

复方苦参注射液联合纳武利尤单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

刘 莎¹, 袁可淼², 尤建良^{2*}

1. 无锡市中医医院 临床营养科, 江苏 无锡 214000

2. 无锡市中医医院 肿瘤科, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 分析复方苦参注射液联合纳武利尤单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床效果。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月无锡市中医医院收治的 100 例晚期非小细胞肺癌患者, 根据患者的治疗方案将患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予纳武利尤单抗注射液 3 mg/kg, 静脉输注 60 min, 2 周用药 1 次; 治疗组在对照组基础上第 1~14 天静脉滴注复方苦参注射液 20 mL, 与 0.9%氯化钠注射液 200 mL 充分混合。21 d 为 1 个周期, 两组患者均连续治疗 3 个周期。比较两组的临床疗效、生活质量、肿瘤标志物水平变化、不良反应和生存情况。**结果** 治疗组的客观缓解率、疾病控制率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的 Karnofsky 功能状态评分标准 (KPS) 评分均升高 ($P<0.05$), 治疗组的 KPS 评分高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、癌胚抗原 (CEA) 水平均显著降低 ($P<0.05$), 治疗组的血清 CYFRA21-1、NSE、CEA 水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗组疲劳、胃肠道反应发生例数少于对照组 ($P<0.05$)。治疗组的中位无进展生存期、总生存期长于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合纳武利尤单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌可获得较好的临床效果, 对改善生活质量、降低肿瘤标志物水平有积极作用, 还可以延长患者生存时间、降低不良反应。

关键词: 复方苦参注射液; 纳武利尤单抗注射液; 晚期非小细胞肺癌; KPS 评分; 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; 神经元特异性烯醇化酶; 癌胚抗原; 中位无进展生存期; 总生存期

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)01-0161-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.026

Clinical study of Compound Kushen Injection combined with navulizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer

LIU Sha¹, YUAN Kemiao², YOU Jianliang²

1. Department of Clinical Nutrition, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

2. Department of Oncology, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical efficacy of Compound Kushen Injection combined with Navulizumab Injection in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** 100 Patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2020 to December 2021. Patients were divided into control group and treatment group based on their different treatment plans, with 50 patients in each group. Patients in the control group were given Navulizumab Injection 3 mg/kg, intravenous infusion for 60 min, once every 2 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with 20 mL Compound Kushen Injection on the basis of the control group, from first day to 14th day, which was thoroughly mixed with 200 mL 0.9% sodium chloride injection. One course had 21 days, and both groups of patients were treated continuously for three courses. The clinical efficacy, quality of life, changes in tumor marker levels, adverse reactions, and survival status were compared between two groups. **Results** The objective remission rate and disease control rate of the treatment group were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, KPS scores of both groups were significantly increased ($P<0.05$), and KPS scores of the treatment group were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CYFRA21-1, NSE, and CEA in both groups were significantly reduced ($P<0.05$), and the serum levels of CYFRA21-1, NSE, and CEA in the treatment group were lower

收稿日期: 2024-08-21

基金项目: 国家重点计划研发项目 (2018YFC1705102)

作者简介: 刘 莎, 女, 主治医师, 本科, 研究方向为临床营养学。E-mail: ls1093@126.com

*通信作者: 尤建良, 男, 主任医师, 主要研究方向为中医肿瘤内科学。E-mail: yjl11041104@126.com

than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of fatigue and gastrointestinal reactions in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The median progression free survival and overall survival of the treatment group were longer than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Compound Kushen Injection and Navulizumab Injection can achieve good clinical effects in treatment of advanced non-small cell lung cancer, which has a positive effect on improving quality of life, reducing tumor marker levels, prolonging patient survival, and reducing adverse reactions.

