

胸腺肽联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究

钱 浓¹, 杨贤科^{1*}, 马红兵²

1. 安康市中医医院 药剂科, 陕西 安康 725000

2. 安康市中医医院 肿瘤科, 陕西 安康 725000

摘要: 目的 观察胸腺肽联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达水平的影响。方法 选取2017年4月—2019年6月期间安康市中医医院收治的80名非小细胞肺癌患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组40例。对照组在第1天、第8天静脉滴注注射用盐酸吉西他滨, 1.0 g/m², 1次/d, 第1~3天静脉滴注注射用顺铂, 25 mg/m², 1次/d。观察组在对照组的基础上口服胸腺肽肠溶片, 15 mg, 2次/d。21 d为1个周期, 两组均治疗2个周期。观察两组患者的近期临床疗效, 比较两组患者的KPS评分、免疫功能指标和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。结果 治疗后, 对照组客观有效率 (ORR) 为47.50%, 观察组为57.50%, 两组差异无统计学差异。治疗后, 观察组患者KPS评分优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK细胞的比例与治疗前有统计学差异 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK细胞比例均优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组VEGF水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组下降更为显著 ($P < 0.05$)。结论 胸腺肽肠溶片联合GP方案用于非小细胞肺癌的临床治疗, 提高了患者的生存质量和免疫功能, 降低了血清VEGF水平。

关键词: 胸腺肽; GP方案; 非小细胞肺癌; 免疫功能; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 05-0890-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.017

Clinical study of thymopdypeptide combined with GP regimen in treatment of non-small cell lung cancer

QIAN Nong¹, YANG Xianke¹, MA Hongbing²

1. Department of Pharmacy, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

2. Department of Oncology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To observe the effect of thymopdypeptide combined with GP regimen on non-small cell lung cancer and its effect on immune function and expression level of VEGF. **Methods** A total of 80 patients with non small cell lung cancer in the Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2017 to June 2019 were selected as research objects, and randomly divided into the control group and the observation group, with 40 cases in each group. Patients in the control group were iv administerted with Gemcitabine Hydrochloride Injection for D1 and D8, 1.0 g/m², once daily, and iv administerted with Cisplatin for Injection from D1 to D3, 25 mg/m², once daily. Patients in observation group were *po* administered with Thymopdypeptide Enteric-Coated Tablets on the basis of control group, 15 mg, twice daily. 21 d was 1 cycle, and both groups were treated for 2 cycles. The short-term clinical efficacy in two groups was observed, and the KPS score, immune function index, and VEGF in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective effective rate (ORR) was 47.50% in the control group, and 57.50% in the observation group, there was no statistical difference between the two groups. After treatment, the KPS score in the observation group was better than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the proportions of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in two groups were statistically different from those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the proportions of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells in the observation group were

收稿日期: 2020-03-13

基金项目: 陕西省科技惠民计划项目(2016HM-09)

第一作者: 钱 浓(1989—),男,本科,主管药师,研究方向为内科临床用药方向。E-mail: doc1399153y@163.com

*通信作者: 杨贤科(1985—),男,湖北十堰人,本科,主管药师,研究方向为医院药学。E-mail: 379073881@qq.com

better than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, VEGF levels in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the control group, the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymopdypeptide Enteric-Coated Tablets combined with GP regimen in treatment of non-small cell lung cancer, can improved the quality of life and immune function of patients, and reduced the serum VEGF level.

Key words: thymopdypeptide; GP regimen; non-small cell lung cancer; immune function; VEGF

