

复方斑蝥胶囊联合紫杉醇、卡铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察及对血清NRP-1、B7-H3水平的影响

郑婷婷, 赵青青, 何婷

丽水市人民医院呼吸及危重症科, 浙江 丽水 323000

【摘要】目的: 观察复方斑蝥胶囊联合紫杉醇、卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对血清神经纤毛蛋白1 (NRP-1)、B7-H3水平的影响。**方法:** 选取80例晚期非小细胞肺癌患者, 按照随机数字表法分为对照组和研究组各40例。对照组给予紫杉醇加卡铂化疗方案, 研究组在对照组基础上加用复方斑蝥胶囊治疗。比较2组临床疗效, 简易智能精神状态检查量表 (MMSE)、日常生活能力量表 (ADL) 评分, CD3⁺、CD4⁺和自然杀伤 (NK) 细胞以及血清NRP-1、B7-H3水平。**结果:** 研究组总有效率为75.00%, 对照组为40.00%, 2组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组MMSE、ADL评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且研究组2项评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组CD4⁺、NK细胞水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), CD8⁺水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且研究组CD4⁺、NK细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组血清NRP-1、B7-H3水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且研究组2项水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 复方斑蝥胶囊联合紫杉醇加卡铂化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效显著, 可有效改善患者免疫功能, 下调血清NRP-1、B7-H3水平, 提高患者认知功能与生活能力。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 复方斑蝥胶囊; 紫杉醇联合卡铂化疗方案; 神经纤毛蛋白1; B7-H3蛋白

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2024) 16-0136-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.16.026

Effect of Compound Cantharides Capsules Combined with Paclitaxel and Carboplatin on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Its Influence on Serum NRP-1 and B7-H3 Levels

ZHENG Tingting, ZHAO Qingqing, HE Ting

Department of Respiratory and Critical Care, Lishui People's Hospital, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Compound Cantharides Capsules combined with Paclitaxel and Carboplatin on advanced non-small cell lung cancer and its influence on serum neuropilin-1 (NRP-1) and B7-H3 levels. **Methods:** Eighty patients with advanced non-small cell lung cancer were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was given chemotherapy of Paclitaxel and Carboplatin, and the study group was additionally treated with Compound Cantharides Capsules based on the treatment of the control group. The clinical effects, Mini-Mental State Examination (MMSE) and Activities of Daily Living (ADL), CD3⁺, CD4⁺ and natural killer (NK) cells, and serum NRP-1 and B7-H3 levels in the two groups were compared. **Results:** The total effective rate was 75.00% in the study group, and 40.00% in the control group, the intergroup comparison showed that the difference being significant

【收稿日期】 2023-06-05

【修回日期】 2024-04-30

【作者简介】 郑婷婷 (1996-), 女, 护师, E-mail: ZTT630428036@163.com。

($P < 0.05$). After treatment, the scores of MMSE and ADL in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above two scores in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD4⁺ and NK cells in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the CD8⁺ levels were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of CD4⁺ and NK cells in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the CD8⁺ level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum NRP-1 and B7-H3 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above two levels in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Compound Cantharides Capsules combined with chemotherapy of Paclitaxel and Carboplatin has a significant curative effect on advanced non-small cell lung cancer, which can effectively improve the immune function of patients, down-regulate the levels of serum NRP-1 and B7-H3, and improve the cognitive function and activities of daily living.

Keywords: Advanced non-small cell lung cancer; Compound Cantharides Capsules; Chemotherapy of Paclitaxel and Carboplatin; Neuropilin-1; B7-H3

