



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.014

· 论著 ·

Notch 信号通路与晚期非小细胞肺癌患者化疗后白细胞减少和发生感染的关系研究

常伟 王新慧 赵秧 王静辰

[摘要] **目的** 研究 Notch 信号通路与晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者化疗后 WBC 减少和发生感染的关系。**方法** 选取接受化疗治疗的晚期 NSCLC 患者 112 例,根据 WBC 减少程度将其分为中重度减少组(中度及重度减少,36 例)和轻度减少组(轻度减少,76 例),根据是否发生感染将其分为感染组(52 例)和非感染组(60 例)。收集所有患者的临床资料并进行组间比较。采用 Western Blot 法检测化疗前所有患者肿瘤组织中 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平。采用多因素 logistic 回归分析探讨影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的相关因素。**结果** 112 例患者中 52 例化疗期间发生感染,共培养出 78 株病原菌,其中肺炎克雷伯菌感染率最高(38.46%)。感染组患者 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平均低于非感染组,WBC 减少程度为中重度患者比例高于非感染组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,中重度 WBC 减少、numb 蛋白、Notch1 蛋白、jagged1 蛋白相对表达水平降低均是影响 NSCLC 患者化疗后发生感染的独立危险因素($P < 0.05$)。中重度减少组 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平低于轻度减少组($P < 0.05$)。**结论** Notch 信号通路与晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少程度和发生感染关系密切,且 numb 蛋白、Notch1 蛋白、jagged1 蛋白相对表达水平均是影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的危险因素。

[关键词] Notch 信号通路; 晚期; 非小细胞肺癌; 化疗; 白细胞减少; 感染

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见肺癌类型,发生率占所有肺癌类型的 85% 以上,早期无典型症状,当出现明显症状至明确诊断时其病程已发展至中晚期,此时患者已错过最佳手术时机^[1]。化疗是治疗晚期 NSCLC 患者的有效手段,可明显改善患者预后情况,但其疗效和不良反应具有明显的个体化差异,既部分患者在应用时可导致 WBC 减少和感染的发生,预后较差^[2]。因此,明确导致患者个体化差异的因素对改善化疗疗效及降低药物毒性具有积极意义。Notch 信号通路是调控机体稳态和细胞分化的重要信号通路,其在肿瘤的发生及免疫功能的调节中起着关键作用^[3]。相关研究显示 Notch 信号通路相关分子与 NSCLC 的易感性相关,可影响个体对化疗的反应性^[4]。因此,Notch 信号通路可能与晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少及感染存在某种联系。本研究旨在分析 Notch 信号通路与晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少和感染的关系,为制定 WBC 减少和感染的预防方案提供参考。

对象与方法

1. 对象:纳入本院 2020 年 11 月~2022 年 12 月收治的接受化疗治疗的晚期 NSCLC 患者 112 例为研究对象,其中男 75 例、女 37 例,年龄 50~75 岁,平均年龄(61.89 ± 12.35)岁;吸烟史 63 例,饮酒史 53 例;组织学分型:腺癌 91 例,鳞癌 21 例。纳入标准:(1)均符合晚期 NSCLC 的诊断标准^[5],并经病理及影像学明确诊断;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)接受化疗前无其他治疗史。排除标准:(1)预计生存期 < 3 个月;(2)合并严重脏器功能不全;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并其他可引起 WBC 减少的疾病。本研究已获得我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)资料收集:收集患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史及饮酒史、组织学分型、临床分期、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、淋巴结转移、组织分化程度、远处转移。化疗前对所有患者进行穿刺,获得肿瘤组织标本并进行常规处理。采用蛋白免疫印迹法检测 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平。在化疗疗程

