-loaded major histocompatibility complexes, CD47 and multiple regulatory molecules [J]. Int J Nanomedicine, 2018, 27(13): 3731-3750
- [12] 刘永兰, 张峻青, 吴铁鹰. 胸部放疗及放疗序贯多西他赛治疗老年局部晚期非小细胞肺癌的效果观察 [J]. 中国医药, 2014, 9(2): 173-176
- [13] Shi C, Hou C, Zhu X, et al. New Predictor of Organ Failure in Acute Pancreatitis: CD4+T Lymphocytes and CD19+B. Lymphocytes [J]. Biomed Res Int, 2018, 5: 1012584
- [14] 宋作顺, 郭其森. 老年晚期非小细胞肺癌患者并存疾病及年龄对一线单药化疗耐受性的影响 [J]. 中国老年学, 2014, 32(17): 1148-1151
- [15] Wang Y, Lu W, Li A, et al. Elevated CD3 (low) double negative T lymphocyte is associated with pneumonia and its severity in pediatric patients[J]. PeerJ, 2018, 18: 6:e6114
- [16] Borghaei H, Pazares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(17): 1627
- [17] Lilenbaum R C, Langenberg P, Dickersin K. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a meta-analysis of response, toxicity, and survival. [J]. Cancer, 2015, 82(1): 116-126
- [18] Sheikh V, Zamani A, Mahabadi-Ashtiyani E, et al. Decreased regulatory function of CD4(+)CD25(+)CD45RA(+) T cells and impaired IL-2 signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Scand J Immunol, 2018, 88(4): e12711
- [19] Janne P A, Yang J C, Kim D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(18): 1689
- [20] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2016, 372(21): 2018
- [21] Zhao X, Jiang Y, Wang L, et al. Advances in Understanding the Immune Imbalance between T-Lymphocyte Subsets and NK Cells in Recurrent Spontaneous Abortion[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78 (7): 677-683
- [22] He Y. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(6): 578
- [23] Zhang HF, Huang ZD, Wu XR, et al. Comparison of T lymphocyte subsets in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes[J]. Life Sci, 2017, 189: 71-75
- [24] Rizvi N A, Hellmann M D, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. Science, 2015, 348(6230): 124
- [25] 许涛, 景红霞, 李林均, 等. 培美曲塞 / 卡铂同步放化疗联合 DC-CIK 对局部晚期非鳞癌非小细胞肺癌的疗效 [J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1070-1074
- [26] Kim J, De La Cruz J, Lam K, et al. CD8(+) Cytotoxic T Lymphocyte Responses and Viral Epitope Escape in Acute HIV-1 Infection[J]. Viral Immunol, 2018, 31(7): 525-536
- [27] 陆英杰, 张辉标, 张学林, 等. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者疗效及血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1562-1565
- [28] Chen Y, Xie Y, Ruan M, et al. The Levels of T Lymphocyte Subsets in Immune Thrombocytopenia Associated with Anti-GPIIb/IIIa-and/or Anti-GPIIb α -Mediated Responses Are Differentially Sensitive to Dexamethasone[J]. Acta Haematol, 2018, 140(1): 60-66
- [29] 王丽娜, 付英霞, 张凤林, 等. 培美曲塞和多西他赛对非小细胞肺癌化疗患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7): 686-689
- [30] 文峰, 向燕, 王少龙. 培美曲塞联合顺铂化疗对非鳞状非小细胞肺癌患者基质金属蛋白酶、VEGF、NK 细胞水平及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13): 1833-1836