

注射用黄芪多糖联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

王素芬, 葛甜甜, 张冬梅, 李国忠*

天津市第五中心医院 血液肿瘤科, 天津 300450

摘要:目的 探讨注射用黄芪多糖联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的有效性与安全性。方法 选择 2020 年 1 月—2021 年 12 月天津市第五中心医院收治的 124 例晚期非小细胞肺癌患者, 按随机数字表法将分为对照组和治疗组, 每组各 62 例。对照组采取 AP 方案治疗, 即第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m² 溶于 100 mL 生理盐水; 滴注完 30 min 后再静脉滴注注射用顺铂注射用顺铂, 75 mg/m² 溶于 500 mL 生理盐水。在对照组基础上, 治疗组第 1~14 天静脉滴注注射用黄芪多糖, 250 mg 加入 500 mL 生理盐水, 1 次/d。所有患者均以 21 d 为 1 个疗程, 连续治疗 4 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血清细胞角蛋白片段 19 (CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag)、癌胚抗原 (CEA)、白细胞介素-8 (IL-8) 和转化生长因子-β1 (TGF-β1) 水平, FACT-L 评分, 及外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 和不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率 (DCR) 比对照组 (88.71% vs 70.97%)、客观缓解率 (ORR) 比对照组 (51.61% vs 33.87%) 均显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤标志物 CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、IL-8 和 TGF-β1 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FACT-L 中评分及其总分比治疗前均显著增加 ($P < 0.05$), 且以治疗组的升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值治疗前均显著下降, 而治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组白细胞减少发生率 (12.90% vs 32.26%)、胃肠道反应发生率 (12.90% vs 29.03%)、血小板减少发生率 (11.29% vs 25.81%) 均较对照组显著下降 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用黄芪多糖对 AP 方案具有增效减毒的功效, 有望成为晚期非小细胞肺癌治疗方案的重要组成部分。

关键词: 注射用黄芪多糖; 注射用培美曲塞二钠; 注射用顺铂; 非小细胞肺癌; 减毒增效; 免疫功能; 白细胞介素-8

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)11-2562-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.023

Clinical study on Astragalus Polysaccharide for injection combined with AP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer

WANG Su-fen, GE Tian-tian, ZHANG Dong-mei, LI Guo-zhong

Department of Hematology and Oncology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Astragalus Polysaccharide for injection combined with AP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (124 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Tianjin Fifth Central Hospital from January 2020 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 62 cases. Patients in the control group were administered with AP regimen, Pemetrexed Disodium for injection was dissolved in 100 mL saline for 500 mg/m² by intravenous drip, and Cisplatin for injection was administered intravenously after Pemetrexed Disodium for injection after 30 min and 75 mg/m² in 500 mL saline, d1. Patients in the treatment group were iv administered with Astragalus Polysaccharide for injection on the basis of the control group, 250 mg dissolved in 500 mL saline, once daily, d1 — d14. All patients were treated with 21 d as a course of treatment for 4 consecutive courses. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the levels of serum CYFRA21-1, SCC-Ag, CEA, IL-8 and TGF-β1, FACT-L scores, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of peripheral blood, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease control rate (DCR) of the treatment group was significantly higher than that of the control group (88.71% vs 70.97%), and the objective remission rate (ORR) was

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 天津市科技计划项目 (20JCZDJC99240)

作者简介: 王素芬, 女, 主要从事血液肿瘤科工作。E-mail: wsf0012300@163.com

*通信作者: 李国忠

significantly higher than that of the control group (51.61% vs 33.87%). After treatment, the levels of serum lung cancer markers CYFRA21-1, SCC-Ag, CEA, IL-8 and TGF- β 1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the FACT-L score and its total score in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of the control group were significantly decreased before treatment, while the levels of CD3⁺, CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of leukopenia (12.90% vs 32.26%), gastrointestinal reaction (12.90% vs 29.03%) and thrombocytopenia (11.29% vs 25.81%) in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Astragalus Polysaccharide for injection combined with AP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer has the effect of increasing efficiency and reducing toxicity, and which is expected to become an important part of the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Key words: Astragalus Polysaccharide for injection; Pemetrexed Disodium for injection; Cisplatin for injection; non-small cell lung cancer; attenuating toxicity and enhancing efficacy; immune function; interleukin-8

