

## 榄香烯注射液联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

赵丽丽<sup>1</sup>, 司云霞<sup>1\*</sup>, 司宏<sup>1</sup>, 倪峰<sup>2</sup>

1. 南通市肿瘤医院 药剂科, 江苏 南通 226000

2. 南通市肿瘤医院 放疗科, 江苏 南通 226000

**摘要:** **目的** 探讨榄香烯注射液联合培美曲塞和顺铂(AP方案)治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取2020年1月—2021年1月南通市肿瘤医院收治的79例晚期非小细胞肺癌患者,采用随机数字表法将所有患者分为对照组(39例)和治疗组(40例)。对照组患者第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠,500 mg/m<sup>2</sup>与100 mL生理盐水混合,30 min内滴注完成。间隔30 min再静滴顺铂注射液,75 mg/m<sup>2</sup>与500 mL生理盐水混合,200 min滴注内完成。在对照组治疗的基础上,治疗组静脉滴注榄香烯注射液,600 mg与500 mL生理盐水混合,1次/d,连续滴注7 d。以7 d为1个疗程,2个疗程之间间隔21 d,两组患者共治疗4个疗程。观察两组的近期临床疗效,比较两组卡氏功能量表(KPS)评分、肺癌生存质量评价量表(FACT-L)评分、T淋巴细胞亚群水平、肿瘤标志物水平、不良反应和总生存期(OS)。**结果** 治疗后,治疗组患者客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者KPS评分、FACT-L评分均显著升高( $P < 0.05$ ),且治疗组KPS评分、FACT-L评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,对照组CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>均显著降低,治疗组患者CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>显著升高,CD8<sup>+</sup>显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组患者CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>显著高于对照组,CD8<sup>+</sup>显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)水平均显著下降( $P < 0.05$ ),且治疗组血清CEA、CA125、CA199水平低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组III、IV度不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访1年,对照组中位生存期为4个月,治疗组患者中位生存期为6个月,治疗组OS较对照组明显延长( $P = 0.030$ )。**结论** 榄香烯注射液联合AP方案治疗晚期非小细胞肺癌可改善患者生活质量、功能状态,调节T淋巴细胞亚群表达,降低肿瘤标志物水平,降低不良反应程度,延长生存时间。

**关键词:** 榄香烯注射液; 注射用培美曲塞二钠; 顺铂注射液; 晚期非小细胞肺癌; KPS评分; FACT-L评分; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>; 癌胚抗原; 糖类抗原125; 糖类抗原199; 总生存期

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0665-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.031

## Clinical study on Elemene Injection combined with AP chemotherapy scheme in treatment of advanced non-small cell lung cancer

ZHAO Li-li<sup>1</sup>, SI Yun-xia<sup>1</sup>, SI Hong<sup>1</sup>, NI Feng<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226000, China

2. Department of Radiotherapy, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Elemene Injection combined with pemetrexed and cisplatin (AP) chemotherapy scheme in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (79 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Nantong Tumor Hospital from January 2020 to January 2021 were divided into the control group (39 cases) and the treatment group (40 cases) according to random number table method. Patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection at the first day, 500 mg/m<sup>2</sup> added into normal saline 100 mL, completed the infusion within 30 min. At 30 min intervals, patients in the control group were iv administered with Cisplatin Injection, 75 mg/m<sup>2</sup> added into normal saline 500 mL, completed the infusion within 200 min. Patients in the treatment group were iv administered with Elemene Injection

收稿日期: 2022-12-28

基金项目: 江苏省药学会-正大天晴医院药学基金科研项目(Q202128)