肺癌为全球范围内发病率和死亡率均位居首位的第一大恶性肿瘤^[1],且呈现逐年上升和低龄化的趋势^[2-3],临床表现为干咳、痰中带血丝,随着病情的进展,可出现胸痛、呼吸困难及阻塞性肺炎等^[4]。非小细胞肺癌为肺癌的主要亚型,占肺癌总病例数的85%~90%^[5]。由于早期难以筛查发现,若通过影像学等手段检查发现肺部病变时,往往已达到中晚期,因此化疗为其主要治疗手段^[6]。铂类药物是非小细胞肺癌有效化疗的基础,在联合化疗方案中不可或缺,但其毒副作用及肿瘤本身对患者机体免疫力的影响,直接限制了其对肿瘤的治疗效果^[7]。胸腺肽肠溶片内含胸腺素、血清胸腺素等多种生物活性的多肽物质,能诱导和促进T淋巴细胞的分化和成熟,同时影响NK前体细胞的趋化,从而起到调节和增强机体免疫功能的作用^[8]。肿瘤的生长需由新生血管来提供充足的氧气和营养物质,因此通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)可达到抗肿瘤的目的^[9]。本文将胸腺肽肠溶片联合GP方案用于非小细胞肺癌的治疗,观察其疗效和安全性,并研究其对患者免疫功能和血清VEGF水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年4月—2019年6月安康市中医医院收治的80名非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。其中男52例,女28例;年龄43~81岁,平均年龄(60.74±6.12)岁;病程7~20周,平均病程(15.34±3.41)周;体质指数(BMI)为21.0~28.9 kg/m²,平均BMI为(24.02±2.42)kg/m²;病理学分类:腺癌45例,鳞癌24例,大细胞肺癌11例;TNM分期:IIIB期44例,IV期36例;美国东部协作肿瘤组(ECOG)体能状况(PS)评分:0分28例,1分44例,2分8例。对照组男27例,女13例;年龄(60.32±6.17)岁;BMI为(23.81±2.68)kg/m²;病理学分类:腺癌23例,鳞癌11例,大细胞肺癌6例;TNM分期:IIIB期23例,IV期17例;ECOG PS评分:0分15例,1分21例,2分4例。观察组男25例,女15例;年龄(61.29±5.94)岁;BMI为(24.17±2.43)kg/m²;病理学分类:腺癌22例,

鳞癌13例;大细胞肺癌5例;TNM分期:IIIB期21例,IV期19例;ECOG PS:0分13例,1分23例,2分4例。两组一般资料无统计学差异,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)经胸部CT、病理学及细胞学检查确诊;(2)初次接受治疗;(3)KPS评分≥60分,预计生存期≥3个月;(4)自愿参与本研究,并签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有其他部位原发恶性肿瘤;(2)严重心、肝、脾、肾功能不全者;(3)存在药物禁忌或化疗禁忌等;(4)患者依从性差或其他原因导致无法完成试验者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予止吐、护胃、营养支持等基础治疗。对照组在每个治疗周期的第1天、第8天静脉滴注注射用盐酸吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格0.2 g/支,产品批号160115、170305),1.0 g/m²,1次/d,第1~3天静脉滴注注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20023461,规格20 mg/支,产品批号2WA2A1611024A、2WA2A1611025B),25 mg/m²,1次/d。观察组在对照组的基础上口服胸腺肽肠溶片(西安迪赛生物药业有限责任公司,国药准字H19991176,规格15 mg/片,产品批号1612749、1712662),15 mg,2次/d。

21 d为1个周期,直至病情出现进展或患者无法耐受不良反应。2个周期后进行疗效及安全性评价,并观察各项指标。在治疗期间密切监测患者肝肾功能、血常规及心电图等。所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 近期临床疗效

疗效评价根据实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1版^[10]进行:疾病完全缓解(CR):治疗后肿瘤病灶完全消失;疾病部分缓解(PR):治疗后肿瘤病灶的直径总和降低幅度达到或超过基准线的30%;疾病稳定(SD):未达CR、PR、PD的标准;疾病进展(PD):肿瘤病灶的直径总和增大幅度超过基准线的20%或最小绝对值升高超过5 mm。

客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总病例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量^[11] 生活质量评价标准参考 KPS 评分,治疗后 KPS 增加 ≥ 10 分即评定为改善,变化 < 10 分即评定为稳定,减少 ≥ 10 分则评定为降低。

1.5.2 免疫系统 分别于治疗前后于清晨空腹取患者外周静脉血,采用流式细胞仪(购自美国 BeckmanCoulter 公司,型号:MoFlo Astrios EQ,试剂购自美国 Invitrogen 公司)检测 T 细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞水平。

1.5.3 血清 VEGF 水平 治疗前后,分别采集取患者空腹外周静脉血,采用全自动酶联免疫分析仪(美国 BioTek 公司);试剂购自美国 BioTSZ 公司,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者血清 VEGF 的水平。

1.6 安全性评价

观察并记录每个治疗周期内两组患者发生的不良反应的情况,并参照《通用不良反应术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)4.0版^[12]》进行评价。

1.7 统计学方法

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 t 检验或独立 t 检验。

2 结果

2.1 两组近期临床疗效比较

治疗后,对照组 ORR 为 47.50%,观察组为 57.50%,两组差异无统计学差异,见表 1。

2.2 两组 KPS 评分情况比较

治疗后,观察组患者 KPS 评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组免疫功能的比较

治疗后,两组患者的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞水平与治疗前有显著统计学差异($P < 0.05$);治疗后,观察组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞比例均优于对照组,差异具有统计学($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清 VEGF 水平比较

