

肺瘤平膏联合化疗对肺癌患者细胞免疫功能及相关炎症因子水平的影响

王总飞¹, 耿良², 王生², 刘先本¹, 张瑞祥¹, 刘士磊¹, 邢文群^{1*}

1. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)胸外科, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)中西医结合科, 河南 郑州 450000

摘要:目的 研究肺瘤平膏联合化疗对肺癌患者细胞免疫功能及相关炎症因子水平的影响。方法 选取2014年5月—2016年12月本院收治的202例非小细胞肺癌患者作为研究对象,按信封法随机分为单化疗组(对照组)和肺瘤平膏与化疗联合治疗组(观察组),每组各101例。观察两组近期治疗疗效、治疗前后细胞免疫功能、炎症因子水平,并记录不良反应发生情况。结果 观察组治疗后有效率及稳定率均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及NK均显著高于对照组($P < 0.05$),而 CD_8^+ 显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后与对照组相比,观察组血清中IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平均显著降低($P < 0.05$)。治疗后观察组不良反应情况显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 肺瘤平膏联合化疗可有效提高肺癌患者临床疗效,调节机体免疫机制,降低炎症因子水平,改善病情,降低不良反应发生,值得推广。

关键词: 肺瘤平膏; 化疗; 肺癌; 细胞免疫功能; 炎症因子

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)22-5368-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.022

Effect of Feiliuping Ointment combined with chemotherapy on cellular immune function and related inflammatory factors in patients with lung cancer

WANG Zong-fei¹, GENG Liang², WANG Sheng², LIU Xian-ben¹, ZHANG Rui-xiang¹, LIU Shi-lei¹, XING Wen-qun¹

1. Thoracic Surgery Department, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450000, China

2. Integrated TCM & Western Medicine Department, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To study the effect of Feiliuping Ointment combined with chemotherapy on the cellular immune function and related inflammatory factors in patients with lung cancer. **Methods** A total of 202 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) admitted to Henan Cancer Hospital from May 2014 to December 2016 were selected as subjects. They were randomly divided into the simple chemotherapy group (control group) and Feiliuping Ointment combined with chemotherapy group (observation group), and there were 101 cases in each group. The short-term curative effect, cellular immune function, and levels of inflammatory factors before and after treatment were observed and the adverse reactions were recorded. **Results** The effective rate and stability rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ , and NK in the observation group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while CD_8^+ was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of serum IL-6, TNF- α , and hs-CRP were significantly lower in the observation group after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group after treatment was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Feiliuping Ointment combined with chemotherapy can effectively improve the clinical curative effect on lung cancer, regulate the immune mechanism, reduce the levels of inflammatory factors, improve the condition, and reduce the occurrence of adverse reactions in patients, thus deserving promoting.

Key words: Feiliuping Ointment; chemotherapy; lung cancer; cellular immune function; inflammatory factors

非小细胞肺癌一经发现多数已处于中晚期,主要采取化疗来遏制肿瘤细胞增生,但化疗往往需长期疗程,治疗过程除对肿瘤细胞作用外还会对周围组织器官产生损伤,从而引发机体正常细胞免疫功能

收稿日期: 2018-09-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473638)

*通信作者 邢文群 E-mail: jdf959511@163.com

能下降、炎症感染等情况,给患者治疗后带来诸多不良影响^[1-2]。肺癌平膏等中药具有补益肺气、润肺健脾等功效,在肺癌治疗过程中减少化疗引起的诸多不良反应,抑制肺癌复发等方面得到国内学者长期临床研究证实^[3]。因此本研究选取肺癌平膏与化疗联合治疗,通过对肺癌患者细胞免疫功能及相关炎症因子的评价来观察联合治疗疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2016 年 12 月本院收治的 202 例非小细胞肺癌患者作为研究对象,按信封法随机分为单化疗组(对照组)和肺癌平膏与化疗联合治疗组(观察组),每组各 101 例。对照组男 57 例、女 44 例;平均年龄(59.27 ± 4.68)岁;鳞状细胞癌 36 例、腺癌 52 例、未分型癌 13 例。观察组男 59 例、女 42 例;平均年龄(60.21 ± 6.89)岁;鳞状细胞癌 34 例、腺癌 56 例、未分型癌 11 例。两组患者性别、年龄等一般临床资料比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合 2014 版美国《NCCN 肿瘤学临床实践指南》^[4]中关于非小细胞肺癌诊断标准,并经病理诊断确认。

1.2.2 中医证候诊断标准 符合《中医循证临床实践指南》^[5]中关于肺癌分型标准。

1.3 纳入标准

(1)符合上述诊断标准;(2)无其他器官严重系统性疾病;(3)对本研究内容知情并签署知情同意书;(4)本研究已通过本院医学伦理委员会审查。

1.4 排除标准

(1)保守预期患者生存期不足 3 个月;(2)患者存在化疗禁忌或严重器质性感染;(3)妊娠及哺乳期患者;(4)配合程度低,不愿进行参与本次研究;(5)中途退出本研究者。