肺癌是我国近年来发病率和死亡率增长最快的恶性肿瘤, 新近数据显示, 肺癌的年发病人数已从 2015 年的 78.7 万增长至 2020 年的 81.6 万, 年死亡人数已从 2015 年的 63.1 万增长至 2020 年的 71.5 万^[1-2]。其中导致肺癌发病与死亡的主要病理类型是非小细胞肺癌, 约占 85%。由于早期肺癌患者临床表现具有多样性(如咳嗽、喘鸣、呼吸困难、发热等)但又缺乏特异性, 致使多数患者在肿瘤发展至晚期才被发现。此时已失去手术等局部治疗的机会, 含铂西药化疗为主的全身治疗是晚期非小细胞肺癌的主要治疗手段^[3]。其中 AP 方案(培美曲塞联合顺铂)是晚期非小细胞肺癌的一线治疗选择^[4]。注射用黄芪多糖为中药制剂, 具有健脾益气、补虚固表、利尿脱毒等功效, 适用于化疗后的辅助治疗^[5]。因此, 本研究将注射用黄芪多糖与 AP 方案联用治疗晚期非小细胞肺癌, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月天津市第五中心医院收治的 124 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象, 其中男 85 例, 女 39 例; 年龄 44~75 岁, 平均年龄(61.35±6.74)岁; 组织学亚型: 腺癌 73 例, 鳞癌 51 例; 体表面积(BSA) 1.43~2.21 m², 平均 BSA(1.74±0.15) m²。

纳入标准: (1) 满足非小细胞肺癌诊断标准^[6]; (2) 无注射用黄芪多糖使用禁忌证; (3) TNM 分期(第 8 版)为 IV 期; (4) 既往无放疗史; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 既往无自身免疫性疾病病史。排除标准: (1) 美国东部肿瘤协作组(ECOG) 体力状况(PS) 评分 > 2 分; (2) 存在无法控制的胸腔积

液; (3) 合并化疗禁忌证或拒绝接受化疗; (4) 既往有其他肿瘤病史; (5) 预计生存期 < 3 个月; (6) 合并恶病质。

1.2 药物

注射用培美曲塞二钠由广州白云山明兴制药有限公司生产, 规格 0.5 g/瓶(按 C₂₀H₂₁N₅O₆ 计), 产品批号 20191008、20210104; 注射用顺铂由锦州九泰药业有限责任公司生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 201911063、202102075; 注射用黄芪多糖由天津赛诺制药有限公司生产, 规格 250 mg/瓶, 产品批号 1911095、2101129。

1.3 分组及治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 62 例。其中治疗组患者男 41 例, 女 21 例; 年龄 44~73 岁, 平均年龄(60.87±6.92)岁; 组织学亚型: 腺癌 39 例, 鳞癌 23 例; BSA 1.43~2.20 m², 平均 BSA(1.75±0.14) m²。对照组患者男 44 例, 女 18 例; 年龄 46~75 岁, 平均年龄(61.59±6.43)岁; 组织学亚型: 腺癌 34 例, 鳞癌 28 例; BSA 1.44~2.21 m², 平均 BSA(1.72±0.16) m²。两组基线资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

每位受试者均给予相同的常规抗过敏、利尿、保护肝肾、水化止吐等支持治疗。对照组采取 AP 方案治疗, 具体是第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m² 溶于 100 mL 生理盐水; 滴注完 30 min 后再静脉滴注注射用顺铂, 75 mg/m² 溶于 500 mL 生理盐水。在对照组基础上, 治疗组第 1~14 天静脉滴注注射用黄芪多糖, 250 mg 加入 500 mL 生理盐水, 1 次/d。所有患者均以 21 d 为 1 个疗程, 连续治疗 4 个疗程。

