

中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效及对肿瘤标志物和细胞免疫功能的影响

单魁中¹ 姜子瑜² 黄辉³

(1 昆山市第二人民医院肿瘤内科, 昆山, 215300; 2 江苏省中医药研究院肿瘤内科, 南京, 210028; 3 昆山市中医医院呼吸内科, 昆山, 215300)

摘要 目的:探讨中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效及对患者肿瘤标志物、细胞免疫功能和生命质量的影响。方法:选取2013年12月至2016年12月昆山市第二人民医院收治的中晚期非小细胞肺癌患者94例,按照随机表法分为观察组与对照组,每组47例。观察组采用中西医结合治疗,对照组仅采用GP化疗方案治疗。2组均以21d为1疗程,连续3个疗程后评价疗效。比较2组近期疗效,治疗前后血清肿瘤标志物和细胞免疫功能变化,生命质量改善和不良反应情况。结果:观察组近期总有效率(63.83%)高于对照组(40.43%)($P < 0.05$)。2组治疗后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平降低($P < 0.05$);观察组治疗后CEA、CA199和NSE水平低于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 增加($P < 0.05$),而对照组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 降低($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组($P < 0.05$)。观察组生命质量提高率(59.57%)高于对照组(36.17%)($P < 0.05$)。观察组胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少及乏力发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论:中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效明显,且可改善患者血清肿瘤标志物和细胞免疫功能,提高患者生命质量,降低不良反应,具有重要研究价值。

关键词 中西医;中晚期非小细胞肺癌;近期疗效;癌胚抗原;糖类抗原199;神经元特异性烯醇化酶;细胞免疫功能;生命质量

Clinical Efficacy of Traditional Chinese Medicine Combined with Western Medicine on Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer and its Effects on Tumor Markers, Cellular Immune Function and Quality of Life

Shan Kuizhong¹, Jiang Ziyu², Huang Hui³

(1 Department of Oncology, Second People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China; 2 Department of Oncology, Jiangsu Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 3 Department of Respiratory Medicine, Kunshan TCM Hospital, Kunshan 215300, China)

Abstract Objective: To investigate the short-term effect of combined treatment of traditional Chinese and Western Medicine on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on tumor markers, cellular immune function and quality of life. **Methods:** A total of 94 cases of advanced NSCLC in our hospital from December 2013 to December 2016 were randomly divided into the observation group (47 cases) and the control group (47 cases). The observation group was treated with combination of traditional Chinese medicine and Western medicine, while the control group was treated with GP chemotherapy only. The two groups were treated for 21 d as 1 course, and the curative effect was evaluated after 3 consecutive courses. The short-term effects of the two groups were compared. The changes of serum tumor markers and cellular immune function, the improvement of life quality and the toxic and side effects were observed before and after treatment. **Results:** The total effective rate in the observation group (63.83%) was higher than that in the control group (40.43%) ($P < 0.05$). CEA, CA199 and NSE decreased after treatment in two groups (observation group: $t = 16.6497, 22.7240, 16.0180$, the control group: $t = 8.0496, 11.6747, 7.2696$, $P < 0.05$); the observation group after treatment, CEA, CA199 and NSE were lower than the control group ($t = 8.9416, 14.4451, 8.5756$, $P < 0.05$). The observation group after treatment, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ increased ($t = 11.0410, 7.4541, 7.9279$, $P < 0.05$), while the control group after treatment, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ decreased ($t = 7.6467, 5.4521, 5.2735$, $P < 0.05$); the observation group after treatment $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ was higher than the control group ($t = 18.3227, 12.0990, 12.1224$, $P < 0.05$). The improvement rate of quality of life in observation group (59.57%) was higher than that in control group (36.17%) ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction, leukocyte reduction, thrombocytopenia and fatigue in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined traditional Chinese and Western medicine in the treatment of advanced NSCLC and can improve the serum tumor markers and cell immune function, im-

prove the quality of life of patients, reduce the adverse reaction, with important research value.

