

塞来昔布辅助治疗对老年肺癌患者炎性介质及肺功能的影响

李小丽, 夏玉红, 陈宏民, 张 瑞

新乡市中心医院呼吸二科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨塞来昔布辅助治疗对老年肺癌患者炎性介质及肺功能的影响。**方法** 选取2014年1月—2016年6月在新乡市中心医院进行诊治的130例老年非小细胞肺癌患者,按治疗方法分为观察组、对照组,各65例,对照组使用培美曲塞联合顺铂进行化疗,观察组在对照组治疗的基础上给予塞来昔布辅助治疗,两组治疗观察3个月。比较两组的疗效及毒副反应情况,比较两组治疗前后的炎症因子、肺功能并随访到2017年12月,记录患者生存期。**结果** 治疗后观察组与对照组的总有效率分别为72.31%和53.80%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间观察组的皮肤反应、骨髓抑制、消化道反应等毒副反应与对照组相比无显著差异,所有毒副反应对症处理后好转。观察组与对照组治疗后的血清IL-2与IL-6水平较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组更明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的FEV1值较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组的 median 生存期分别为(13.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月,KM分析显示观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 塞来昔布辅助治疗老年肺癌患者能有效抑制炎性介质的释放,改善患者的肺功能,安全性好,从而有利于提高治疗效果与延长患者的生存期。

关键词: 塞来昔布; 老年肺癌; 炎性介质; 肺功能

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1880-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.027

Effects of celecoxib on inflammatory mediators and lung function in elderly patients with lung cancer

LI Xiaoli, XIA Yuhong, CHEN Hongmin, ZHANG Rui

The Second Pneumology Department, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of celecoxib on the inflammatory mediators and lung function in elderly patients with lung cancer. **Methods** Selected 130 elderly patients with non-small cell lung cancer in our hospital for diagnosis and treatment from January 2014 to June 2016. All the cases were divided into observation group and control group with 65 cases in each group accorded to the different treatment methods. The control group received pemetrexed plus cisplatin for chemotherapy, the observation group was given celecoxib therapy based on the treatment in control group, two groups were observed for 3 months. **Results** The total effective rates of the observation group and the control group after treatment was 72.31% and 53.8% respectively, and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in skin reaction, bone marrow suppression and digestive tract reaction compared between the observation group and the control group during the treatment period. All the side effects were improved after symptomatic treatment. The level of serum IL-2 and IL-6 in the observation group and the control group were significantly lower than that before the treatment ($P < 0.05$), and the observation group was also significantly lower than the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1 value of the two groups was significantly higher than that before the treatment ($P < 0.05$), and the FEV1 value of the observation group was significantly higher than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). The median survival time of the observation group and the control group were (13.44 ± 2.12) months and (11.94 ± 3.19) months respectively, KM analysis showed that the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The celecoxib in the treatment of elderly patients with lung cancer can effectively inhibit the release of inflammatory mediators, improve the lung function and safety of patients, thereby improve the therapeutic effect and prolong the survival time of patients.

收稿日期: 2018-06-29

第一作者: 李小丽(1980—),女,河南新乡人,硕士研究生,主治医师,研究方向为呼吸内科临床。E-mail:lixiaoli10688@163.com

Key words: Celecoxib; lung cancer in the elderly; inflammatory mediators; lung function

