

鸦胆子油乳联合 GP 方案化疗 对晚期 NSCLC 患者免疫功能的影响

张宇, 于力克, 夏宁

(江苏省南京市胸科医院, 南京 210029)

[摘要] 目的: 观察鸦胆子油乳联合化疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能的影响。方法: 156 例 NSCLC 患者随机分成 2 组: 治疗组(82 例)采用鸦胆子油乳联合 GP 方案化疗, 对照组(74 例)仅予 GP 方案化疗。采用流式细胞术和生化法检测治疗前后细胞免疫功能(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ CD56⁺)和体液免疫功能(IgG, IgA, IgM, C3, C4)的变化, 并进行临床疗效评价。结果: 治疗组与对照组的缓解率分别为 40.3%, 36.5%, 两组差异无统计学意义。对照组化疗后细胞免疫功能较化疗前降低($P < 0.05$), 而治疗组较化疗前升高(CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, $P < 0.05$), (CD16⁺ CD56⁺, $P < 0.01$); 治疗组化疗后细胞免疫功能明显优于对照组; 两组体液免疫各指标差异无统计学意义。结论: 鸦胆子油乳联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效与对照组相当, 能提高患者的细胞免疫功能, 对化疗导致的细胞免疫功能损害具有一定的改善作用。

[关键词] 鸦胆子油乳; 非小细胞肺癌; 免疫功能; 化学疗法

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0254-03

Effect of Fructus Bruceae Oil Emulsion Combined with Chemotherapy of GP Regimen on Immune Function in Patients with Advanced NSCLC

ZHANG Yu, YU Li-ke, XIA Ning

(Department of Respiration, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Fructus Bruceae oil emulsion (FBE) combined with chemotherapy on immune function in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Method:** One hundred and fifty-six patients with advanced NSCLC were randomly assigned to two groups, the 74 patients in the control group were only treated with chemotherapy of GP regimen, 84 in the treatment group with the chemotherapy of the same regimen and combined with FBE. The cellular immune (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ CD56⁺) and humoral immunity (IgG, IgA, IgM, C3, C4) were tested by immunocytochemistry method and biochemistry method respectively. The treatment effects on immune were compared between before and after chemotherapy. **Result:** The response rates were 40.3% in the treatment group and 36.5% in the control group, there was no statistical difference between them. Compare before chemotherapy, the cellular immune function in the control group was decreased, which was increased in the treatment group. The cellular immune function in the treatment group was better than that in the control group after chemotherapy ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). No visible change in humoral immune was found in each group. **Conclusion:** FBE combined with chemotherapy of GP regimen can improve the cellular immune function in patients with advanced NSCLC.

[Key words] Fructus Bruceae oil emulsion; non-small-cell lung cancer; immune function; chemotherapy

[收稿日期] 2011-02-28

[第一作者] 张宇, 肿瘤学硕士, 副主任医师, Tel: 025-83674219, E-mail: zhyzy1976@sohu.com

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 80% ~ 85%, 大部分患者在确诊时已处于中晚期且预后极差^[1]。第三代化疗药

物(紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨)与铂类药物联合的一线化疗方案延长了晚期 NSCLC 患者的生存时间,1 年生存率约 30%~35%^[2]。肺癌患者本身免疫功能低下^[3],而化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,进一步削弱已降低的免疫功能,如何在 NSCLC 治疗期间保护和重建机体免疫功能,以提高对肿瘤的控制值得临床关注和研究。部分中药制剂可以提高患者的免疫功能,我们在化疗同时联合应用中药鸦胆子油乳注射液,研究患者免疫功能的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自 2007 年 6 月至 2010 年 6 月,以我院住院接受治疗的 156 例 III b~IV 期 NSCLC 患者为入选对象,所有病例均经支气管镜、肺穿刺活检、颈部淋巴结穿刺活检及胸水细胞学检查等获得病理诊断。随机分为治疗组 and 对照组,其中治疗组 82 例,男 54 例,女 28 例;年龄 23~74 岁,中位年龄 63 岁;腺癌 42 例,鳞癌 36 例,低分化癌 4 例。对照组 74 例,男 49 例,女 25 例;年龄 28~73 岁,中位年龄 59 岁;腺癌 35 例,鳞癌 31 例,低分化癌 8 例。两组治疗前血常规、肝功能、肾功能、心电图等检查均正常,预计生存期 ≥ 3 月。两组病例一般情况经统计学处理无显著性差异,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组:采取单纯化疗,化疗采用 GP 方案:吉西他滨(GEM)1 000 mg/m²,第 1、8 天 gtt,顺铂(DDP)30 mg/m²,第 1~3 天 gtt,21 d 为 1 个周期,共化疗 2 个周期。治疗组:化疗方案同对照组,同时给予鸦胆子油乳注射液 30 mL+生理盐水 250 mL gtt,第 1~14 天。2 个周期后评价疗效。

