

# 黄芪多糖联合碘-125 治疗中晚期 非小细胞肺癌的临床研究

孙芳<sup>1\*</sup>, 宋波<sup>2</sup>, 王燕虎<sup>1</sup>, 贾小军<sup>1</sup>

(1. 青海省中医院, 西宁 810000; 2. 云南中医学院基础医学院, 昆明 650500)

**[摘要]** **目的:**探讨黄芪多糖(APS)联合碘-125( $I^{125}$ )治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及作用机制。**方法:**将 60 例中晚期 NSCLC 患者随机按住院前后顺序分为观察组和对照组各 30 例,对照组采用  $I^{125}$  粒子植入方法,观察组在对照组治疗的基础上加用 APS 250 mg,静脉滴注,1 次/d。疗程 42 d。观察治疗前患者瘤体大小,进行治疗前后 KPS 评分,检测治疗前后细胞免疫功能(NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ )和血清癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA-21-1)水平。**结果:**治疗后观察组和对照组总有效率分别为 83.33% 和 73.33%,两组比较差异无显著性意义;治疗后观察组卡氏评分提高 + 稳定率为 90.0%,优于对照组的 63.3% ( $P < 0.01$ );治疗后对照组 NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  及  $CD_4^+/CD_8^+$  变化不明显,治疗后观察组 NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  及  $CD_4^+/CD_8^+$  上升并高于对照组,  $CD_8^+$  下降并低于对照组 ( $P < 0.01$ );两组血清 CEA, CYFRA-21-1 水平均较治疗前下降,治疗后观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ )。**结论:**APS 联合  $I^{125}$  治疗中晚期 NSCLC,能提高患者生活质量,提高患者免疫功能,并具有一定的抗肿瘤作用,对  $I^{125}$  起到增效作用,值得进一步研究。

**[关键词]** 中晚期非小细胞肺癌; 碘-125; 注射用黄芪多糖; 细胞免疫

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)01-0189-04

**[doi]** 10.11653/syfy2014010189

## Clinical Study of Astragal Polysaccharides Combined With Iodine-125 in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

SUN Fang<sup>1\*</sup>, SONG Bo<sup>2</sup>, WANG Yan-hu<sup>1</sup>, JIA Xiao-jun<sup>1</sup>

(1. Qinghai Provincial Hospital of Tibetan Medicine, Xining 810000, China;

2. Basic Medical College of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Astragal Polysaccharides combined with Iodine-125 ( $I^{125}$ ) in the treatment of advanced non small cell lung cancer (NSCLC) clinical curative effect and mechanism of action. **Method:** A total of 60 cases of patients of advanced NSCLC were randomly by digital divided into observation group and control group with 30 cases in each group, the control group using  $I^{125}$  particle implantation method, the observation group was treated with Astragal Polysaccharide (APS) 250 mg, once a day. The course of treatment was 42 days. Before treatment in patients with tumor size, KPS score before and after treatment, the cell immune function were detected before and after treatment (NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ) and serum carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA-21-1) level. **Result:** after treatment, the observation group and the control group the total effective rate were 83.33% and 73.33%, no significant difference between the two groups; after treatment, the observation group KPS increase and stable rate were 90.0%, more than 63.3% of control group ( $P < 0.01$ ); the control group after treatment NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  did not change significantly, after treatment were observed in group NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  increased and higher than

**[收稿日期]** 20130809(183)

**[基金项目]** 云南省“十二五”特色优势“中西医结合”学科资助项目(30160800101)

**[通讯作者]** \* 孙芳, 主治医师, 从事中西医结合肿瘤防治工作, Tel: 15110941706, E-mail: qhzyysf@163.com

that of the control group,  $CD_8^+$  decreased and was lower than the control group ( $P < 0.01$ ); serum CEA, CYFRA-21-1 levels in the two groups were decreased than that before treatment, after treatment, the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** APS combined with  $I^{125}$  in the treatment of advanced NSCLC, can improve the quality of life of patients, improve immune function, and has certain anti tumor effect and synergistic effect on the  $I^{125}$ , worthy of further study.