非小细胞肺癌患者约占肺癌患者80%,是发病率最高的肺癌类型^[1]。由于非小细胞肺癌发病初期隐匿性强,故大部分非小细胞肺癌患者在确诊时已发展到中晚期,丧失外科手术切除的最佳时机。紫杉醇加卡铂作为常规化疗药物,虽与其他化疗药物相比不良反应较少,但化疗仍给患者带来巨大痛苦^[2]。近年来,有研究发现复方斑蝥胶囊能够阻断癌细胞分裂周期,破坏病变细胞微结构与骨架,增强癌细胞呼吸抑制溶酶体的活性,抑制病变细胞生长^[3]。有研究表明,复方斑蝥胶囊治疗肝癌初见成效^[4],但其在非小细胞肺癌上的应用鲜有报道。本研究应用复方斑蝥胶囊联合紫杉醇加卡铂化疗治疗晚期非小细胞肺癌,观察其临床疗效及对血清神经纤毛蛋白1(NRP-1)、靶点表达B7-H3水平的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)》^[5]中关于非小细胞肺癌的诊断标准。按照国际抗癌联盟(UICC)2009年修订的相关肺癌的TNM分期中Ⅲ期或Ⅳ期标准^[6]。临床表现为咳嗽、咯血、吞咽困难、喘鸣、胸闷、呼吸急促,且根据病理诊断、影像学检查以及内窥镜等确诊为非小细胞肺癌。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中气虚血瘀证辨证标准。主症:气短乏力,刺痛,痛有定处,拒按,脉络瘀血,皮下瘀斑,舌质紫暗或有瘀斑;次症:肌肤甲错,肢体麻木或偏瘫,胸闷胸痛,局部感觉异常。具备主症2项及以上,或主症1项、次症2项及以上即可诊断。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准及辨证标准;预计生存期超过3个月;经CT、磁共振等检查确诊为非小细胞肺癌;临床资料完整;卡氏身体功能评分(Karnofsky) > 60分;所有患者及家属均对本研究内容知情,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 对本研究药物过敏;存在心脑血管疾病;存在精神障碍,意识模糊;伴有其他类型恶性肿瘤;依从性差,中途自行退出。

1.5 一般资料 选取2019年1月—2022年1月丽水市人民医院收治的80例晚期非小细胞肺癌患者,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组40例。研究组男28例,女12例;年龄63~69岁,平均(65.80±2.30)岁;临床分期:Ⅲ期18例,Ⅳ期22例;病理类型:腺癌23例,鳞癌17例。对照组男27例,女13例;年龄63~69岁,平均(66.10±2.60)岁;临床分期:Ⅲ期19例,Ⅳ期21例;病理类型:腺癌22例,鳞癌18例。2组一般资料比较,差

异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经丽水市人民医院医学伦理委员会审核批准(编号:LLW-FO-403)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予紫杉醇联合卡铂化疗。化疗第1天予 135 mg/m^2 的紫杉醇注射液(华北制药股份有限公司,国药准字H20084439),持续静脉滴注3 h,每天1次;化疗第2天,予 25 mg/m^2 卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020181),持续静脉滴注3 h,每天1次。治疗过程中每周进行1次血常规检测,每2周进行1次肝肾功能检查。疗程为2个月。

2.2 研究组 在对照组基础上给予复方斑蝥胶囊(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字Z52020238)口服,每次750 mg,每天3次。疗程为2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能和日常生活能力。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评估患者治疗前后认知功能,总分30分,24~30分为正常,<24分为有认知功能障碍;采用日常生活能力量表(ADL)评估患者治疗前后日常生活能力,该量表包括进食、梳妆、洗澡、如厕、穿衣、大便控制、小便控制、平地行走、驱动轮椅、上下楼梯方面内容,每方面分为4个等级,总分为100分,分数越高代表生活能力越强。②免疫功能。于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血5 mL,肝素抗凝血,采用富鲁达仪器科技有限公司生产的Helios质谱流式细胞仪检测患者CD8⁺、CD4⁺以及自然杀伤(NK)细胞水平。③血清蛋白。采用酶联免疫吸附法检测患者血清NRP-1、B7-H3蛋白水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,并严格按照试剂盒说明书进行操作。④临床疗效。

3.2 统计学方法 应用SPSS18.0对本研究数据进行分析处理。年龄、认知功能、日常生活能力等计量资料确定符合正态分布且方差齐性后,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表述,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;性别、病理类型、临床分期等计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。当 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据2020年《NCCN非小细胞肺癌指南》^[8]标准拟定。完全缓解:出院后1个月内,病