Key Words Chinese and Western medicine; Advanced non-small cell lung cancer; Short-term efficacy; Carcinoembryonic antigen; CA199; Neuron specific enolase; Cellular immune function; Quality of life

中图分类号:R242;R734.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.026

肺癌是一种临床上常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均位居肿瘤第1位,且其发病率呈不断上升趋势^[1]。肺癌可分为小细胞肺癌与非小细胞肺癌,主要为非小细胞肺癌,所占比例超过80%^[2]。非小细胞肺癌具有恶性程度高和生物学特性复杂等特点,目前手术、放疗和化疗为主要治疗手段^[3,4]。但大多数肺癌早期无明显症状,易被忽视,临床上一旦经发现即为晚期,因此使得患者错失最佳治疗时机^[5]。近年来晚期非小细胞患者采用中西医结合治疗近期疗效显著,且不良反应小^[6-8]。本研究探讨中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效及对患者肿瘤标志物、细胞免疫功能和生命质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年12月至2016年12月期间中晚期非小细胞肺癌患者94例。按照随机数字表法随机分为观察组与对照组,每组47例。观察组中男28例,女19例,年龄30~73岁、平均年龄(59.39±4.71)岁,TNM分期:Ⅱb期10例、Ⅲ期23例、Ⅳ期14例,病理类型:鳞癌19例、腺癌22例、低分化癌6例。对照组中男27例,女20例,年龄31~75岁、平均年龄(58.97±5.03)岁,TNM分期:Ⅱb期9例、Ⅲ期25例、Ⅳ期13例,病理类型:鳞癌19例、腺癌23例、低分化癌5例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 依据《中药新药临床研究指导原则试行》^[9]中相关诊断标准:刺激性、阵发性干咳,咯血,持续或间断性痰中代谢,病变累及胸壁或胸膜则可出现持续剧烈的胸痛。

1.3 纳入标准 1)入组患者均经组织病理学或者细胞学证实;2)患者KPS评分 ≥ 70 分,且患者预计生存时间 ≥ 3 个月;3)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并肝癌、胃癌、宫颈癌等其他恶性肿瘤者;2)哺乳期或者妊娠期妇女;3)合并肝、肾功能不足者;4)精神疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗依从性差者;2)不能耐受不良反应者;3)中途退出,未完成治疗者。

1.6 治疗方法 对照组:采用GP化疗方案,注射用

吉西他滨(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20093698)1 250 mg/m²,以250 mL的0.9%氯化钠注射液稀释后30 min静脉滴注,d1、d8;顺铂(云南生物谷灯盏药业有限公司,国药准字H20043889)25 mg/m²,稀释后静脉滴注,d1~3。以每21天为一个化疗周期。观察组:在对照组基础上结合复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司,国药准字Z14021231),15 mL/次,1次/d,静脉滴注。2组均以21 d作为1疗程,连续3个疗程后评价疗效。

1.7 观察指标 1)观察2组治疗前后肿瘤标志物变化,分别于治疗前后抽取3 mL外周静脉血,离心半径15 cm,3 000 r/min离心10 min,置于-20℃下保存待测;2)观察2组治疗前后细胞免疫功能变化,分别于治疗前后采集3 mL外周静脉血,将其放置于EDTA抗凝管中,且依次加入10 μ L CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺抗体,放置于室温条件下避光孵育30 min,然后加入溶血素200 μ L于每管中,于室温条件下避光放置15 min,裂解红细胞。观察溶液澄清透明后,加入1 mL的预冷磷酸盐缓冲液(PBS)溶液中,再放置于室温条件下以离心半径15 cm,3 000 r/min,离心12 min,分离血清,然后再滴加100 μ L的1%多聚甲醛溶液中固定,测定外周血T淋巴细胞亚群,应用美国BD公司的流式细胞仪及配套试剂;3)观察2组患者生命质量改善情况,依据KPS评分评价,治疗后 ≥ 10 分为生命质量提高,变化 < 10 分为生命质量稳定,减少 ≥ 10 分为生命质量降低;4)观察2组不良反应情况。

1.8 疗效判定标准 1)完全缓解:患者肿瘤完全消失;2)部分缓解:患者肿瘤消退50%及以上,同时患者未出现新病灶;3)稳定:患者肿瘤消退 $< 50\%$;4)进展:患者肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或者出现新病灶^[9]。

1.9 统计学方法 以SPSS 19.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较时使用方差比较用 t 检验。计数资料则以率表示,用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组近期疗效比较 观察组近期总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 2组血清肿瘤标志物变化比较 2组治疗前癌

胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2组治疗后CEA、CA199和NSE水平降低($P < 0.05$);观察组治疗后CEA、CA199和NSE水平低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表1 2组近期疗效比较

组别	完全缓解(例)	部分缓解(例)	稳定(例)	进展(例)	总有效率(%)
观察组($n=47$)	9	21	15	2	30(63.83)
对照组($n=47$)	3	16	22	6	19(40.43)
χ^2					5.1583
P					<0.05