Key words: Compound Kushen Injection; Navulizumab Injection; non-small cell lung cancer; KPS score; CYFRA21-1; NSE; CEA; median progression free survival; overall survival

非小细胞肺癌是一种常见的肺癌,大部分患者确诊时已发展至晚期,此时手术治疗已难以取得理想效果,故而患者多采用化疗、靶向治疗和免疫治疗等药物治疗。纳武利尤单抗注射液是国内首个获批注册的以程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 为靶点的单抗药物,在治疗非小细胞肺癌中取得了显著效果,安全性较好^[1]。然而晚期非小细胞肺癌患者长期使用药物不仅产生了耐药性,还会出现各种不良反应,因此需考虑联合其他手段^[2]。复方苦参注射液具有清热解毒、凉血消肿的功效,联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌可提高临床治疗效果、降低不良反应^[3]。本研究回顾性分析了复方苦参注射液联合纳武利尤单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效,旨在为晚期非小细胞肺癌理想治疗方式的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月无锡市中医医院收治的 100 例晚期非小细胞肺癌患者,其中男 64 例,女 36 例;年龄 45~70 岁,平均 (56.23 ± 5.42) 岁;类型腺癌 57 例,鳞癌 43 例;分期Ⅲ期 44 例,Ⅳ期 56 例。本研究经过无锡市中医医院医学伦理委员会批准(批号 GJZDYF2019081901)。

纳入标准:(1)符合非小细胞肺癌的临床诊断标准^[4],且经病理组织学检查确认为Ⅲ~Ⅳ期;(2)实验室检验确认表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶为阴性;(3)经含铂化疗后疾病进展或复发;(4)患者就诊相关资料、治疗资料等均保存完整;(5)患者及其家属均对本研究知情同意。

排除标准:(1)伴有重要脏器严重功能障碍者;(2)伴有高血压,且血压未有效控制者;(3)伴有免疫性疾病者;(4)伴有深静脉血栓者;(5)肿瘤已侵犯重要血管者;(6)伴有肺栓塞者;(7)失访;(8)治疗期间死亡。

1.2 分组和治疗方法

根据患者的治疗方案将患者分为对照组和治

疗组,每组各 50 例。对照组男 30 例,女 20 例;年龄 45~67 岁,平均 (55.87 ± 5.44) 岁;类型腺癌 30 例,鳞癌 20 例;分期Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 26 例。治疗组男 34 例,女 16 例;年龄 44~70 岁,平均年龄 (57.54 ± 5.65) 岁;类型腺癌 27 例,鳞癌 23 例;分期Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 30 例。两组患者的基线资料对比无差异,具有可比性。

两组患者入院后均先完善血常规等常规检查,并确认各项检查结果无异常后,方可开始治疗。对照组给予纳武利尤单抗注射液[百时美施贵宝(中国)投资有限公司,规格 4 mL:40 mg,产品批号 19010435]3 mg/kg,静脉输注 60 min,2 周用药 1 次;治疗组患者在对照组基础上第 1~14 天静脉滴注复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司,规格 5 mL/支,产品批号 20190906、20210503)20 mL,与 0.9%氯化钠注射液 200 mL 充分混合。21 d 为 1 个周期,两组患者均连续治疗 3 个周期。

1.3 临床效果判断标准^[5]

完全缓解(CR):所有病灶完全消失,持续 4 周以上;部分缓解(PR):病灶缩小 30%以上,但未完全消失 4 周以上;疾病进展(PD):病灶未消失,或原有病灶最大径之和增大 20%以上,或出现新病灶;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间。

客观缓解率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量 于治疗前后根据 Karnofsky 功能状态评分标准(KPS)评估患者的生活质量,该标准包括体力状态、功能状态,分值为 0~100 分,生活质量越好的患者 KPS 评分越高^[6]。该量表由经过培训的医护人员根据患者的自述进行评估,信效度为 0.871。

1.4.2 肿瘤标志物 于治疗前后采集患者空腹状态下的肘部静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心(离心半径 10 cm)10 min,取上层血清,制备待测样本,并低温保存。在瑞士罗氏诊断公司 Cobas e601 全自动

电化学发光免疫分析仪上采用电化学发光法测定细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、癌胚抗原 (CEA) 水平。

1.5 不良反应观察

对比两组患者治疗期间的不良反应发生情况,如疲劳、皮疹、腹泻、中性粒细胞减少、恶心呕吐。

1.6 生存情况观察

在患者入组时开始为期 2 年的随访,每 3 个月返院复查 1 次,记录两组患者的无进展生存期(指从接受治疗至肿瘤进展或死亡或随访结束的时间)、总生存期(指患者从开始治疗至死亡或随访结束的时间)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析实验数据。其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数描述,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法检验,使用 Log-rank 法分析

模型有效性,并比较患者不同治疗方案的生存时间差异。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗组的客观缓解率、疾病控制率高于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。见表 1。

2.2 两组生活质量对比

治疗后,两组的 KPS 评分均升高 ($P < 0.05$),治疗组的 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物对比

治疗后,两组的血清 CYFRA21-1、NSE、CEA 水平均显著降低 ($P < 0.05$),治疗组的血清 CYFRA21-1、NSE、CEA 水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应对比

治疗组疲劳、胃肠道反应发生例数少于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	50	16	6	6	22	44.0	56.0
治疗	50	27	5	6	12	64.0*	76.0**

与对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.