1.5 治疗方法

对照组予单化疗方案治疗,根据患者病情予相应方案治疗。选取治疗方案依据 2014 版美国

《NCCN 肿瘤学临床实践指南》^[4],同时进行水化、止呕护理以减轻患者在疗程内不良反应症状。化疗 3~4 周为 1 周期,2 个周期为 1 个疗程,疗程内治疗方案一致。观察组在上述对照组基础上予肺癌平膏治疗。肺癌平膏(商品名:益肺清化颗粒,北京化神制药有限公司生产,京药制字 Z20063236,批号 20140113、20151026),保证每次 20 g(1 包),每天 2~3 次,3 个月为 1 个疗程。

1.6 观察指标

(1)观察两组近期治疗后疗效,以瘤体变化情况为依据。(2)观察患者治疗前后细胞免疫功能,包括外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞活性,上述指标均采用流式细胞仪联合直接免疫荧光标记法测定。(3)检测患者治疗前后血清炎症因子水平白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),其中 IL-6 和 hs-CRP 采用酶联免疫法,TNF- α 采用双抗夹心 ELISA 法。(4)观察两组不良反应发生情况,包括血小板、白细胞、血红蛋白指标减少及恶心呕吐情况。

1.7 近期临床疗效评价标准

根据世界卫生组织实体瘤疗效评价标准^[6]:(1)完全缓解(CR),指患者在治疗后目标瘤体完全消失;(2)部分缓解(PR),指患者在治疗后目标瘤体缩小,仍有 75%以上;(3)稳定(SD),指患者在治疗后目标瘤体缩小在 50%~75%;(4)进展(PD),指患者在治疗后目标瘤体增加或出现新的病灶。有效率为 CR 比率与 PR 比率之和。肺癌控制率为 CR 比率、PR 比率及 SD 比率之和。

1.8 统计学方法

细胞免疫功能等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验分析,瘤体变化情况等计数资料用率表示, χ^2 检验分析。以上均使用 SPSS 20.0 软件对结果进行统计处理。

2 结果

2.1 两组近期治疗疗效情况比较

观察组治疗后的有效率及稳定率均高于对照组,差异显著($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗疗效情况比较

Table 1 Comparison on thearaputic effect of patients between two groups

组别	例数	CR		PR		SD		PD		有效率/%	控制率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%		
对照	101	0	0	22	21.78	43	42.57	36	35.64	21.78	64.36
观察	101	0	0	36	35.64	46	45.54	19	18.81	35.64*	81.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$, 表 4 同

* $P < 0.05$ vs control group, same as table 4

2.2 两组治疗前后细胞免疫功能比较

治疗前两组患者外周血 T 细胞亚群中 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 相比差异不显著, 无统计学意义 ($P > 0.05$)。而治疗后观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而 CD_8^+ 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前两组患者血清中 IL-6、TNF- α 、hs-CPR

水平相比差异不显著, 无统计学意义 ($P > 0.05$)。

而治疗后两组患者血清中 IL-6、TNF- α 、hs-CPR 水平较治疗前均降低, 差异显著 ($P < 0.05$), 其中观察组血清中 IL-6、TNF- α 、hs-CPR 水平均显著低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组不良反应情况比较

治疗后观察组血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少及恶心呕吐情况的发生率均显著低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 101$)

Table 2 Comparison on cellular immunity function of patients between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 101$)

组别	时间	$CD_3^+/\%$	$CD_4^+/\%$	$CD_8^+/\%$	$(CD_4^+/CD_8^+)/\%$	NK/ $\%$
对照	治疗前	64.47 $\pm$ 11.62	34.92 $\pm$ 9.46	28.06 $\pm$ 9.87	1.40 $\pm$ 0.99	23.98 $\pm$ 11.78
	治疗后	63.21 $\pm$ 10.97	33.84 $\pm$ 9.34	29.98 $\pm$ 8.94	1.42 $\pm$ 0.93	22.35 $\pm$ 12.54
观察	治疗前	65.19 $\pm$ 12.03	34.05 $\pm$ 8.75	30.07 $\pm$ 9.65	1.43 $\pm$ 1.01	23.34 $\pm$ 12.89
	治疗后	69.53 $\pm$ 11.25 [#]	36.68 $\pm$ 7.96 [#]	25.63 $\pm$ 9.83 [#]	1.80 $\pm$ 0.97 [#]	32.01 $\pm$ 12.05 [#]

与本组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$, 表 3 同

[#] $P < 0.05$ vs pretreatment of same group; ^{*} $P < 0.05$ vs posttreatment of control group, same as table 3

