

康莱特辅助化疗对非小细胞肺癌免疫功能影响及临床疗效分析

王 磊(内蒙古医科大学附属人民医院靶向介入科,呼和浩特 010020)

【摘要】 目的 探讨康莱特注射液联合 GP 方案(吉西他滨联合顺铂)治疗非小细胞肺癌患者的疗效及对免疫功能的影响。**方法** 按 1:1 比例将内蒙古医科大学附属人民医院 2010 年 3 月至 2013 年 2 月收治的 86 例非小细胞肺癌患者随机分为两组,每组各 43 例,对照组给予吉西他滨+顺铂进行治疗,观察组在化疗开始起同时给予康莱特注射液,每次 200 mL 静脉滴注,每日 1 次,连续用药 10 d。连续治疗 2 个疗程后评价疗效。**结果** 观察组总有效率 44.19%,疾病控制率 86.05%,对照组总有效率为 27.91%,疾病控制率为 65.12%,观察组均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生例数明显少于对照组($P<0.05$);观察组患者生活质量改善率为 48.84%,对照组为 30.23%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,观察组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组与治疗前比较 CD3、CD4、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性显著下降($P<0.05$)。**结论** 康莱特注射液辅助治疗非小细胞肺癌可显著提高临床疗效,降低化疗引起的不良反应及对患者免疫功能的影响,在改善 NKT 细胞活性、提高患者生存质量上具有重要价值。

【关键词】 康莱特注射液; 吉西他滨; 顺铂; 肺癌; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1072-02

肺癌是目前国际上发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤之一,其中以非小细胞肺癌(NSCLC)最为多见,占肺癌总数的 80%以上^[1-2]。化疗和放疗后所带给患者的骨髓抑制、免疫力下降、胃肠道等不良反应患者往往无法承受,导致患者生存质量显著降低。研究显示,康莱特注射液可减轻放化疗不良反应,提高机体免疫力,保证患者放化疗如期进行。本研究以 86 例 NSCLC 患者为对象,分别给予康莱特注射液辅助化疗和单纯化疗,重点探讨康莱特注射液辅助化疗对患者治疗效果、免疫功能、不良反应等方面的影响,现将其结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 3 月至 2013 年 2 月收治的 NSCLC 患者 86 例为研究对象;所有患者均由临床症状、病历调查、影像学检查、病理学及细胞学检查联合确诊。按照 1:1 比例随机分入观察组或对照组,观察组 43 例,给予康莱特注射液联合 GP 方案治疗;其中男 29 例,女 14 例,年龄 46~79 岁,平均(60.07±5.43)岁;临床分期:Ⅲ期 34 例,Ⅳ期 9 例;癌症类型:鳞癌 24 例,腺癌 18 例,腺鳞癌 1 例。对照组 43 例,给予 GP 方案治疗;其中男 29 例,女 14 例,年龄 43~79 岁,平均(59.79±6.02)岁;临床分期:Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 10 例;癌症类型:其中鳞癌 23 例,腺癌 18 例,腺鳞癌 2 例。所有患者近 1 个月内均未接受过放疗和化疗,所有患者 Karnofsky 评分均大于或等于 70 分,患者生命体征平稳,心电图、血生化、血常规等检查均正常,无化疗禁忌证,预计生存期均大于 3 个月。所有患者均签订知情同意书。两组患者在年龄、性别、癌症分期、Karnofsky 评分等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 化疗前 1 d 对患者进行生命体征(坐位血压、体温、心率、呼吸频率)、体格检查(包括头、眼、耳、鼻、喉、心脏、肺、胸部、腹部、四肢、淋巴结、神经和皮肤等)及血常规、尿常规、血生化、肝功能、肾功能、血糖、电解质、心电图等检查,均检查正常者或检查异常但经临床医生判定无临床意义者,开始给予化疗,化疗周期为 21 d。对照组于化疗第 1 天和第 8 天给药;药物剂量为:吉西他滨 1 000 mg/m²,静脉滴注 30 min;顺

铂 75 mg/m²,分 3 d 静脉滴注。观察组在化疗给药同时加用康莱特注射液(浙江康莱特药业有限公司,国药准字 Z10970091),每次 200 mL 静脉滴注,1 次/天,10 d 为 1 个疗程。两组患者均给予格拉司琼止吐,化疗药物滴注前 1 h 或 30 min 常规应用胃黏膜保护剂保护患者胃黏膜。