灶完全消失,并未发现新肿瘤灶;部分缓解:检查结果显示病灶直径缩小幅度 $\geq 30\%$,且并未发现新肿瘤灶;病变稳定:检查结果表明病灶直径缩小幅度 $<30\%$,或增大幅度 $\leq 20\%$,且并未发现新肿瘤灶;病变进展:检查结果表明病灶直径增大幅度 $>20\%$,或存在新肿瘤灶。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。研究组总有效率为75.00%,对照组为40.00%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	完全缓解	部分缓解	病变稳定	病变进展	总有效率(%)
研究组	40	4(10.00)	26(65.00)	7(17.50)	3(7.50)	75.00 ^①
对照组	40	0	16(40.00)	14(35.00)	10(25.00)	40.00

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2组治疗前后MMSE、ADL评分比较 见表2。治疗前,2组MMSE、ADL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组MMSE、ADL评分均较治疗前升高($P<0.05$),且研究组2项评分均高于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后MMSE、ADL评分比较($\bar{x}\pm s$)						分
组别	时间	例数	MMSE评分	ADL评分		
研究组	治疗前	40	24.78 $\pm$ 2.01	70.61 $\pm$ 4.91		
	治疗后	40	27.80 $\pm$ 2.11 ^{①②}	89.11 $\pm$ 5.91 ^{①②}		
对照组	治疗前	40	24.83 $\pm$ 1.21	69.98 $\pm$ 5.21		
	治疗后	40	26.61 $\pm$ 2.42 ^①	75.63 $\pm$ 5.11 ^①		

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后免疫功能指标比较 见表3。治疗前,2组CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组CD4⁺、NK细胞水平均较治疗前升高($P<0.05$),CD8⁺水平均较治疗前降低($P<0.05$);且研究组CD4⁺、NK细胞水平高于对照组($P<0.05$),CD8⁺水平低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清NRP-1、B7-H3水平比较 见表4。治疗前,2组血清NRP-1、B7-H3水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组血清NRP-1、B7-H3水平均较治疗前降低($P<0.05$),且研究组2项水平均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$) %

组别	时间	例数	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK细胞
研究组	治疗前	40	37.25±4.87	33.34±4.99	18.63±2.38
	治疗后	40	42.28±4.14 ^{①②}	26.21±6.24 ^{①②}	21.84±3.10 ^{①②}
对照组	治疗前	40	37.51±5.03	33.45±5.01	18.71±2.42
	治疗后	40	34.72±4.65 ^①	29.14±5.77 ^①	18.91±2.88 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表4 2组治疗前后血清NRP-1、B7-H3水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NRP-1($\mu\text{g/L}$)	B7-H3(mg/L)
研究组	治疗前	40	3.22±0.91	43.51±8.86
	治疗后	40	2.36±0.66 ^{①②}	32.61±4.28 ^{①②}
对照组	治疗前	40	3.31±0.89	43.67±9.01
	治疗后	40	2.95±0.76 ^①	38.68±3.87 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

对于晚期非小细胞肺癌, 临床上多采用化疗手段控制疾病进展, 延长患者生存时间。化疗可通过具有细胞毒性药物杀死癌变细胞, 抑制癌变细胞侵袭、扩张, 从而达到治疗目的。紫杉醇属于一类新型抗肿瘤药, 可通过对微管解聚抑制, 加快癌变细胞凋亡, 具有显著抗癌活性, 在治疗肺癌方面效果显著^[9]。卡铂是治疗肿瘤安全性较高的药物, 紫杉醇联合卡铂化疗可降低毒副作用, 提高机体耐受性和患者化疗期舒适度。既往研究表明, 紫杉醇联合卡铂化疗治疗癌症患者疗效显著, 药物副作用较少, 患者耐受性良好^[10]。

中医学将非小细胞肺癌归属于肺积范畴。本病发生多因患者年老体衰、劳累过度或七情所伤, 致肺气、脾气亏虚, 阴阳失调, 外邪趁虚而入, 致升降失调, 痰、湿、瘀、毒内生, 郁结成块; 长期吸烟易致热灼津液, 耗损阴液, 日久肺阴亏虚; 且烟毒蕴结肺部, 阻塞气道, 致瘀血痰湿凝结, 形成瘤块。治疗以标本兼治、扶正祛邪为原则, 可选用养阴清热、解毒散结、健脾益气、活血祛瘀等药物进行治疗。本研究应用复方斑蝥胶囊治疗, 该药主要由甘草、女贞子、半枝莲、黄芪、熊胆粉、三棱、人参、刺五加、莪术、斑蝥等精制而成, 方中女贞子滋补肝肾、清肝明目; 半枝莲活血化瘀、清热解毒; 熊胆粉清热解暑、平肝明目; 黄芪健脾益气、