[**Key words**] advanced non-small cell lung cancer; Iodine-125 ( $I^{125}$ ); Astragalus Polysaccharide injection; cell immune

肺癌是一种严重危害人类健康的肿瘤疾病之一,其发病率较高,约86%肺癌患者在确诊时已属中晚期,目前尚无理想的治疗方法治愈中晚期肺癌,其中位生存期一般在6个月左右,肺癌总的5年或以上生存率只有5%~10%,预后极差<sup>[1]</sup>。放射性 $I^{125}$ 植入术作为一种新的治疗方法,因具有微创、低毒、准确、持续等优点,已应用于中晚期肺癌临床治疗<sup>[2]</sup>。

“扶正祛邪”是中医药防治各种肿瘤的治疗大法。研究显示益气中药使用频率最高,以人参和黄芪最常见。黄芪多糖(APS)是黄芪的主要活性成分之一,可作为免疫促进剂或调节剂抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗应激、抗氧化等作用,临床上已经用于治疗糖尿病、肿瘤等疾病<sup>[3]</sup>。在临床治疗中配合化疗治疗多种恶性肿瘤具有较好疗效。本研究探讨了注射用黄芪多糖联合 $I^{125}$ 治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选自青海省中医院2010年6月-2012年12月期收治的60例中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者。随机按住院前后顺序分为观察组和对照组各30例。对照组男18例,女12例,年龄47~69岁,平均(47.5±7.6)岁,发现疾病时间24~103 d,平均(52±20) d;病理类型分别为:鳞癌20例,腺癌8例,鳞腺混合2例;KPS评分(69.1±7.9)。观察组男20例,女10例,年龄45~70岁,平均(48.1±7.5)岁;发现疾病时间15~112 d,平均(54±22) d,病理类型分别为:鳞癌18例,腺癌10例,鳞腺混合2例;KPS评分(68.8±7.7)。两组性别、年龄、发现疾病时间、KPS评分及病理分型等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 诊断参照《常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[4]</sup>均经CT,核磁共振(MRI)等影像学检查、纤支镜、肺穿刺活检确诊为原发性支气管肺癌。分期参照美国肿瘤联合会(AJCC)联合制定的肺癌TNM分期<sup>[5]</sup>标准。

**1.3 纳入标准**<sup>[4]</sup> ①所有患者均经病理证实为NSCLC;②肺癌的TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;③体力状况(KPS)评分>65分,预计生存时间超过3个月;④无明显心肾功能不全及造血功能障碍;⑤未行手术及近3个月未行放、化疗;⑥取得知情同意。

**1.4 排除标准** ①有严重出血倾向者,如咯血、吐血等症状;②严重心、肝、肾等系统功能异常或精神障碍疾病者;③病危或临终患者或有明显恶液质者;④有脑转移病灶且症状未得到控制者;⑤合并活动性结核及其他严重的感染性疾病者。

**1.5 治疗方法** 对照组 $I^{125}$ 粒子植入方法 本治疗计划系统是通过B超或CT扫描获得靶区图像,通过三维治疗计划系统进行医学影像采集完成治疗靶区及周围邻近重要组织器官三维图像重建。根据病灶的大小及放射性 $I^{125}$ 粒子表面活性等,用Memorial系统模拟坐标图,计算出放射性 $I^{125}$ 粒子照射后在瘤灶区和其周围组织的剂量分布,画出等剂量曲线及粒子分布图,根据治疗计划系统制定的个体化治疗计划去实施。用Memorial系统模拟坐标图,测算出放射性。

$I^{125}$ 粒子的粒数,再以 $I^{125}$ 粒子间距为1 cm每排 $I^{125}$ 粒子间的行距为1 cm的排列,在B超或CT引导下定位出最佳穿刺层面,确定进针点、角度、深度,常规消毒,局部麻醉下,先植入导针再将粒子仓置于导针口,用导针芯将粒子导入,取下粒子仓,再用导芯将粒子推入组织内预定的位置。通过向上移动导针,将放射粒子按坐标全部微创植入。

观察组在对照组治疗的基础上加用注射用黄芪多糖(APS)(天津赛诺制药有限公司,批号20102511),于 $I^{125}$ 粒子植入术后3 d开始静脉滴注注射用黄芪多糖250 mg,1次/d,两组疗程共42 d。

**1.6 观察指标** ①实体瘤疗效,治疗前及治疗结束后1个月采用MRI扫描比较;②检测治疗前后细胞免疫功能(NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ );③血清癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白19片段(CYFRA-21-1)水平测定。

### 1.7 疗效标准

**1.7.1 实体瘤疗效** 参照“WHO 实体瘤疗效评价标准”(RECIST)<sup>[4]</sup>对瘤体进行客观评价:完全缓解(CR) 肿瘤完全消失,持续4周以上;部分缓解(PR) 肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直径的乘积缩小50%以上,持续4周以上,无新的病灶出现;疾病稳定(SD) 肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直径的乘积缩小50%以下或增大在25%以内,无新的病灶出现;疾病进展(PD) 肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直径的乘积增大25%以上,或有新的病灶出现。