表2 2组血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	NSE(μ g/L)
对照组($n=47$)			
治疗前	36.07 \pm 3.81	99.10 \pm 6.42	20.98 \pm 3.14
治疗后	30.19 \pm 3.25*	85.69 \pm 4.56*	16.89 \pm 2.24*
观察组($n=47$)			
治疗前	35.60 \pm 3.46	98.94 \pm 6.78	21.46 \pm 2.98
治疗后	24.35 \pm 3.08* Δ	73.21 \pm 3.78* Δ	13.24 \pm 1.87* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组细胞免疫功能比较 2组治疗前 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 增加($P < 0.05$),而对照组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 降低($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
对照组($n=47$)			
治疗前	55.98 \pm 3.87	33.41 \pm 3.90	1.09 \pm 0.23
治疗后	50.13 \pm 3.54*	28.95 \pm 4.03*	0.87 \pm 0.17*
观察组($n=47$)			
治疗前	56.39 \pm 4.15	33.25 \pm 3.78	1.08 \pm 0.24
治疗后	67.32 \pm 5.37* Δ	39.69 \pm 4.56* Δ	1.59 \pm 0.37* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2组生命质量改善比较 观察组生命质量提高率高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组生命质量改善比较[例(%)]

组别	提高	稳定	降低
观察组($n=47$)	28(59.57)	15(31.91)	4(8.51)
对照组($n=47$)	17(36.17)	21(44.68)	9(19.15)
χ^2	5.1583	1.6207	2.2317
P	<0.05	>0.05	>0.05

2.5 2组不良反应比较 观察组胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少及乏力发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 2组不良反应比较[例(%)]

组别	胃肠道反应	白细胞减少	血小板减少	乏力
观察组($n=47$)	8(17.02)	5(10.64)	3(6.38)	6(12.77)
对照组($n=47$)	19(40.43)	16(34.04)	12(25.53)	21(44.68)
χ^2	6.2875	7.4194	6.4253	11.6915
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

中医学认为晚期非小细胞肺癌属“肺痿”“肺积”及“癥瘕积聚”等范畴,认为其发病主要是由于正气亏虚、邪气所侵、气滞血瘀、脏腑失和、痰凝毒聚而致,晚期非小细胞肺癌多属正虚邪实之证,其根本病理改变主要为肺气虚阴虚、日久气滞血瘀,且痰瘀互结^[10]。复方苦参注射液是由苦参、土茯苓等提取而成的一种纯中药制剂,具有散结止痛、凉血解毒和清热利湿功效。现代药理研究表明,复方苦参注射液有效成分主要为苦参碱、氧化苦参碱等,对肿瘤细胞有直接杀伤作用,对肿瘤血管内皮细胞有明显抑制作用,并且对正常细胞无损伤;可激活机体免疫系统、抗感染及促进抗体的生成和释放等作用,且能够有效降低化疗过程中疼痛、胃肠道反应等^[11-12]。此外,复方苦参注射液对癌细胞有一定促细胞凋亡作用,能够改善细胞周期,发挥抑制细胞增殖效果^[13]。有学者研究报道显示,复方苦参碱可缓解晚期非小细胞肺癌疼痛,改善日常生活水平^[14]。本研究结果表明,观察组近期总有效率高于对照组,说明复方苦参碱注射液联合GP方案可提高近期疗效;观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组,说明复方苦参碱注射液联合GP方案可改善患者细胞免疫功能;观察组生命质量提高率高于对照组,说明复方苦参碱注射液联合GP方案可改善患者生命质量;观察组胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少及乏力发生率低于对照组,说明复方苦参碱注射液联合GP方案可降低不良反应发生。

肿瘤标志物主要由肿瘤细胞产生且释放入血,能够反映恶性肿瘤的发生和进展。CEA是一种较早被用于肺癌标志物,有学者研究证实非小细胞肺癌患者CEA水平明显高于小细胞肺癌,且随着病情的不断加重,CEA水平明显上升^[15-16]。CA199是一种低聚糖类肿瘤相关抗原,该肿瘤标志物最早发现其在胆道系统和胰腺的恶性肿瘤合成明显上升,目前发现在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中血清CA199水平

明显上升^[17-18]。NSE 是肺癌常用的一种肿瘤标志物检测指标,是神经源性细胞分泌的一种蛋白酶^[19]。NSE 水平与小细胞肺癌病情和预后明显相关,且其血清水平越高说明患者预后越差^[20]。本研究结果表明,观察组治疗后 CEA、CA199 和 NSE 水平低于对照组,说明中西医结合治疗可降低 CEA、CA199 和 NSE 水平。

综上所述,中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效明显,且可改善患者血清肿瘤标志物和细胞免疫功能,提高患者生命质量,降低不良反应。但本研究相对还存在不足,纳入研究对象相对较少,观察疗程较短,因此,还需在后续研究中增加纳入研究对象,延长观察疗效,进一步深入研究,提供可靠参考价值。

参考文献

[1] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51.

