



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.09

文章编号: 2095-1264(2024)05-0576-08

## 回顾性分析甲钴胺替代维生素 B<sub>12</sub>对培美曲塞进行预处理治疗肺腺癌患者的安全性和有效性

张靖文<sup>1,2,3</sup>, 刘淑娴<sup>3</sup>, 金鑫<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春, 336000; <sup>2</sup>南京医科大学附属宿迁市第一人民医院 药学部, 江苏 宿迁, 223800; <sup>3</sup>南京医科大学康达学院 药学部, 江苏 连云港, 222000)

**摘要:** **目的** 以单药培美曲塞或培美曲塞联合铂类药物治疗肺腺癌为基础, 评价甲钴胺预处理组和维生素 B<sub>12</sub> 预处理组的疗效及不良反应, 为临床上培美曲塞预处理药物的选择提供依据。 **方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 12 月宿迁市第一人民医院使用培美曲塞联合或不联合铂类药物治疗的 86 例肺腺癌患者的临床资料, 根据预处理药物的不同分为维生素 B<sub>12</sub> 组 (17 例) 和甲钴胺组 (69 例)。维生素 B<sub>12</sub> 在培美曲塞给药前 7 天肌肉注射 1 000 μg/次, 以后每 3 个周期肌注 1 次。甲钴胺在培美曲塞给药当天肌肉注射或静脉推注 1 000 μg/次或 500 μg/次。治疗 2 个周期后, 评价两组患者的疗效和不良反应。 **结果** 两组患者的基线水平无显著差异 ( $P>0.05$ )。维生素 B<sub>12</sub> 组患者 2 周期内的不良反应总发生率为 82.4%, 未发生 3~4 级不良反应; 甲钴胺组 2 周期内的不良反应总发生率和 3~4 级不良反应发生率分别为 92.8% 和 14.5%, 组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。甲钴胺组不同剂量 (1 000 μg vs. 500 μg) 及不同给药方式 (肌肉注射 vs. 静脉推注) 的患者 2 周期内不良反应总发生率、3~4 级不良反应发生率和疗效比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。维生素 B<sub>12</sub> 组疾病控制率 (DCR) 为 94.1%, 甲钴胺组 DCR 为 84.1%, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。 **结论** 在维生素 B<sub>12</sub> 缺乏时, 可以用甲钴胺替代, 对培美曲塞进行预处理, 推荐每周期培美曲塞给药当天给予甲钴胺肌肉注射 500 μg/次。

**关键词:** 肺腺癌; 甲钴胺; 维生素 B<sub>12</sub>; 培美曲塞

**中图分类号:** R734.2; R969.3 **文献标识码:** A

## Retrospective analysis of the safety and efficacy of lung adenocarcinoma patients using mecobalamin in place of vitamin B<sub>12</sub> for pemetrexed pretreatment

ZHANG Jingwen<sup>1,2,3</sup>, LIU Shuxian<sup>3</sup>, JIN Xin<sup>2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Chemistry and Bioengineering, Yichun University, Yichun, 336000, Jiangxi, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Suqian First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suqian, 223800, Jiangsu, China; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, 222000, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and adverse effects of pretreatment with mecobalamin or vitamin B<sub>12</sub> on the base of therapeutic schedule of pemetrexed combined with platinum or not in the treatment of lung adenocarcinoma, and to provide reference for the selection of pemetrexed pretreatment drugs in clinical practice. **Methods** The clinical data of 86 lung adenocarcinoma patients treated with pemetrexed combined with platinum or not in Suqian First People's Hospital between January 2018 and December 2020 were obtained and retrospectively analyzed. According to different pretreatment drugs, patients were divided into vitamin B<sub>12</sub> group (17 cases) and mecobalamin group (69 cases). Vitamin B<sub>12</sub> was injected

