

华蟾素对晚期非小细胞肺癌患者证候及血清肿瘤标志物、免疫功能的影响*

李铭一¹, 吴静^{1△}, 尹元², 栾宝鑫³

1 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092;

2 上海市中西医结合医院, 上海 200082; 3 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200090

[摘要] 目的:探讨华蟾素对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的中医证候及血清肿瘤标志物、免疫功能的影响。方法:将120例晚期NSCLC患者采用随机数字表法分为观察组和对照组各60例。对照组患者采用化疗治疗,观察组患者采用化疗联合华蟾素片治疗。比较两组患者治疗前后各中医证候评分、肺癌生命质量量表EORTCQLQ-C30评分、中位生存时间及血清肿瘤标志物与免疫功能指标水平。结果:两组患者中医证候评分、EORTCQLQ-C30评分均较治疗前改善,且观察组改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者疗效指数高于对照组($P < 0.05$);观察组生存时间长于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等肿瘤标志物较治疗前降低,且低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组NK、CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺较治疗前及对照组治疗后上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗后NK、CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:华蟾素可改善晚期NSCLC患者中医证候,降低血清肿瘤标志物水平及增强免疫功能,延长患者中位生存期,提高患者生存质量。

[关键词] 非小细胞肺癌;中医证候;免疫功能;华蟾素

[中图分类号] R734 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2024)05-0139-04

The Influence of Cinobufacin on the Improvement of Syndromes, Serum Tumor Markers and Immune Function in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LI Mingyi¹, WU Jing^{1△}, YIN Yuan², LUAN Baoxin³

1 Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

2 Shanghai TCM-integrated Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200082, China;

3 Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract Objective: To investigate the effects of cinobufacin on the improvement of syndromes, serum tumor markers and immune function in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Methods: All 120 patients with advanced NSCLC were divided into 60 cases each in the observation group and the control group using the random number table method. The patients in the control group were treated with chemotherapy, and the patients in the observation group were treated with chemotherapy combined with cinobufacin tablet. To compare the TCM syndrome scores, EORTCQLQ-C30 scores and median survival time of the two groups before and after treatment; to compare the levels of serum tumor markers and immune function indexes of the two groups before and after treatment. Results: The scores of each of the TCM syndromes and EORTCQLQ-C30 scores of patients of the two groups were improved compared with those before treatment, and the patients in the observation group improved better than those in the control group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Therapeutic index of patients in the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The median survival time of the observation group was longer than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, tumor markers such as (carcinoembryonic antigen, CEA), cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) were lower in the observation group compared with the pre-treatment period, and the observation group was lower than the control group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, NK, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ increased in the observation group compared with the control group and before treatment, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$); NK, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ decreased in the control group compared with the pre-treatment period, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Treatment of advanced NSCLC patients with cinobufacin can improve TCM syndromes, lower the levels of serum tumor markers and enhance immune function, prolong median survival and improve the patients' quality of life.

Keywords non-small cell lung cancer; TCM syndromes; immune function; cinobufacin

肺癌居我国恶性肿瘤发病的第一位,其中85%以上为原发性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),对我国城镇居民健康和生命造成极大威胁^[1-4]。肺癌早期患者基本没有明显症状,多数在确诊时已失去根治手术治疗的机会^[5]。西医对于晚期NSCLC的治疗一般以化疗为主,由于患者基础体质较差及多药耐药情况,药物治疗难以达到预期效果^[6]。此类患者临床常采用中西医结合疗法,合理的中医中药可以全方位、多靶点抑制肿瘤细胞生长,提高放、化疗疗效^[7]。中医学认为肺癌主要由于邪气阻滞胸中,阻塞脉络,壅而为痰,最终形成肿块^[8]。本研究采用华蟾素

片辅助化疗治疗晚期NSCLC,观察治疗前后患者中医证候变化情况及相关血清肿瘤指标物与免疫功能变化情况,以期为中西医结合治疗晚期NSCLC提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将2018年1月至2019年6月于上海交通大学医学院附属新华医院住院的晚期NSCLC患者120例按照随机数字表法分为观察组和对照组各60例。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究通过医院伦理委员会审核批准(SYLS-20170914)。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	临床分期(例)				病程(年, $\bar{x}\pm s$)
		男(例)	女(例)		IIIB期	IIIC期	IVA期	IVB期	
观察组	60	27	33	55.39 $\pm$ 4.21	6	8	12	34	4.01 $\pm$ 1.23
对照组	60	25	45	56.03 $\pm$ 3.89	5	15	10	30	3.98 $\pm$ 1.53
统计量		1.161		0.601	2.653				1.600
P		0.281		0.549	0.448				0.112