表 1 两组治疗前后 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺,CD16⁺CD56⁺比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD16 ⁺ CD56 ⁺ /%
治疗	治疗前	82	52.08 \pm 5.23	35.42 \pm 4.10	32.13 \pm 5.22	1.09 \pm 0.81	9.88 \pm 4.11
	治疗后	82	54.93 \pm 8.72 ^{1,3)}	37.29 \pm 5.02 ^{1,3)}	30.31 \pm 3.58 ^{1,3)}	1.31 \pm 0.35 ^{1,3)}	15.76 \pm 3.18 ^{2,3)}
对照	治疗前	74	53.75 \pm 6.12	36.13 \pm 3.89	33.07 \pm 4.51	1.10 \pm 0.55	8.89 \pm 2.82
	治疗后	74	51.02 \pm 7.63 ¹⁾	33.96 \pm 6.18 ¹⁾	34.80 \pm 3.66 ¹⁾	0.89 \pm 0.61 ¹⁾	6.36 \pm 2.38 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与治疗后对照组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.2.2 体液免疫 两组血清 IgA, IgG, IgM, C3, C4 水平治疗前后比较均无明显变化。

3 讨论

肿瘤免疫分为细胞免疫和体液免疫。细胞免疫中自然杀伤 NK 细胞(NK)和 T 淋巴细胞是主要的效应细胞。其中 NK 细胞是机体抗肿瘤的第一道防

1.3 疗效评价标准 应用实体瘤 RECIST 疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和进展(PD)。

1.4 免疫指标观察 化疗前 1 d 及化疗结束后 24 h 抽取空腹外周肝素抗凝血 2 mL 两份,应用德国 Partec 公司 PAS 流式细胞仪检测淋巴细胞亚群 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD16⁺CD56⁺的变化,同时应用日本 Hitachi 公司 7180 生化分析仪测定血清免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM)和补体(C3, C4)水平。

1.5 统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 13.0 软件作统计学处理。计数资料采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 治疗组 82 例,CR 3 例(3.7%),PR 30 例(36.6%),NC 34 例(41.4%),PD 15 例(18.3%),缓解率为 40.3%;对照组 74 例,CR 2 例(2.7%),PR 25 例(33.8%),NC 32 例(43.2%),PD 15 例(20.3%),缓解率为 36.5%。两组比较差异无统计学意义。

2.2 两组患者免疫功能比较

2.2.1 细胞免疫 对照组治疗后 CD3⁺,CD4⁺,及 CD16⁺CD56⁺较化疗前有明显降低,CD8⁺明显升高,CD4⁺/CD8⁺下降($P < 0.05$);治疗组治疗后 CD3⁺,CD4⁺升高,CD8⁺降低,CD4⁺/CD8⁺上升,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),CD16⁺CD56⁺明显升高($P < 0.01$),治疗组的改善优于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

线,在肿瘤免疫中占有重要地位。T 淋巴细胞在肿瘤免疫中起中心调控作用,CD4/CD8 比值被视为监视细胞免疫功能、反映机体免疫状态的重要指标。其中 CD4 细胞亚群主要是辅助性 T 淋巴细胞,可促进效应细胞的抗肿瘤作用;CD8 细胞亚群则主要是抑制性 T 淋巴细胞,起免疫抑制的作用,两大细胞亚