作者简介: 张靖文, 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤临床药学。

\*通信作者: 金鑫, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向为肿瘤临床药学。

intramuscularly at a dose of 1 000  $\mu\text{g}$  7 days before pemetrexed administration and every 3 cycles thereafter. Mecobalamin was administered at a dose of 1 000  $\mu\text{g}$  or 500  $\mu\text{g}$  intramuscularly or intravenously on the same day of pemetrexed treatment. After two cycles of treatment, the efficacy and adverse effects of the two groups were evaluated. **Results** There was no significant difference between the two groups in baseline evaluation ( $P>0.05$ ). The incidence of the total adverse reactions in vitamin B<sub>12</sub> group was 82.4%, and no grade 3~4 adverse reactions were observed in vitamin B<sub>12</sub> group. The incidences of total adverse reactions and grade 3~4 adverse reactions were respectively 92.8% and 14.5% in mecobalamin group. There were no significant differences in the incidences of total adverse reactions or grade 3~4 adverse reactions between the two groups within two cycles ( $P>0.05$ ). In the mecobalamin group, there were no significant differences in the efficacy and the incidences of total adverse reactions or grade 3~4 adverse reactions between patients with different routes of administration (intramuscularly vs. intravenously) or different doses (1 000  $\mu\text{g}$  vs. 500  $\mu\text{g}$ ) ( $P>0.05$ ). The disease control rate (DCR) was 94.1% in the vitamin B<sub>12</sub> group, and it was 84.1% in the mecobalamin group. There was no significant difference in the efficacy between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** When vitamin B<sub>12</sub> is in shortage, mecobalamin can replace vitamin B<sub>12</sub> for pretreatment of pemetrexed. It is recommended that mecobalamin is injected intramuscularly at a dose of 500  $\mu\text{g}$  on the day of pemetrexed administration in each cycle.

**Key words:** Lung adenocarcinoma; Mecobalamin; Vitamin B<sub>12</sub>; Pemetrexed

## 前言

肺癌是癌症相关死亡的主要原因之一,2020 年全球约有 180 万人死于肺癌(占全球癌症相关死亡人数的 18%)<sup>[1-2]</sup>。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌占 80%~85%<sup>[3]</sup>。肺腺癌是非小细胞肺癌的常见类型,约占肺癌的 30%<sup>[3]</sup>。肺腺癌的早期症状不明显,确诊时往往已经处于晚期,患者预后较差,死亡率高<sup>[4-6]</sup>。

培美曲塞(pemetrexed)是一种多靶点抗叶酸代谢化疗药物,通过干扰细胞内叶酸的正常代谢来发挥抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。临床上常用培美曲塞联合铂类药物治疗肺腺癌,有研究报道,使用培美曲塞前若未进行预处理,将导致患者白细胞和中性粒细胞严重减少<sup>[8]</sup>。基于此,Niyikiza 等<sup>[9]</sup>对培美曲塞不良反应与患者基线特征进行分析,发现血浆中总同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平与严重中性粒细胞减少等不良反应的发生率呈正相关。同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平升高是叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的指标<sup>[10]</sup>。因此,Scagliotti 等<sup>[11]</sup>基于叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 预处理与否进行了研究,结果表明,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 预处理可显著降低培美曲塞的血液毒性,降低 3、4 级中性粒细胞减少的发生率。

维生素 B<sub>12</sub> 实际上是一个大家族,包括氰钴胺、羟钴胺、腺苷钴胺和甲钴胺。鉴于氰钴胺是首个被识别的钴胺素化合物<sup>[12]</sup>,依据维生素系列的命名惯例,氰钴胺通常被称为维生素 B<sub>12</sub>(本文亦称为维生素 B<sub>12</sub>)。氰钴胺是一种前体药物,不能被机体直接吸收利用,需要在体内转化为甲钴胺和腺苷钴胺才

能发挥疗效<sup>[13]</sup>。甲钴胺则可直接参与叶酸代谢过程,降低外周血同型半胱氨酸水平,从而减轻培美曲塞的血液毒性<sup>[14]</sup>。理论上,甲钴胺可以替代维生素 B<sub>12</sub> 对培美曲塞进行预处理,但是目前缺乏相关临床研究。本研究旨在探索维生素 B<sub>12</sub> 和甲钴胺预处理对培美曲塞单药或联合铂类药物治疗肺腺癌在疗效和不良反应方面的差异,为临床上维生素 B<sub>12</sub> 缺乏时如何选择培美曲塞预处理药物提供一定的数据支撑。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院 2018 年 1 月—2020 年 12 月使用培美曲塞单药或联合铂类药物治疗的肺腺癌患者的临床资料。纳入标准:(1)临床诊断为肺腺癌;(2)住院病史资料完整;(3)年龄 18~80 岁;(4)均知情并签署化疗同意书,同意使用培美曲塞单药或联合铂类药物化疗,并且连续化疗 2 个周期以上;(5)培美曲塞预处理药物为甲钴胺或维生素 B<sub>12</sub>。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)入组前 4 周内接受过大手术或手术伤口未完全愈合;(3)合并全身性免疫疾病;(4)未完成 2 周期连续化疗;(5)资料不全,预处理药物记录缺失。共纳入 86 例肺腺癌患者,其中男性 53 例,女性 33 例;年龄 39~77 岁,平均年龄(59.81±8.29)岁;有吸烟史 24 例,无吸烟史 62 例。