结束后评估 WBC 减少程度,评估标准参考通用不良事件术语标准 5.0 版^[6]:0 级:各项血细胞计数正常,无明显症状;Ⅰ级:轻度减少,WBC 计数 $3.0\sim3.9\times10^9/L$,PLT 计数 $75\sim99\times10^9/L$,Hb $90g/L\sim$ 正常值,通常无明显症状;Ⅱ级:中度减少,WBC 计数 $2.0\sim2.9\times10^9/L$,PLT 计数 $50\sim74\times10^9/L$,Hb $60\sim90g/L$,可能出现轻微乏力、易感冒;Ⅲ级:较重度减少,WBC 计数 $1.0\sim1.9\times10^9/L$,PLT 计数 $25\sim49\times10^9/L$,Hb $30\sim60g/L$,易发生感染、出血,需密切监测;Ⅳ级:极重度减少,WBC 计数 $<1.0\times10^9/L$,PLT 计数 $<25\times10^9/L$,Hb $<30g/L$,感染和出血风险极高,需紧急治疗。根据 WBC 减少程度将 112 例患者分为中重度减少组(中度及重度减少,36 例)和轻度减少组(轻度减少,76 例)。感染评估标准参考《医院感染诊断标准》^[7],满足下面任何一种情况为发生感染:出现发热、病原学检查发现病原体、X 线显示肺部有炎性浸润性病变、嗜中性粒细胞比例增高。根据是否发生感染将 112 例患者分为感染组(52 例)和非感染组(60 例)。

(2)病原菌培养:在化疗期间对怀疑存在感染的患者进行病原菌培养,采集患者痰液样本,并送至检验科。痰培养样本采集标准:常规清理口腔,取患者气管深处痰液,置于无菌痰盒,然后将样本接种于血平板上,置于培养箱中培养 24 h,然后无菌采集 8~10 ml 血样,置于培养瓶中,操作严格遵循无菌原则,将获得血样本置于全自动血培养仪中培养,最后采用微生物自动分析仪对菌种进行鉴定。

3. 统计学处理:使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用多因素 *logistic* 回归分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 化疗后感染病原菌分布情况:112 例患者中 52 例

化疗期间发生感染,共培养出 78 株病原菌,感染率由高到低依次为肺炎克雷伯菌(38.46%,30/78)、大肠埃希菌(23.08%,18/78)、金黄色葡萄球菌(14.10%,11/78)、表皮葡萄球菌(7.69%,6/78)、枯草芽孢杆菌(5.13%,4/78)、成团肠杆菌(5.13%,4/78)、阴沟肠杆菌(2.56%,2/78)、白假丝酵母(2.56%,2/78)、蜡样芽孢杆菌(1.28%,1/78)。

2. 感染组和非感染组患者临床资料及肿瘤组织中 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平比较:感染组患者 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平均低于非感染组,WBC 减少程度为中重度患者比例高于非感染组($P<0.05$)。两组患者其余资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

3. 影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的相关因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,中重度 WBC 减少与 numb 蛋白、Notch1 蛋白、jagged1 蛋白相对表达水平降低均是影响 NSCLC 患者化疗后发生感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的多因素 *logistic* 回归分析

变量	β 值	<i>S. E.</i>	Wald χ^2 值	OR 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
中重度 WBC 减少	1.043	0.336	9.636	2.838	1.303~4.372	0.002
numb 蛋白	1.762	0.489	12.984	5.824	3.432~8.216	<0.001
Notch1 蛋白	1.245	0.387	10.349	3.473	1.871~5.075	<0.001
jagged1 蛋白	1.436	0.418	11.802	4.204	2.380~6.028	<0.001
常数项	-9.468	1.283	48.769	-	-	-

4. 中重度减少组和轻度减少组患者 Notch 信号通路相关蛋白相对表达水平比较:中重度减少组 numb、Notch1、jagged1 蛋白水平均低于轻度减少组($P<0.05$)。见表 3。

