

术前艾迪注射液联合新辅助化疗治疗非小细胞肺癌及对 Treg 细胞的影响

滕寅*, 肖家荣, 林鹏, 张舰

(贵阳医学院附属医院胸外科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**探讨术前艾迪注射液联合新辅助化疗用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。**方法:**选取 NSCLC 患者 55 例,根据在新辅助化疗时是否联合使用艾迪注射液分为对照组与治疗组,对照组未使用艾迪注射液,共 20 例,治疗组使用艾迪注射液,共 35 例。观察两组患者近期疗效、手术时间、出血量、切除率以及毒副反应,并通过流式细胞术检测治疗前后患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞数量。**结果:**与对照组相比,治疗组患者手术出血量显著下降($P < 0.05$),分别为(615.49 ± 114.08)mL 与(530.15 ± 104.55)mL;治疗总有效率显著上升($P < 0.05$),分别为 30.00%,45.71%;白细胞减少发生率显著下降($P < 0.05$),分别为 60.00%,37.14%;与治疗前相比,所有患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞显著降低($P < 0.05$),以治疗组患者降低更加明显($P < 0.05$)。**结论:**艾迪注射液联合新辅助化疗可提高 NSCLC 的治疗效果,提高肿瘤免疫,减少不良反应。

[关键词] 艾迪注射液;新辅助化疗;非小细胞肺癌;肿瘤免疫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0291-04

Effects of Combination of Aidi Injection and Neoadjuvant Chemotherapy on Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Number of CD4⁺CD25⁺T Regulatory Cells

TENG Yin*, XIAO Jia-rong, LIN Peng, ZHANG Jian

(Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore effect of combination of Aidi injection and neoadjuvant chemotherapy on patients with non-small-cell lung cancer and number of CD4⁺CD25⁺T regulatory cells (NSCLC). **Method:** Fifty patients with NSCLC were chosen for this research. Patients were divided into control group of 20 patients without application of Aidi injection and treatment group of 35 patients applied with Aidi injection. The following indexes like their short-term curative effect, operation time, blood loss in operations, ablation rate and side effects were observed; flow cytometry was used to detect and compare number of Treg before and after treatments. **Result:**

[收稿日期] 20120412(009)

[通讯作者] *滕寅, Tel:18984852886, E-mail: mailhhy@163.com

- [9] 李金青, 杨洪军. 谈复方丹参滴丸的临床应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(35):222.
- [10] 周小明, 陆再英, 汪道文. 丹参防治实验性动脉再狭窄及其机制的初步研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8):480.
- [11] 黄伟强, 曾知恒, 尹瑞兴, 等. 复方丹参滴丸对兔髂动脉损伤后内膜增殖的影响[J]. 广西医学, 2003, 25(11):2095.
- [12] 张荷, 刘坤申, 高仁果, 等. 左旋氨氯地平 and 氨氯地平对高血压患者内皮功能及血清胆固醇影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 22(11):801.
- [13] 李海滨, 肖文良, 姜志安, 等. 左旋氨氯地平对血压正常冠心病患者内皮功能及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 临床荟萃, 2007, 22(11):801.
- [14] 韩文宝, 高宪玺. 中西医结合预防冠心病支架术后狭窄[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19):283.

[责任编辑 邹晓翠]

Compared with control group, blood loss in operation was decreased significantly (615.49 ± 114.08) mL vs. (530.15 ± 104.55) mL ($P < 0.05$), curative effect increased significantly (30.00% vs 45.71%) ($P < 0.05$), and occurrence of leucopenia decreased significantly (60.00% vs 37.14%) ($P < 0.05$). Number of Treg was decreased significantly after treatments for all patients ($P < 0.05$), which was more significant in treatment group than in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combination of Aidi injection and neoadjuvant chemotherapy can enhance clinical effects on patients with NSCLC, meanwhile enhance tumor immunity and reduce side effect during the treatment.