表 2 两组 KPS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	63.74 $\pm$ 6.13	75.61 $\pm$ 5.30*
治疗	50	64.25 $\pm$ 5.87	80.53 $\pm$ 5.17*▲

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: ▲ $P < 0.05$ 。

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

表 3 两组肿瘤标志物水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on tumor marker serum levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	NSE/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	12.23 $\pm$ 2.97	28.00 $\pm$ 3.27	10.17 $\pm$ 4.07
		治疗后	8.01 $\pm$ 2.63*	21.76 $\pm$ 2.81*	6.75 $\pm$ 2.27*
治疗	50	治疗前	11.75 $\pm$ 2.33	28.64 $\pm$ 3.53	9.89 $\pm$ 4.45
		治疗后	5.79 $\pm$ 1.72*▲	18.34 $\pm$ 2.51*▲	4.42 $\pm$ 2.14*▲

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: ▲ $P < 0.05$ 。

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

表 4 两组不良反应发生情况对比

Table 4 Comparison on incidence of side effects between two groups

组别	n/例	疲劳/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	肝功能损伤/例	中性粒细胞减少/例
对照	50	10	7	13	2	7
治疗	50	3*	6	5*	2	5

与对照组相比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.5 两组生存情况对比

经过随访,对照组的 2 年生存率为 42% (21/50),中位无进展生存期、总生存期分别为 6、7 个月;治疗组的 2 年生存率为 70% (35/50),中位无进展生存期、总生存期分别为 10、13 个月。经 Log-Rank 法分析结果显示,治疗组的中位无进展生存期、总生存期长于对照组 ($P < 0.05$),见图 1。

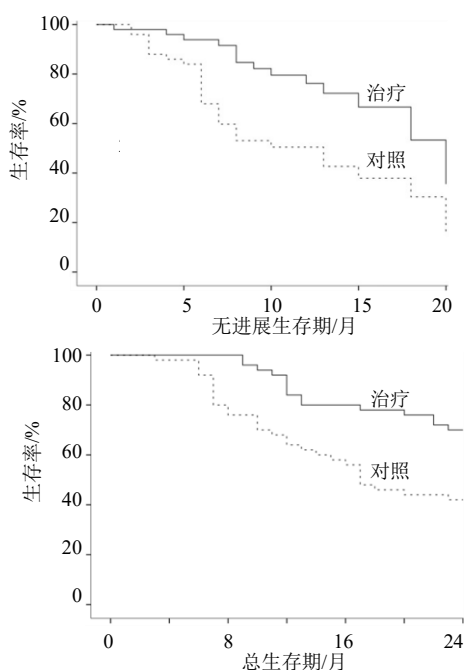


图 1 两组无进展生存期和无进展总生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves of progression free survival and progression free overall survival between two groups

3 讨论

肺癌在全球范围内的发病率和死亡率都极高,调查发现,2020 年肺癌发病率在全球恶性肿瘤中高居第 2 位,死亡率居于首位,其发生与吸烟、二手烟、环境因素、职业致癌物质暴露史等均有密切关系。由于肺癌的早期症状多样性和特异性,病情较隐匿,患者出现症状就诊时已进入晚期,导致晚期

患者的生存率不高^[8]。非小细胞肺癌为肺癌的常见类型,因此其治疗成为了肺癌治疗体系中不可或缺的一部分。化疗是晚期非小细胞肺癌最常用的治疗方式,但对患者预后的改善作用仍不够理想^[9]。