治疗后,两组患者 VEGF 水平均显著降低($P < 0.05$);与对照组相比,观察组下降更为显著($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组安全性评价

治疗期间,两组患者出现的不良反应相比无统计学差异,见表 5。

表 1 两组患者近期疗效

Table 1 Comparisons of short term effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%
对照	40	1	18	16	5	47.50
观察	40	3	20	13	4	57.50

表 2 两组 KPS 评分比较

Table 2 Comparisons of KPS scores between two groups

组别	n/例	改善		稳定		降低	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	10	25.00	21	52.50	9	22.50
观察	40	21	52.50	15	37.50*	4	10.00

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 3 Comparisons of index of immune function between two groups($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	27.58 $\pm$ 4.86	31.73 $\pm$ 5.09*	25.68 $\pm$ 2.44	26.89 $\pm$ 2.17*	1.08 $\pm$ 0.17	1.18 $\pm$ 0.23*	15.47 $\pm$ 2.98	16.89 $\pm$ 3.03*
观察	27.74 $\pm$ 3.23	43.02 $\pm$ 4.33**	25.56 $\pm$ 2.85	22.37 $\pm$ 1.34**	1.09 $\pm$ 0.35	1.94 $\pm$ 0.42**	16.01 $\pm$ 3.83	23.69 $\pm$ 3.57**

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 两组患者治疗前后血清VEGF水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum VEGF levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	40	38.52±5.32	23.42±4.34*
观察	40	37.44±5.25	17.25±4.21*#

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 两组患者不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

不良反应		对照		观察	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
血液系统	白细胞减少	21	52.50	19	47.50
	中性粒细胞减少	25	62.50	28	70.00
	血小板减少	22	55.00	21	52.50
非血液系统	皮疹	24	60.00	19	47.50
	恶心或呕吐	16	40.00	15	37.50
	腹泻	6	15.00	8	20.00
	疲乏	9	22.50	6	15.00

3 讨论

非小细胞肺癌包括肺鳞癌、肺腺癌及大细胞肺癌,其中肺鳞癌最为常见,占总发病数的50%以上^[13],治疗方案包括手术切除、放疗、化学治疗及免疫治疗,早期肺癌首选外科手术结合放化疗的治疗方案,而对于Ⅲ期和Ⅳ期的患者,化疗为其主要治疗手段^[14]。尽管外科手术方式不断革新、放疗技术得以改进、靶向化疗药物推陈出新,但肺癌患者5年生存率仍不足20%^[15]。放化疗在杀死肿瘤细胞的同时,也抑制了体内的正常细胞,从而导致患者免疫功能降低和生活质量的下降,同时也制约了进一步的治疗效果。

胸腺肽是一组具有非特异性免疫效应的多肽类物质,能够通过调节T细胞亚群的比例、促进B细胞分化、增强巨噬细胞功能等方面来改善肿瘤患者的免疫功能^[16]。目前临床多以T细胞亚群(如CD4⁺、CD8⁺等)及NK细胞来反映机体的免疫功能,当机体受外界因素刺激而出现免疫功能紊乱时,T细胞亚群总数及CD4⁺/CD8⁺的比例将出现异常,此时肿瘤进展和复发的几率将会增高^[17]。胸腺肽还可增强NK细胞的活性,而NK细胞天然具有杀伤肿瘤细胞的功能,因而可抑制肿瘤的发生发展^[18]。临床上将胸腺肽用于抗肿瘤辅助治疗的报道不胜枚举。严鹏等^[8]报道称,将胸腺肽肠溶片配合化疗用于治疗NSCLC,实验组患者血清中CD4⁺T淋巴细

胞、CD4⁺T/CD8⁺T均高于对照组,而CD8⁺T则低于对照组,提示胸腺肽肠溶片可改善NSCLC患者的细胞免疫功能,有助于肿瘤的治疗。高飞等^[19]的研究表明,在联合化疗方案中,胸腺肽应用于Ⅱ、Ⅲ期老年食管癌新辅助化疗,可减轻毒副反应,提高患者的化疗、手术耐受性及免疫功能,改善生活质量。王新亭等^[20]将胸腺肽联合热消融术用于肝癌的治疗,结果表明,观察组相比于对照组显著提高了CD4⁺T/CD8⁺T的比值,且在术后1年仍保持较高水平,提高了患者的无瘤生存率和总生存率。在本研究中,将胸腺肽联合GP方案用于非小细胞肺癌的治疗后,患者生存质量显著提高,观察组患者血清CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T的比值均高于对照组,提示患者免疫功能得到改善,与上述报道结果基本相符。