肺癌是常见的恶性肿瘤,非小细胞肺癌约占肺癌的80%以上,患者多为老年人^[1]。由于其早期发展相对缓慢、临床症状轻,故大多数患者在诊断时已是晚期。流行病学调查显示我国每年大约60万人死于非小细胞肺癌,有70%~80%的患者就诊时已经失去手术切除机会,只有1/5左右的患者能够进行根治性手术。老年肺癌的治疗目的是缩小瘤块、延缓发展,提高生活质量,延长患者的生存时间^[2-3]。现代研究表明,肿瘤的发生被认为与炎症有着密切的关系,炎症反应的化学因子可引起细胞增殖,导致局部上皮或黏膜细胞的增生和变异,诱发肺癌的形成^[4-6]。随着药物技术的发展,当前非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)抗肿瘤的作用越来越受到关注,塞来昔布是一种非甾体类抗炎药,是选择性的环氧合酶-2(Cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂,作用更加安全、有效,能克服传统NSAIDs具有较多胃肠道不良反应的缺点^[7-9]。本文具体探讨了塞来昔布辅助治疗对老年肺癌患者炎性介质及肺功能的影响,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月—2016年6月选择在新乡市中心医院进行诊治的130例老年非小细胞肺癌患者,纳入标准:超过60岁;经过细胞学/病理学证实;经诊断是III/IV期非小细胞肺癌;没有手术指征或患者拒绝手术治疗;存在可测量病灶;已签署知情同意书。排除标准:近期(1个月内)经手术或放、化疗治疗;合并重大器官疾病者。按治疗方法分为观察组、对照组,各65例,两组一般资料比较差异不显著。见表1。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

对照组采取培美曲塞联合顺铂进行化疗。注射用培美曲塞二钠(南京先声东元制药有限公司,国药准字H20090135,规格0.5 g/支,生产批号:14-141001、14-160201)进行静脉滴注,1次/d;顺铂注射液(云南植物药业有限公司,国药准字H53021740,规格10 mg/支,生产批号:131201、20150902)进行静脉滴注,1次/d。

观察组在对照组治疗的基础上给予塞来昔布辅助治疗,口服塞来昔布(辉瑞制药有限公司,国药准字J20140072,规格0.2 g/粒,生产批号:

M68355、S52337)0.2 g/d,2次/d。

两组治疗观察3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 完全缓解:病灶消失,维持4周以上;部分缓解:病灶长径缩小超过30%,维持4周以上;稳定:病灶长径缩小未达30%或有增加但未达恶化,维持4周以上。恶化:病灶长径增加超过20%或有新病灶,维持4周以上。

总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数

1.3.2 毒副反应 观察并记录两组治疗期间的骨髓抑制、皮肤反应、消化道反应等症状。

1.3.3 炎性介质检测 在治疗前后抽取空腹静脉血3~5 mL,3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),取上层血浆,-20℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定IL-2与IL-6表达情况。

1.3.4 肺功能 在治疗前后进行肺功能测定,主要观察与记录第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1)。

1.3.5 生存情况随访 随访到2017年12月,记录生存期,其是指从确诊后,第一次治疗之日开始,至死亡或未次随访日期为止。

1.4 统计方法

用SPSS 20.00,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据采用百分比表示,对比采用 t 检验、 χ^2 检验、极限法(Kaplan-Meier法)中的Log-rank检验。

2 结果

2.1 总有效率对比

治疗后观察组、对照组的总有效率分别是72.31%、53.80%,观察组明显比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 毒副反应对比

两组在治疗期间的毒副反应间无显著差异,对症处理后均好转。见表3。

2.3 炎症因子表达变化对比

治疗前,两组血清IL-2、IL-6水平无显著差异;两组治疗后血清IL-2、IL-6水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 肺功能变化对比

治疗前,两组治疗后FEV1值无显著差异;两组治疗后FEV1值显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显高于对照

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病理类型/例		临床分期/例		病程/月	体质量指数/(kg·m ⁻²)
		男	女		鳞癌	腺癌	III期	IV期		
对照	65	34	31	68.13±4.89	40	15	42	23	4.19±1.43	20.10±2.89
观察	65	35	30	68.23±5.11	38	17	40	25	4.13±1.39	20.41±3.11

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	恶化/例	总有效率/%
对照	65	15	20	16	14	53.80
观察	65	22	25	12	6	72.31*

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

表3 两组治疗期间毒副反应对比

Table 3 Comparison on toxic and side effects during the treatment between two groups

组别	n/例	皮肤反应		消化道反应		骨髓抑制	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	65	19	29.2	13	20.0	16	24.6
观察	65	18	27.7	11	16.9	15	23.1

表4 两组治疗前后炎症因子表达对比

Table 4 Comparison on inflammatory factors before and after treatment between two groups