1.4 疗效判定标准^[7]

完全缓解 (CR): 疗程结束后, ≥ 4 周末见任何肿瘤病灶者; 部分缓解 (PR): ≥ 4 周全部靶病灶最长径的总和缩小至 $< 70\%$ 的基线值者; 疾病进展 (PD): 全部靶病灶最长径之和的增幅 $> 20\%$ 的基线值, 或出现新病灶者; 疾病稳定 (SD): 非 CR、PR、PD 者。

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

1.5 观察指标

1.5.1 血清肺癌标志物、白细胞介素-8 (IL-8) 和转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平 治疗前后抽取患者晨起空腹肘静脉血 5 mL, 离心 (5 000 r/min, 半径为 8 cm) 5 min, 分离血清, 分装后 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存待测; 运用化学发光免疫分析仪 (北京科美生物, 型号 CHEMCLIN1500) 检测血清肺癌标志物, 包括细胞角蛋白片段 19 (CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag)、癌胚抗原 (CEA), 操作均按化学发光法试剂盒 (由雅培德国有限合伙企业提供) 说明书执行。选用酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司, 型号 SpectraMax M5) 测定血清 IL-8、TGF- $\beta 1$ 水平, 操作均按酶联免疫法试剂盒 (购自上海科顺生物) 说明书执行。

1.5.2 癌症治疗功能评价系统-肺癌模块 (FACT-L)^[8] 该测评工具共有 36 个条目, 涉及 5 大领域的内容, 即功能状况 (FWB) 7 个条目、社会/家庭状况 (SWB) 7 个条目、生理状况 (PWB) 7 个条目、情感状况 (EWB) 6 个条目、肺癌附加的关注 (LCS) 9 个条目, 每个条目均计 0~4 分, 每个领域得分越高则对应的状态越佳, FACT-L 总分越高则生活质量越高。

1.5.3 免疫功能 治疗前后收集受检者外周静脉血 3 mL, 制备细胞浓度为 2×10^6 个/mL 的外周血单个核细胞悬液, 再经活化、标记抗体后上流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司, 型号 CytoFLEX S) 对

T 淋巴细胞亚群进行检测, 主要观察 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平及 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 比值 ($CD4^+/CD8^+$) 变化, 所需抗体均购自武汉华美生物。

1.6 不良反应

汇总所有患者的药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计软件包处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组 ORR、DCR 分别为 51.61% 和 88.71%, 均较对照组 (33.87% 和 70.97%) 显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清肺癌标志物、IL-8 和 TGF- $\beta 1$ 水平比较

治疗后, 两组血清肺癌标志物 (CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA)、IL-8 和 TGF- $\beta 1$ 水平比治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 FACT-L 评分比较

治疗后, 两组 FACT-L 中各领域评分及其总分比治疗前均显著增加 ($P < 0.05$), 且以治疗组的升高更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组免疫功能比较

治疗后, 对照组患者外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 比值治疗前均显著下降, 而治疗组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 比值显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 比值高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

与对照组对比, 治疗组白细胞减少发生率 (12.90% vs 32.26%)、血小板减少发生率 (12.90% vs 29.03%)、胃肠道反应发生率 (11.29% vs 25.81%)、均显著降低 ($P < 0.05$); 其余各项不良反应发生率相比差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	62	0	21	23	18	33.87	70.97
治疗	62	0	32	23	7	51.61*	88.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清肺癌标志物、IL-8 和 TGF- β 1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on serum lung cancer markers, IL-8 and TGF- β 1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	SCC-Ag/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)
对照	62	治疗前	14.25±4.09	7.42±2.26	12.74±3.75	143.89±39.52	45.73±8.31
		治疗后	7.53±2.18*	3.16±0.84*	6.30±2.06*	105.22±28.74*	31.26±6.18*
治疗	62	治疗前	14.69±4.21	7.28±2.19	13.10±3.96	146.57±37.69	46.82±8.76
		治疗后	6.47±1.63* [▲]	2.37±0.65* [▲]	4.78±1.12* [▲]	81.38±22.53* [▲]	25.41±5.33* [▲]

