

苦参注射液联合 GP 方案对非小细胞肺癌的影响

张敬伟¹, 段冬梅², 任中海¹

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473009; 2. 南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**观察苦参注射液联合 GP 方案对非小细胞肺癌患者临床疗效、生存质量及免疫功能的影响。**方法:**选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月南阳市中心医院呼吸内科治疗的非小细胞肺癌患者 120 例。采用随机数字表法分为对照组和实验组。对照组采用(吉西他滨+顺铂)GP 方案化疗,注射用吉西他滨分别于第 1,8 天按 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 比例,将所需量溶于 250 mL 生理盐水中,静脉滴注 30 min;顺铂第 2,3,4 天按 $25\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 静脉滴注,实验组在 GP 方案治疗的基础上,同时加用复方苦参注射液 20 mL,每天 1 次,连用 10,21 d 为 1 个周期。2 个周期后,比较两组的近期疗效、生存质量、免疫功能。**结果:**实验组总有效率高于对照组,两组的总有效率分别为 75.0% 和 56.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);实验组生存质量有效率高于对照组;对照组患者 CD3^+ , CD4^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平较治疗前下降,而实验组患者 CD3^+ , CD4^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平较治疗前提高,有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后 NK 细胞的变化无统计学意义。对照组患者 IgA, IgG, IgM 较治疗前下降,而实验组患者免疫球蛋白较治疗前升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**苦参注射液联合 GP 方案对非小细胞肺癌患者临床疗效确切,可以改善肺癌患者生存质量,并提高其免疫力,值得临床应用。

[关键词] 苦参注射液; GP 化疗; 非小细胞肺癌; 临床疗效; 生存质量; 免疫功能

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0184-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230184

Effect of Kushen Injection Combined with GP Regimen in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Jing-wei¹, DUAN Dong-mei², REN Zhong-hai¹ (1. Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China; 2. Henan Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Kushen injection combined with GP regimen on the clinical effect, quality of life and immune function of patients with non-small cell lung cancer. **Method:** From January 2013 to December 2014, 120 cases of non small lung cancer patients treated by respiratory department of internal medicine were selected. The patients were randomly divided into control group and experiment group with random number table method. Control group (gemcitabine + cisplatin) received GP regimen chemotherapy. Injection of gemcitabine was dissolved in 250 mL normal saline at a proportion of $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ on day 1 and day 8 respectively, with intravenous drip for 30 min. Cisplatin was administered by intravenous drip at $25\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ on day 2, day 3 and day 4. In the experimental group, compound Kushen injection was also used in addition to GP regimen, 20 mL, once a day, for continuous 10 days, and with 21 days as 1 cycle. After 2 cycles, short-term curative effect, life quality and immune function were compared between two groups. **Result:** In the experimental group, the total effective rate was 75.0%, higher than 56.67% in control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The effective rate of life quality in the experimental group was higher than that of the control group. CD3^+ , CD4^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ levels in the control group were lower than those before treatment, while CD3^+ , CD4^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ levels in the experimental group were higher than those before treatment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The change of NK cells before and after treatment was not statistically significant in two groups. IgG, IgM, IgA in patients in the control group were lower than those, before treatment, while immunoglobulin in the experimental group were higher than those before treatment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kushen injection combined with GP regimen has clear clinical efficacy for patients with non-small cell lung cancer. It can improve the quality of life and improve their

[收稿日期] 20150529(006)

[第一作者] 张敬伟,副主任医师,从事肿瘤内科临床工作, Tel:13703776057, E-mail:nyzhjw@163.com

immunity, for patients with lung cancer. It is worthy of clinical application.