[**Key words**] Aidi injection; neoadjuvant chemotherapy; non-small-cell lung cancer; tumor immunity

肺癌是呼吸系统常见肿瘤之一,在世界范围内其发病率已经位居肿瘤性疾病的首位,而且还在逐年升高。肺癌的常见类型是非小细胞肺癌(NSCLC),大约占肺癌的 80% 左右^[1]。对于Ⅲ期的 NSCLC,由于单纯手术效果不理想,术后辅助化疗及放疗也不能有效提高其 5 年生存率。新辅助化疗指在进行手术治疗前进行的化疗,研究认为其可以在术前使瘤体有效缩小,降低临床分期,从而提高手术切除率与患者术后生存率^[2]。中医中药在肿瘤性疾病治疗过程中可起到降低治疗毒副反应并提高疗效的作用。此外,研究发现,CD4⁺ CD25⁺ T 细胞(Treg 细胞)在肿瘤免疫调节过程中起重要的作用,与肿瘤免疫耐受有关^[3]。本次研究观察艾迪注射液联合新辅助化疗治疗 35 例 NSCLC 患者疗效以及其对患者体内 Treg 细胞的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取在 2010 年 12 月—2011 年 9 月于我科进行住院治疗的 NSCLC 患者共 55 例。患者按照 UICC1997 年肺癌分期标准分期,其中Ⅲ期 33 例,Ⅱ期 22 例;术前经过纤维支气管镜或 CT 引导下细针穿刺活检等法行病理检查均确诊为 NSCLC,术前经过 MRI,CT,B 超以及 ECT 等影像学检查均为发现明确的远处转移。术后病理检查发现鳞癌 41 例,腺癌 10 例,大细胞癌 4 例。按照治疗方式分为对照组与治疗组,对照组共有患者 20 例,其中男性 11 例,女性 9 例,年龄 42~70 岁,平均年龄 55.41 岁;治疗组共有患者 35 例,其中男性 21 例,女性 14 例,年龄 40~69 岁,平均年龄 53.29 岁。两组患者在年龄、性别组成、肿瘤分期、病理类型等方面无显著差异。排除标准:患者心、肝、肾等重要脏器功能衰竭;患者伴发严重系统性疾病;患者有严重精神障碍;患者在 6 个月内接受过化学或放射治疗。

1.2 新辅助化疗 对照组采用吉西他滨(GEM,哈尔滨誉衡药业有限公司,批号 H20020180, H20020181)+顺铂(DDP,齐鲁制药(海南)有限公

司,批号 H20073652, H20073653)组成 GP 方案,吉西他滨在第 1 天与第 8 天使用,用量 $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,入 250 mL 生理盐水于 30 min 内静脉滴注;顺铂在第 1~3 天使用,用量 $30\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,入 500 mL 生理盐水中静脉滴注。治疗组患者除上述治疗方案外,联用艾迪注射液(贵州益佰制药有限责任公司,批号 Z52020236),用量 50 mL,入 250 mL 生理盐水中静脉滴注,1 次/d,在新辅助化疗期间每日使用。化疗期间常规进行水化治疗、地塞米松减少血管刺激以及止吐治疗等。每个化疗周期为 21 d,所有患者均接受 2 个周期的新辅助化疗。

1.3 手术治疗 患者进行双腔气管插管全身麻醉,行经腋下/前外侧/后外侧切口的肺叶切除、袖式肺叶切除以及全肺切除,所有患者均行淋巴结清扫。

1.4 临床指标 观察所有患者手术时间、术中出血、近期疗效以及化疗期间毒副反应情况。疗效判定标准根据 WHO 的可测量病变评价标准进行判定,完全缓解(CR)指临床检查未检出肿瘤并持续 4 周以上,并且无新的病灶出现;部分缓解(PR)指肿瘤最大垂直直径×肿瘤最大直径减少 >50% 并持续 4 周以上,并且无新的病灶出现;无变化(NC)指肿瘤最大垂直直径×肿瘤最大直径减少在 25%~50% 并持续 4 周以上,并且无新的病灶出现;恶化(PD)指肿瘤最大垂直直径×肿瘤最大直径增大 >25% 或有新的病灶出现。采用 WHO 制定的毒副反应分级标准,按照 0~IV 度对化疗期间出现的毒副反应进行判定。