1.2 诊断标准 晚期NSCLC诊断参考国际肺癌研究协会(IASLC)2017年国际抗癌联盟(UICC)公布的第8版TNM分期标准^[9],且TNM分期为III~IV期。辨证标准:中医证型诊断标准符合《中医病证诊断疗效标准》^[10]末期肺癌的肺脾气虚,痰湿内结证;脾胃虚弱,气血不足证;气滞血瘀证;阴虚痰热证的辨证标准。

1.3 纳入标准 1)符合以上西医诊断标准和中医辨证标准;2)年龄18~70岁;3)化疗耐受超过2个疗程以上者;4)预计生存期超过3个月;5)卡氏评分>70分者;6)意识清楚、语言表达良好并可以沟通者。

1.4 排除标准 1)患有精神疾病者;2)伴有心脑血管疾病者;3)妊娠期者;4)合并其他恶性肿瘤、转移性肺癌者;5)合并严重结构性肺疾病者;6)受试药物过敏史患者。

1.5 剔除标准 1)未完成试验要求,治疗、疗程不足50%者;2)病情突然恶化不适合继续完成研究者;3)出现严重不良事件或副作用者。

1.6 治疗方法 对照组给予多西他赛(深圳万乐药业有限公司,国药准字H20060127,规格:2 mL:40 mg)(d1-d8,37.5 mg/m²/d)+顺铂(南京制药厂有限公司,国药准字H20030675,规格:20 mL:20 mg)(d1-d3,80 mg/m²/d)方案化疗,每3周为1个疗程,共化疗4个疗程。观察组在对照组基础上给予华蟾素片(安徽金蟾生化股份有限公司,国

药准字Z34020272,规格:300 mg $\times$ 20片),每日3次,每次3片,连服4个月。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]共观察患者15个中医证候。主症包括气急,神疲乏力,胸痛、咳嗽,咳痰或咳痰带血5项,根据严重程度计分为无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分);次症包括胁痛、口苦、口干、苔薄、苔白、恶心、脉弦、大便干结、心慌脉数等10项,计分为无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)。主症和次症评分之和为中医证候评分。疗效指数(%)=(治疗前中医证候评分-治疗后中医证候评分)/治疗前中医证候评分 $\times$ 100%。

1.7.2 中位生存期及生活质量 统计两组中位生存时间,并采用欧洲癌症研究与治疗组织制定的肺癌生命质量量表(EORTCQLQ-C30)^[12]评估两组患者治疗前后生活质量。EORTCQLQ-C30评分量表包括3个症状量表(包含恶心呕吐、疼痛、疲乏领域)、5个功能量表(包含认知功能、角色功能、社会功能、情绪功能和躯体功能领域)、6个单项量表(包含失眠、气促、经济困难、腹泻、便秘和食欲下降)与1个整体生活量表(健康领域),分值越高代表生活质量越好。该量表的Cronbach' α 系数为0.93。

1.7.3 血清肿瘤标志物 两组患者均于治疗前、

治疗4个周期后次日取空腹静脉血5 mL,离心半径15 cm,3000 r/min离心5 min,离心后取血清标本,采用电化学发光法测定患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)水平;采用酶联免疫吸附试验测定血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平。

1.7.4 免疫功能指标 取“1.7.3”项中血清标本,采用流式细胞仪测定细胞亚群NK、CD3⁺、CD4⁺细胞比率和CD4⁺/CD8⁺细胞比值,荧光标记抗体均购自江苏碧云天生物有限公司。

1.8 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存期及EORTCQLQ-C30评分 治疗后,观察组生存期高于对照组,观察组EORTCQLQ-C30评分高于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 中医证候评分和疗效指数 治疗后,观察组各中医证候评分均低于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组疗效指数高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 血清肿瘤标志物水平 治疗后,观察组各血清肿瘤标志物水平均低于治疗前及对照组治疗后,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 免疫功能指标水平 治疗后,观察组患者NK、CD3⁺、CD4⁺细胞比率和CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前及对照组治疗后升高($P < 0.05$)。见表5。