**1.7.2 生活质量评估**<sup>[3]</sup> KPS评分提高≥10分以上为升高;减少≥10分以上为下降;提高或减少<10分者为稳定。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后瘤体大小比较** 治疗后观察组总有效率(CR + PR + SD)为83.33%,对照组为

73.33%,两组比较差异无显著性意义,见表1。

表1 两组患者治疗后瘤体大小比较(n=30)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	3	10	9	8	73.33
观察	3	12	10	5	83.33

**2.2 两组治疗后生活质量评估(KPS评分)比较** 治疗后观察组卡氏评分提高+稳定率为90.0%,优于对照组的63.33%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表2。

表2 两组 KPS 评分比较(n=30)

组别	提高/例	稳定/例	下降/例	提高+稳定/%
对照	13	8	11	63.3
观察	17	10	3	90.0 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较** 治疗后对照组NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ 及 $CD_4^+/CD_8^+$ 变化不明显;治疗后观察组NK,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ 及 $CD_4^+/CD_8^+$ 上升, $CD_8^+$ 下降,治疗后组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后免疫功能变化比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	时间	$CD_3^+$	$CD_4^+$	$CD_8^+$	$CD_4^+/CD_8^+$	NK
对照	治疗前	55.42 ± 4.04	31.25 ± 3.43	43.37 ± 4.52	0.73 ± 0.16	21.17 ± 3.64
	治疗后	52.08 ± 3.86	28.48 ± 3.09	42.30 ± 4.06	0.68 ± 0.15	24.31 ± 3.23
观察	治疗前	55.69 ± 4.13	31.38 ± 3.86	44.06 ± 4.64	0.71 ± 0.13	22.12 ± 3.57
	治疗后	64.04 ± 4.28 <sup>1,2)</sup>	36.12 ± 4.22 <sup>1,2)</sup>	35.23 ± 3.53 <sup>1,2)</sup>	1.04 ± 0.11 <sup>1,2)</sup>	31.05 ± 3.26 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.4 两组治疗前后血清CEA和CYFRA-21水平比较** 治疗后两组血清CEA, CYFRA-21水平均较治疗前下降,观察组下降更为显著,治疗后观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表4。

表4 两组治疗前后血清CEA, CYFRA-21水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	CEA	CYFRA-21
对照	治疗前	30	12.56 ± 2.43	17.28 ± 2.06
	治疗后		10.02 ± 1.34 <sup>1)</sup>	9.06 ± 2.27 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	30	12.37 ± 2.59	17.74 ± 2.13
	治疗后		8.86 ± 1.82 <sup>1,2)</sup>	7.23 ± 1.97 <sup>1,2)</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

近年来,由于环境污染以及生活压力增大等各

方面的原因,中晚期肺癌的发病率不断增加,严重危害人们的身体健康。本病一旦确诊中晚期肺癌,已经失去了手术治疗的最佳时期。目前,主要采用化疗和放疗的方法治疗中晚期肺癌,然而化疗和放疗带来的副作用也相当巨大,人体的正常细胞也遭受损伤,出现骨髓抑制和免疫功能下降等严重的不良反应,使中晚期肺癌患者的生活质量下降,有些患者甚至因为化、放疗带来的副作用导致生命垂危。

$I^{125}$ 治疗肺癌的机制主要是 $I^{125}$ 粒子发出的 $\gamma$ 射线可以破坏肿瘤细胞核的DNA双链,导致肿瘤细胞无法继续繁殖;另一方面, $I^{125}$ 衰变释放的射线也能导致机体内的水分子电离产生大量自由基,损伤组织细胞;同时,持续进行 $I^{125}$ 内放射治疗,将导致细胞缺氧,导致肿瘤细胞死亡<sup>[6]</sup>。近年来,大量研究认为 $I^{125}$ 治疗中晚期肺癌疗效肯定,副作用低、并发症

发生率低<sup>[7]</sup>。<sup>125</sup>I 联合化疗治疗中晚期肺癌患者,可以明显降低患者血清 CEA 和 CYFRA-21-1 水平,<sup>125</sup>I 联合化疗是治疗中晚期肺癌的有效方法<sup>[8]</sup>。大量研究发现,<sup>125</sup>I 粒子植入治疗肺癌具有创伤性小,靶点准确,组织损伤少等优点,若在应用 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗肺癌的同时,使用补气中药提高机体的免疫功能,将有助于患者的康复。