1.3 疗效评价标准^[3] 按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)将目标病灶进行疗效评价。完全缓解(CR):治疗后癌症病灶完全消失;部分缓解(PR):疗程结束后患者癌症病灶长径总和缩小 30%以上;稳定(SD):疗程结束后患者癌症病灶长径总和未增加,但未达到 PR 或未达进展 PD;PD:肿瘤病灶增大超过 20%。与治疗前相比无减轻。总有效率=CR+PR;疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。

1.4 不良反应评价^[3] 根据世界卫生组织对抗癌药物急性与亚急性反应的分级标准(CTCAEv4.0),将其不良反应分为 0~Ⅳ度。

1.5 生活质量改善情况^[4] 依据 Karnofsky 评分标准,改善:疗程结束后较治疗前评分增加大于 10 分;下降:较治疗前减少大于 10 分者;稳定:较治疗前增加或减少小于 10 分。

1.6 免疫功能分析 分别以患者治疗前、治疗后为观察点,采取静脉血 4 mL 检测患者 T 细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)和 NKT 细胞活性(CD3⁺CD56⁺)活性评定。T 细胞亚群采用流式细胞仪检测(美国贝克曼库尔特有限公司,型号:XL/XL-MCL)进行测定。

1.7 统计学处理 以 SPSS17.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组资料的组间比较行独立 t 检验,两组资料的组内比较行配对 t 检验;计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果分析 对照组患者 PR 12 例,SD 16 例,PD 15 例,总有效率(CR+PR)为 27.91%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 65.12%;观察组患者 CR 2 例,PR 17 例,SD 18 例,PD 6 例,总有效率(CR+PR)为 44.19%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 86.05%;观察组患者总有效率及疾病控

制率均显著优于对照组(χ^2 值分别为 4. 015、4. 206, $P < 0. 05$)。

2.2 不良反应分析 两组患者主要不良反应均为白细胞减少、恶心呕吐、皮肤色素沉着及手足综合征等,仅对照组有 1 例 I 度血红蛋白减少,观察组未发现血红蛋白减少;其中对照组有 29 例患者发生不良反应,观察组有 16 例发生不良反应,部分患者发生两种或两种以上的不良反应。经统计学分析,对照组患者不良反应发生的总例数明显多于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3. 465, P = 0. 012$),见表 1。

2.3 两组患者生活质量改善情况分析 观察组患者改善 21 例,下降 16 例,稳定 6 例,生活质量改善率为 48. 84%;对照组

患者改善 13 例,下降 20 例,稳定 10 例,生活质量改善率为 30. 23%;观察组改善率明显优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3. 974, P < 0. 05$)。

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群变化情况 与治疗前比较,观察组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性差异均无统计学意义(t 值分别为 1. 612、1. 145、1. 221、1. 306、1. 334, $P > 0. 05$);与治疗前比较,对照组 CD3、CD4、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性显著下降(t 值分别为 3. 417、3. 116、3. 208、3. 302, $P < 0. 05$);治疗后,观察组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性均显著优于对照组(t 值分别为 3. 602、3. 309、3. 472、3. 542, $P < 0. 05$),见表 2。

表 1 两组患者不良反应分析(n)

组别	白细胞减少				恶心呕吐				手足综合征				血小板下降				皮肤色素沉着				口腔溃疡			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
对照组	6	2	2	0	5	3	2	0	4	2	1	0	2	1	1	0	4	2	0	0	3	1	1	0
观察组	5	2	0	0	4	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0

表 2 两组患者 T 淋巴细胞亚群变化($\bar{x} \pm s$)

组别		CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	NKT 细胞活性(CD3 ⁺ CD56 ⁺)
对照组(n=43)	治疗前	59. 71±7. 53	38. 43±5. 85	28. 59±3. 85	1. 29±0. 35	7. 01±6. 65
	治疗后	53. 84±4. 30 ^a	30. 25±2. 66 ^a	27. 11±3. 12 ^a	1. 07±0. 25 ^a	8. 18±7. 03 ^a
观察组(n=43)	治疗前	64. 26±7. 63	33. 61±6. 76	26. 04±5. 54	1. 27±0. 36	6. 81±5. 65
	治疗后	65. 69±4. 85 ^b	35. 11±1. 53 ^b	30. 50±3. 48 ^b	1. 21±0. 49 ^b	4. 20±5. 03 ^b

注:与治疗前比较,^a $P < 0. 05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0. 05$ 。