表 3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 101$)

Table 3 Comparison on serum level of inflammatory cytokines of patients between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 101$)

组别	时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	hs-CPR/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	41.04 $\pm$ 4.11	1.12 $\pm$ 0.17	179.08 $\pm$ 18.48
	治疗后	25.83 $\pm$ 5.48 [#]	0.91 $\pm$ 0.14 [#]	157.89 $\pm$ 20.03 [#]
观察	治疗前	39.41 $\pm$ 5.21	1.09 $\pm$ 0.13	180.18 $\pm$ 19.62
	治疗后	14.95 $\pm$ 6.14 [#]	0.59 $\pm$ 0.12 [#]	115.84 $\pm$ 17.53 [#]

表 4 两组不良反应情况比较

Table 4 Comparison on adverse event of patients between two groups

组别	例数	血小板减少		白细胞减少		血红蛋白减少		恶心呕吐	
		例	占比/ $\%$	例	占比/ $\%$	例	占比/ $\%$	例	占比/ $\%$
对照	101	58	57.43	63	62.38	59	58.42	21	20.79
观察	101	37	36.63 [*]	42	41.58 [*]	41	40.59 [*]	11	10.89 [*]

3 讨论

非小细胞肺癌患者约占肺癌患者比例 75% 左右, 是肺癌中最常见类型, 非小细胞肺癌大多发现便是中晚期, 已失去通过手术治疗根治的机会, 整体临床预后疗效较差, 通过化疗可杀死活性肿瘤细胞, 抑制肺部肿瘤细胞增殖, 从而延长患者生存期, 提高生存质量^[7-8]。但化疗过程需长期予患者大量化疗药物, 且药物不能靶向, 除对目标病灶作用外, 还对周边组织器官产生严重损害, 抑制细胞免疫功能, 引起不良反应发生, 给患者生存带来严重影响^[9]。

为此在保证其疗效情况下尽可能减少不良反应是目前临床研究中的主要重点及难点。

中医学中认为, 肺癌引发属“肺痿”“肺积”, 是正气虚损引发, “积之成也, 正气不足而后邪气踞之”, 并与饮食不节、七情内伤等因素有关。肺为娇脏之器, 喜润厌燥, 痰生于脾, 而易内结至胸成肿块, 治疗宜从益气健脾补肾入手^[10]。非小细胞肺癌患者多是因邪毒久蓄, 化热耗气伤阴, 多表现气阴两虚, 瘀毒互结。中医中主张治疗肺癌应当益气养阴、解毒活血。肺癌平膏是由西洋参、沙参、黄芪、

麦冬、败酱草、白花蛇舌草、三七等药物组成,其中西洋参、麦冬补气养阴、清火生津,沙参治疗肺气阴不足者有良效,黄芪、败酱草泄热,败酱草还可祛痰排脓,三七消肿止血、散瘀祛痛,复药并用,有益气养阴、解毒活血之功效,可扶正抗癌,调息机体,益于提高患者免疫力,缓解患者之病痛^[11-12]。本研究中,观察组有效率及肺癌病情控制率均显著高于对照组($P<0.05$)。说明观察组在治疗非小细胞肺癌患者方面具有优势,肺癌平膏联合化疗可提高对非小细胞肺癌患者临床疗效。

西医中指出T淋巴细胞对人体免疫作用极为重要,CD₄⁺细胞是辅助性T细胞,正调节细胞免疫,CD₈⁺细胞是抑制性T细胞,负调节细胞免疫,NK细胞属自然杀伤细胞,可直接进攻某些肿瘤细胞或已被病毒感染细胞,其中CD₄⁺/CD₈⁺值下降表示患者免疫被抑制^[13]。T淋巴细胞亚群的变化及NK细胞数量的减少导致机体的免疫功能紊乱或下降。Shirasu等^[14]研究发现肺癌会使患者免疫功能处在抑制状态,与正常人相比,该患者外周血中淋巴细胞总数减少50%,且外周血中淋巴细胞总数影响患者生存时间。魏婷婷等^[15]发现晚期肺癌病人的外周血CD₃⁺、CD₄⁺细胞值及CD₄⁺/CD₈⁺值与正常人相比显著下降,CD₈⁺细胞值增高,且NK细胞活性显著降低。本研究中观察组患者的外周血CD₃⁺、CD₄⁺细胞值较治疗前提高,CD₄⁺/CD₈⁺值也有显著提高,NK细胞数目显著增多;而对照组患者治疗后CD₃⁺、CD₄⁺细胞值、CD₄⁺/CD₈⁺值无明显变化,而NK细胞降低,可能是化疗过程对患者免疫功能起到抑制作用。这同李道睿等^[16]研究一致,分析为肺癌平膏可有效改善非小细胞肺癌患者免疫功能及化疗对免疫功能的抑制作用。