1.5 外周血 Treg 细胞 分别于患者开始治疗前及治疗结束后 2 周采集外周静脉血,在样品管中加入 100 μL 全血标本,依次加入鼠抗人 CD4 FITC 单克隆抗体(Santa Cruz 公司,美国)、鼠抗人 CD25 FITC 单克隆抗体(Santa Cruz 公司,美国),于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下避光放置 30 min,加入红细胞裂解液裂解样品管中的红细胞,最后采用流式细胞仪(BD FACS Cabilur 型流式细胞仪,BD 公司,美国)对外周血 Treg 细胞进行

检测。

1.6 统计学处理 所得数据均录入 SPSS 14.0 软件包中进行分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,组间差异采用卡方检验,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者手术情况 与对照组相比,治疗组患者术中

出血显著减少($P < 0.05$)两组患者在肿瘤切除率以及手术时间则无显著差异(表1)。

2.2 患者近期疗效 与对照组相比,治疗组患者总有效率(CR + PR)显著上升($P < 0.05$)(表2)。

2.3 患者新辅助化疗毒副反应 患者在进行新辅助化疗时出现轻中度的毒副反应,未出现严重毒副反应。与对照组相比,治疗组患者白细胞下降发生率显著降低($P < 0.05$)(表3)。

表1 两组患者手术情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中出血量/mL	手术时间/min	手术切除率/%
对照	20	615.49 ± 114.08	136.22 ± 26.99	80.00(16/20)
治疗	35	530.15 ± 104.55 ¹⁾	131.70 ± 25.51	77.14(27/35)

注:与对照组相比¹⁾ $P < 0.05$ (表2,3同)。

表2 两组患者近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	(CR + PR)
对照	20	5.00(1/20)	25.00(5/20)	45.00(9/20)	25.00(5/20)	30.00(6/20)
治疗	35	5.71(2/35)	40.00(14/35)	34.29(12/35)	20.00(7/35)	45.71(16/35) ¹⁾

表3 两组患者新辅助化疗毒副反应发生情况

组别	白细胞下降	恶心呕吐	血小板下降	转氨酶异常
对照	60.00(12/20)	55.00(11/20)	10.00(2/20)	15.00(3/20)
治疗	37.14(13/35) ¹⁾	51.43(18/35)	11.43(4/35)	14.29(5/35)

2.4 两组患者外周血 Treg 细胞变化比较 与术前相比,术后所有患者外周血 Treg 细胞数量均显著降低($P < 0.05$);与对照组相比,治疗组患者外周血 Treg 细胞数量下降更为显著($P < 0.05$)(表4)。

表4 两组患者治疗前后外周血 Treg 细胞数量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 Treg 细胞/%	治疗后 Treg 细胞/%
对照	20	7.78 ± 0.57	5.02 ± 0.55 ¹⁾
治疗	35	7.92 ± 0.49	3.68 ± 0.71 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤,病因未明,流行病学调查显示可能与空气污染、吸烟、某些特定职业等因素有关。肺癌病理学分型包括小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),SCLC占20%左右,其进展快,肿瘤倍增时间短,常伴有特异性的类癌综合征或内分泌系统异常,容易早期发生血液转移;NSCLC占80%左右,其特性有别于SCLC,发展较为缓慢,目前常采用以手术为主的综合治疗^[4]。

新辅助化疗指在对恶性肿瘤进行局部治疗即手术或放射治疗之前采取的化疗,近年来逐渐应用于NSCLC的治疗^[5]。通过术前新辅助化疗,不但可以通过降低肿瘤细胞活力而降低微转移灶转移的几率,而且可减灭转移到局部淋巴结的肿瘤细胞,降低TNM分级,增强手术治疗效果,还能用于指导术后辅助化疗对于药物的选择。本次研究中采用GP方案中的GEM属于细胞周期特异性抗代谢类药物,在细胞分裂S期抑制核苷酸还原酶,通过对DNA合成的抑制诱导细胞凋亡。DDP为细胞周期非特异性药物,其中心为二价铂和两分子氯离子、两个氨分子结合生成的络合物,可与DNA碱基发生相互作用,抑制DNA复制,在高浓度时还能够抑制蛋白质的合成^[6]。研究发现,GP方案中GEM与DDP具有潜在的协同作用,GEM可以增强DDP与DNA相互作用使的稳定性^[7]。