生津养血、敛疮生肌; 三棱破血行气、消积止痛; 莪术行气破血、消积止痛; 斑蝥破血逐瘀、散结消癥、攻毒蚀疮; 人参补脾益肺、生津养血; 刺五加益气健脾、补肾安神; 甘草益气补中、缓和药性。诸药合用, 共奏健脾益肺、益气养阴、活血消积、攻毒消疮之功效。本研究结果显示, 治疗后研究组总有效率及MMSE、ADL评分均高于对照组, 提示复方斑蝥胶囊能有效改善晚期非小细胞肺癌患者的认知功能和日常生活能力, 进一步提高临床疗效。

CD4⁺称为辅助T细胞, 可以增强和激活NK细胞的功能; 而CD8⁺称为抑制T细胞, 肿瘤细胞可以诱导抑制T细胞产生, 降低机体免疫功能。因此, CD4⁺水平升高、CD8⁺水平降低, 可以增强NK细胞清除癌细胞的能力^[11]。NRP-1、B7-H3是临床上常用的新型肿瘤标志物, NRP-1在本质上属于一类跨膜糖蛋白, 其可有效结合血管内皮生长因子(VEGF), 从而加快肿瘤血管的形成和发展^[12]。B7-H3来源于抗原呈递细胞, 其在免疫反应中对机体内各项免疫细胞增殖进行抑制。有研究资料显示, 肿瘤病灶部位的B7-H3呈现高表达, 可作为晚期非小细胞肺癌诊断的重要依据^[13]。本研究结果显示, 治疗后研究组CD8⁺、CD4⁺、NK细胞改善均优于对照组, 血清NRP-1、B7-H3水平均低于对照组。提示联合复方斑蝥胶囊能更好地改善患者免疫功能, 下调肿瘤标志物水平, 从而起到良好的抗肿瘤效果。

综上所述, 晚期非小细胞肺癌患者采用复方斑蝥胶囊联合紫杉醇、卡铂化疗治疗效果显著, 可有效改善患者免疫功能, 下调肿瘤标志物水平, 提高患者精神状态与日常生活能力, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 宋玮, 李英, 宋琼珠. XPF基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类联合化疗效果及不良反应的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2): 208-212.
- [2] 何志光, 姜乐, 许学宗, 等. 尼妥珠单抗联合紫杉醇和卡铂对晚期肺癌患者免疫功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(6): 124-128.
- [3] 严孟元, 叶佐荣. 复方斑蝥胶囊辅助化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(10): 112-114.
- [4] 洪桂花, 陈思环, 黄珊. 复方斑蝥胶囊对原发性肝癌患者免疫功能及临床疗效的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2): 365-368, 373.

- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(23): 1706-1740.
- [6] 袁野, 庄金宝, 石旭, 等. PGE2对非小细胞肺癌组织浸润T淋巴细胞中PD-1表达的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(2): 249-256.
- [7] 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: 379-384.
- [8] 张家豪, 张亚杰, 李鹤成. 2020年V1版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 614-618.
- [9] 陈维英, 净卫娟, 辛玉珍, 等. 帕博利珠单抗联合卡铂, 白蛋白紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. 山东医药, 2021, 61(13): 65-68.
- [10] 王俐力, 丁国范, 杨丽杰, 等. 不同剂型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效及对血清人附睾蛋白4、糖类抗原125和T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(8): 844-855.
- [11] 杨冀, 刘星池, 于颖, 等. 非小细胞肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群与NK细胞活化性受体的表达及临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(12): 1118-1123.
- [12] 陈律, 柴枫, 傅思喆, 等. 参麦注射液辅助紫杉醇联合卡铂化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(28): 4017-4019.
- [13] WCCA B, HJHA B, TCCA B, et al. Dose-dense chemotherapy with weekly paclitaxel and 3-weekly carboplatin for recurrent ovarian cancer[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 59(1): 21-27.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)