

华蟾素联合 TP 方案对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及预后研究

王海琴, 莫伟强, 曹达魁, 钮月英, 唐娟

嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314001

[摘要] 目的: 探讨华蟾素联合紫杉醇和顺铂 (TP) 方案化疗对老年晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的免疫功能的影响和预后因素研究。方法: 将老年晚期 NSCLC 患者 77 例按照随机数字表法分为联合治疗组和对照组。联合治疗组采用华蟾素联合 TP 方案进行治疗, 对照组采用 TP 方案进行化疗。随访并观察患者外周血免疫功能相关指标的变化, 评价预后相关因素。结果: 治疗 2 个周期后, 对照组治疗前后免疫指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 联合治疗组免疫指标与治疗前以及对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 联合治疗组疼痛缓解有效率为 71.1%, 高于对照组 48.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组在白细胞、中性粒细胞、血小板减少以及胃肠道反应等不良反应方面的发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 联合治疗组患者 KPS 评分提高 $> 20\%$ 、KPS 评分提高 $> 10\%$ 的患者数量均高于对照组, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对完成治疗的患者进行 1 年随访及预后因素的单因素 Kaplan-Meier 分析, 联合治疗组患者 1 年生存率 80.5%, 对照组为 78.3%, 联合治疗组高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。预后相关因素分析提示, 性别、病理、分期不是影响预后的因素, 经 Log-rank 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前 KPS 评分、是否合并胸水及组别情况经 Log-rank 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 华蟾素联合 TP 方案化疗, 能够提高老年晚期非小细胞肺癌患者的免疫功能, 改善其生存质量, 减轻化疗毒副作用, 有助于患者远期生存的提高。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 中西医结合疗法; 华蟾素; TP 化疗; 免疫功能

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0157-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.045

Study on Effect of Cinobufacini Combined with TP Regimen on the Immune Function of Senile Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Its Prognosis

WANG Haiqin, MO Weiqiang, CAO Dakui, NIU Yueying, TANG Juan

Abstract: Objective: To explore the effect of cinobufacini combined with the chemotherapy of paclitaxel and cisplatin (TP regimen) on the immune function of senile patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and explore the factors associated with prognosis. **Methods:** Divided 77 cases of senile patients with advanced NSCLC into the combined treatment group and the control group according to the random number table method. The combined treatment group adopted cinobufacini combined with TP regimen for treatment, and the control group applied TP regimen for treatment. Followed up and observed the changes of relevant indicators about peripheral blood immune function and evaluated the factors associated with prognosis. **Results:** After treatment of two courses, there was no significant difference being found in the comparison of the immune function indicators in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, compared the immune function indicators in the combined treatment group with those before treatment and those in the control group after treatment, differences were significant ($P < 0.05$). After treatment, the effective rate of pain relief in the combined treatment group was 71.1%, higher than that of 48.7% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions including leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia and gastrointestinal reactions in the combined treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of patients in the combined treatment group whose KPS score increased by over 20% and over 10% was larger than that in the control group, the

[收稿日期] 2018-05-06

[作者简介] 王海琴 (1978-), 女, 副主任医师, 研究方向: 肺部肿瘤诊治。

difference being significant($P < 0.05$). After conducting a 1-year follow-up and univariate Kaplan-Meier analysis of the factors associated with prognosis in patients who completed treatment, the 1-year survival rate in the combined treatment group was 80.5%, higher than that of 78.3% in the control group, there being no significance in the difference($P > 0.05$). The analysis of the factors associated with prognosis indicated that gender, pathology and stage were not the factors that influence prognosis, there being no significance in the difference after Log-rank test($P > 0.05$). Before treatment, the KPS score, the combination of chest water and group conditions were examined by Log-rank test, the difference being significant($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of cinobufacini combined with TP regimen can improve the immune function of the senile patients with advanced NSCLC, improve their quality of life, reduce the toxic and side effects of chemotherapy, and contribute to the improvement of the long-term survival of patients.

Keywords: Advanced non-small cell lung cancer; Integrated Chinese and western medicine therapy; Cinobufacini; TP chemotherapy; Immune function