[Key words] Kushen injection; GP chemotherapy; non-small cell lung cancer; clinical effect; quality of life; immune function

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,随着医疗诊断技术的不断提高和人口老龄化的加剧,肺癌已经发展成我国城市人口死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌约占肺癌总的发生率的80%,非小细胞肺癌包括鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌^[1]。由于当前人群的防癌意识不强、检测方法滞后,目前非小细胞肺癌患者就诊时大多已经失去手术治疗的机会,化疗是晚期小细胞肺癌患者主要治疗方法之一^[2-3]。吉西他滨联合顺铂(GP方案)是目前治疗非小细胞肺癌最常用的化疗方案,本方案的毒副作用,主要表现为抑制骨髓造血系统,导致白细胞、血小板减少,同时对机体的免疫系统有较大的打击,因此经化疗后患者往往可出现严重的并发症^[4]。

复方苦参注射液具有止痛、抗癌、止血、免疫调节及抗病毒作用;其可抑制黏附分子的作用,进而抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞分化及促进肿瘤细胞凋亡^[5]。有研究显示复方苦参注射液有助于改善机体的免疫功能,而肺癌患者经化疗后往往存在免疫功能障碍^[6-9]。笔者设想苦参注射液可能不仅有助于抑制肺癌的发展,可能对化疗后患者免疫功能障碍有修复作用,因此笔者设计了随机对照实验,对比分析了120例患者的临床资料,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月—2014年12月南阳市中心医院住院部呼吸内科治疗的非小细胞肺癌患者120例。采用随机数字表法分为对照组和实验组,各60例。对照组男性23例,女性37例;平均年龄(60.3±4.5)岁;其中鳞癌、腺癌、腺鳞癌各27例,25例,8例;其中Ⅱ期,Ⅲ期,Ⅳ期各23例,27例,10例。实验组男性28例,女性30例;平均年龄(61.7±3.2)岁;其中鳞癌、腺癌、腺鳞癌各28例,22例,10例;其中Ⅱ期,Ⅲ期,Ⅳ期各25例,28例,7例;两组患者在性别,年龄、病种等方面相比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照卫生部颁发的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的标准,均有明确的细胞学或病理学诊断为原发性非小细胞肺癌^[10]。

1.3 纳入标准 Karnofsky评分≥60分,预计生存期超过4个月;愿意接受本实验治疗;依从性好,可

随访。

1.4 排除标准 合并严重肝、肾功能不全或血液系统严重疾患;精神病患者;过敏体质。

1.5 治疗方法 对照组患者给予吉西他滨+顺铂(GP)方案化疗,具体方案为:注射用吉西他滨(国药准字H20030105,江西豪森药业股份有限公司),分别于第1,8天按1 000 mg·m⁻³比例,将所需计量溶于250 mL生理盐水中,静脉滴注30 min;顺铂(国药准字H20030675,南京制药厂有限公司)第2,3,4天按25 mg·m⁻³,静脉滴注,整个过程严格水化,与止吐、预防过敏等对症处理,严密监测心率、呼吸等生命体征。实验组在GP方案基础上,在化疗同时加用复方苦参注射液(国药准字Z14021231,山西振东制药股份有限公司)20 mL,1次/d,连用10 d,21 d为1个周期。治疗2个周期后评价疗效。

1.6 疗效评价

1.6.1 近期疗效 按照WHO疗效评价标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD} + \text{PD}) \times 100\%$$

1.6.2 生存质量 按卡氏(Karnofsky)评分标准,治疗后,卡氏积分增加>10分为提高,增加减少<10分为稳定,减少>10分为降低,并以提高与稳定计算有效率,比较两组治疗后生存质量。

1.6.3 免疫功能评估 在化疗前1 d及2周期化疗后第21天采用免疫荧光染色及流式细胞仪检测外周T细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK细胞)和免疫球蛋白指标(IgA, IgG, IgM)。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行数据分析,所有正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较运用 t 检验,治疗前后参数变化采用配对样本 t 检验,百分比采用卡方检验,选取 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后近期疗效比较 实验组总有效率高于对照组,两组的总有效率分别为75.0%和56.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗后生存质量比较 实验组生存质量有效率高于对照组,两组的总有效率分别为88.33%和68.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of total effective rate in two groups