作者简介: 赵丽丽,女,本科,从事药剂科工作。E-mail: jian668845@163.com

\*通信作者: 司云霞,本科,主管药师。E-mail: 651953316@qq.com

on the basis of the control group, 600 mg added into normal saline 500 mL, once daily, continuous infusion for 7 d. Take 7 d as a course of treatment, the interval between two courses of treatment was 21 d, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and KPS scores, FACT-L scores, T lymphocyte subpopulation level, the levels of tumor markers, adverse reactions, and OS of two groups were compared. **Results** After treatment, ORR and DCR of patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, KPS score and FACT-L score of two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and KPS score and FACT-L score of the treatment group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> in the control group were significantly decreased, but CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup> in the treatment group were significantly increased, but the CD8<sup>+</sup> in the treatment group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the CD8<sup>+</sup> in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of CEA, CA125, and CA199 in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of CEA, CA125, and CA199 in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of grade III and IV adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). During 1-year follow-up, the median survival period of patients in the control group was 4 months, and that of patients in the treatment group was 6 months. The OS in the treatment group was significantly longer than that in the control group ( $P=0.030$ ). **Conclusion** Elemene injection combined with AP chemotherapy scheme has a good therapeutic effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can improve the quality of life and functional status, regulate the expression of T lymphocyte subsets, reduce the level of tumor markers, reduce the degree of adverse reactions, and prolong the survival time.

**Key words:** Elemene Injection; Pemetrexed Disodium for injection; Cis-platin Injection; advanced non-small cell lung cancer; KPS score; FACT-L score; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>; CEA; CA125; CA199; OS

非小细胞肺癌是临床上最常见的肺癌疾病分型, 约占肺癌总发生率的 80%, 具有高发病率、高致死率等特点<sup>[1]</sup>。由于早期症状不典型, 多数患者在首次确诊时已出现远处转移或无手术价值。多年来, 晚期非小细胞肺癌的治疗一直是研究热点课题, 并且随着研究的深入, 已逐渐发展出免疫治疗、分子靶向治疗等<sup>[2-3]</sup>。培美曲塞联合顺铂化疗方案(AP 方案) 是临床上治疗晚期非小细胞肺癌基础的、常规的治疗方案, 具有适用范围广、经济成本适中等优点。由于晚期非小细胞肺癌患者癌细胞扩散广泛, 极易出现药物耐受, 加之药物具有较强的不良反应, 导致部分患者不能耐受治疗, 无法获得预期效果, 预后差<sup>[4]</sup>。榄香烯注射液不仅可以抑制癌细胞增殖, 还具有放疗增敏的作用, 被临床广泛认可<sup>[5]</sup>。因此本研究选取南通市肿瘤医院收治的 79 例晚期非小细胞肺癌患者, 采用榄香烯注射液联合 AP 化疗方案治疗, 以期为临床用药提供支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月南通市肿瘤医院收治的 79 例晚期非小细胞肺癌患者。其中男 55 例, 女 24 例; 年龄 35~65 岁, 平均 (55.16±5.22) 岁; 体质量指数 (BMI) 21.1~37.6 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI

(28.91±3.25) kg/m<sup>2</sup>; 临床分期: IIIb 期 50 例, IV 期 29 例; 分化程度: 低分化 29 例, 中分化 28 例, 高分化 22 例; 肿瘤类型: 腺鳞癌 3 例, 鳞癌 42 例, 腺癌 34 例。

纳入标准: 符合非小细胞肺癌的诊断标准<sup>[6]</sup>; 经组织活检明确其临床分期为 IIIb~IV 期, 且提示不适宜手术或手术后出现远处转移的患者; 预计生存期 ≥6 个月; 入组时卡氏功能量表 (KPS) 评分 ≥70 分; 血常规、心电图和生化全项检查均提示无异常; 患者及家属了解本研究且遵循自愿原则签订知情同意书。

排除标准: 合并肝、肾功能障碍; 血压异常, 日常控压不佳的患者; 存在潜在出血倾向或存在咯血情况或潜在咯血风险; 合并深静脉血栓; 合并肺部栓塞或心脑血管意外病史; 合并免疫系统紊乱; 妊娠、哺乳期女性; 入组前参与其他医学研究; 依从性较差; 合并其他部位恶性肿瘤; 合并精神疾病; 严重过敏体质。

脱落标准: 试验期间, 功能状态急速下降, 无法继续治疗者; 因个人原因申请退出研究者; 转出本院无法继续参与研究者; 自愿放弃治疗者; 改用其他治疗方案者; 对该方案不耐受者; 出现严重不良反应者; 未完成后续随访者。

