

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.02.022  
文章编号: 1005-8982 (2018) 02-00102-04

## 叶酸联合维生素 B12 对非小细胞肺癌患者 化疗疗效的影响

张颖, 魏简汇, 翟保同, 郑芝欣

(郑州大学附属医院南阳市中心医院 西药科, 河南 南阳 473000)

**摘要:目的** 探讨叶酸联合维生素 B12 对非小细胞肺癌患者化疗效果的影响。**方法** 选取 2012 年 5 月 - 2016 年 2 月在郑州大学附属医院南阳医院接受化疗的非小细胞肺癌患者 114 例, 依据随机数表法分为观察组 (叶酸 + 维生素 B12 + 化疗) 和对照组 (常规化疗), 比较两组患者的临床疗效、ECOG 评分、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、癌胚抗原 (CEA)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 及不良反应。**结果** 观察组 57 例, 完全缓解 6 例, 部分缓解 20 例, 稳定 25 例, 进展 6 例, 稳定率为 89.47%, 缓解率为 45.61%; 对照组完全缓解 3 例, 部分缓解 11 例, 稳定 23 例, 进展 20 例, 稳定率为 64.91%, 缓解率为 24.56%, 两组患者的稳定率和缓解率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组 ECOG 评分比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组患者的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗结束后, 两组患者的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组患者的不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 叶酸联合维生素 B12 能有效提高非小细胞肺癌患者化疗效果, 改善患者免疫功能及血液学指标, 降低不良反应发生率。

**关键词:** 叶酸; 维生素 B12; 非小细胞肺癌; 化疗

**中图分类号:** R 979.14

**文献标识码:** A

## Effect of folic acid combined with vitamin B12 in chemotherapy of patients with non-small cell lung cancer

Ying Zhang, Jian-hui Wei, Bao-tong Zhai, Zhi-xin Zheng

(Department of Western Medicine, the Affiliated Nanyang Hospital of Zhengzhou University, Nanyang, Henan 473000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of folic acid and vitamin B12 on the efficacy of chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 114 patients with non-small cell lung cancer who received chemotherapy in our hospital from May 2012 to February 2016 were selected, and divided into observation group (folic acid and vitamin B12+chemotherapy) and control group (conventional chemotherapy) according to the random table method. The clinical curative effect, ECOG score, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), carcinoembryonic antigen (CEA), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** In the 57 cases of the observation group, 6 cases had complete remission, 20 cases had partial remission, 25 cases were stable, and 6 cases progressed, the stability rate was 89.47%, the remission rate was 45.61%; in the control group, 3 cases completely relieved, 11 cases partially relieved, 23 cases were stable, and 20 cases had disease progression, the stability rate was 64.91% and the remission rate was 24.56%. The stability and remission rates of the two groups were statistically different between the two groups ( $P < 0.05$ ). The ECOG scores of the two groups were statistically different ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in hs-CRP, CEA or CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of hs-CRP, CEA and  $CD4^+/CD8^+$  in the two groups were significantly different ( $P < 0.05$ ). The incidences of adverse reactions in the two groups were statistically different ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Folic acid combined with vitamin B12 can effectively improve the effect of chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer, improve the immune function and hematological parameters, and reduce the incidences of adverse reactions.

**Keywords:** folic acid; vitamin B12; non-small cell lung cancer; chemotherapy

非小细胞肺癌是常见的恶性肿瘤, 包括鳞癌、腺癌及大细胞癌, 具有细胞分裂缓慢、扩散相对较晚的特点<sup>[1-2]</sup>。早期非小细胞肺癌患者仅表现为轻度胸部胀痛、低热及咳嗽等, 随着病情的不断发展, 患者开始出现呼吸困难、咯血等症状。调查显示, 约有 75% 的非小细胞肺癌在就诊时已处于肺癌中晚期, 远期生存率降低, 需要接受化疗辅助治疗。近年来, 化疗药物的种类、使用方案不断更新, 但患者预后仍不容乐观。曾晓媛等<sup>[3]</sup>在一项腺鳞癌化疗的研究中提到, 叶酸制剂能够降低化疗药物的毒副作用, 对提高临床治疗效果具有重要意义。维生素 B12 是含有金属元素的维生素, 能够参与骨髓红细胞的生成, 降低贫血及大脑神经受损风险。本研究在化疗的基础上给予非小细胞肺癌患者叶酸及维生素 B12, 旨在明确其对化疗效果的影响, 现分析报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 5 月 -2016 年 2 月在郑州大学附属医院南阳医院接受化疗的非小细胞肺癌患者 114 例, 依据随机数表法分为观察组和对照组, 每组 57 例。观察组男性 27 例, 女性 30 例; 年龄 26 ~ 78 岁, 平均  $(62.7 \pm 5.6)$  岁; 临床分期: III a 期 2 例、III b 期 8 例, IV 期 47 例。对照组男性 25 例, 女性 32 例; 年龄 28 ~ 77 岁, 平均  $(63.1 \pm 5.8)$  岁; 临床分期: III a 期 3 例、III b 期 6 例, IV 期 48 例。纳入标准: ①符合非小细胞肺癌的诊断标准<sup>[4]</sup>; ②年龄  $\geq 18$  岁且  $\leq 80$  岁; ③临床分期为 III ~ IV 期; ④所有患者均签署知情同意书; ⑤经本院伦理委员会批准同意。排除标准: ①合并有其他的恶性肿瘤; ②心、肝及肾功能严重障碍; ③预计生存及  $< 3$  个月; ④妊娠或哺乳期妇女。两组患者的年龄、性别及临床分期比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组 接受常规化疗方案: 第 1 天,  $200\text{mg}/\text{m}^2$