讨 论

晚期 NSCLC 患者丧失了根治性手术治疗机会,以

表 1 感染组和非感染组患者临床资料及肿瘤组织中 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平比较[例,(%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史	饮酒史	组织学分型		临床分期		ECOG 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				腺癌	鳞癌	ⅢB 期	Ⅳ期	
感染组	52	34 (65.38)	18 (34.62)	61.51 ± 10.36	28 (53.85)	24 (46.15)	41 (78.85)	11 (21.15)	20 (38.46)	32 (61.54)	1.38 ± 0.42
非感染组	60	41 (68.33)	19 (31.67)	62.21 ± 10.12	35 (58.33)	29 (48.33)	50 (83.33)	10 (16.67)	21 (35.00)	39 (65.00)	1.31 ± 0.51
χ ² /t 值		0.109		0.356	0.228	0.053	0.368		0.144		0.785
P 值		0.741		0.723	0.633	0.818	0.544		0.705		0.434

组别	例数	淋巴结 转移	组织分化程度		远处转移	WBC 减少程度		Numb 蛋白 ($\bar{x} \pm s$)	Notch1 蛋白 ($\bar{x} \pm s$)	jagged1 蛋白 ($\bar{x} \pm s$)
			低分化	中高分化		中重度	轻度			
感染组	52	38 (73.08)	30 (57.69)	22 (42.31)	25 (48.08)	26 (50.00)	26 (50.00)	0.875 ± 0.114	0.914 ± 0.142	0.986 ± 0.148
非感染组	60	40 (66.67)	31 (51.67)	29 (48.33)	26 (43.33)	10 (16.67) ^a	50 (83.33)	1.649 ± 0.218	1.667 ± 0.243	1.751 ± 0.214
χ ² /t 值		0.541	0.408		0.253	14.191		23.012	19.623	21.669
P 值		0.462	0.523		0.615	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

注:与感染组比较,^a $P<0.05$

表3 中重度减少组和轻度减少组患者 Notch 信号通路相关蛋白相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	numb 蛋白	Notch1 蛋白	jagged1 蛋白
轻度减少组	76	1.527 ± 0.201	1.623 ± 0.132	1.724 ± 0.143
中重度减少组	36	0.787 ± 0.103	0.672 ± 0.112	0.702 ± 0.124
t 值		20.799	39.589	38.753
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

保守治疗为主,中位生存时间仅有 8~10 个月,5 年生存率低于 15%,预后较差^[8]。化疗可抑制晚期 NSCLC 患者肿瘤细胞增殖,延长患者生存期限,但化疗在发挥抗肿瘤作用的同时亦会给机体带来一系列不良反应^[9]。WBC 减少是化疗最常见不良反应之一,可增加晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的风险,诱发脓毒血症、感染性休克等,影响晚期 NSCLC 患者的化疗周期及进程,严重者可导致死亡^[10]。因此,准确评估晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少的风险显得尤为重要。

Notch 信号通路与多种恶性肿瘤的发生发展关系密切,且可调控造血干细胞及 WBC 的增殖、分化过程^[11]。numb 蛋白是 Notch 信号通路的调节因子,其可通过有丝分裂拮抗 Notch 家族的细胞胞质膜受体,控制细胞的命运,对 WBC 的增殖、分化具有促进作用,其水平表达下降可增加 WBC 减少的发生风险,加重 WBC 减少程度^[12]。Notch1 蛋白与 jagged1 蛋白分别是 Notch 信号通路的受体蛋白和配体蛋白,对免疫细胞具有重要的调节作用。相关研究指出,Notch 信号通路可通过 Notch1 蛋白与 jagged1 蛋白调控化疗后重度骨髓抑制小鼠短期和长期造血功能的恢复,抑制髓系分化^[13]。Gamrekelashvili 等^[14]研究发现 Notch1 蛋白是调控单核细胞发育的重要蛋白,参与单核细胞的生成与功能维持。路玫等^[15]研究显示,针灸可通过下调荷瘤小鼠骨髓细胞 Notch1 蛋白与 jagged1 蛋白表达,提升化疗小鼠体内 WBC 数量。本研究结果显示,中重度减少组 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平均低于轻度减少组,提示 numb、Notch1、jagged1 蛋白与晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少程度关系密切。

