

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0044-04

利肺健脾方辅助治疗对晚期 NSCLC 患者 炎症因子、肿瘤标志物的影响 *

佟磊¹, 李明静²

[湖北省武汉市第四医院(华中科技大学同济医院附属普爱医院)

1. 药学部, 2. 小儿骨科, 湖北 武汉 430033]

摘要:目的 探讨利肺健脾方辅助治疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者炎症因子、肿瘤标志物的影响。**方法** 将 90 例晚期 NSCLC 患者分为研究组和对照组, 每组 45 例。对照组采用多西他赛+顺铂(DP)或吉西他滨+顺铂(GP)化疗方案治疗。研究组在对照组基础上, 给予利肺健脾方治疗。根据实体瘤疗效标准评估两组疗效。检测两组治疗前后糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、细胞角质素片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 4(IL-4)、干扰素 γ (IFN- γ) 及白细胞介素 17(IL-17) 水平。**结果** 两组缓解率和控制率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组治疗后 hs-CRP、IL-4 及 IL-17 降低, IFN- γ 升高($P < 0.05$); 研究组治疗后 hs-CRP、IL-4 及 IL-17 低于对照组, IFN- γ 高于对照组($P < 0.05$); 两组治疗后 CA125、CEA、CA199 及 CYFRA21-1 降低($P < 0.05$), 研究组治疗后 CA125、CEA、CA199 及 CYFRA21-1 低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 肺健脾方能有效降低晚期 NSCLC 患者肿瘤标志物的水平, 减轻炎症反应。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 利肺健脾方; 炎症因子; 肿瘤标志物

中图分类号: R969.4

文献标识码: A

Effect of Lifeijianpi prescription on inflammatory factors and tumor markers in advanced NSCLC patients*

Lei Tong¹, Ming-jing Li²

[1. Department of Pharmacy, 2. Department of Pediatric Orthopedics, Wuhan Fourth Hospital (Wuhan Puai Hospital Affiliated to Tongji College of Huazhong University of Science and Technology), Wuhan, Hubei 430033, China]

Abstract: Objective To investigate the effect of Lifeijianpi prescription (LP) on inflammatory factors and tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 90 patients with advanced NSCLC were enrolled and randomly divided into study group ($n = 45$) and control group ($n = 45$). All patients were treated with Docetaxel plus Cisplatin (DP) or Gemcitabine plus Cisplatin (GP) chemotherapy. Patients in study group received additional treatment of LP. Therapeutic efficacy was evaluated according to the RECIST solid tumor efficacy criteria. Levels of hs-CRP, IL-4, IFN- γ , IL-17, CA125, CEA, CA199 and CYFRA21-1 were measured before and after treatment. **Results** The remission rate and control rate in two groups were similar ($P > 0.05$). Patients in study group experienced dramatic decrease of hs-CRP, IL-4 and IL-17, and increase of IFN- γ when compared with those in control group ($P < 0.05$). The two groups were treated with biochemical test including

收稿日期: 2018-06-02

* 基金项目: 湖北省自然科学基金计划项目 (No: 2017CFB385)

[通信作者] 李明静, Tel: 15002706359

CA125, CEA, CA199 and CYFRA21-1 after treatment. Study group suggested a more significantly decreased levels of CA125, CEA, CA199 and CYFRA21-1 compared with those in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** LP can effectively reduce levels of tumor markers and inflammatory response in advanced NSCLC patients.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; advanced NSCLC; inflammatory factor; tumor marker