紫杉醇; 第 1 ~ 3 天,  $30\text{mg}/\text{m}^2$  顺铂。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上给予  $400\mu\text{g}$  叶酸 (口服, 持续使用 3 周) +  $500\mu\text{g}$  维生素 B12 (肌肉注射, 1 次 / 化疗周期)。

### 1.3 观察指标

临床疗效评定标准: 完全缓解, 癌灶完全消失; 部分缓解, 癌灶减小; 稳定, 癌灶无明显变化; 进展, 癌灶范围扩大或转移。稳定率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总病例数  $\times 100\%$ , 缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总病例数  $\times 100\%$ 。分别于治疗前后采用体力状况 ECOG 评分标准评估两组患者体力状况, 分别采用酶联免疫吸附法、免疫比浊法测定患者超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 水平, 使用流式细胞仪测定患者  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  水平, 并计算  $CD4^+/CD8^+$ 。观察并记录两组患者治疗就术后的不良反应, 包括恶心、呕吐、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白降低及骨髓抑制等。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的临床疗效比较

观察组 57 例, 完全缓解 6 例, 部分缓解 20 例, 稳定 25 例, 进展 6 例, 稳定率为 89.47%, 缓解率为 45.61%; 对照组完全缓解 3 例, 部分缓解 11 例, 稳定 23 例, 进展 20 例, 稳定率为 64.91%, 缓解率为 24.56%, 两组患者的稳定率和缓解率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.79$  和  $6.59$ ,  $P=0.027$  和  $0.012$ )。

### 2.2 两组患者的 ECOG 评分比较

观察组 ECOG 评分为  $(1.34 \pm 0.47)$  分, 对照组 ECOG 评分为  $(2.58 \pm 0.62)$  分, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $t=3.300$ ,  $P=0.001$ )。

### 2.3 两组患者治疗前后的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较

治疗前, 两组患者的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗结束后, 两组患者的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组患者的 hs-CRP、CEA 均

降低, 观察组患者的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高, 对照组患者的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 降低, 观察组治疗后的 hs-CRP、CEA 低于对照组, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组。见表 1。

### 2.4 两组患者的不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后的 hs-CRP、CEA 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较 ( $n=57, \bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP/ (mg/L)		CEA/ ( $\mu$ g/L)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39.54 ± 5.27	22.79 ± 3.06	18.44 ± 2.96	6.34 ± 1.09	0.92 ± 0.04	1.38 ± 0.09
对照组	40.01 ± 5.08	29.17 ± 3.82	19.35 ± 3.16	15.26 ± 2.18	0.94 ± 0.05	0.83 ± 0.07
<i>t</i> 值	1.073	2.215	1.786	2.415	1.581	2.046
<i>P</i> 值	0.235	0.027	0.079	0.016	0.125	0.042

表 2 两组患者的不良反应比较 [ $n=57$ , 例 (%) ]

组别	恶心、呕吐	白细胞减少	血小板减少	血红蛋白降低	肝肾功能障碍	心功能减退	骨髓抑制
观察组	4 (7.02)	4 (7.02)	0 (0.00)	3 (5.26)	1 (1.75)	0 (0.00)	5 (8.77)
对照组	9 (15.79)	13 (22.81)	8 (14.04)	13 (22.81)	5 (8.77)	2 (3.51)	12 (21.05)
$\chi^2$ 值	7.010	5.570	3.900	8.790	4.450	0.890	4.280
<i>P</i> 值	0.009	0.019	0.045	0.003	0.034	0.279	0.038