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 FACT-L 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=62$)Table 3 Comparison on FACT-L scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=62$)

组别	观察时间	FWB	SWB	PWB	EWB	LCS	FACT-L 总分
对照	治疗前	12.76±3.88	18.59±4.83	17.27±5.16	15.97±3.92	19.48±5.45	84.68±24.10
	治疗后	14.63±4.49*	20.48±3.96*	19.31±5.52*	17.53±4.14*	23.16±6.27*	95.85±29.73*
治疗	治疗前	13.20±4.15	19.34±4.77	17.83±4.95	16.43±3.70	18.93±5.29	86.39±23.56
	治疗后	17.41±4.67* [▲]	22.12±3.79* [▲]	21.25±4.36* [▲]	18.95±3.32* [▲]	27.86±5.61* [▲]	108.17±28.42* [▲]

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 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	62	治疗前	52.63±7.18	34.86±5.10	1.23±0.15
		治疗后	47.54±5.86*	32.73±4.58*	1.09±0.13*
治疗	62	治疗前	53.06±6.87	35.19±4.76	1.27±0.17
		治疗后	56.79±5.31* [▲]	36.96±4.19* [▲]	1.44±0.19* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on toxic and side effects between two groups

组别	n/例	脱发数(发生率/%)	白细胞减少例数(发生率/%)	血小板减少例数(发生率/%)	胃肠道反应例数(发生率/%)	肝肾损害例数(发生率/%)
对照	62	17 (27.42)	20 (32.26)	16 (29.03)	18 (25.81)	13 (20.97)
治疗	62	16 (25.81)	8 (12.90)*	7 (12.90)*	8 (11.29)*	11 (17.74)

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,全球癌症统计数据显示,2020 年全球新发肺癌病例估计有 220.7 万余例,占全部癌症新发病例的 11.4%,发病率仅次于女性乳腺癌(226.1 万余例,11.7%);同年全球肺癌死亡病例估计有 179.6 余例,占全部癌症死亡病例的 18.0%,死亡率居所有恶性肿瘤之首,是第

2 位结直肠癌(9.4%)的近两倍^[9]。肺癌仍是导致癌症死亡的主要原因。研究认为,吸烟和被动吸烟,职业暴露(如石棉、氡、铍等),肺癌家族史和遗传易感性,慢性阻塞性肺疾病史,其他因素(如免疫状态、肺部慢性炎症、缺乏体育锻炼)等危险因素与中国肺癌的发生有关^[10]。其中非小细胞肺癌是肺癌的常见病理类型,诊断时多已属晚期。目前晚期非

小细胞肺癌以全身治疗为主要手段,其中含铂药物方案是全身治疗的首选,旨在控制肿瘤进展、改善患者预后。培美曲塞为多靶点叶酸拮抗剂,进入人体后经跨膜运转进入肿瘤细胞,在细胞内转化为多聚谷氨酸,再通过多靶点作用于关键性叶酸依赖性酶(如二氢叶酸还原酶、胸苷酸合成酶等)使肿瘤细胞增殖周期停滞在 S 期,而产生广谱抗癌效应^[11]。顺铂是第 1 代铂类抗癌药物,进入人体后通过跨膜运转进入肿瘤细胞并向靶 DNA 迁移,再与之形成 Pt-DNA 加合物,以阻碍肿瘤细胞 DNA 的复制,从而产生广泛的抗癌效果^[12]。可见,培美曲塞与顺铂的抗癌机制不同。由于二者联用(即 AP 化疗方案)具有良好的协同作用,AP 方案已成为晚期非小细胞肺癌的一线化疗方案之一。1 项 Meta 分析表明,与吉西他滨联合顺铂的方案相比,AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌在近期疗效和 1 年生存率方面相近,但 AP 方案的血液毒性较轻^[13]。