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的恶性肿瘤, 大部分患者在确诊时已为晚期, 基本失去手术机会, 化疗是晚期 NSCLC 的首选治疗手段^[1]。随着中医药在癌症的深入研究, 中医整体理念优势逐渐得到广大医师的关注。中医认为, 晚期 NSCLC 位于肺、脾及肾, 属于本虚标实证, 本虚包括正气亏虚, 脏腑功能失调; 标实为气滞、血瘀及痰浊。中医治疗原则在于扶正固本、益气养阴、健脾化痰及活血化瘀^[2]。本研究对晚期 NSCLC 患者在常规化疗治疗基础上, 给予利肺健脾方治疗, 取得较好地治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 4 月—2017 年 7 月武汉市第四医院就诊的 90 例晚期 NSCLC 患者, 按照随机数字表法将患者分为研究组和对照组, 每组 45 例。研究组: 男性 28 例, 女性 17 例; 年龄 52~78 岁, 平均(65.93 ± 4.20) 岁; 体重指数 (BMI) (22.93 ± 1.76) kg/m²; 病理类型分为腺癌 30 例, 鳞癌 15 例; 国际恶性肿瘤 (TNM) 分期为 III b 期 21 例, IV 期 24 例; 化疗方案分为多西他赛 + 顺铂 (DP) 方案 19 例, 吉西他滨 + 顺铂 (GP) 方案 26 例; 吸烟史 20 例, 饮酒史 25 例。对照组: 男性 25 例, 女性 20 例, 年龄 51~77 岁, 平均 (65.84 ± 4.28) 岁, BMI (22.78 ± 1.80) kg/m²; 病理类型分为腺癌 28 例, 鳞癌 17 例; TNM 分期为 III b 期 19 例, IV 期 26 例; 化疗方案分为 DP 方案 21 例, GP 方案 24 例; 吸烟史 19 例, 饮酒史 26 例。纳入标准: ①符合中、西医诊断标准; ②无手术、放化疗治疗史; ③符合化疗适应症; ④卡氏 (Karnofsky) 评分 ≥ 60 分, 预计生存期 ≥ 6 个月; ⑤了解本研究所有治疗措施, 签署知情同意书。排除标准: ①伴有其他急慢性感染; ②伴有心、肝、肾、神经系统及造血系统等严重功能不全; ③ 30 d 内免疫制剂、激素等相关治疗史; ④伴有其他原发性恶性肿瘤; ⑤依从性差, 耐受差, 无法完成整个评估疗程。本研究通过医院伦理委员会批准。两组男女比、年龄、体重指数、病理类型及 TNM 分期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),

具有可比性。

1.2 诊断标准

经病理检测确诊为晚期 NSCLC, 符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》相关标准^[3], 经《肺癌 TNM 分期标准》分为 III、IV 期^[4]。符合《中药新药临床研究指导原则》中脾虚痰湿证相关标准^[5], 咳嗽、痰多、疲倦乏力、胸闷气短、面色苍白或萎黄, 形体消瘦, 腹胀食少、便溏、脉缓或滑及舌淡苔白腻。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予 DP 或 GP 化疗方案治疗, ① GP 方案: 第 1 及 3 天, 顺铂 (江苏豪森药业股份有限公司, 规格: 6 ml, 生产批号: 20151208) 剂量 25 mg/m²; 第 1 及 8 天, 吉西他滨 (ELI LILLY 公司, 规格: 200 mg, 生产批号: 20160312) 剂量 1 000 mg/m²。② DP 方案, 第 1 及 3 天, 顺铂剂量 25 mg/m²; 第 1 天, 多西他赛 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 80 mg, 生产批号: 20151130) 剂量 75 mg/m²; 均以 21 d 为 1 个化疗周期, 连续治疗 2 个周期。

1.3.2 研究组 在对照组基础上, 给予利肺健脾方, 方中组成黄芪 30 g, 党参 21 g, 茯苓 15 g, 陈皮 9 g, 红景天 15 g, 半夏 9 g, 莪术 15 g, 白术 9 g, 薏苡仁 30 g, 炒麦芽 15 g, 谷芽 15 g, 桔梗 9 g, 炙甘草 6 g。水煎服, 浓缩获得药汁约 300 ml, 于早晚饭后温服, 1 剂/d。21 d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

1.4 疗效标准

根据实体瘤疗效标准拟定^[6]: ①完全缓解 (CR), 肿瘤病灶完全消失, 维持至少 4 周; ②部分缓解 (PR), 肿瘤病灶最大直径总和减少 ≥ 30%; ③稳定 (SD), 肿瘤病灶最大直径总和减少 < 30%, 或增加 < 20%; ④进展 (PD), 肿瘤病灶最大直径总和增加 ≥ 20%, 或有病灶出现。缓解率 = (CR+PR) 例数 / 总例数 × 100%; 控制率 = (CR+PR+SD) 例数 / 总例数 × 100%。

1.5 观察指标

于治疗前后, 采集患者晨起肘静脉血 4 ~ 8 ml, 运用电化学发光分析仪检测血清中肿瘤标志物的水平 [包括糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA),