3 讨 论

吉西他滨+顺铂的 GP 方案是目前临床上用于治疗 NSCLC 的首选方案^[3-4]。但研究显示,GP 方案化疗后,患者白细胞减少、恶心呕吐、血小板下降、免疫功能下降等不良反应发生率较高。美国临床肿瘤协会最新指出,在临床治疗恶性肿瘤的过程中,患者的生存情况及生存质量较肿瘤治疗的客观有效率(CR 或 PR)更加重要^[5]。因而对于中晚期恶性肿瘤患者的治疗目的在于延长患者生命和改善患者生存质量。所以,在化疗过程中要尽可能地减少不良反应,提高患者免疫功能是改善癌症患者生存质量的必要手段。

康莱特注射液是由薏苡仁油制成的一种纯中药制剂,其主要药效成分为薏苡仁,具有明显的免疫调节作用和抗癌协同作用。有研究显示,康莱特注射液可直接杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞新生血管的生成^[6];增加巨噬细胞,诱导白细胞介素、肿瘤坏死因子等的生成,从而提高患者机体免疫功能;联合化疗应用后,还可明显减轻化疗药物所致的骨髓抑制、免疫功能下降、胃肠道反应等不良反应,提高肿瘤的治疗效果。周祖金等^[7]研究显示,康莱特注射液联合化疗可显著减轻化疗引起的不良反应,提高化疗疗效,保证化疗周期的正常进行,改善患者的生存质量。徐西琳等^[8]研究显示,NP 化疗方案联合康莱特注射液后,患者血液不良反应、胃肠道反应显著降低($P < 0. 05$)。楼海舟等^[9]采用射频消融联合康莱特注射液治疗原发性肝癌,结果显示,联合康莱特注射液后 CD4 细胞亚群、CD4/CD8 比例明显升高。

CD4 代表辅助性 T 细胞,CD8 代表抑制性 T 细胞。在正常机体中各 T 细胞亚群相互作用,维持着机体的正常免疫功能,但当 T 淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时,可导致免

疫系统功能紊乱,从而并发疾病^[10-14];CD4/CD8 比值代表了整体的免疫平衡状态,其过高或过低时,淋巴细胞的功能均会受到影响。本研究结果显示,观察组患者总有效率及疾病控制率均明显高于对照组;不良反应发生率低于对照组,生活质量改善率优于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0. 05$),说明康莱特注射液联合化疗应用后,显著提高了化疗疗效,这可能是由于康莱特注射液所具有的免疫调节作用减轻了化疗的不良反应,使患者按照正常的化疗疗程进行治疗,从而达到提高化疗疗效、减轻不良反应、改善生活质量的效果。同时,与治疗前比较,观察组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性差异无统计学意义($P > 0. 05$);而对照组 CD3、CD4、CD4/CD8 及 NKT 细胞活性较治疗前明显下降($P < 0. 05$),说明康莱特注射液辅助化疗还可以提高患者的免疫功能,这与刘月花等^[15]研究结果一致。

本研究表明,康莱特注射液辅助治疗肺癌可显著提高临床疗效,降低化疗引起的不良反应及对患者免疫功能的影响,在改善 NKT 细胞活性,提高患者生存质量上具有重要价值。

参考文献

[1] Pu QL, Mei J. Video-assisted thoracoscopic surgery versus posterolateral thoracotomy lobectomy; a more patient-friendly approach on postoperative pain, pulmonary function and shorlder function[J]. Thoracic Cancer, 2012, 10 (111): 1759-1771.

[2] Liu L, Che G, Pu Q, et al. A new concept of endoscopic lung Cancer resection; Single-direction thoracoscopic lobectomy[J]. Surg Oncol, 2010, 19(2): 71-77. (下转第 1075 页)

表 2 两组活检后并发症发生情况比较(n)

组别	n	镜下血尿(n)	肉眼血尿(n)	肾周血肿(n)	腰痛(n)	并发症发生率(%)
16G 针组	80	2	1	8	8	23.75
18G 针组	80	2	2	5	10	23.75
χ^2		0.000	0.339	1.441	0.250	0.000
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

肾穿刺样本活检对明确病理诊断、完善临床诊断结果具有重要意义,同时也是临床治疗方案提出与运行的重要理论依据。肾活检主要通过一定数量肾小球的获取来提供足够的检验信息,减少诊断中可能存在的误差,因此临床将肾小球数目不足 5 个的穿刺样本,作为不成功样本,其对诊断结果的可靠性相对较差^[5-6]。目前我国基层医院已经可以开展肾活检技术,大大降低了误诊率,减少了因临床诊断不明确让患者转至更高级医院所造成的治疗延误。邱明生等^[7]报道彩超引导下的肾活检术具有较高的成功率和安全性;许琴等^[8]报道超声引导下肾活检具有较好安全性。本研究对患者肾活检研究结果与相关报道相符。