晚期 NSCLC 患者病情较为严重,与正常个体相比免疫力低下,加上化疗可损伤机体免疫系统,降低防御能力,导致晚期 NSCLC 患者在化疗期间发生感染风险较高。本研究患者以呼吸道感染为主,同时对其痰液行病原菌培养,结果显示肺炎肺炎克雷伯菌是晚期 NSCLC 患者化疗期间最易感染的病原菌,这与既往研究报道相符^[16]。本研究也显示感染组 numb、Notch1、jagged1 蛋白相对表达水平均低于非感染组,感染组中重度 WBC 减少患者比例高于非感染组。中重度 WBC 减少、numb 蛋白、Notch1 蛋白、jagged1 蛋白相对表达水

平降低均是影响 NSCLC 患者化疗后发生感染的独立危险因素。此结果表明 Notch 信号通路与晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的发生关系密切。分析其原因,可能是 Notch 信号通路通过调控免疫炎症细胞发育与功能,参与晚期 NSCLC 患者化疗期间免疫能力的调控,从而影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染风险。

综上所述,Notch 信号通路与晚期 NSCLC 患者化疗后 WBC 减少程度和感染关系密切,且 numb、Notch1 及 jagged1 蛋白相对表达水平均是影响晚期 NSCLC 患者化疗后发生感染的危险因素。本研究亦存在一定不足,首先纳入样本量较少,可能存在数据偏倚;其次为考虑不同化疗方案是否对感染风险产生影响,在今后的研究中可通过开展多中心研究、扩大样本量、对比不同化疗方案患者间感染风险,以期提升数据的准确性。

参 考 文 献

[1] Sato Y, Sumikawa H, Shibaki R, et al. Drug-Related Pneumonitis Induced by Osimertinib as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Setting[J]. Chest, 2022, 162(5): 1188-1198.

[2] Wu YL, Zhang L, Fan Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer; KEYNOTE-042 China Study[J]. Int J Cancer, 2021, 148(9): 2313-2320.

[3] Gao Y, Cheng X, Han M. ZEB1-activated Notch1 promotes circulating tumor cell migration and invasion in lung squamous cell carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(3): 817-829.

[4] Takahashi H, Sakakibara-Konishi J, Furuta M, et al. Notch pathway regulates osimertinib drug-tolerant persistence in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2023, 114(4): 1635-1650.

[5] Majem M, Hernández-Hernández J, Hernando-Trancho F, et al. Multi-disciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(1): 21-36.

[6] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

[7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[8] Zhou L, Feng F, Yang Y, et al. Prognostic predictors of non-small cell lung cancer treated with curative resection: the role of preoperative CT texture features, clinical features, and laboratory parameters[J]. Clin Radiol, 2022, 77(10): e765-e770.

[9] 丰慧, 徐子涵, 裴玉辉, 等. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后评分在免疫联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(10): 677-680.

[10] Qian L, Zhao H, Z, Yaping X, et al. Blood T cell diversity associated with the prognosis of advanced non-small cell lung carcinoma treated with first-line pemetrexed based chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(7): 997-1005.

[11] Grazioli P, Orlando A, Giordano N, et al. Notch-Signaling Dereglulation Induces Myeloid-Derived Suppressor Cells in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 809261.

[12] 叶强. 艾炎“足三里”对化疗后骨髓抑制小鼠骨髓细胞中 Notch 信号通路影响的实验研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.

[13] 王超, 袁长勇, 曲春艳, 等. 乳腺癌新辅助化疗后骨髓抑制患者外周血 miR-211-5p 的表达及其对 Notch 信号通路的调控机制[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(1): 98-102.

[14] Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jussofie J, et al. Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12597.

[15] 路玫, 牛云云, 曹大明, 等. 针灸对 CTX 荷瘤小鼠骨髓细胞中 Notch 信号通路差异基因 jag1、notch2 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 1-5.

[16] 吴志红, 朱晓燕, 刘玉霞, 等. XRCC1 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌化疗后 WBC 减少和感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(5): 703-707.

(收稿日期: 2024-03-08)

(本文编辑: 余晓曼)