糖类抗原 199 (CA199)、细胞角质素片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)], 采用酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 4 (IL-4)、干扰素 γ (IFN- γ) 及白细胞介素 17 (IL-17), 试剂盒由深圳市迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较 ($n = 45$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	缓解率/%	控制率/%
研究组	9	20	13	3	64.44	93.33
对照组	8	18	11	8	57.78	82.22
χ^2 值	-	-	-	-	0.421	2.589
P 值	-	-	-	-	0.517	0.108

2.2 两组炎症因子比较

两组治疗后 hs-CRP、IL-4、IFN- γ 及 IL-17 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 hs-

表 2 两组治疗前后 hs-CRP、IL-4、IFN- γ 及 IL-17 比较 ($n = 45, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/ (mg/L)	IL-4/ (ng/L)	IFN- γ / (ng/L)	IL-17/ (ng/L)
研究组				
治疗前	13.98 \pm 3.46	54.32 \pm 7.59	54.61 \pm 7.38	8.41 \pm 2.60
治疗后	5.13 \pm 1.20 [†]	46.81 \pm 5.07 [†]	67.90 \pm 8.29 [†]	5.79 \pm 1.32 [†]
t 值	16.211	4.784	8.093	6.258
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组				
治疗前	13.85 \pm 3.51	54.17 \pm 7.63	53.49 \pm 7.40	8.39 \pm 2.57
治疗后	6.10 \pm 1.34	50.42 \pm 4.89	62.03 \pm 7.78	6.58 \pm 1.46
t 值	13.891	3.146	5.336	2.692
P 值	0.000	0.002	0.000	0.008

注: [†] 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

CRP、IL-4 及 IL-17 降低, IFN- γ 升高 ($P < 0.05$); 研究组治疗后的 hs-CRP、IL-4 及 IL-17 低于对照组, IFN- γ 高于对照组。见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物比较

两组治疗后 CA125、CEA、CA199 及 CYFRA21-1 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组治疗后 CA125、CEA、CA199 及 CYFRA21-1 低于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后 CA125、CEA、CA199 及 CYFRA21-1 比较 ($n = 45, \bar{x} \pm s$)

组别	CA125/ (ng/ml)	CEA/ (ng/ml)	CA199/ (U/ml)	CYFRA21-1/ (ng/ml)
研究组				
治疗前	138.90 \pm 21.64	14.80 \pm 3.14	58.49 \pm 12.21	14.82 \pm 3.16
治疗后	70.41 \pm 15.27 [†]	6.29 \pm 1.05 [†]	46.87 \pm 9.75 [†]	9.37 \pm 2.04 [†]
t 值	17.192	17.445	5.203	9.898
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组				
治疗前	136.83 \pm 22.05	14.73 \pm 3.20	58.52 \pm 12.36	14.75 \pm 3.20
治疗后	78.65 \pm 16.48	6.86 \pm 1.19	51.61 \pm 8.82	10.62 \pm 2.61
t 值	14.446	15.660	3.146	6.872
P 值	0.000	0.000	0.002	0.008

注: [†] 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

3 讨论

祖国中医学认为, NSCLC 属于中医胸痛、咯血、咳嗽及息贲等。其基本病机为机体正气亏虚、六淫邪毒侵袭于肺, 郁积胸中、肺气宣降失调、痰浊内阻及瘀血停滞于脉络, 痰、瘀及毒互结于肺, 形成积块^[7]。本研究选择利肺健脾方, 方中黄芪、党参用做君药, 能健脾益气, 扶正固本, 善治气虚证; 红景天、白术、薏苡仁及茯苓用做臣药; 红景天能活血行气, 平喘通络; 白术能健脾益气, 燥湿利水; 薏苡仁能健脾补肺, 清热利湿; 茯苓健脾理气, 渗湿利水。陈皮、半夏、莪术、桔梗及谷麦芽用作佐药; 陈皮能健脾益气, 燥湿化痰; 半夏能燥湿化痰, 消痞散结; 莪术能活血化痰, 消积止痛; 谷麦芽能消食化积; 桔梗能宣肺利咽, 化痰排脓; 甘草用作使药, 能清热解毒, 调和诸药。全方合用, 发挥扶正固本、益气养阴、健脾化痰及活血化痰的功效^[8]。