### 1.2 治疗方法

根据预处理药物的不同,将患者分为维生素 B<sub>12</sub> 组和甲钴胺组。其中维生素 B<sub>12</sub> 组 17 例患者,男性 11 例,女性 6 例;年龄 51~72 岁,平均年龄(59.87±

8.54)岁;有吸烟史 6 例,无吸烟史 11 例;肺腺癌分期: I ~ II 期 8 例, III ~ IV 期 9 例。甲钴胺组 69 例患者,男性 42 例,女性 27 例;年龄 39~77 岁,平均年龄(59.84±8.34)岁;有吸烟史 18 例,无吸烟史 51 例;肺腺癌分期: I ~ II 期 31 例, III ~ IV 期 38 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

所有患者均接受培美曲塞 500 mg·m<sup>-2</sup>静脉滴注 10~30 min, 21~28 d 为 1 个周期。培美曲塞联合用药方案中使用的铂类包括顺铂、奈达铂、卡铂、洛铂。顺铂 75 mg·m<sup>-2</sup>静脉滴注 2 h 以上;奈达铂 25 mg·m<sup>-2</sup>静脉滴注 1~3 d;卡铂和洛铂静脉滴注,具体剂量根据患者的体表面积和肾功能计算。所有患

者于培美曲塞给药前 7 d 开始补充叶酸,400 μg·d<sup>-1</sup>口服至少 5 d,并在整个治疗周期持续服用,培美曲塞最后一次给药 21 d 后可停药。

维生素 B<sub>12</sub>组:培美曲塞给药前 7 d 给予维生素 B<sub>12</sub> 1 000 μg/次肌肉注射,每 3 个周期给药 1 次。

甲钴胺组:培美曲塞给药当天给予甲钴胺 1 000 μg/次或 500 μg/次肌肉注射或静脉推注。

所有患者至少接受 2 个周期的化疗,在第 3 个周期前进行一次疗效评价。

### 1.3 不良反应

对所有患者因培美曲塞导致的不良反应进行统计,按常见不良反应事件评价标准进行分级和评价(表 1)。

表 1 部分不良反应分级相关评价标准

Tab. 1 The relevant evaluation criteria for the classification of partial adverse reactions according to (CTCAE) Version 5.0

不良反应	不良反应分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少/L <sup>-1</sup>	(3.0~3.9)×10 <sup>9</sup>	(2.0~2.9)×10 <sup>9</sup>	(1.0~1.9)×10 <sup>9</sup>	<1.0×10 <sup>9</sup>
中性粒细胞减少/L <sup>-1</sup>	(1.5~1.9)×10 <sup>9</sup>	(1.0~1.4)×10 <sup>9</sup>	(0.5~0.9)×10 <sup>9</sup>	<0.5×10 <sup>9</sup>
血红蛋白降低/(g·L <sup>-1</sup> )	LLN~100	100~80	<80,需要输血	危及生命需要紧急干预
谷丙转氨酶升高	(1.5~3.0)×ULN	(3.0~5.0)×ULN	(5.0~20.0)×ULN	>20.0×ULN
谷草转氨酶升高	(1.5~3.0)×ULN	(3.0~5.0)×ULN	(5.0~20.0)×ULN	>20.0×ULN
恶心	食欲不振	经口摄入减少、体重无明显下降	经口摄入不足,需要鼻饲或肠外营养	—
呕吐	不需要干预	需要静脉补液	需要管饲、肠外营养或住院	危及生命需要紧急干预

注:LLN 为正常值下限; ULN 为正常值上限。

Note:LLN means lower limit of normal; ULN means upper limit of normal.

### 1.4 疗效评价标准

按实体瘤疗效评价标准 1.1 版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1, RECIST1.1)对患者疗效进行评价<sup>[15]</sup>。完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物水平降至正常范围内。部分缓解(partial response, PR):靶病灶最长直径总和(sum of longest diameter, SLD)较基线水平减少至少 30%,且变化绝对值不小于 5 mm,无新病灶出现。疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶 SLD 变化不符合 PR 或疾病进展(progressive disease, PD)的标准。PD:靶病灶的 SLD 较基线水平增加至少 20%,或出现新的病灶。疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/可评估患者总数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用 Excel 2010 软件进行数据统计,利用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析,计量资料以“均数±标准差”(x̄±s)表示,组间比较用 *t* 检验;计数资料用“百分率”(%)表示,组间比较用 2×2 四格表卡方检验,根据以下三点选取 *P* 值和 χ<sup>2</sup> 值:(1)当两组总样本量(*n*)≥40,且所有单元格的期望计数(理论数, *T*)≥5 时,选择 Pearson 卡方检验;若所得 *P*≈0.05 时,采用 Fisher 精确检验;(2)当 *n*≥40 但 1≤*T*≤5 时,采用连续校正的卡方检验;(3)当 *n*<40 或 *T*<1 时,采用 Fisher 精确检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者不良反应比较