组别	n/例	IL-2/(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	85.91±23.49	61.10±20.72*	34.09±2.91	22.49±1.92*
观察	65	85.08±27.43	53.87±19.81 [#]	33.76±1.82	13.20±1.49 [#]

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组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组治疗前后肺功能变化对比

Table 5 Comparison on pulmonary function before and after treatment between two groups

组别	n/例	FEV1/%	
		治疗前	治疗后
对照	65	0.42±0.19	0.45±0.32*
观察	65	0.43±0.21	0.49±0.26 [#]

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

2.5 生存期对比

观察组与对照组的中位生存期分别为(13.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月, KM法分析显示观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 近年来在我国的发生率逐年上升。手术是治疗非小细胞肺癌的首选方法, 且治愈的可能性很大, 但当确诊为晚期时等同于失去了手术治愈可能^[10]。特别是随着年龄的增长, 老年患者的组织器官发生了不同程度的退行性病变, 耐受性比较差, 很难耐受手术治疗。为此老年晚期非小细胞肺癌的治疗目标是缓解临床症状, 提高生存率及延长生存时间^[11]。

基础研究表明NSAIDs具有预防肿瘤的保护作用, 可诱导细胞凋亡, 也可抑制肿瘤细胞生成作用。基础研究表明COX-2可以上调血管内皮生长因子的表达, 促进肿瘤血管的生成。塞来昔布COX-2选择性抑制剂, 可以促进肿瘤的形成、炎症反应、肿瘤血管的生成、阻遏细胞的凋亡^[12]。本研究显示治疗

后观察组与对照组的总有效率分别为72.31%和53.80%，观察组显著高于对照组($P < 0.05$)；治疗期间观察组的皮肤反应、骨髓抑制、消化道反应等毒副作用与对照组相比无显著差异，所有毒副作用对症处理后好转。还有研究表明选择性塞来昔布可以抑制COX-2引起的肿瘤细胞多重耐药，降低肿瘤细胞对化疗药物的抵抗，呈剂量相关性，提高化疗疗效，达到抗肿瘤作用^[13]。慢性炎症性疾病都与肺癌的发生有关联，炎症细胞的聚集和浸润也在肺癌的发生发展中起到了非常重要的作用^[14]。炎症细胞包括肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、树突细胞等，这些炎症细胞能分泌多种细胞毒性的介质，包括IL-2与IL-6，能促进肺肿瘤细胞的发生。IL-2与IL-6是主要由巨噬细胞分泌的多效能的细胞因子，主要有促生长和抗凋亡的作用^[15]。比如IL-6可通过激活IL-6受体(IL-6R)，诱发IL-6R和gp130构成异二聚体，从而促进肺癌增殖。本研究显示，两组治疗后血清IL-2、IL-6水平显著降低，且观察组更明显，表明塞来昔布能够减少甚至抑制炎症介质的释放。相关研究也表明非甾体类抗炎药-阿司匹林以及其他抗炎药物能降低肺癌的发生，规律服用阿司匹林/其他NSAIDs类药物，可有效降低结肠癌发病率及死亡率^[16-17]。本研究显示，两组治疗后FEV1值显著升高，且观察组更明显；观察组与对照组的的中位生存期分别为(13.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月，KM法分析显示观察组高于对照组($P < 0.05$)。还有研究表明NSAIDs类药物塞来昔布可以减少胃癌细胞HIF mRNA和蛋白的表达，抑制化疗抵抗的原因之一^[18]。新型的COX-2抑制剂依托度酸可以抑制结肠癌细胞株转移和侵袭性，促进肿瘤细胞凋亡^[19]。