晚期非小细胞肺癌属于中医“肺积”等范畴,常以“肺脾气虚”为根本病机,加之化疗药物的细胞毒性作用,会进一步损伤人体正气,加重气血亏虚等证,治疗应以扶正固本为主。注射用黄芪多糖属于抗癌中药^[14-15],是以补益名药黄芪为原料经现代制药工艺精制而成,有补肺健脾、益气固表、解毒散结、养血生髓等功效,这与晚期非小细胞肺癌化疗患者之中医病机要点高度吻合。药理研究发现,注射用黄芪多糖具有增强机体免疫力,减轻化疗药物毒性,保护脏器(如心、肝、肾等)功能,抗肿瘤,逆转肿瘤细胞耐药,促进骨髓造血,提高机体耐受性、升高白细胞等多靶点的药理活性^[16]。1 项 Meta 分析^[17]显示,注射用黄芪多糖作为晚期非小细胞肺癌放化疗患者的辅助治疗手段,既可增强抗肿瘤疗效及机体细胞免疫功能,又可减少骨髓抑制等毒副作用风险,可见注射用黄芪多糖对放化疗具有减毒增效作用。本研究显示,治疗组将注射用黄芪多糖与 AP 方案联用后 ORR、DCR 均较单用 AP 方案组(51.61% vs 33.87%、88.71% vs 70.97%)显著提升,FACT-L 中各领域评分及其总分亦显著高于单用 AP 方案组;提示注射用黄芪多糖的使用可进一步提高晚期非小细胞肺癌的抗肿瘤疗效,改善患者生存质量。同时本研究发现,联用注射用黄芪多糖的治疗组在骨髓抑制(白细胞、血小板减少)和胃肠道反应方面,较单用 AP 方案组显著减轻;提示注射用黄芪多糖辅助 AP 方案治疗晚期非小细胞

肺癌有助于缓解患者毒副作用,提高化疗耐受性。

肺癌血清标志物因具有费用低、无创性、简便易行等特点而受到广泛重视。在肺癌患者血清中 CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA 等肿瘤标志物浓度会随临床分期的进展而升高,且血清肿瘤标志物持续升高,往往提示预后不良,不过对于治疗有效者血清肿瘤标志物水平又可降至正常范围。但单个标志物在疗效监测与预后评估中的应用价值较低。CYFRA21-1、SCC-Ag 对肺鳞癌有较高的特异性和灵敏度,CEA 则对肺腺癌的预后评估有一定的价值,因此三者联检对晚期非小细胞肺癌的治疗效果监测及患者预后评估具有较高应用价值^[18]。此外,肿瘤的生长与转移依赖于新生血管的形成。IL-8 是一种趋化因子,具有诱导血管形成、促进淋巴管形成等作用,还可通过激活磷脂酶 C、D 介导的信号转导通路来上调基质金属蛋白酶(MMPs)的表达水平,从而使阻碍肿瘤侵袭与转移的重要组织屏障细胞外基质和基底膜被降解破坏,可见 IL-8 在晚期非小细胞肺癌的病情进展中具有重要作用^[19]。TGF- β 1 属于分泌蛋白,高表达的 TGF- β 1 具有诱导血管内皮生长因子(VEGF)激活、刺激肿瘤内新生血管形成、抑制免疫功能(以逃避免疫监视)、促进肿瘤侵袭与转移等作用,可加速晚期非小细胞肺癌患者病情恶化^[20]。本研究显示,治疗后治疗组血清肺癌标志物、IL-8 和 TGF- β 1 水平均比对照组显著降低;提示联用注射用黄芪多糖在下调体内促肿瘤生长与转移相关因子表达方面具有协同作用,从而能更有效地减轻晚期非小细胞肺癌患者体内肿瘤负荷,降低血中肺癌标志物水平。