#### 2.1.1 两组患者 2 周期内不良反应比较 维生素

B<sub>12</sub>组患者 2 个化疗周期内的不良反应总发生率为 82.4%，未发生 3~4 级不良反应，甲钴胺组患者 2 个化疗周期内的不良反应总发生率和 3~4 级不良反应发生率分别为 92.8% 和 14.5%，组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 2)。I~II 期和 III~IV 期患者 2 个周期内总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 3-表 4)。

表 2 两组患者 2 个化疗周期内不良反应比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of the adverse reactions incidence of patients between the two groups during the two cycles of chemotherapy [n (%)]

组别	总体不良反应	3~4级不良反应
维生素 B <sub>12</sub> 组(n=17)	14(82.4)	0(0.0)
甲钴胺组(n=69)	64(92.8)	10(14.5)
$\chi^2$	0.733	1.556
$P$	0.392	0.212

表 3 I~II 期患者 2 个化疗周期内不良反应比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the adverse reactions incidence of stage I~II patients between the two groups during the two cycles of chemotherapy [n (%)]

I~II 期患者	总体不良反应	3~4级不良反应
维生素 B <sub>12</sub> 组(n=8)	7(87.5)	0(0.0)
甲钴胺组(n=31)	29(93.5)	6(19.4)
$P$	0.508	0.313

表 4 III~IV 期患者 2 个化疗周期内不良反应比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of the adverse reactions incidence of stage III~IV patients between the two groups during the two cycles of chemotherapy [n (%)]

III~IV 期患者	总体不良反应	3~4级不良反应
维生素 B <sub>12</sub> 组(n=9)	7(77.8)	0(0.0)
甲钴胺组(n=38)	36(94.7)	4(10.5)
$P$	0.160	0.574

**2.1.2 不同预处理组不同化疗方案患者不良反应比较** 化疗 2 周期内，不同预处理组培美曲塞单药、培美曲塞联合顺铂、卡铂、奈达铂或洛铂各化疗方案亚组的不良反应发生率比较，差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 5-表 6)。

**2.1.3 两组患者化疗后 3 d 不良反应比较** 化疗后 3 d 进行血常规和生化检查的患者中，维生素 B<sub>12</sub> 组 14 例，甲钴胺组 66 例。维生素 B<sub>12</sub> 组不良反应以血红蛋白降低(4/14, 28.6%) 为主，未发生 3~4 级不良

表 5 维生素 B<sub>12</sub> 预处理培美曲塞单药或培美曲塞联合铂类化疗 2 周期内的不良反应[例(%)]

Tab. 5 Adverse reactions during the two cycles of chemotherapy with pemetrexed alone or in combination with platinum and with vitamin B<sub>12</sub> pretreatment [n (%)]

维生素 B <sub>12</sub> 预处理	不良反应
培美曲塞单药(n=5)	5(100.0)
培美曲塞联合顺铂(n=8)	6(75.0)
培美曲塞联合卡铂(n=4)	3(75.0)
培美曲塞联合奈达铂(n=0)	0(0.0)
培美曲塞联合洛铂(n=0)	0(0.0)

表 6 甲钴胺预处理培美曲塞单药或培美曲塞联合铂类化疗 2 周期内的不良反应[例(%)]

Tab. 6 Adverse reactions during the two cycles of chemotherapy with pemetrexed alone or in combination with platinum and with mecobalamin pretreatment [n (%)]

甲钴胺预处理	不良反应
培美曲塞单药(n=9)	8(88.9)
培美曲塞联合顺铂(n=20)	19(95.0)
培美曲塞联合卡铂(n=23)	22(95.7)
培美曲塞联合奈达铂(n=16)	14(87.5)
培美曲塞联合洛铂(n=1)	1(100.0)

反应。甲钴胺组不良反应主要以恶心(22/66, 33.3%) 和血红蛋白降低(19/66, 28.8%) 为主，3~4 级不良反应有谷丙转氨酶升高(2/66, 3.0%)、血红蛋白降低(1/66, 1.5%) 等(表 7)。两组患者化疗后 3 d 总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率无显著差异 ( $P>0.05$ )。