VEGF是一种特异性高、功能性强的因子,可促进血管内皮增殖、分裂和转移,从而促进实体瘤组织血管和淋巴管的生成,诱导肿瘤的形成^[21]。肿瘤的生长必须由新生血管来提供充足的氧气和营养物质,因此,针对VEGF的治疗可能是抑制肿瘤发生发展的重要策略。罗红兰等^[22]报道称,贝伐单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌疗效显著且毒副作用小,药理学研究表明,贝伐单抗以VEGF为靶点,通过与其竞争性结合VEGFR从而有效的抑制了血管内皮细胞的增殖和分裂,进而阻断了肿瘤新生血管的生成。此外,通过检测患者血清中VEGF的水平,

还可简便准确的检验治疗方案的疗效及监测病情的变化。许柯青^[23]研究报道,相比于有创的病理学检查,将VEGF-C结合肿瘤标记物进行检测,可便捷准确的诊断非小细胞肺癌,且对判断淋巴转移也具有积极的意义。

综上所述,胸腺肽肠溶片联合GP方案用于非小细胞肺癌的临床治疗,提高了患者的生存质量和免疫功能,降低了血清VEGF水平。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 曾 倩, 崔芳芳, 字传华, 等. 中国癌症发病、死亡现状与趋势分析 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 321-323.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 王鹏善, 孙运祥, 刘 玲. 阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及不良反应 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1365-1367.
- [5] Wakelee H, Kelly K, Edelman M J. 50 years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014: 177-189.
- [6] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [7] 刘 萍, 李苏宜, 杨家梅. 植物碱和铂类药物联合化疗方案治疗NSCLC近期疗效和毒性评价 [J]. 河南肿瘤学杂志, 2000, 13(4): 282-283.
- [8] 严 鹏, 郭秋云, 戴宇翊. 胸腺肽肠溶片配合化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能及细胞因子的影响研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2016, 26(1): 65-67, 122.
- [9] 肖云华, 李宝秀. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果 [J]. 广州医药, 2019, 50(1): 72-75, 85.
- [10] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [11] Timmermann C. Just give me the best quality of life questionnaire: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials [J]. Chronic Illn, 2013, 9(3): 179-190.
- [12] Gay H A, Dyk P, Deasy J O, et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0 based hybrid patient and physician questionnaire for head and neck (HN) Radiotherapy Symptom Reporting [J]. Int J Rad Oncol Biol Phys, 2011, 81(2): S673.
- [13] 张 伟, 何建军, 许 静, 等. 721例非小细胞肺癌临床病理学特征分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(15): 2393-2397.
- [14] Zhang R, Zhang Y, Wen F, et al. Analysis of pathological types and clinical epidemiology of 6058 patients with lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(3): 129-135.
- [15] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [16] Danielli R, Fonsatti E, Calabro L, et al. Thymosin α 1 in melanoma: from the clinical trial setting to the daily practice and beyond [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1270: 8-12.
- [17] 钱 浩, 傅晓龙, 叶 明, 等. T细胞亚群与非小细胞肺癌预后的关系 [J]. 上海医科大学学报, 1997, 24(1): 27-29.
- [18] 张 雷, 聂春兰, 侯 莹, 等. 胸腺肽对恶性肿瘤患者外周血免疫细胞功能的影响 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(34): 20-21.
- [19] 高 飞, 贾 霖, 杜小波, 等. 胸腺肽 α 1 对II、III期老年食管癌患者新辅助化疗及手术后免疫功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(7): 954-957.
- [20] 王新亭, 张传雷, 陈晓琦, 等. 胸腺肽 α 1 对肝细胞癌患者热消融术后免疫功能及预后的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1388-1391.
- [21] 王 谊, 侯 梅. 血管内皮细胞生长因子与肿瘤血管、淋巴管生成 [J]. 四川肿瘤防治, 2007, 20(1): 61-63.
- [22] 罗红兰, 刘 凯. 贝伐单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效及对血管内皮细胞生长因子表达的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(2): 220-224.
- [23] 许柯青. 血管内皮生长因子联合肿瘤标记物检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3): 389-391.