[2] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(31): 5043-5051.

[3] 宋勇, 杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 10-15.

[4] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9962): 36-42.

[5] 曹胤, 陈晓霞, 周彩存. 老年晚期非小细胞肺癌治疗进展[J]. 肿瘤, 2015, 35(5): 579-583.

[6] 何小银. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效研究[J]. 医药前沿, 2016, 6(33): 86-87.

[7] 张亚密, 申艳方, 乔文彪, 等. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌 20 例[J]. 西部中医药, 2016, 29(12): 77-80.

[8] 高正兴, 支颖川. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌 54 例[J]. 河南中医, 2015, 35(7): 1665-1667.

[9] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 184-187.

[10] 夏凡, 李平, 张梅. 晚期非小细胞肺癌的中西医结合药物治疗现状[J]. 安徽医药, 2016, 20(3): 583-585.

[11] 王燕军. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 天津药学, 2015, 27(1): 35-36.

[12] 王怡冰. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(12): 1710-1711.

[13] 钟运超, 张康. 复方苦参注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌的作用研究[J]. 临床医学工程, 2016, 23(5): 655-656.

[14] 张鹏. 复方苦参注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 天津药学, 2017, 29(1): 40-42.

[15] 杜军华, 乔洪源, 尹宜发. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2): 137-140.

[16] 张丰坤, 吴俊, 王春梅, 等. 血清癌胚抗原水平与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效相关性分析[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 28-31.

[17] 于小伟, 徐川, 李敏, 等. 益气固本抗癌方联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物、炎症因子及生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 844-845.

[18] 杨兰平, 黄汉生, 陈慧华, 等. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清 CYFRA211、CEA、NSE、CA125、CA199 水平的变化及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 40-43.

[19] 蒲嘉泽, 陆鹏, 潘英. 华蟾素胶囊联合 NP 化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、NSE 水平及免疫功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 26-29.

[20] 王梅云, 殷星, 候永超, 等. 射频消融术联合同步放疗并序贯化疗治疗中晚期局部非小细胞肺癌对血清相关因子(NSE、CEA、CA125)的影响分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 15(2): 100-101.

(2017-07-30 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2471 页)

[9] 王军胜, 周晓清, 陈兴礼. 股骨近端防旋髓内钉联合利塞膦酸钠治疗老年人股骨转子间骨折疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(2): 171-174.

[10] Cankaya D, Yilmaz S, Devenci A, et al. Clinical and radiological outcomes of conservative treatment after stable post-traumatic thoracolumbar fractures in elderly 58; Is it really best option for all elderly patients 63[J]. Annals of Medicine Surgery, 2015, 4(4): 346-350.

[11] 王高举, 谢胜荣, 杨进, 等. 老年骨质疏松性椎体压缩骨折和中青年胸腰椎骨折患者椎弓根宽度的 CT 观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(12): 1076-1081.

[12] Scheer J K, Bakhsheshian J, Fakurnejad S, et al. Evidence-Based Medicine of Traumatic Thoracolumbar Burst Fractures: A Systematic Review of Operative Management across 20 Years[J]. Global Spine Journal, 2015, 5(1): 73-82.

[13] 颜泉, 冯小兵, 李根, 等. 外固定支架联合负压封闭引流治疗开放性胫腓骨骨折的创伤程度及骨代谢情况评估[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3227-3230.

[14] 袁广斌, 慕礼健, 鲍立志. 可吸收螺钉及金属螺钉内固定治疗胫腓联合骨折的创伤程度、骨代谢活力评估[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 387-389, 393.

[15] 杨贤玉, 张长江, 李来好, 等. 经皮微创置入椎弓根螺钉内固定治疗胸腰椎骨折的临床疗效及对机体应激水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, (14): 1173-1176, 1177.

[16] 王炜, 樊春海, 邢秀峰, 等. 健脾生血中药联合鹿瓜多肽注射液治疗创伤性胫腓骨骨折疗效及对骨形态发生蛋白-2、血管内皮生长因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 26(28): 3149-3151.

(2018-05-30 收稿 责任编辑: 王明)