同时,肺癌患者因长期受恶性肿瘤侵害,其心理与机体应激普遍较强,且受肿瘤细胞影响,炎症因子水平普遍较高,但炎症因子长期存在得不到消除会发展成慢性炎症^[17]。而研究表明,慢性炎症会形成肿瘤生长微环境,释放的活性氧簇等中间体会在发挥清除功能同时引起组织细胞基因突变,使癌基因过表达,而抑癌基因失活,最终会造成细胞恶性转化,引起肺癌细胞增殖加剧,促进肿瘤生长^[18]。hs-CRP属急性炎症因子,IL-6可以诱导CRP产生,TNF- α 可通过分子间协同作用和细胞间传导激活T细胞,引起特异性免疫应答,调节免疫功能,其水平与肿瘤活性具有很好的相关性^[19]。本研究中,观

察组患者血清CRP、IL-6、TNF- α 值均显著低于对照组($P<0.05$),表明在化疗基础上使用肺癌平膏可有效抑制肿瘤细胞活性,改善病体内微环境,降低炎症因子水平。骨髓抑制、恶心呕吐是化疗过程中常见不良反应,会诱发患者感染,同时消化道的恶心呕吐还会明显影响患者食欲及营养摄取,造成体能下降,预后感染情况发生率提高,不利于病情缓解。本研究中观察组治疗后不良反应情况显著低于对照组($P<0.05$),这说明肺癌平膏可缓解化疗带来不良影响,改善患者预后。

综上所述,肺癌平膏联合化疗可有效提高肺癌临床疗效,调节机体免疫机制,降低炎症因子水平,缓解临床症状,降低不良反应情况发生,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 马星,陈新峰,张超奇,等.非小细胞肺癌组织中MAGE-A3和MAGE-C2 mRNA的表达[J].郑州大学学报:医学版,2017,52(5):580-585.
- [2] Wang Q, Wang Q, Wang S F, et al. Oral Chinese herbal medicine as maintenance treatment after chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Current Oncol*, 2017, 24(4): e269-e276.
- [3] 李康,李秋华.中药联合化疗改善晚期非小细胞肺癌患者生活质量临床观察[J].辽宁中医杂志,2016,43(3):523-526.
- [4] 陆舜,纪文翔,虞永峰.2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J].中国医师进修杂志,2015,38(5):318-320.
- [5] 曹洪欣,王永炎.中医循证临床实践指南[M].北京:中国中医药出版社,2011.
- [6] 王福生,施明.规范管理促进免疫细胞治疗技术的健康发展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(3):306-307.
- [7] 杜习智,赵成龙,秦玉花,等.奥沙利铂与卡铂治疗中晚期非小细胞肺癌的meta分析[J].郑州大学学报:医学版,2015,50(4):550-555.
- [8] Han Y, Wang H, Xu W, et al. Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Compl Therap Med*, 2016, 24(16): 81-89.
- [9] 潘莹,龚五星,梁翠微,等.晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展后的临床研究[J].实用医学杂志,2016,32(3):437-439.
- [10] 安书芬,申艳方,张亚密,等.健脾益肾汤联合NP方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].西部中医药,

- 2016, 29(3): 79-82.
- [11] 张培彤, 林洪生, 于明薇, 等. 中西医两种方法评价肺癌平膏联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效 [J]. 中医杂志, 2012, 53(5): 403-406.
- [12] 冯颖, 宋卓, 吴成亚, 等. 益肺清化法在肺癌防治中的应用及研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1099-1101.
- [13] 杨斐斐. 肿瘤微环境对 NK 细胞功能调节的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 555-559.
- [14] Shirasu H, Ono A, Takahashi T. Sequential immunologic reactions after suspension of nivolumab treatment in lung adenocarcinoma patient [J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12(4): e33-e36.
- [15] 魏婷婷, 韩啸, 夏晓影, 等. 晚期非小细胞肺癌患者外周血固有样淋巴细胞亚群比例变化和临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(5): 671-675.
- [16] 李道睿, 花宝金, 张培彤, 等. 益肺清化膏辅助治疗非小细胞肺癌术后患者多中心随机对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2016, 57(5): 396-400.
- [17] 李敏, 徐川, 刘璇, 等. 华蟾素辅助治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效分析 [J]. 肿瘤, 2007, 27(8): 666-668.
- [18] 侯萍, 李剑平. 表达嵌合抗原受体修饰 T 细胞治疗血液系统恶性肿瘤的最新研究与进展 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(21): 3438-3444.
- [19] 杨阳, 杨雁. COPD 缓解期患者血清 PCT、IL-6、hs-CRP 水平对急性加重的预测作用 [J]. 广东医学, 2017, 38(10): 1531-1533.