**2.1.4 两组患者化疗 2 周期后 3 d 不良反应比较** 化疗 2 周期后 3 d 进行血常规和生化检查的患者中，维生素 B<sub>12</sub> 组 17 例，甲钴胺组 69 例。维生素 B<sub>12</sub> 组 1~2 级不良反应有血红蛋白降低(10/17, 58.8%)、谷丙转氨酶升高(1/17, 5.9%)、谷草转氨酶升高(1/17, 5.9%)；未发生 3~4 级不良反应。甲钴胺组 1~2 级不良反应有血红蛋白降低(34/69, 49.3%)、白细胞减少(11/69, 15.9%)、中性粒细胞减少(9/69, 13.0%) 等；3~4 级不良反应有谷丙转氨酶升高(4/69, 5.8%)、中性粒细胞减少(1/69, 1.4%)、血红蛋白降低(1/69, 1.4%) (表 8)。两组患者化疗 2 周期后 3 d 总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率无显著差异 ( $P>0.05$ )。

## 2.2 两组患者临床疗效评估

治疗后，维生素 B<sub>12</sub> 组 DCR 为 94.1%，甲钴胺组



表 7 两组患者化疗后 3 d 不良反应比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the adverse reactions of patients between the two groups at three days after chemotherapy [n (%)]

不良反应		维生素 B <sub>12</sub> 组 (n=14)	甲钴胺组 (n=66)
骨髓抑制	白细胞减少 1~2 级	0(0.0)	1(1.5)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)
	中性粒细胞 1~2 级	0(0.0)	1(1.5)
	减少 3~4 级	0(0.0)	0(0.0)
贫血	血红蛋白 1~2 级	4(28.6)	19(28.8)
	降低 3~4 级	0(0.0)	1(1.5)
肝功能异常	谷丙转氨酶 1~2 级	0(0.0)	3(4.5)
	升高 3~4 级	0(0.0)	2(3.0)
	谷草转氨酶 1~2 级	0(0.0)	1(1.5)
	升高 3~4 级	0(0.0)	1(1.5)
胃肠道反应	恶心 1~2 级	6(42.9)	22(33.3)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)
	呕吐 1~2 级	3(21.4)	7(10.6)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)

表 8 两组患者化疗 2 周期后 3 d 不良反应比较[例(%)]

Tab. 8 Comparison of the adverse reactions of patients between the two groups at three days after two cycles of chemotherapy [n (%)]

不良反应		维生素 B <sub>12</sub> 组 (n=17)	甲钴胺组 (n=69)
骨髓抑制	白细胞减少 1~2 级	0(0.0)	11/69(15.9)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)
	中性粒细胞 1~2 级	0(0.0)	9(13.0)
	减少 3~4 级	0(0.0)	1(1.4)
贫血	血红蛋白 1~2 级	10(58.8)	34(49.3)
	降低 3~4 级	0(0.0)	1(1.4)
肝功能异常	谷丙转氨酶 1~2 级	1(5.9)	4(5.8)
	升高 3~4 级	0(0.0)	4(5.8)
	谷草转氨酶 1~2 级	1(5.9)	0(0.0)
	升高 3~4 级	0(0.0)	3(4.3)
胃肠道反应	恶心 1~2 级	0(0.0)	0(0.0)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)
	呕吐 1~2 级	0(0.0)	0(0.0)
	3~4 级	0(0.0)	0(0.0)

为 84.1%，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 9)。I~II 期和 III~IV 期患者 DCR 比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 10-表 11)。

### 2.3 培美曲塞联合或不联合铂类的疗效评价

不同预处理组培美曲塞单药、培美曲塞联合顺铂、培美曲塞联合卡铂方案亚组 DCR 比较，差异均

表 9 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 9 Comparison of the clinical efficacy of patients between two groups[n (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	DCR
维生素 B <sub>12</sub> 组 (n=17)	0	1	15	1	16(94.1)
甲钴胺组 (n=69)	0	8	50	11	58(84.1)
$\chi^2$					0.464
<i>P</i>					0.496

表 10 两组 I~II 期患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 10 Comparison of the clinical efficacy of stage I~II patients between the two groups [n (%)]

I~II 期	CR	PR	SD	PD	DCR
维生素 B <sub>12</sub> 组 (n=8)	0	0	7	1	7(87.5)
甲钴胺组 (n=31)	0	2	27	2	29(93.5)
<i>P</i>					0.508

表 11 两组 III~IV 期患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 11 Comparison of the clinical efficacy of stage III~IV patients between the two groups [n (%)]

III~IV 期	CR	PR	SD	PD	DCR
维生素 B <sub>12</sub> 组 (n=9)	0	1	8	0	9(100.0)
甲钴胺组 (n=38)	0	6	23	9	29(76.3)
$\chi^2$					1.329
<i>P</i>					0.249