肺癌作为常见的临床恶性肿瘤之一。据统计,肺癌是目前最常见的癌症,也是导致癌症死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌发病率的70%~80%,其治疗仍以手术切除、放疗、化疗为主。近年来,中医在癌症治疗中提高免疫力、改善患者生存质量、减少放化疗毒副作用等效果,逐渐受到研究者的重视。华蟾素是提取干蟾皮中的脂溶性成分而成的中成药制品,在中晚期肿瘤治疗中,发挥清热解毒、消肿止痛的功效。本研究采用华蟾素注射液联合化疗的方法,探索中西医结合疗法对老年晚期NSCLC患者的免疫功能影响,并对预后相关因素进行分析。现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入2015年1月—2016年12月来本院住院治疗的老年晚期NSCLC患者77例。采用随机数字表法,将患者随机分为2组。联合治疗组38例,平均年龄(68.21 ± 4.26)岁;男20例,女18例;腺癌27例,鳞癌11例;临床分期Ⅲ期13例,Ⅳ期25例。对照组39例,平均年龄(67.73 ± 5.82)岁;男23例,女16例;腺癌26例,鳞癌13例;临床分期Ⅲ期11例,Ⅳ期28例。联合治疗组胸水13例,对照组胸水14例。2组一般资料经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 经X线或CT临床诊断为原发性支气管肺癌,并符合下列条件患者:经病理学或细胞学检验为腺癌、鳞癌、腺鳞癌者;KPS评分 ≥ 60 分,估计生存期 ≥ 3 个月;Ⅲb~Ⅳ期患者;经一线治疗后入院的患者;血常规、心肝肾功能在正常范围;年龄 ≥ 65 周岁;自愿参加本研究并签署知情同意书者。

1.3 排除标准 临床资料不全者;患有心、肝、肾疾病较为严重,或功能严重障碍者;精神病患者;正在进行放化疗等治疗,或末次放化疗结束不足1个月者;正在参加其他药物试验;对化疗药物过敏者。

1.4 诊断标准 符合《非小细胞肺癌NCCN指南》中的相关

指标:包括肿瘤大小、侵犯范围(胸膜、支气管)、病理分期分型、手术切缘是否足够以及有无淋巴结转移等。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用顺铂(TP)化疗方案:第1天静脉滴注紫杉醇注射液(辰欣药业股份有限公司),每次 175 mg/m^2 。顺铂注射液(南京制药厂有限公司),每次 25 mg/m^2 ,分1~3天静脉滴注,21天为1个周期,2个周期后进行指标检测及随访观察。

2.2 联合治疗组 采用华蟾素注射液(安徽华润金蟾药业股份有限公司)联合TP化疗方案:华蟾素注射液20 mL溶于5%的葡萄糖注射液500 mL中静脉滴注,每天1次,连用28天;同时采用TP方案化疗,用法、剂量同前。

以28天为1疗程,2疗程后进行指标检测及随访观察。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 2组患者治疗前及治疗2个周期(治疗后)分别留取空腹静脉血,采用流式细胞仪分析外周血中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺比值,并对其进行比较,评价患者免疫功能的变化。生存质量通过评估患者疼痛分级、化疗期间毒副作用及KPS评分的变化进行判断。采用疼痛分级法对疼痛进行评估:无疼痛为0分,轻微疼痛为1~3分,中度疼痛为4~6分,剧烈疼痛为7分以上;由疼痛转为无痛为CR,中度疼痛转为轻微疼痛为PR,疼痛无变化为NC,有效为CR+PR。根据体力状况,KPS评分如下:正常,无症状和体征(100分);能进行正常活动,有轻微症状和体征(90分);勉强可进行正常活动,有一些症状或体征(80分);生活可自理,但不能维持正常工作(70分);生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助(60分);常需人照料(50分);生活不能自理,需要特别照顾和帮助(40分);生活严重不能自理(30分);病重,需要住院和积极的支持治疗(20分);重危,临近死亡(10分);死亡(0分)。根据WHO《抗癌药物常见毒副反应分级标准》,观察2组患者化疗期间的消化道反应、肝肾功能、血液系统相关指标等,评价患者化疗毒副作用。随访1年,每月1次,以电话、上门面访、

门诊、信函等形式,统计各组患者的1年生存率。并统计2组患者的性别、病理、分期、治疗前的KPS评分、是否合并胸水、组别情况,进行预后相关因素分析。

3.2 统计学方法 运用IBM SPSS Statistics19.0统计软件包对数据进行统计学处理。计量资料:组间治疗前后均数比较用配对*t*检验,组间均数的相互比较采用*t*检验,组间不符合正态性分布者则采用秩和检验。计数资料用 χ^2 检验,有序等级资料用Ridit检验。采用乘积极限法(Kaplan-Meier)进行单因素生

存分析,统计各组1年生存率,并通过Log-rank检验进行生存率曲线比较。

4 研究结果

4.1 2组免疫指标比较 见表1。治疗2个周期后,对照组治疗前后免疫指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,联合治疗组免疫指标与治疗前以及对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	NK(%)	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
联合治疗组	治疗前	38	13.6±4.52	66.5±7.37	37.3±6.46	29.7±7.16	1.33±0.27
	治疗后		21.2±3.86 ^{①②}	70.1±8.25 ^{①②}	46.4±7.39 ^{①②}	28.5±8.73	1.69±0.18 ^{①②}
对照组	治疗前	39	14.1±5.77	65.8±8.91	38.7±6.58	30.2±6.16	1.29±0.32
	治疗后		13.8±4.28	61.9±6.86	35.2±8.17	29.6±7.54	1.18±0.25