近年来,免疫治疗已成为肿瘤研究领域的热点,其中以 PD-1 与其配体结合所产生的免疫逃逸已成为了抗肿瘤的有效靶点。PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,可以向下调节免疫系统对细胞的反应,并通过抑制 T 细胞炎症活动来调节免疫系统,从而预防自身免疫性疾病,还可通过与其配体结合启动 T 细胞的死亡,从而防止免疫细胞杀死癌细胞,获取免疫逃逸^[10]。以纳武利尤单抗为代表的 PD-1 抑制剂已在国内广泛应用,并成为了未接受过免疫治疗的驱动基因阴性患者的指南推荐用药。纳武利尤单抗对 PD-1 具有较高的亲和力,可通过与其结合阻断癌细胞与 T 细胞的结合,并激活 T 细胞的肿瘤识别功能,进而消灭癌细胞^[11]。非小细胞肺癌的发展与免疫细胞功能被抑制有关,而复方苦参注射液不仅可以加强巨噬细胞毒性、诱导 T 细胞增殖,还可以提高淋巴细胞转化率,改善 T 淋巴细胞亚群比例,以提高免疫功能,因此复方苦参注射液也可以通过提高患者免疫功能达到抗肿瘤的作用^[12]。本研究结果也证实了二者联合治疗晚期非小细胞肺癌的疗效更显著,并且治疗组的 KFS 评分高于对照组,说明二者联合治疗能够进一步改善患者的生活质量,或与病情控制情况有关。

CYFRA21-1、NSE、CEA 等肿瘤标志物在肺癌患者中异常升高,且在经过有效治疗后降低,对非小细胞肺癌患者的治疗效果有预测价值,是评价患者疾病进展、预后的重要指标^[13]。CYFRA21-1 是构成细胞骨架的中间丝状物,当细胞发生癌变时,细胞角蛋白的释放便会增加,并经过蛋白酶降解而释放进入血液中,而 CYFRA21-1 便是细胞角蛋白的 19 片段,主要存在于肺癌等上皮癌细胞中^[14];NSE 是一种主要存在于神经组织和神经分泌组织中的糖酵解酶,与肿瘤负荷呈正相关,是肿瘤诊断中的

重要指标; CEA 是一种糖蛋白, 是最早发现的肿瘤标志物, 一般存在于胚胎时期的细胞膜上, 当其进入血液后, 会随着肿瘤的发生而重新表达, 因此当晚期非小细胞肺癌病灶经治疗而有效控制时, 其血液中的 CYFRA21-1、NSE、CEA 水平会降低^[15]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的血清 CYFRA21-1、NSE、CEA 水平低于对照组, 说明二者联合可进一步降低肿瘤标志物水平。

综上所述, 复方苦参注射液联合纳武利尤单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌可获得较好的临床效果, 对改善患者的生活质量、降低肿瘤标志物水平有积极作用, 还可以延长患者生存时间、降低不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张红军, 陆婉玲. 纳武利尤单抗注射液治疗非小细胞肺癌的安全性及对患者免疫功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4097-4101.
- [2] 范俊瑾, 樊改荣, 孙伟. 纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊对晚期 NSCLC 患者免疫功能及 LDH、NLR 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 630-635.
- [3] 刘超, 董鹏华, 白钰. 复方苦参注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 123-125.
- [4] 中华医学会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
- [5] 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): 85-111.
- [6] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [7] Kondrup J, Rasmussen H H, Hamberg O, *et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3): 321-336.
- [8] 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.
- [9] 吴晓欣, 袁逸开, 赵玉华. 安罗替尼治疗化疗失败的晚期 NSCLC 患者的疗效及对患者预后的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 838-842.
- [10] Janakiram M, Pareek V, Cheng H, *et al.* Immune checkpoint blockade in human cancer therapy: Lung cancer and hematologic malignancies [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(7): 809-819.
- [11] 韩永丽, 赵惠临, 樊华斌, 等. 纳武利尤单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2075-2080.
- [12] 王留晏, 孔天东. 复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌的疗效及治疗机制探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(12): 135-138.
- [13] 丁怡, 陈航, 张恩源, 等. 非小细胞肺癌患者血清 NSE 和 CEA 及 CYFRA21-1 表达与预后的关系 [J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(5): 588-592.
- [14] 程黎明, 邓玲艳, 管青. 评价 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(4): 489-492.
- [15] 原佩贤, 张江宇, 巫剑雄, 等. 多种肿瘤标志物联合检测对非小细胞肺癌早期诊断的临床意义 [J]. 北京医学, 2014, 36(7): 578-580.

【责任编辑 解学星】