无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 12-表 13)。

## 2.4 不同给药方式和剂量甲钴胺预处理组的疗效及不良反应比较

### 2.4.1 不同给药方式和剂量甲钴胺预处理组的不良反应比较

在 2 个化疗周期内，甲钴胺肌肉注射患者总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率分别为 91.4% 和 11.4%，甲钴胺静脉推注患者分别为 94.1% 和 17.6%，组间比较，差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 14)。500  $\mu\text{g}$  甲钴胺肌肉注射或静脉推注患者不良反应总发生率 ( $P=1.000$ ) 和 3~4 级不良反应发生率 ( $P=1.000$ ) 无显著差异。1 000  $\mu\text{g}$  甲钴胺肌肉注射或静脉推注患者不良反应总发生率 ( $P=0.540$ ) 和 3~4 级不良反应发生率 ( $P=0.637$ ) 无显著差异。500  $\mu\text{g}$  或 1 000  $\mu\text{g}$  甲钴胺肌肉注射患者不良反应总发生率 ( $P=1.000$ ) 和 3~4 级不良反应发生率 ( $P=0.546$ ) 无显著差异。500  $\mu\text{g}$  或 1 000  $\mu\text{g}$  甲钴胺静脉推注患者不良反应总发生率 ( $P=0.513$ ) 和 3~4 级不良反应发生率 ( $P=1.000$ ) 无显著差异。不同给药方式不同剂量甲钴胺预处理组患者不良反应总发生率 ( $P=$

表 12 维生素 B<sub>12</sub> 预处理组不同化疗方案患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab. 12 Comparison of clinical efficacy between patients with different chemotherapy regimens in vitamin B<sub>12</sub> pretreatment group [n (%)]

维生素 B <sub>12</sub> 预处理组	CR	PR	SD	PD	DCR
培美曲塞单药(n=5)	0	0	5	0	5(100.0)
培美曲塞联合顺铂(n=8)	0	1	6	1	7(87.5)
培美曲塞联合卡铂(n=4)	0	0	4	0	4(100.0)
培美曲塞联合奈达铂(n=0)	0	0	0	0	0(0.0)
培美曲塞联合洛铂(n=0)	0	0	0	0	0(0.0)

表 13 甲钴胺预处理组不同化疗方案患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab. 13 Comparison of clinical efficacy between patients with different chemotherapy regimens in mecobalamin pretreatment group [n (%)]

甲钴胺预处理组	CR	PR	SD	PD	DCR
培美曲塞单药(n=9)	0	1	8	0	9(100.0)
培美曲塞联合顺铂(n=20)	0	3	13	4	16(80.0)
培美曲塞联合卡铂(n=23)	0	3	15	5	18(78.3)
培美曲塞联合奈达铂(n=16)	0	0	14	2	14(87.5)
培美曲塞联合洛铂(n=1)	0	1	0	0	1(100.0)

表 14 甲钴胺预处理组不同给药方式患者的不良反应比较[例(%)]

Tab. 14 Comparison of the incidences of adverse reactions between patients with different administration methods in the mecobalamin pretreatment group [n (%)]

组别	总体不良反应	3~4级不良反应
肌肉注射(n=35)	32(91.4)	4(11.4)
静脉推注(n=34)	32(94.1)	6(17.6)
$\chi^2$	0.000	0.153
<i>P</i>	1.000	0.695

0.813)和3~4级不良反应发生率( $P=0.238$ )均无显著差异(表15)。

**2.4.2 不同给药方式和剂量甲钴胺预处理组的疗效评价** 在2个化疗周期内,甲钴胺肌肉注射组的DCR为82.9%,甲钴胺静脉推注组为85.3%。差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表16)。通过2×2四格表卡

方检验,结果显示,采用500 μg甲钴胺预处理的患者,不论肌肉注射还是静脉推注,DCR无显著差异( $P=0.545$ );使用1 000 μg甲钴胺预处理的患者,不论肌肉注射还是静脉推注,DCR无显著性差异( $P=0.984$ )。500 μg或1 000 μg甲钴胺肌肉注射组DCR比较,差异无统计学意义( $P=1.000$ );500 μg或1 000 μg甲钴胺静脉注射组DCR比较,差异无统计学意义( $P=0.348$ )。采用不同用药方式及不同剂量的甲钴胺进行预处理的患者,DCR均无显著差异( $P=3.374$ )(表17)。

### 3 讨论

目前,培美曲塞仍然是肺腺癌一线治疗药物,但可导致严重的不良反应,如骨髓抑制<sup>[16]</sup>等。有研究报道,使用叶酸和维生素B<sub>12</sub>对培美曲塞进行预处理可减少骨髓抑制<sup>[11]</sup>。研究表明,维生素B<sub>12</sub>家族包

表 15 不同用药方式及不同剂量甲钴胺预处理患者2周期内总体不良反应和3~4级不良反应比较[例(%)]