群相互制约,共同维持机体免疫系统的平衡^[4]。一般认为肿瘤体液免疫功能在肿瘤免疫中不占有主要地位,但随着分子靶向治疗在临床治疗上的应用,一些单克隆抗体单用或合并化疗能有效地提高治疗效果^[5],所以体液免疫的抗肿瘤作用需再认识。

晚期肿瘤患者本身机体免疫功能低下,表现为 T 淋巴细胞数量的改变、T 淋巴细胞亚群比例失调,以及 NK 细胞活性减弱。其次,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,不可避免地对机体的免疫功能造成一定的影响。因此,提高宿主机体免疫功能,寻找一种具有抗癌、低毒,且对机体免疫功能具有一定保护作用的药物尤显重要。

鸦胆子油乳是我国自行开发的抗肿瘤药物,以鸦胆子石油醚提取物为原料,精制大豆磷脂为乳化剂制成的水包油型乳剂。实验研究提示鸦胆子油乳剂抗癌的作用是通过作用于拓扑异构酶 II 而影响细胞 DNA 的复制、转录和重组,可作用于细胞膜上的 P-糖蛋白而产生逆转耐药的作用,增强其他抗癌药物活性^[6]。并且鸦胆子油乳还能增强机体的免疫功能,配合化疗及放疗起到增效减毒作用^[7]。鸦胆子油乳配合化疗治疗 NSCLC 患者,临床报道^[8-9]显示具有提高机体细胞免疫功能,减轻毒副作用,改善生活质量等作用。

鸦胆子油乳联合 GP 方案缓解率略高于对照组 (40.3% vs 36.5%),两组比较差异无统计学意义。对照组化疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD16⁺ CD56⁺ 明显降低,CD8⁺ 升高,CD4⁺/CD8⁺ 下降,说明化疗在杀伤肿瘤细胞、减轻肿瘤负荷的同时,对机体免疫系统也进行非选择性攻击,降低了机体的细胞免疫功能。而鸦胆子油乳联合 GP 方案的治疗组 CD3⁺、CD4⁺ 较化疗前升高 ($P < 0.05$)、CD16⁺ CD56⁺ 明显升高 ($P < 0.01$),CD8⁺ 降低,CD4⁺/CD8⁺ 上升,说明加用鸦胆子油乳后辅助性 T 细胞和 NK 细胞的活性增加,提示鸦胆子油乳对化疗导致的 T 淋巴细胞亚群比例失调及 NK 细胞活性减弱具有保护作用。

鸦胆子油乳联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效与单纯化疗相当,与单纯化疗相比能提高患者的细胞免疫功能,对化疗导致的细胞免疫功能损害具有一定的保护作用,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Molina J R, Yang P, Cassivi S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5):584.
- [2] Rivera M P. Multimodality therapy in the treatment of lung cancer [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2004, 25(2):395.
- [3] 乌兰图雅,王士勇,杜微丽,等. 晚期肺癌患者免疫功能的系统评价及临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(4):331.
- [4] Bose A, Chakraborty T, Chakraborty K, et al. Dysregulation in immune functions is reflected in tumor cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients [J]. Cancer Immu, 2008, 8:10.
- [5] Grothey A, Sugrue M M, Purdie D M, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33):5326.
- [6] 林宏英,吴建梅,张文生. 鸦胆子油的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4):65.
- [7] 李英,徐功立,李颖,等. 鸦胆子油乳诱导白血病 U937 细胞凋亡的实验研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 5(6):381.
- [8] 莫绍雄. 鸦胆子油乳联合化疗对非小细胞肺癌术后患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(9):1098.
- [9] 田华琴,余寿益,王斌,等. 鸦胆子油乳剂对非小细胞肺癌患者细胞免疫功能及生活质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2):157.

[责任编辑 何伟]