## 3 讨论

非小细胞肺癌主要由吸烟、辐射、肺部慢性感染及遗传等因素引起, 占肺癌总体的 80% 左右, 局限期患者的 5 年生存率约为 18%, 而广泛期患者的 5 年生存率仅为 1% ~ 2%<sup>[5-6]</sup>。含铂类化疗是晚期或已发生远处转移的非小细胞肺癌的一线治疗方案, 能够有效控制疾病症状, 延长患者生存期。但是, 临床上常用的有效化疗药物具有一定的细胞毒性, 不仅能够杀灭肿瘤细胞, 还对正常的细胞组织具有杀伤作用, 可引起机体免疫功能紊乱, 严重时可致死亡。因此, 寻找一种能够降低化疗毒副作用, 提高化疗临床效果的药物成了疾病治疗的重中之重。叶酸是一种水溶性维生素 B 复合体, 具有促进骨髓细胞成熟, 避免恶性贫血的作用。白颖等<sup>[7]</sup>认为, 叶酸能够增加肿瘤细胞凋亡率, 减轻化疗药物对黏膜的损伤作用。维生素 B12 是多种变位酶的辅酶, 能够参与蛋氨酸及胸腺嘧啶的合成, 保护叶酸在细胞内的贮存和转移, 对机体造血功能及神经系统的稳定具有重要作用。

本研究数据显示, 观察组稳定率、缓解率高于对

照组, 提示叶酸联合维生素 B12 能够进一步提高非小细胞肺癌患者的化疗效果。叶酸是机体细胞正常生长、分裂的必需物质, 对癌细胞基因的表达具有一定作用, 是一种抗癌维生素<sup>[8-9]</sup>。肺癌发生后, 患者体内的叶酸减少, 导致机体未成熟细胞增加, 从而诱发贫血及白细胞减少。化疗期间补充叶酸能够抑制癌细胞增殖, 提高化疗效果。高海翟等<sup>[10]</sup>在研究中提到, 肺癌患者的维生素 B12 降低, 是阻碍 DNA 合成及修复的重要原因。此外, 维生素 B12 的缺乏在一定程度上影响核酸代谢, 对癌细胞扩散具有促进作用。因此, 在化疗前给予适当维生素 B12 对提高化疗效果具有重要意义。本组病例显示, 治疗结束后观察组患者的 ECOG 评分降低, 表明叶酸联合维生素支持能够有效改善患者体力状况。hs-CRP 是一种由肝脏合成的急性期炎症反应标志物, 能够与脂蛋白结合, 产生大量的炎性介质, 从而导致血管内膜损伤<sup>[11-12]</sup>。癌胚抗原广泛存在于人体的消化系统, 是引起免疫反应的重要抗原之一, 能够反映肿瘤的存在。笔者发现, 治疗结束后两组患者的 hs-CRP、CEA 均降低, 且观察组患者变化

幅度更大,提示叶酸联合维生素 B12 能够改善非小细胞肺癌患者体内的炎症反应,提高肿瘤细胞的凋亡率。免疫功能紊乱是化疗后患者的常见反应,主要由化疗药物作用于正常细胞组织引起。本研究显示,治疗结束后观察组患者的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,表明叶酸联合维生素 B12 能够改善患者免疫功能。

综上所述,叶酸联合维生素 B12 可能有效提高非小细胞肺癌患者化疗效果,改善患者免疫功能及血液学指标,降低不良反应发生率。

#### 参 考 文 献:

- [1] 王兴盛,田振伟,储洪博,等. 非小细胞肺癌患者化疗前后的 C 反应蛋白和血清白蛋白水平变化 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(24): 46-49.
- [2] MENG X, FREY K, MATUSZAK M, et al. Changes in functional lung regions during the course of radiation therapy and their potential impact on lung dosimetry for non-small cell lung cancer[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2014, 89(1): 145-151.
- [3] 曾晓媛,周承志,欧阳铭,等. 肺腺癌患者培美曲塞二线化疗时维生素支持治疗的临床疗效分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(11): 868-872.
- [4] 张绪超,陆舜,张力,等. 中国间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌诊断专家共识 (2013 版) [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 402-406.
- [5] 田文,高敬华,李永生,等. 纤维蛋白原和 C 反应蛋白在非小细胞肺癌中的意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(23): 99-102.
- [6] TANG C, GOMEZ D R, WANG H, et al. Association between white blood cell count following radiation therapy with radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2014, 88(2): 319-325.
- [7] 白颖,刘彦琴,佟丹江,等. 叶酸预防大剂量甲氨蝶呤化疗并发黏膜损害的疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(10): 1167-1168.
- [8] 孙雪松,丁玲,陈芳,等. 叶酸缺乏及其与 HPV16 感染的交互效应对宫颈癌变的影响 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(4): 437-441.
- [9] 张晓燕,郝敏,赵卫红,等. 叶酸与宫颈癌关系的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015(5): 656-659.
- [10] 高海翟,包金,黄晶,等. 叶酸和维生素 B12 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1620-1621.
- [11] 赵洁,吴俊,贾玫,等. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 227-229.
- [12] 李燕巍,潘战宇,岳振松,等. 肺癌 IV 期方联合化疗治疗老年非小细胞肺癌患者的病例对照研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(5): 506-509.

(李科 编辑)