## 1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组(39例)和治疗组(40例)。对照组男25例,女14例;年龄35~65岁,平均(54.51±5.57)岁;BMI 21.1~37.6 kg/m<sup>2</sup>,平均(28.79±3.51) kg/m<sup>2</sup>;临床分期:IIIb期26例,IV期13例;分化程度:低分化16例,中分化13例,高分化10例;肿瘤类型:腺鳞癌1例,鳞癌20例,腺癌18例。治疗组男30例,女10例;年龄45~66岁,平均(55.80±4.85)岁;BMI 21.9~35.2 kg/m<sup>2</sup>,平均(29.03±3.02) kg/m<sup>2</sup>;临床分期:IIIb期24例,IV期16例;分化程度:低分化13例,中分化15例,高分化12例;肿瘤类型:腺鳞癌2例,鳞癌22例,腺癌16例。两组患者的资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入组后均接受常规检查,包括凝血功能、肝肾功能、心电图、生化指标、电解质等,无异常后执行抗肿瘤治疗。对照组患者第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠(湖南科伦制药有限公司生产,规格100 mg/瓶,产品批号20191215、20190803、20200421、20210514),500 mg/m<sup>2</sup>与100 mL生理盐水混合,30 min内滴注完成。间隔30 min再静滴顺铂注射液(云南植物药物有限公司生产,规格2 mL:10 mg,产品批号20191106、20200819、20201125),75 mg/m<sup>2</sup>与500 mL生理盐水混合,200 min滴注内完成。在对照组治疗的基础上,治疗组静脉滴注榄香烯注射液[石药集团远大(大连)制药有限公司生产,规格10 mL:0.2 g,产品批号191221],600 mg与500 mL生理盐水混合,1次/d,连续滴注7 d。以7 d为1个疗程,2个疗程之间间隔21 d,两组患者共治疗4个疗程。

## 1.3 近期疗效评价标准<sup>[7]</sup>

治疗后,患者所有病灶均消失,持续时间≥4周,判定为完全缓解(CR);所有病灶未完全消失,但有所缩小,且缩小率>30%,持续时间>4周,判定为部分缓解(PR);原有病灶直径较治疗前有所增加,且增加率>20%,或出现新发病灶,判定为疾病进展(PD);将原有病灶直径有所缩小但未达PR或其直径增大但未达PD视为疾病稳定(SD)。

客观缓解率(ORR) = (CR例数+PR例数)/总例数

疾病控制率(DCR) = (CR例数+PR例数+SD例数)/总例数

## 1.4 观察指标

**1.4.1 KPS评分** 于治疗前后使用KPS评分评估

患者的功能状态。KPS量表根据程度分为11个等级,最差等级为死亡,计作0分,最高等级为完全正常,无疾病症状,计作100分,KPS评分分数越高提示患者功能状态越好<sup>[8]</sup>。

**1.4.2 肺癌生存质量评价量表(FACT-L)评分** 于治疗前后使用FACT-L评估患者的生活质量。FACT-L包括情感状态、功能状态、家庭状态、社会状态、肺癌附加关注5个维度,每个维度分值不一,总分为0~144分,FACT-L评分分数越高提示患者生活质量越好<sup>[9]</sup>。

**1.4.3 T淋巴细胞亚群** 治疗前后取患者空腹肘静脉血3 mL,置于抗凝管中,常规离心、染色、固定后使用Emini 5146型流式细胞仪(长沙市微米生物科技有限公司)检测患者T淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平。

**1.4.4 肿瘤标志物** 治疗前后取患者外周血5 mL,常规离心,取上层清液,采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA),采用电化学发光法检测糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)水平。