与对照组治疗后比较,① $P < 0.05$;与本组治疗前比较,② $P < 0.05$

4.2 2组疼痛缓解程度比较 见表2。治疗后,联合治疗组疼痛缓解有效率为71.1%,高于对照组48.7%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组疼痛缓解程度比较 例(%)

组别	n	CR	PR	NC	有效
联合治疗组	38	15(39.5)	12(31.6)	11(28.9)	27(71.1) ^①
对照组	39	8(20.5)	11(28.2)	20(51.3)	19(48.7)

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组化疗期间毒副作用比较 见表3。联合治疗组在白细胞、中性粒细胞、血小板减少以及胃肠道反应等不良反应方面的发生率低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组化疗期间毒副作用比较 例(%)

组别	n	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	胃肠道反应	静脉炎
联合治疗组	38	15(39.5) ^①	13(34.2) ^①	10(26.3) ^①	8(21.1) ^①	1(2.6)
对照组	39	38(97.4)	28(71.8)	26(66.7)	24(61.5)	2(5.1)

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.4 2组KPS评分提高情况比较 见表4。治疗后,联合治疗组患者KPS评分提高>20%、KPS评分提高>10%的患者数量均高于对照组,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组KPS评分提高情况比较 例(%)

组别	n	KPS提高>20%	KPS提高>10%
联合治疗组	38	21(55.3) ^①	28(73.7) ^①
对照组	39	12(30.8)	20(51.3)

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.5 2组患者1年生存率比较 对完成治疗的患者进行1年随访及预后因素的单因素Kaplan-Meier分析,联合治疗组患者1年生存率80.5%,对照组为78.3%,联合治疗组高于对照

组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.6 预后相关因素比较 见表5。预后相关因素分析提示,性别、病理、分期不是影响预后的因素,经Log-rank检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前KPS评分、是否合并胸水及组别情况经Log-rank检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示治疗前KPS评分、是否合并胸水、组别情况是预后影响因素。

表5 预后相关因素比较

影响因素	n	中位生存期(个月)	P值	
性别	男/女	43/34	9.4/10.1	0.572
病理分型	腺癌/鳞癌	53/24	9.5/9.8	0.902
临床分期	III b/IV	24/53	9.9/9.2	0.869
治疗前KPS评分	≥90/≥80/≥70	34/33/11	11.5/9.3/7.1	0.041
是否合并胸水	是/否	27/50	7.3/11.7	0.022
分组	联合/对照	38/39	11.3/9.2	0.038

5 讨论

肺癌是临床常见恶性肿瘤,是发病率、死亡率最高的癌症。据统计,中国男性癌症发病率中,肺癌占首位,女性癌症发病率肺癌排位第二;发病率男性高于女性,且以农村高于城镇为主要特征。肺癌临床分型可分为非小细胞肺癌、小细胞肺癌,非小细胞肺癌又可分为腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌,而腺癌、鳞癌的发病占总发病率的绝大多数。在75岁以上的男性人群中,肺癌诊断率最高,且是引起死亡最主要的原因。老年人身体机能低下,免疫功能减退,如何带瘤生存、提高生活质量,是癌症诊断后进行的首要选择。由于化疗产生的毒副作用明显,中医药的辅助作用在老年肺癌的治疗中越来越重要。

中医学中,肺癌与肺积、息贲、痞癖等相符,属于咳嗽、咯血、胸痛、积聚、癥瘕等范畴,其病因病机复杂,有素体亏

虚、长期劳倦、饮食不节、情志不畅等，卫外不固，邪毒入侵，或痰湿内生、瘀血阻络，日久结为积块。晚期肺癌的临床表现常为咳嗽、痰中带血或咯血、胸痛、发热等，治疗上常以中药汤剂、中成药口服，或与放疗相结合，体现各自不同优势。中西医结合治疗肿瘤应用广泛，临床常见的华蟾素、艾迪、岩舒等注射液，疗效已被普遍认可。近年来越来越多的中成药、新药制剂应用于临床，如具有益气养阴、消肿散结作用的康莱特注射液；抑制肿瘤细胞生长、诱导凋亡、保护免疫系统功能的榄香烯注射液；扶正祛邪兼顾的复方苦参素；益气温阳、扶正祛邪功效的参附注射液；养阴散结的润肺消积胶囊等^[2-9]，临床具有改善患者体能、提高患者生存质量等多方面作用，尤其与化疗相结合使用时，更能够减轻化疗不良反应、稳定瘤体、延长无进展生存期、提高临床疗效。华蟾素作为临床常用中成药之一，具有清热解毒、消肿止痛的功效，多项研究表明，华蟾素可通过影响肿瘤细胞增殖、凋亡，产生抗肿瘤作用，对于提高患者远期生存率、缓解癌症疼痛、提高患者生存质量、抑制瘤体的复发和转移等方面，具有不可忽视的作用^[7-9]。本研究表明，与单纯化疗相比，华蟾素联合 TP 方案化疗在减轻患者化疗期间毒副作用、提高患者免疫力、提高患者生存质量方面作用显著。