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
实验	17	28	12	3	75.00 ¹⁾
对照	13	21	19	7	56.67

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2。

2.3 两组免疫功能比较 对照组患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 而实验组患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前有提高 ($P < 0.05$), 有明显的统计学意义。两组患

表 3 两组患者治疗前后 T 细胞及 NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of T cells and NK cells before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK 细胞 / %
实验	治疗前	61.23 ± 9.30	31.92 ± 8.48	29.93 ± 8.62	1.36 ± 0.51	20.01 ± 9.02
	治疗后	68.78 ± 9.28 ^{1,2)}	45.10 ± 8.12 ^{1,2)}	24.07 ± 8.14	1.89 ± 0.84 ^{1,2)}	18.34 ± 8.41 ^{1,2)}
对照	治疗前	61.11 ± 8.36	33.68 ± 8.59	31.07 ± 8.53	1.07 ± 0.43	17.07 ± 8.40
	治疗后	54.84 ± 7.36 ¹⁾	27.49 ± 9.15 ¹⁾	34.67 ± 9.65	0.94 ± 0.82 ¹⁾	20.49 ± 9.67 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组患者治疗前后免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of immune globulin before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	IgA	IgG	IgM
实验	治疗前	2.73 ± 0.30	11.78 ± 1.24	1.37 ± 0.19
	治疗后	7.89 ± 0.34 ^{1,2)}	13.54 ± 1.34 ^{1,2)}	1.48 ± 0.23 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.61 ± 0.34	12.48 ± 1.26	1.34 ± 0.15
	治疗后	2.14 ± 0.15 ¹⁾	10.32 ± 0.97 ¹⁾	1.08 ± 0.14 ¹⁾

3 讨论

非小细胞肺癌是临床常见病,其发病率和死亡率都在前 4 位。到医院就诊的病例中,肺癌的治疗仍提倡综合治疗,不能手术的晚期非小细胞肺癌,化疗成为最主要的治疗手段,但目前尚无统一的标准方案^[4]。一般认为,较常用的药物有长春瑞滨、紫杉醇、吉西他滨以及铂类药物的顺铂、卡铂等,目前治疗非小细胞肺癌较为有效和常用是 GP 方案,其中吉西他滨是细胞周期特异性药物,主要作用于细胞的 DNA 合成期即 S 期细胞,通过在一定条件下阻止 G₁ 期向 S 期进展,为新一代抗代谢药物,对非小细胞肺癌具有较强的抗癌活性^[2]。吉西他滨与顺铂联合应用,具有相互协调和相加作用而更高疗效,但因其主要毒性反应为骨髓抑制和胃肠道反应,常常使患者难以化疗过程而影响治疗效果。呼吸科及肿瘤科医师致力于需求抑制肿瘤生长,并提高患者

表 2 两组患者生存质量比较结果

Table 2 Comparison of quality of life in two groups

组别	提高/例	稳定/例	降低/例	有效率/%
实验	27	26	7	88.33 ¹⁾
对照	20	21	19	68.33

者治疗前后 NK 细胞的变化无统计学意义。观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平较对照组高 ($P < 0.05$), 有统计学意义。对照组患者 IgA, IgG, IgM 较治疗前下降,而实验组患者免疫球蛋白较治疗前升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3 ~ 4。

免疫力的方案。

本实验研究表明吉西他滨联合顺铂在近期疗效中的有效率为 56.67%, 相关研究也有类似证明。而实验组患者联合复方苦参注射液后,有效率较对照组更高,其机制可能为苦参注射液通过抑制细胞周期蛋白、肿瘤细胞端粒酶及 CD44 等黏附因子发挥作用,进而抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞分化及促进肿瘤细胞凋亡,抵抗肿瘤细胞的黏附和浸润转移,抑制肿瘤细胞耐药,最终发挥抗肿瘤作用。