表2 两组患者生存期及EORTCQLQ-C30评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	生存期(月)	EORTCQLQ-C30评分(分)	
			治疗前	治疗后
观察组	60	33.72 ± 3.14 [#]	60.32 ± 4.25	86.27 ± 4.17 [#]
对照组	60	27.21 ± 4.21	60.78 ± 5.03	71.28 ± 4.26 [*]

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表3 两组患者中医证候评分及疗效指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	主症评分(分)	次症评分(分)	中医证候总分(分)	疗效指数(%)
观察组	60	治疗前	18.34 ± 3.02	15.17 ± 3.28	33.87 ± 4.29	61.10 ± 9.83 [#]
		治疗后	5.83 ± 1.62 ^{*#}	7.87 ± 1.67 ^{*#}	13.62 ± 3.09 ^{*#}	
对照组	60	治疗前	18.03 ± 4.01	14.93 ± 4.25	32.84 ± 5.94	41.34 ± 8.38
		治疗后	8.29 ± 1.37 [*]	10.53 ± 1.88 [*]	18.49 ± 3.21 [*]	

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表4 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CEA(μg/L)	CYFRA21-1(μg/L)	VEGF(ng/L)
观察组	60	治疗前	23.15 ± 3.05	5.36 ± 0.57	140.27 ± 11.54
		治疗后	13.09 ± 2.01 ^{*#}	2.16 ± 0.36 ^{*#}	102.48 ± 7.89 ^{*#}
对照组	60	治疗前	23.43 ± 2.46	5.32 ± 0.39	141.83 ± 10.37
		治疗后	18.43 ± 1.87 [*]	4.11 ± 0.38 [*]	133.73 ± 8.03 [*]

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表5 两组患者免疫功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NK(%)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	60	治疗前	10.34 ± 4.89	48.29 ± 5.88	27.32 ± 4.20	1.47 ± 0.36
		治疗后	11.87 ± 3.32 ^{*#}	50.93 ± 4.92 ^{*#}	30.01 ± 5.23 ^{*#}	1.51 ± 0.32 ^{*#}
对照组	60	治疗前	10.02 ± 5.98	47.93 ± 5.21	28.01 ± 5.21	1.48 ± 0.24
		治疗后	8.03 ± 4.83 [*]	44.82 ± 6.31 [*]	26.17 ± 6.34 [*]	1.41 ± 0.26 [*]

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

3 讨论

肺癌属中医学“痞癖”“肺壅”“咯血”等范畴,病机为正虚邪盛。晚期肺癌多表现为脾气亏虚,

多为正气虚损,邪气乘虚而袭肺,阻于胸中,津液输布不利,血行受阻,壅而为痰,瘀血与痰浊相互搏结,最终形成肿块。肺癌因虚而致病,因虚而致

实。早期多见气阴两虚,晚期多为阴虚内热或阴阳两虚,实可表现为血瘀、痰凝、气滞、毒聚等不同证候变化。华蟾素主要成分为华蟾酥毒基、5-羟色胺、蟾毒灵以及脂蟾酥配基等。《神农本草经》载:“蟾蜍可破癌坚血”,具有清热化毒、利水消肿之功效,对中晚期肺癌患者具有化瘀溃坚、软坚散结的治疗作用。现代药理学研究证实,华蟾素能够诱导肿瘤细胞DNA与RNA的合成,干扰肿瘤细胞有丝分裂,抑制肿瘤增殖、分化及侵袭,同时华蟾素中所含的吲哚类生物碱作用于中枢交感神经,具有止痛效果^[14]。此外,华蟾素可减轻骨髓抑制,有促进骨髓红细胞聚落的作用,可提高机体免疫水平。华蟾素还对治疗原发及转移性胃癌、肝癌等有较好的临床疗效^[15]。