人体针对肿瘤的免疫反应伴随着肿瘤的发生、发展及侵袭转移全过程,主要以细胞免疫为主,T淋巴细胞在该过程中起着重要的作用。表面抗原CD25⁺CD4⁺的T淋巴细胞是T细胞的一个亚群,具

有免疫调节功能^[8]。研究发现,在肿瘤免疫中,Treg 细胞可能作为专职免疫抑制性细胞存在,对机体在肿瘤局部产生的免疫反应起到下调的作用,从而抑制机体对肿瘤细胞的免疫清除^[9]。因此,Treg 细胞数量增多反映肿瘤持续生长,且其数量与肿瘤的预后呈现负相关。

艾迪注射液目前在恶性肿瘤性疾病的治疗中应用较广,其主要成分包括人参、黄芪、刺五加、斑蝥等。人参提取物及其有效成分人参皂苷可有效抑制肿瘤细胞的生长。黄芪具有较强的免疫调节作用,在感染性及肿瘤性疾病中,可促进体内淋巴细胞成熟与转化,增强机体细胞免疫。刺五加提取物则可在组织细胞处于缺氧、电离辐射、中毒等损害过程中提高机体的耐受能力。斑蝥的有效成分斑蝥素亦被发现对肿瘤细胞增殖有显著的抑制作用。近年来研究发现,艾迪注射液不但可通过抑制肿瘤细胞 DNA 合成诱导肿瘤细胞凋亡,而且可通过增强机体抗肿瘤免疫细胞活性以及上调免疫细胞对 IL-2, TNF- α 等抗肿瘤细胞因子分泌水平等途径杀伤肿瘤^[10]。本次研究发现,与单纯采用 GP 方案新辅助化疗治疗的患者相比,联用安迪注射液进行新辅助化疗的患者治疗有效率显著提高;安迪注射液可降低白细胞降低的发生率,在术中可以减少术中出血。推测安迪注射液可以提高 GP 方案新辅助化疗疗效,并可能通过提高机体耐受力等途径减少术中出血,从而增强手术对原发肿瘤病灶的切除效果。本次研究还发现,艾迪注射液可通过影响肿瘤免疫,显著降低患者体内 Treg 细胞水平,说明艾迪注射液具有改善 NSCLC 患者机体免疫能力的功效。

[参考文献]

- [1] 胡作为,孙易娜,黄建华,等. 肺癌合剂配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):249.
- [2] 裴亚宾. 新辅助化疗对 II 期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 12(4):66.
- [3] 姚军霞,刘莉,黄士昂. 恶性肿瘤患者 CD4⁺ + CD25⁺ /CD4⁺ + CD25⁺ (high) 调节性 T 细胞的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(5):430.
- [4] 秦中华,徐美青. 新辅助化疗结合手术治疗非小细胞肺癌的现状分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2):255.
- [5] 关耀武. 手术联合新辅助化疗治疗非小细胞肺癌的观察[J]. 当代医学, 2011, 17(4):150.
- [6] 张同钦. 两种新辅助化疗方案联合手术治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(6):88.
- [7] 柳荫江,薛亮,葛棣,等. IIIA 期非小细胞肺癌患者新辅助化疗的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2010, 17(6):809.
- [8] 刘荣军,葛棣,丁建勇,等. 肺癌患者 CD4⁺ + CD25⁺ /CD4⁺ + CD25⁺ (high) 调节性 T 细胞的格局变化及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(6):531.
- [9] Chen Y L, Fang J H, Lai M D, et al. Depletion of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells can promote local immunity to suppress tumor growth in benzo[a]pyrene-induced forestomach carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(38):5797.
- [10] 青亮. 艾迪注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌 32 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3):163.

[责任编辑 邹晓翠]