**1.4.5 不良反应** 评估患者治疗期间的不良反应(血液学、消化系统、肾、肺、药物热、变态反应、皮肤、头发、感染等)的分度等级,记录其中III、IV度不良反应<sup>[10]</sup>。

**1.4.6 生存期** 随访1年,记录两组患者的总生存期(OS)。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0数据处理软件分析所得资料。经Shapiro-Wilk检验符合正态性分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用独立样本 $t$ 检验比较组间资料,组内用配对样本 $t$ 检验;计数资料用例数或率表示,使用 $\chi^2$ 检验。使用Kaplan-Meier曲线分析两组患者生存情况。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

治疗后,治疗组患者ORR、DCR均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组功能状态和生活质量比较

治疗后,两组患者KPS评分、FACT-L评分均显著升高( $P<0.05$ ),且治疗组KPS评分、FACT-L评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组T淋巴细胞亚群比较

治疗后,对照组患者的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、

CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>均显著降低, 治疗组患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>均显著升高, 但 CD8<sup>+</sup>显著下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>显著高于对照组, CD8<sup>+</sup>显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

#### 2.4 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组患者血清 CEA、CA125、CA199

水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 CEA、CA125、CA199 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

#### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均出现 III、IV 度不良反应, 主要有恶心、呕吐、乏力、肝功能异常、呼吸困难, 但治疗组 III、IV 度不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	39	0	8	7	24	20.51	38.46
治疗	40	0	17	11	12	42.50*	70.00*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 KPS 评分和 FACT-L 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on KPS scores and FACT-L score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	KPS 评分	FACT-L 评分
对照	39	治疗前	72.10 ± 0.97	62.51 ± 4.64
		治疗后	74.23 ± 0.93*	70.36 ± 3.52*
治疗	40	治疗前	72.23 ± 0.89	62.20 ± 5.94
		治疗后	75.25 ± 0.63*▲	75.15 ± 4.02*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on levels of T lymphocyte subpopulation between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%
对照	39	治疗前	0.86 ± 0.15	26.58 ± 2.86	21.88 ± 2.98	27.78 ± 2.37
		治疗后	0.79 ± 0.12*	20.13 ± 3.13*	17.12 ± 3.12*	20.13 ± 1.65*
治疗	40	治疗前	0.83 ± 0.15	26.51 ± 3.18	22.48 ± 3.16	27.40 ± 2.37
		治疗后	2.34 ± 0.33*▲	51.01 ± 4.20*▲	40.56 ± 3.07*▲	17.53 ± 1.98*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on levels of tumor markers between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng mL <sup>-1</sup> )	CA125/(kU mL <sup>-1</sup> )	CA199/(kU mL <sup>-1</sup> )
对照	39	治疗前	14.23 ± 1.21	66.79 ± 9.69	22.36 ± 3.60
		治疗后	9.36 ± 1.05*	55.36 ± 7.55*	17.69 ± 2.15*
治疗	40	治疗前	14.49 ± 0.90	65.95 ± 9.13	22.47 ± 3.36
		治疗后	8.36 ± 1.05*▲	50.37 ± 6.37*▲	15.63 ± 2.45*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组 III、IV 度不良反应比较

Table 5 Comparison on grade III and IV adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心		呕吐		乏力		肝功能异常		呼吸困难	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	39	21	53.85	19	48.72	15	38.46	14	35.90	17	43.59
治疗	40	12	30.00*	10	25.00*	7	17.50*	6	15.00*	9	22.50*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.6 两组生存期比较

随访 1 年, 对照组中位生存期为 4 个月, 治疗组患者中位生存期为 6 个月, 治疗组 OS 较对照组明显延长 ( $\lg \text{rank } \chi^2 = 0.892$ ,  $P = 0.030$ ), 见图 1。

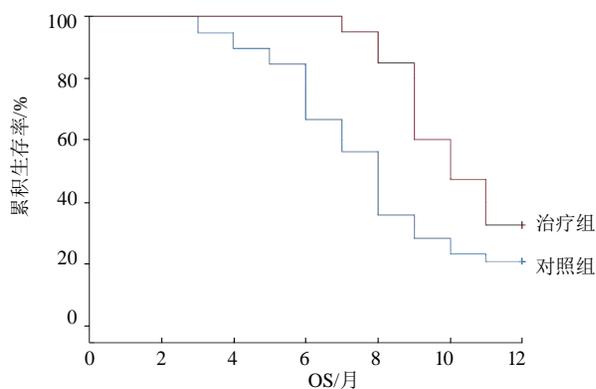


图 1 两组患者 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve of OS in two groups