在活检针的选用上,目前临床尚少见明确研究,多数采用 16G 或 18G 活检针进行穿刺。从粗细程度上而言,16G 活检针由于相对较粗,获得的病理样本以及内含的肾小球数目较高,给穿刺带来便捷,减少患者痛苦。在本组研究中,采用 16G 活检针穿刺的患者成功率明显高于 18G 针组,提示 16G 针可从一定程度上减少穿刺的次数,以最快的速度获得成功样本。从安全性方面分析,16G 针组患者术后并发症发生率与 18G 针组差异无统计学意义(P>0.05),说明较粗活检针穿刺活检具有相似的安全性,可应用于临床。当然,本组研究中,由于样本数量局限,可能存在对数据结果的影响问题,比如 16G 针组患者肾周血肿的发生率比 18G 针组稍多,可能由穿刺针孔较大,肾包膜及皮肤在愈合性上略差于较细活检针留下的创伤。当然这需要更多的研究对象和更深入的研究来探讨。

总之,肾活检对于临床病理诊断肾脏类疾病具有有效性和

安全性,16G 活检针的活检成功率高于 18G 活检针,安全性与 18G 活检针相似;但临床采用穿刺活检术时,还应综合判定患者体质、身体情况等慎重选择。

参考文献

[1] 曾兴街,马兵,郭浪,等. 广元市 366 例肾活检病理资料及流行病学特点[J]. 中外医疗,2012,31(21):1-2.

[2] 罗志远,陈果. 超声引导下肾活检术安全性的评估[J]. 求医问药:学术版,2012,10(5):297-298.

[3] 姚国媛,王明初,邹懿,等. 肾活检术在基层医院的临床应用及安全性评估[J]. 泸州医学院学报,2008,31(3):332-333.

[4] 刘岳明,祝玉慧,孔慧群,等. 慢性肾病肾活检前后尿检结果变化及其相关因素分析[J]. 实用医药杂志,2012,29(11):995-997.

[5] 陈孟华. 肾活检在老年肾脏病患者诊治中的利与弊[J]. 临床肾脏病杂志,2012,12(12):538-539.

[6] 杨桢华,伍巧源,霍冬梅,等. B 超引导下粗细活检针行肾活检的效果及安全性分析[J]. 微创医学,2012,7(3):243-244.

[7] 邱明生,南静,于二峰. 彩超引导下自动活检枪肾活检术的临床分析[J]. 中国医药指南,2012,10(28):81-82.

[8] 许琴,章旭,李海涛,等. 二级医院肾活检安全性观察[J]. 临床肾脏病杂志,2011,11(3):132-133.

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2013-12-05)

(上接第 1073 页)

[3] 代颜. 顺铂的药动学研究进展[J]. 医学综述,2012,18(24):4218-4220.

[4] 梅同华,孙银峰. 含铂的 3 种化疗方案对非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 重庆医学,2011,40(22):2253-2255.

[5] 严虹霞,杨广文,刘如良,等. 艾迪注射液联合化疗对肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2012,12(9):1123-1124.

[6] 蒲强,杨俊杰,刘伦旭,等. 全胸腔镜与后外侧开胸对肺癌患者免疫功能影响的对比研究[J]. 四川大学学报:医学版,2013,44(1):126-129.

[7] 周祖金,刘少兵,卢丽杰. 康莱特注射液加同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 浙江临床医学,2009,11(5):462-464.

[8] 徐西琳,张勇,傅祖红. 康莱特注射液联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 医药导报,2007,26(3):244-245.

[9] 楼海舟,潘宏铭,金伟,等. 康莱特注射液联合冷循环射频消融术治疗肝癌的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(5):393-395.

[10] Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized tri-

als on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung Cancer [J]. J Clin Oncol,2009,27(15):2553-2562.

[11] Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, et al. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity [J]. Ann Thorac Surg,2008,86(6):1735-1744.

[12] Li WW, Lee RL, Lee TW, et al. The impact of thoracic surgical access on early shoulder function: video-assisted thoracic surgery versus posterolateral thoracotomy [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2003,23(3):390-396.

[13] 田洪刚,唐友明. Ⅲ b~Ⅳ 期非小细胞肺癌不同治疗方案疗效的比较[J]. 检验医学与临床,2011,8(22):2713-2714.

[14] 王琢,王玲,舒琦. 复方苦参注射液联合 TP 方案治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 检验医学与临床,2010,7(16):1681-1682.

[15] 刘月花,阎爱荣. 艾迪注射液对晚期肺癌患者外周血淋巴细胞亚群及免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2011,11(6):727-728.

(收稿日期:2013-12-16 修回日期:2014-02-01)