NK 细胞及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞均为免疫相关细胞，其中 NK 细胞参与抗肿瘤、抗感染等免疫过程，在肿瘤患者体内表达明显低于常人；CD3⁺ 主要表达于辅助 T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、调节性 T 细胞表面，CD4⁺ 分子主要表达于辅助 T 细胞表面，CD8⁺ 分子主要表达于细胞毒性 T 淋巴细胞表面，三者均为 T 细胞信号转导通路的关键环节，CD4⁺/CD8⁺ 比值的降低，多见于恶性肿瘤。免疫功能的降低，是肿瘤患者放疗治疗期间毒副作用产生的重要因素之一，不利于患者生存质量的提高。本研究表明，华蟾素联合 TP 方案化疗，显著提高患者 CD3⁺、CD4⁺ 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值，从而提高患者免疫功能；与对照组比较，中西医结合治疗降低了化疗期间恶心呕吐、白细胞抑制等毒副作用，对患者疼痛缓解具有显著效果，在患者 KPS 评分的提高程度上显著高于对照组。由于老年患者身体机能的下降，带瘤生存成为老年肺癌患者的主要治疗目的。本研究通过随访、统计发现，中西医结合疗法能够提高患者的 1 年生存率。可见，与单纯化疗相比，华蟾素联合 TP 化疗在提高患者生存质量方面，具有显著优势。

本研究结果提示，治疗前的 KPS 评分、是否合并胸水、组别情况是预后影响因素。Gridelly C 等^[10]研究表明，50% 以上的晚期肺癌患者发病年龄 ≥ 65 岁。随着年龄上升，人体机体各脏器功能下降，患者除肺癌外，常伴有多种慢性疾病，如高血压、糖尿病、冠心病等，尤其合并 COPD 及心血管疾病者，可能直接或间接影响患者治疗及生存时间^[11-12]。年龄越大者，放疗接受能力越差，多选择姑息、支持疗法，而导致治疗不

足，对预后产生一定影响。

综上所述，华蟾素联合 TP 方案化疗治疗老年晚期 NSCLC 患者，具有提高患者免疫功能、减轻化疗毒副作用、提高患者生存质量的作用；患者 KPS 评分、是否合并胸水、是否接受中西医结合治疗方案，是影响患者预后的因素。中西医结合治疗晚期肺癌疗效确切，但分子机制尚未阐明，值得研究者深入研究。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 杭猛, 陈暑波, 孙清, 等. GP 方案联合康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(2): 289-291.
- [3] 曹爱玲, 何海浪, 周贤梅. 榄香烯注射液联合放疗治疗肺癌脑转移的 Meta 分析[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(6): 880-886.
- [4] 段哲萍, 于新江, 吕艳玲, 等. 复方苦参注射液对非小细胞肺癌放疗患者放射性肺损伤及骨髓抑制的防治作用及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(32): 81-83.
- [5] 陈玉, 赵培佑. 参附注射液辅助化疗肺脾气虚型中晚期肺癌 40 例[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(3): 232.
- [6] 刘勇, 汤祖辉, 缪文强, 等. 润肺消积胶囊联合放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 728-729.
- [7] 高平, 陆依珊, 吴兰, 等. 华蟾素对肺癌患者辅助性 T 细胞 17 和调节性 T 细胞及细胞因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 17(10): 871-873.
- [8] 罗川, 高波, 边宝林, 等. 华蟾素注射液治疗肺癌的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 26(8): 208-214.
- [9] 马金丽, 陆明. 华蟾素注射液联合吉西他滨与顺铂治疗非小细胞肺癌 109 例临床研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2115-2118.
- [10] Gridelly C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14): 1898-1907.
- [11] Janssen-Heunen ML, Schipper RM, Razenberg G, et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study[J]. Lung Cancer, 1998, 21(2): 105-113.
- [12] Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of co-morbidity on lung cancer survival[J]. Int J Cancer, 2003, 103(6): 792-802.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)