Tab. 15 Comparison of the total adverse reactions and grade 3~4 adverse reactions within two cycles in patients pretreated with different dose of mecobalamin or by different administration methods [n (%)]

甲钴胺给药方式	总体不良反应			3~4级不良反应		
	500 μg	1 000 μg	<i>P</i>	500 μg	1 000 μg	<i>P</i>
肌肉注射	6(100.0)	26(89.7)	1.000	1(16.7)	3(10.3)	0.546
静脉推注	19(90.5)	13(100.0)	0.513	4(19.0)	2(15.4)	1.000
<i>P</i>	1.000	0.540		1.000	0.637	

表 16 甲钴胺肌肉注射或静脉推注预处理组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 16 Comparison of the clinical efficacy of patients with intramuscular injection or intravenous mecobalamin pretreatment [n (%)]

给药方式	CR	PR	SD	PD	DCR
肌肉注射(n=35)	0	7	22	6	29(82.9)
静脉推注(n=34)	0	1	28	5	29(85.3)
$\chi^2$					0.076
P					0.782

表 17 不同用药方式及不同剂量甲钴胺预处理患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab. 17 Comparison of the clinical efficacy of patients pretreated with the different dose of mecobalamin or by different medication methods [n (%)]

甲钴胺 给药方式	500 $\mu\text{g}$					1 000 $\mu\text{g}$					P		
	例数	CR	PR	SD	PD	DCR	例数	CR	PR	SD		PD	DCR
肌肉注射	6	0	0	5	1	5(83.3)	29	0	7	17	5	24(82.8)	1.000
静脉推注	21	0	1	18	2	19(90.5)	13	0	0	10	3	10(76.9)	0.348
P						0.545						0.984	

甲钴胺可直接被机体吸收从而在体内发挥作用,适用于肝功能损伤患者,可减少毒副作用。理论上,甲钴胺可以替代维生素 B<sub>12</sub>对培美曲塞进行预处理。因此,本课题组回顾性分析了维生素 B<sub>12</sub>或甲钴胺联合叶酸对培美曲塞进行预处理的疗效及不良反应,结果显示,在 2 个化疗周期内,两组患者总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率无显著差异,且 I~II 期和 III~IV 期患者总体不良反应和 3~4 级不良反应发生率也无显著差异;两组患者的 DCR 无显著差异,且 I~II 期和 III~IV 期患者的 DCR 也无显著差异。本研究结果表明,两组患者的疗效和不良反应发生率均无显著差异,可为临床维生素 B<sub>12</sub>缺乏时采用甲钴胺替代对培美曲塞进行预处理提供支撑。

本研究分层分析了采用不同给药方式和不同给药剂量的甲钴胺联合叶酸对培美曲塞进行预处理的疗效及不良反应。临床上常见的甲钴胺给药方式有两种:肌肉注射和静脉推注;给药剂量也有两种:500  $\mu\text{g}$ 和 1 000  $\mu\text{g}$ 。本研究结果表明,不同给药方式和不同给药剂量的患者疗效和不良反应均无显著差异,不良反应主要集中于骨髓抑制、肝功能损伤、胃肠道反应等,需要临床给予关注。考虑到患者的适应性和药物经济学,在临床维生素 B<sub>12</sub>缺乏时,采用 500  $\mu\text{g}$ 甲钴胺肌肉注射进行培美曲塞预

处理更为合适。含四种:维生素 B<sub>12</sub>(氰钴胺)、羟钴胺、胸苷钴胺和甲钴胺,后三者化学结构均与氰钴胺类似<sup>[17-18]</sup>。临床上常用的注射用维生素 B<sub>12</sub>一般指氰钴胺,其不能直接在体内发挥疗效,需要转化为甲钴胺才能起到降低血液毒性的作用。临床上主要使用注射用甲钴胺治疗周围神经病等<sup>[19]</sup>。甲钴胺参与同型半胱氨酸与叶酸合成甲硫氨酸的转甲基反应,具有活化氨基酸的作用,可促进核酸和蛋白质的生物合成,增加叶酸的利用率,保护叶酸在细胞内贮存和转移,有助于稳定机体免疫功能,从而减轻培美曲塞的血液毒性<sup>[19-21]</sup>。

处理更为合适。

虽然本研究的结果表明维生素 B<sub>12</sub>组和甲钴胺组患者的疗效及不良反应均无显著差异,但考虑到维生素 B<sub>12</sub>价格低廉,也有相关说明书及指南支撑,故仅推荐临床维生素 B<sub>12</sub>缺乏时使用甲钴胺对培美曲塞进行预处理来降低患者不良反应发生率,提高其治疗依从性,保障其生存质量。