黄芪主要含多糖、皂苷等成分,中医认为黄芪具有补气固表、敛疮排脓、消肿生肌等功效,是常用的补气药物。研究显示注射用黄芪多糖(APS)在多方面发挥免疫增强作用,不仅能增强特异性免疫(对外周血 T 淋巴细胞的增殖有明显刺激作用;能促使 DC 的成熟,增加 DC 的免疫活性,特异性激活 T 细胞,产生细胞免疫),还能增强非特异性免疫(增加小鼠脾脏、胸腺质量;增强小鼠巨噬细胞功能;增强红细胞 CR1 的免疫活性等),不仅能增强正常机体的免疫功能,还能增强异常机体的免疫功能<sup>[9]</sup>。APS 可通过诱导诱发肿瘤细胞凋亡,将肿瘤细胞的周期控制在 G<sub>1</sub> 期;通过调节具有杀伤肿瘤细胞的细胞因子(如 TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ),发挥杀瘤作用;APS 能节整体细胞免疫功能来增强 IL-2 抗肿瘤作用<sup>[10-11]</sup>。临床研究显示和其他化学合成药联合使用时可以降低其他化疗药的毒副作用(减轻化疗药物所致的骨髓抑制作用),协同抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。

APS 具有的免疫调节功能和抗肿瘤作用,近年来也广泛应用于临床恶性肿瘤的辅助治疗。陈卓<sup>[10]</sup>等研究注射用黄芪多糖对非小细胞肺癌放疗的作用及对机体免疫的影响,发现采用三维适形放疗+注射用黄芪多糖可以提高患者的卡氏评分,T 细胞亚群治疗前后有显著差异,认为注射用黄芪多糖可以降低三维适形放疗的副作用,提高患者免疫功能。本研究显示采用 APS 联合 <sup>125</sup>I 治疗中晚期肺癌总有效率为 83.33%,高于对照组的 73.33%,提示 APS 有助于提高 <sup>125</sup>I 的疗效;观察组 KPS 评分疗效为 90.0%,优于对照组的 63.33%,提示了 APS 有助于改善患者的生活质量;治疗后对照组细胞免疫功能改善不明显,而观察组 NK, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 上升, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 下降,表明了 APS 有助于提高患者的免疫功能,有助于机体对抗肿瘤,起到“扶正祛邪”的作用。

研究显示化疗前后血清 CEA 和 CYFRA-21-1 水平的变化与疗效有关,疗效越好,下降越明显,是近期疗效的独立危险因素,在肺癌的疗效评价及治疗监测中有重要的价值<sup>[10]</sup>。CYFRA-21-1 的特异性

和敏感性均在 80% 左右,已被用于 NSCLC 预后和随访研究的重要指标<sup>[12]</sup>,近来研究 CYFRA-21-1 可为评价化疗疗效的替代指标<sup>[11-13]</sup>。本研究结果显示治疗后观察组血清 CEA 和 CYFRA-21-1 明显低于对照组,提示了 APS 可能具有一定的抗肿瘤细胞作用。

综上,采用注射用黄芪多糖(APS)联合 <sup>125</sup>I 治疗中晚期肺癌患者,能提高患者生活质量,提高患者免疫功能,并具有一定的抗肿瘤作用。目前类似的 APS 联合 <sup>125</sup>I 治疗中晚期肺癌的研究还比较少见,本研究纳入病例也相对少,因此注射用黄芪多糖在本研究中表现的增效作用还需要进一步的验证。

### [参考文献]

- [1] 王瑾,许峰,周清华. 肺癌流行病学研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2005,8(5):395.
- [2] 赵成,杨佩颖,张欣,等. <sup>125</sup>I 粒子植入治疗肺癌的新进展[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5637.
- [3] 吕淑华. 黄芪多糖抗肿瘤作用研究进展[J]. 江西中医学院学报,2009,21(1):85.
- [4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 9 分册. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:9.
- [5] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:401.
- [6] Portess D I, Bauer G, Hill M A, et al. Low-dose irradiation of non-transformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells via intercellular induction of apoptosis [J]. Cancer Res, 2007, 67(3):1246.
- [7] 张福君,李传行,吴沛宏,等. <sup>125</sup>I 粒子组织间植入治疗局部晚期肺癌的对比研究[J]. 中华医学杂志,2007,87(46):3272.
- [8] 王猛,周志刚,潘元威,等. 放射性-(<sup>125</sup>I) 粒子联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,22(3):257.
- [9] 赵镛,高永翔. 黄芪多糖的免疫调节作用研究进展[J]. 中医临床研究,2012,4(5):4.
- [10] 张丽娜,么建立,郝殿晋,等. CYFRA21-1 和 CEA 对局部晚期非小细胞肺癌患者早期预后的意义[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(3):32.
- [11] Ardizzoni A, Cafferata M A, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2006, 107(12):2842.
- [12] 许崇安,曹宇勃,邢丽丽,等. 血清细胞角蛋白 19 片段与晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后关系的研究[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(8):1614.

[责任编辑 蔡仲德]