本研究结果显示,治疗后观察组中医证候各评分均优于治疗前与对照组治疗后,且观察组患者疗效指数高于对照组。目前评价癌症患者总体生存质量主要指标为生命质量评分量表,其评分越高表示生命质量越高。观察组患者EORTCQLQ-C30评分高于对照组,且生存时间长于对照组。提示华蟾素辅助化疗可提高晚期NSCLC患者生活质量。观察组治疗后血清肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、VEGF水平均低于对照组,表明华蟾素胶囊可以下调NSCLC患者血清肿瘤标志物水平,改善患者生命质量及生存时间。这可能与华蟾素自身可诱导肿瘤细胞凋亡、逆转化疗药物耐药有关。

研究表明,肿瘤的发生发展与细胞免疫和体液免疫密切相关,其中通过T淋巴细胞、NK细胞等介导的机体非特异性免疫是机体抗肿瘤的主要免疫机制^[16]。研究发现,华蟾素可通过增强机体分泌白细胞介素2,进一步提高T淋巴细胞介导的免疫应答反应^[17]。其中T淋巴细胞不仅为免疫效应细胞,同时为免疫调节细胞,而NK细胞不依赖抗体情况下可抑制肿瘤细胞。此外,华蟾素可提高血清溶菌酶活性及巨噬细胞吞噬效果,干预淋巴细胞增殖,增加机体免疫效应^[18]。本研究发现,观察组治疗后NK细胞、CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺比值改善方面优于对照组。另一方面,患者化疗后免疫功能会呈现不同程度下降,而观察组治疗后各免疫指标并未降低,且有升高趋势,提示华蟾素能够提高化疗患者免疫功能。

综上所述,华蟾素辅助化疗能够改善NSCLC患者血清肿瘤标志物水平和免疫功能,抑制肿瘤生长。

参考文献

- [1] 孙可欣,郑荣寿,曾红梅,等. 2014年中国肺癌发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(11):805-811.

- [2] 韩宝惠,沈胤晨. 我国肺癌筛查现状与展望[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(5):487-489.
- [3] 王璐瑶,张培彤,罗锐,等. 基于网络药理学和分子对接探究“川芎-丹参”药对治疗肺癌的作用机制[J]. 西部中医药,2023,36(10):93-99.
- [4] 王静,杨志华,易宣洪,等. 复方斑蝥胶囊治疗非小细胞肺癌的网络药理学研究[J]. 西部中医药,2023,36(3):28-34.
- [5] 杜宁,柴雪红,徐旭. PET/CT在无症状肿瘤标志物升高肺癌患者中的诊断价值[J]. 癌症进展,2018,16(10):1228-1230.
- [6] 江奋霞,徐爱国,张茜,等. 贞芪扶正胶囊对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、生存质量、化疗不良反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(35):3926-3929.
- [7] 罗添乐,罗斌,田建辉. 中医药防治肺癌的理论研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志,2019,1(3):1-6.
- [8] 李昀黛,孔凡铭,贾英杰. 贾英杰教授肺癌咳嗽辨证观[J]. 吉林中医药,2018,38(2):151-153.
- [9] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.
- [10] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 2017版. 北京:中国中医药出版社,2017:3-19.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:67.
- [12] 孟娜,钟媛,刘珊珊,等. 晚期肺癌患者症状群及生活质量的调查及相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2018,23(3):433-437.
- [13] 陈钦,张明奎,李秀芹,等. 华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(9):984-987.
- [14] 杨森,赵华新,王朝昕,等. 华蟾素胶囊和芬太尼透皮贴剂联合治疗肿瘤骨转移中重度痛瘤的效果研究[J]. 中国全科医学,2019,22(32):3993-3996.
- [15] 郝建坤. 华蟾素对老年非小细胞肺癌患者血清相关细胞因子及肿瘤标志物的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2018,40(6):676-680.
- [16] 李井文,魏江山. 天麻素注射液对丛集性头痛抗氧化能力、炎症反应及免疫功能的影响[J]. 西部中医药,2018,31(11):78-80.
- [17] 姚俊,杨增华,丁玺,等. 华蟾素注射液姑息治疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. 四川中医,2018,36(11):87-89.
- [18] 刘旭,邵瑞,田晓轩,等. 华蟾素抗肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):229-234.

收稿日期:2024-01-05

*基金项目:上海市卫健委青年科研项目(20174Y0016)。

作者简介:李铭一(1989—),男,技师。研究方向:临床生化检验项目的干扰研究。

△通讯作者:吴静(1989—),女,主管技师。研究方向:滋养干细胞相关研究。E-mail:wujing0308@163.com。