## 3 讨论

虽然 AP 方案能延长晚期非小细胞肺癌患者生命, 但因其耐药性问题, 使多数患者在治疗中不得不用其他化疗药物, 形成耐药 - 换药的恶性循环, 最终导致患者因无药可用而死亡。另外 AP 化疗方案影响患者肾、神经等系统功能的运转, 出现治疗不耐受的情况, 导致部分患者放弃治疗。因此, 考虑使用其他治疗方式以达到降低耐药性、提高疗效的目的。榄香烯注射液中主要成分榄香烯来自温郁金, 不良反应小、疗效明确<sup>[11]</sup>。培美曲塞二钠是一种以吡咯吡啶核心基团为作用成分的抗代谢药物, 可通过竞争机制抑制甘氨酸酰胺核苷酸甲基转移酶、胸腺嘧啶核苷酸合成酶合成, 阻止叶酸供应, 抑制细胞分裂, 起到抑制癌细胞增生作用<sup>[12]</sup>; 顺铂可以直接阻止 G<sub>2</sub> 细胞周期发展, 抑制脱氧核糖复制, 进而减少癌细胞分裂, 发挥抗癌作用<sup>[13]</sup>。榄香烯可协同 AP 化疗方案抑制肿瘤细胞分裂, 提高疗效, 此外榄香烯在提高患者自身免疫细胞的表达的同时还能削弱胶质母细胞瘤侵袭能力, 抑制移植瘤的生长,

减弱癌细胞的浸润能力<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 治疗组 ORR、DCR 均高于对照组, 提示榄香烯注射液联合 AP 方案可有效控制非小细胞肺癌。周一舟等<sup>[11]</sup>对榄香烯注射液联合 PC 化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的研究亦得出以上结论。张漓等<sup>[16]</sup>对榄香烯注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌术后的研究显示, 两组患者近期疗效差异无统计学意义。分析可能与疗效定义的标准不一有关, 本研究中将原有病灶缩小率 > 30%、持续时间 > 4 周定义为部分缓解, 而在其研究中, 将效率不足 50% 的均视为部分缓解。

在本研究中, 治疗组患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组, 提示榄香烯注射液联合 AP 化疗可有效改善 T 淋巴细胞亚群表达, 调节患者免疫功能。T 淋巴细胞是机体中重要免疫细胞, 具有识别并清除癌细胞的功能。由于 AP 的细胞毒作用, 降低患者免疫功能。榄香烯注射液可保护 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 细胞膜稳定性, 降低 AP 方案对免疫系统的不良反应的同时增强 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 对肿瘤细胞的防御能力; 另外, 化疗刺激使患者体内的 CD8<sup>+</sup> 会出现上升, 而榄香烯可以去除化疗药物对 CD8<sup>+</sup> 的诱导作用, 影响其转录、再生, 进而下调其表达。癌细胞可以通过降低自体特异蛋白的表达逃脱 T 淋巴细胞的识别, 还可促进 T 淋巴细胞凋亡, 进一步降低患者的免疫功能。榄香烯注射液联合 AP 方案中, 顺铂可通过同时诱导 c-Abl 络氨酸激酶活化促进抑癌基因蛋白 P53、P73 的分泌, 从而阻滞细胞周期的发展。加之榄香烯还可发挥一定抗癌效用, 进一步减少患者体内癌细胞 T 淋巴细胞的诱导作用, 进而发挥免疫调节功能。雷俊华等<sup>[14]</sup>对榄香烯注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能研究中显示, 两组患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 差异明显, 也可证明榄香烯注射液对 T 淋巴细胞亚群的调节能力。