NSCLC 的发生、发展及预后与机体免疫反应关系

密切, hs-CRP 是急性时相反应蛋白, 是炎症反应的主要标志物, 其水平与机体炎症反应的程度呈正相关^[9]。IL-4 是由 Th2 淋巴细胞分泌的细胞因子, 能促进癌细胞生长, 加剧炎症反应。IFN- γ 是由 Th1 淋巴细胞分泌的细胞因子, 能调节机体细胞免疫反应。有研究报道显示, 肺癌患者血清中 IL-4 水平升高, IFN- γ 水平降低, 患者免疫状态受到抑制^[10]。IL-17 是由 Th17 细胞分泌的细胞因子, 能募集粒细胞, 促进多种炎症因子的反应, 参与机体的炎症反应及肿瘤的发展^[11]。本研究结果提示, 利肺健脾方能减轻晚期 NSCLC 的炎症反应, 改善机体免疫反应。此可能是利肺健脾方治疗晚期 NSCLC 的主要作用机制之一。

CA125 是卵巢癌的特异性标志物, 在肺癌、宫颈癌及肠癌等恶性肿瘤患者血清中的水平也升高, 可作为肺癌预后的重要指标^[12]。CEA 是目前广泛运用的肿瘤标志物, 参与肿瘤的发展及转移, 不能作为肺癌的特异性标志物, 但对恶性肿瘤的辅助诊断、评估疗效及监测病情具有重要临床意义^[13]。神经元特异性烯醇化酶是肺癌特异性指标, 对监测患者病情、转移具有重要意义, 对诊断 NSCLC 最为敏感^[14]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白的 I 类角蛋白, 广泛存在于组织的层状及鳞状上皮细胞中, 在恶性肿瘤细胞作用下能刺激蛋白酶加快正常细胞降解, 使大量细胞角质蛋白进入血液。CYFRA21-1 目前被作为肺癌, 尤其是 NSCLC 的肿瘤特异性标志物, 可作为独立的预后指标。本研究结果提示, 利肺健脾方能发挥抗肿瘤作用, 促使晚期 NSCLC 患者的血清肿瘤标志物降低。现代药理研究表明, 黄芪能调节机体细胞免疫功能, 清除氧自由基, 抑制肿瘤细胞生长; 茯苓能抗肿瘤, 调节细胞因子的释放, 提高免疫功能; 红景天能干扰肿瘤细胞 DNA 合成, 诱导肿瘤细胞凋亡, 改善机体细胞免疫及体液免疫反应; 薏苡仁能抑制肿瘤细胞增殖, 阻碍肿瘤细胞转移, 调节机体免疫反应; 莜术能抑制恶性肿瘤细胞生长, 对肿瘤细胞产生细胞毒性作用; 桔梗能抗炎,

增强机体免疫功能, 抗氧化反应。

综上所述, 利肺健脾方能有效降低晚期 NSCLC 患者肿瘤标志物水平、减轻炎症反应, 有助于提高临床治疗效果。

参 考 文 献:

- [1] 卫国华, 许春明. 不同化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(2): 167-169.
- [2] 佳彬, 李冰雪, 程倩雯, 等. 非小细胞肺癌患者术后中医药治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1): 125-128.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 1991: 71-73.
- [4] 牛晓敏, 廖美琳. 国际肺癌研究会推荐的肺癌 TNM 新分期简介 [J]. 肿瘤, 2008, 28(3): 198-202.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 108-110.
- [6] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] 赵延军, 黄丽. 中医辨证联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7): 1149-1151.
- [8] 渊红, 吕昕, 徐婷贞. 利肺健脾方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 360-362.
- [9] 王志尚. C 反应蛋白, 中性粒细胞-淋巴细胞比率和血清白蛋白为基础的炎症预后指数对非小细胞肺癌预后作用的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 160-161.
- [10] 陈钢, 段静静, 苏文, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 Th1、Th2、Th17 淋巴细胞及其相关细胞因子表达及临床意义 [J]. 心血管病杂志, 2017, 36(9): 728-731.
- [11] 陈琬玲, 朱旭, 师娟, 等. 非小细胞肺癌肿瘤微环境中 IFN- γ , TGF- β_1 , IDO 表达变化及其相关性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 510-514.
- [12] 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.
- [13] 季禹乔, 孙明忠, 朱晖, 等. 血清 miRNA-21 与肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、NSE 对早期非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 576-581.
- [14] 王秋波, 施雪峰, 李巍, 等. CEA、CYFRA21-1 和 CA125 联合检测对非小细胞肺癌患者预后水平的评估价值 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1601-1604.

(唐勇 编辑)