综上所述,本研究为小样本的回顾性分析,两组病例数相差较大,维生素 B<sub>12</sub>预处理组样本量小,存在一定的局限性,尚需大样本随机对照研究进行验证,为维生素 B<sub>12</sub>缺乏时以甲钴胺替代对培美曲塞进行预处理提供更明确的依据。此外,甲钴胺替代维生素 B<sub>12</sub>的具体的作用机制尚不明确,需要进一步基础研究予以阐明。

### 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13. DOI: 10.1215/1/JMCM.2021.02-01.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120. DOI: 10.12151/JMCM.2019.03-16.
- [4] 周海婷,刘东伯,李玲玲,等. 培美曲塞+奈达铂联合贝

- 伐珠单抗治疗前行培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗在晚期非鳞非小细胞肺癌中的疗效与安全性分析[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 326-331. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.03.14.
- [5] 胡焯焯, 周谦君. 3 种中药注射液联合培美曲塞和卡铂治疗肺腺癌的回溯性分析[J]. 中成药, 2019, 41(3): 567-571. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.017.
- [6] 赵惠, 陈建华. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(3): 269-274. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2020.03.03.
- [7] 李雅芳, 王勇. 培美曲塞注射剂与多西他赛注射剂治疗非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35 (12): 1227-1229. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.12.001.
- [8] HANAUSKE A R, CHEN V, PAOLETTI P, et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors [J]. *Oncologist*, 2001, 6(4): 363-373. DOI: 10.1634/theoncologist.6-4-363.
- [9] NIYIKIZA C, BAKER S D, SEITZ D E, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(7): 545-552.
- [10] SAVAGE D G, LINDENBAUM J, STABLER S P, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies [J]. *Am J Med*, 1994, 96(3): 239-246. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90149-x.
- [11] SCAGLIOTTI G V, SHIN D M, KINDLER H L, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B<sub>12</sub> as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1556-1561. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.122.
- [12] HODGKIN D C, KAMPER J, MACKAY M, et al. Structure of vitamin B<sub>12</sub> [J]. *Nature*, 1956, 178(4524): 64-66. DOI: 10.1038/178064a0.
- [13] ZHANG M, HAN W J, HU S J, et al. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer [J]. *Neural Plast*, 2013, 2013: 424651. DOI: 10.1155/2013/424651.
- [14] 李梦霞, 周莉, YANG QIN. 维生素B12缺乏与失眠相关性的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(22): 3952-3955. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.034.
- [15] 蒋琼慧, 路泽军, 杨平. 肿瘤免疫治疗疗效评价标准:iRECIST 解读[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.01.016.
- [16] ROSKOSKI R J R. Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of lung cancers [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209: 107465. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107465.
- [17] HUNGER M, WURST K, KRÄUTLER B. Synthesis, solution and crystal structure of the coenzyme B(12) analogue Co(β)-2'-fluoro-2',5'-dideoxyadenosylcobalamin [J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 148: 62-68. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.005.
- [18] 张博, 廖宇哲, 余浩楠, 等. 水溶性维生素的生物合成 [J]. 生物工程学报, 2024, 40(8): 2528-2551.
- [19] THAKKAR K, BILLA G. Treatment of vitamin B<sub>12</sub> deficiency-methylcobalamin? Cyanocobalamin? Hydroxocobalamin? -clearing the confusion [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(1): 1-2. DOI: 10.1038/ejcn.2014.165.
- [20] ZHANG Y F, NING G. Mecobalamin [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(6): 953-964. DOI:10.1517/13543784.17.6.953.
- [21] 付炎, 李力更, 王子方, 等. 天然药物化学史话: 维生素B12[J]. 中草药, 2015, 46(9): 1259-1264. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.09.001.
- [22] 周霄, 曾越灿. 叶酸及维生素B12与肿瘤治疗的关系及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(2): 354-356. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.02.038.
- [23] POKUSHALOV E, PONOMARENKO A, BAYRAMOVA S, et al. Effect of methylfolate, pyridoxal-5'-phosphate, and methylcobalamin (Soloways™) supplementation on homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, and methionine synthase reductase polymorphisms: a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11): 1550. DOI: 10.3390/nu16111550.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 张靖文, 刘淑娴, 金鑫. 回顾性分析甲钴胺替代维生素 B<sub>12</sub> 对培美曲塞进行预处理治疗肺腺癌患者的安全性和有效性[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(5): 576-583. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.09.

Cite this article as: ZHANG Jingwen, LIU Shuxian, JIN Xin. Retrospective analysis of the safety and efficacy of lung adenocarcinoma patients using mecobalamin in place of vitamin B<sub>12</sub> for pemetrexed pretreatment [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 576-583. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.09.