近些年,大量研究表明,在肿瘤的治疗过程中,杀伤肿瘤细胞和保护机体免疫状态具有同等重要的意义。本实验研究显示对照组患者经吉西他滨联合顺铂治疗后,机体免疫能力有所下降,而实验组患者免疫能力较前有所上升,说明复方苦参注射液可以抵消化疗药物降低机体免疫力的副作用。在免疫调节方面,T 细胞亚群在机体细胞免疫中起重要作用,主要体现在识别畸变的肿瘤细胞,因而在机体免疫监视和抗肿瘤中起重要作用。T 细胞主要包括 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, 其中 CD4⁺ 细胞提高机体免疫力,有防御肿瘤的作用,而 CD8⁺ 细胞因其可分泌抑制因子,引起免疫抑制作用增强,具有负调节效应,也称抑制性细胞。CD4⁺/CD8⁺ 体现免疫功能的状况^[11-12]。有研究报道苦参的有效成分可以通过对 T 细胞亚群的作用使机体的免疫功能,特别是细胞免

疫功能得到增强,减缓化疗对免疫功能的抑制。这提示复方苦参注射液联合化疗提高了T细胞免疫功能,增强了机体的免疫功能,促进对肿瘤的细胞免疫而杀伤肿瘤细胞,对提高肿瘤治疗的疗效有一定的意义。此外,实验组患者生活质量也明显优于对照组,侧面说明复方苦参注射液可以提高患者对化疗药物的耐受能力,提高患者生活质量。

中药在肿瘤治疗中起着重要的作用,复方苦参注射液是由苦参、白土苓等多味中草药加工的抗肿瘤药,苦参碱、氧化苦参碱为其有效成分,具有止痛、抗癌、止血、免疫调节及抗病毒作用^[13];本实验说明复方苦参联合苦参注射液联合GP方案对非小细胞肺癌患者临床疗效确切,可以改善肺癌患者生存质量,并提高其免疫力,值得临床应用。

[参考文献]

[1] Han N, Liu Z W, Wang J, et al. Clinical study of irinotecan plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2): 349-350.
[2] 周海英, 胡志雄. 复方苦参注射液联合吉西他滨和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 489-491.
[3] 陈衍智, 李元青, 王薇, 等. 复方苦参注射液治疗轻中度癌性疼痛的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(1): 61169-61172.
[4] 方雪红, 安宏建. 复方苦参注射液防治38例老年

非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(5): 92-94.
[5] 张玲玲, 王海媛, 庞晓博. 典消肿疗法与典消肿疗法联合复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 临床医药文献杂志, 2014, 1(9): 659-661.
[6] 元宪银, 刘民杰. 复方苦参注射液对肺癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 84-86.
[7] 杨贵发. 复方苦参注射液联合顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液近期疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 7(9): 1079-1081.
[8] 黄恩夏, 范文斌, 刘鹏, 等. 复方苦参注射液联合铂类化疗药物治疗中晚期胃癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3198-3202.
[9] 洪永贵, 黄涛, 王俊生. 复方苦参注射液联合化疗对肺腺癌患者免疫功能和癌胚抗原的影响[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(14): 1635-1637.
[10] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991.
[11] 齐庆彬. 复方苦参注射液对肺癌辅助化疗价值[J]. 河北医药, 2012, 34(23): 3584-3585.
[12] 杨焯. 复方苦参注射液对乳腺癌化疗毒副作用的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(5): 105-107.
[13] 覃红斌, 张洁, 张京伟. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2012, 33(2): 215-217.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国实验方剂学杂志》声明

本刊近期发现有某些网站使用类似本刊网站的域名, 冒用本刊名义, 骗取审稿费及版面费。

现本刊郑重声明: ① <http://www.syfjxzz.com> 为本刊唯一域名, 其他域名均非本刊。

② 本刊不会以任何名义收取任何审稿费。

③ 投稿成功后, 为确保稿件安全请与责任编辑电话联系。

对于假冒本刊名义、侵犯本刊权利的不正当行为, 本刊将通过法律程序进行维权。