免疫功能异常可能是肿瘤的发病机制之一。多数晚期非小细胞肺癌患者化疗前已伴有一定程度的免疫功能降低,主要表现为外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺下降,而 T 淋巴细胞是机体抗肿瘤免疫与免疫监视的重要效应细胞,其功能减低使得肿瘤细胞无法被有效清除,致使肿瘤不断生长并发生转移^[21]。由于化疗药物的细胞毒性作用特异性较差,使其在减少肿瘤负荷的同时,亦可非选择性地攻击体内 T 淋巴细胞等免疫细胞,从而使机体免疫功能进一步下降,最终削弱了化疗药物的抗癌能力。本研究显示,单用 AP 方案化疗的对照组治疗后外周血 CD3⁺、CD4⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺比治疗前均显著下降;说明化疗能进一步抑制晚期非小细胞肺癌患者的细胞免疫功能,这与上述观点具

有较高的一致性。此外, 本研究发现, 在 AP 方案化疗基础上加用注射用黄芪多糖治疗后外周血 CD3⁺、CD4⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺比治疗前均显著上升; 说明注射用黄芪多糖的使用可有效改善晚期非小细胞肺癌患者化疗后的机体免疫状态, 增强抗癌能力, 进而能给患者带来更明显的抗肿瘤疗效和生存获益。

综上所述, 注射用黄芪多糖联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌不仅在提高近期疗效、降低血清肺癌标志物水平、改善生存质量及减轻化疗不良反应方面有一定优势, 还能进一步下调血中 IL-8、TGF-β1 的表达水平及提高机体抗肿瘤免疫效应, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] The Global Cancer Observatory. Population fact sheets-China. [EB/OL]. [2022-04-30]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
- [3] 钟锐, 邬麟, 王伟, 等. 含铂化疗及其联合治疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2019, 9(6): 839-844.
- [4] 何山. 培美曲塞联合顺铂对比吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(27): 187.
- [5] 张莹, 王蕾, 杜梦楠. 注射用黄芪多糖治疗肿瘤的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1092-1094.
- [6] 中华医学会, 中华医学会儿科学分会, 中华医学杂志社, 等. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [7] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 潘雁, 徐云华, 王鞞旻, 等. FACT-L 中文版 4.0 用于肺癌化疗患者生活质量测定的分析研究 [J]. 中国卫生资源, 2010, 13(6): 265-267.
- [9] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [10] 高冬青, 王家林. 肺癌危险因素研究现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(21): 1657-1662.
- [11] 宋吉, 姜雨薇, 申莹, 等. 抗肿瘤药培美曲塞的药理实验研究 [J]. 化工设计通讯, 2016, 42(5): 192-193.
- [12] Aldossary S A. Review on pharmacology of cisplatin: Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2019, 12(1): 7-15.
- [13] 陈毅鹏, 陈小霞. PP 方案和 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(11): 1633-1638.
- [14] 李树颖, 李科, 秦雪梅, 等. 基于 LC-MS 代谢组学技术的注射用黄芪多糖活性成分调控巨噬细胞代谢研究 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1575-1585.
- [15] 张莹, 王蕾, 杜梦楠. 注射用黄芪多糖治疗肿瘤的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1092-1094.
- [16] 朱蕾. 注射用黄芪多糖药理作用的研究 [J]. 医学美容美容, 2014, 23(9): 221-222.
- [17] 于海艳, 陈高峰. 注射用黄芪多糖辅助治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(2): 295-298.
- [18] 凌云志, 沈益青. CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌的临床诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 231-234.
- [19] 宫艳格, 迟玮, 李静静, 等. 非小细胞肺癌患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF-α 的水平变化及临床意义 [J]. 饮食保健, 2020, 7(22): 31.
- [20] 秦娥, 沈巨信, 孙健, 等. 非小细胞肺癌患者血和呼出气冷凝液转移生长因子 β1 的检测及诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(1): 61-63.
- [21] 张楠, 周晓燕, 卞涛. 外周血 T 淋巴细胞亚群检测在非小细胞肺癌中的临床意义 [J]. 当代医学, 2020, 26(22): 80-82.

[责任编辑 金玉洁]