本研究结果显示, 治疗组患者 OS 明显长于对照组。分析原因主要与榄香烯注射液可降低患者耐

药性、提高疗效有关。化疗药物可导致患者体内的 P21 旁分泌量增加,增强 CDK1、CDK4 等因子的表达,从而调节细胞周期,促使 RNA 的合成,上调癌细胞的表达,使机体产生耐药性。而榄香烯注射液可以通过抑制 P21 旁分泌的方式逆转耐药性的表达,提高化疗药物的疗效,延长患者的生存时间;不仅如此,榄香烯注射液还可诱导癌细胞自噬功能的表达,增强化疗药物对肿瘤细胞的毒性,改善患者病情,进一步延长患者 OS。于广荣<sup>[17]</sup>对榄香烯治疗晚期复发性非小细胞肺癌的研究指出,榄香烯可有效延长患者 OS,也可证明榄香烯的效用。

CEA 是一种特异性癌胚蛋白,广泛存在于由内胚层分化而来的肿瘤细胞膜之上,起初将其作为消化道肿瘤的临床指标,但随着研究的深入发现在非小细胞肺癌患者体内也呈现明显上升态势<sup>[18]</sup>;CA125 由肺癌细胞产生,具有较高的敏感性、特异性,CA199 具有广谱性,被用于多种肿瘤的检测之中<sup>[19]</sup>。本研究中,治疗组 CEA、CA125、CA199 均低于对照组,说明榄香烯注射联合 AP 化疗可有效降低肿瘤标志物水平。治疗组的 III、IV 度不良反应率明显低于对照组,主要因榄香烯可有效提高患者免疫功能,增强机体对毒性作用的抵抗力。研究结果显示,榄香烯联合 AP 化疗可有效改善患者功能状态、生活质量水平,分析主要是 AP 化疗对癌细胞的灭杀作用,加之榄香烯可降低化疗给患者带来的不良反应,从而改善患者功能状态、生活水平。

综上所述,榄香烯注射液联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌可改善患者生活质量、功能状态,调节 T 淋巴细胞亚群表达,降低肿瘤标志物水平,降低不良反应程度,延长生存时间。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(12): 1063-1077.

[2] 刘延国, 王秀问, 刘联. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗应用时长之思辨 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(22): 1691-1698.

[3] 孙雯娟, 赵静, 左玮, 等. 非小细胞肺癌患者小分子靶

向药物临床使用现状分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(5): 43-47.

[4] 刘敏知, 刘晖群, 候洪, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗 EGFR-TKI 耐药非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(11): 1881-1883.

[5] 杨宗艳, 王莉娜. 榄香烯注射液联合 DP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(10): 5-7.

[6] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 394.

[7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.

[8] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.

[9] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 音像出版社, 2005: 111-114.

[10] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 541.

[11] 郭金苗, 孙玉姣, 付慧.  $\beta$ -榄香烯抗肿瘤药理作用机制及药物递送系统研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2133-2137.

[12] 权瑞泉, 张丽, 匡黎. AP 化疗方案治疗 EGFR-TKI 一线化疗失败非小细胞肺癌患者的疗效及对预后的影响 [J]. 癌症进展, 2020, 18(4): 377-379, 417.

[13] 王恺晨, 柳正植, 彭煜, 等. 参赭镇气汤联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 785-789.

[14] 雷俊华, 刘韵, 曾江正, 等. 榄香烯注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及疗效的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(2): 160-163.

[15] 周一舟, 张有为, 孙丽. 榄香烯注射液联合 PC 方案化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 615-618.

[16] 张漓, 张靖, 王渊, 等. 榄香烯注射液辅助顺铂方案在非小细胞肺癌术后患者中的疗效及对错配切割修复蛋白表达的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(1): 70-75.

[17] 于广荣. 中药榄香烯治疗晚期复发性非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 安徽医药, 2012, 16(9): 1343-1344.

[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] 陈涛. 血清 SCC-Ag, CYFRA21-1, NSE, CEA, CA125, CA199 水平在非小细胞肺癌诊治中的价值 [J]. 临床医学研究与实践, 2021(12): 39-40.

【责任编辑 解学星】