综上所述，塞来昔布辅助治疗老年肺癌患者能有效抑制炎症介质的释放，改善患者的肺功能，安全性好，从而有利于提高治疗效果与延长患者的生存期。

参考文献

- [1] Yun J S, Na K J, Song S Y, et al. Comparison of perioperative outcomes following hybrid minimally invasive versus open Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 3097-3104.
- [2] Galvan-Roman J M, Curbelo J, Aspa J. Inflammatory status and prognosis of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 2782-2785.
- [3] 李雪芹, 陈曦, 龚泉, 等. 盐酸吗啡缓释片联合塞来昔布治疗晚期肺癌伴中重度癌痛的临床分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(3): 165-168.
- [4] Celus W, Di Conza G, Oliveira A I, et al. Loss of caveolin-1 in metastasis-associated macrophages drives lung metastatic growth through increased angiogenesis [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(10): 2842-2854.
- [5] Mir M H, Dar W, Aejaz Aziz S, et al. Clinico-radiological and pathological characteristics of inflammatory myofibroblastic tumors in children: a retrospective study [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2017, 38(3): 261-265.
- [6] Purandare N C, Pramesh C S, Agarwal J P, et al. Solitary pulmonary nodule evaluation in regions endemic for infectious diseases: Do regional variations impact the effectiveness of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [J]. *Indian J Cancer*, 2017, 54(1): 271-275.
- [7] 李霜, 刘保平, 常伟, 等. 塞来昔布作为增敏剂联合125I粒子植入治疗肺癌的近期疗效观察 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(6): 408-411.
- [8] Domagala-Kulawik J, Raniszewska A. How to evaluate the immune status of lung cancer patients before immunotherapy [J]. *Breathe (Sheff)*, 2017, 13(4): 291-296.
- [9] Gao S, Zhang Z, Brunelli A, et al. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for mechanical ventilation management for patients undergoing lobectomy [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 3246-3254.
- [10] 孙文斌, 梁宗敏. 塞来昔布对脓毒症的疗效及可能机制 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(3): 342-344.
- [11] 成娅婷, 田成旺, 任涛, 等. 中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 293-299.
- [12] 庞逸敏, 甘露, 王献哲, 等. 塞来昔布对脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞炎症模型炎症因子的影响 [J]. *中国当代医药*, 2017, 24(10): 4-7.
- [13] 田丹, 汪森明, 李华珍. 塞来昔布联合XELOX方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *广州医科大学学报*, 2017, 45(1): 63-65.
- [14] Rezende F, Moll F, Walter M, et al. The NADPH oxidase NoxO1 and p47phox are both mediators of diabetes-induced vascular dysfunction in mice [J]. *Redox Biol*, 2017, 22(15): 12-21.
- [15] 肖华光, 成浩, 李超, 等. 塞来昔布放射增敏作用及其机制的研究进展 [J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(4): 422-426.
- [16] Ginley B G, Emmons T, Lutnick B, et al. Computational

- detection and quantification of human and mouse neutrophil extracellular traps in flow cytometry and confocal microscopy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17755.
- [17] Bailon-Moscoco N, Tinitana F, Martínez-Espinosa R, et al. Cytotoxic, antioxidative, genotoxic and antigenotoxic effects of Horchata, beverage of South Ecuador [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 539.
- [18] 韩梅, 王晖, 东帅, 等. 塞来昔布对人直肠癌 LoVo 细胞生物学行为的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(10): 23-25.
- [19] Tian H T, Duan X H, Yang Y F, et al. Effects of propofol or sevoflurane anesthesia on the perioperative inflammatory response, pulmonary function and cognitive function in patients receiving lung cancer resection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5515-5522.
- [20] Naqash A R, Stroud C R G, Butt M U, et al. Co-relation of overall survival with peripheral blood-based inflammatory biomarkers in advanced stage non-small cell lung cancer treated with anti-programmed cell death-1 therapy: results from a single institutional database [J]. *Acta Oncol*, 2017, 12(15): 1-6.
- [21] 张永东. 不同浓度塞来昔布对胰腺癌细胞抵抗机制的研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(1): 1-4, 9.
- [22] Liou C J, Huang W C. Casticin inhibits interleukin-1 β -induced ICAM-1 and MUC5AC expression by blocking NF- κ B, PI3K-Akt, and MAPK signaling in human lung epithelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101175-101188.
- [23] Chang W A, Yen M C, Hung J Y, et al. Investigation of the role of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 573-581.
- [24] 李达周, 王雯, 许斌斌, 等. 二甲双胍、塞来昔布对化学诱导异常隐窝病灶预防机制的研究 [J]. *福建医科大学学报*, 2016, 50(3): 163-166.