

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.023

# 芪连扶正胶囊联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察\*

胡永进,冯炜红,王宇鹏

(天津市北辰医院肿瘤科,天津 300000)

**摘要:**目的 探讨芪连扶正胶囊联合多西他赛+顺铂(TP方案)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法 选取医院2019年6月至2020年12月就诊的NSCLC患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组患者均予TP方案治疗,观察组患者加予芪连扶正胶囊口服,两组均以3周为1疗程,连续治疗3个疗程,至少随访12个月。结果 观察组客观缓解率和疾病控制率分别为41.67%和80.00%,显著高于对照组的26.67%和70.00%( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者T淋巴细胞亚群中 $CD_4^+$ 水平及 $CD_4^+/CD_8^+$ 均显著升高, $CD_8^+$ 水平均显著降低,且观察组改善情况均显著优于对照组( $P < 0.05$ );两组患者基质金属蛋白酶2(MMP-2)及基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平均显著降低,且观察组均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组患者血小板计数减少、白细胞计数减少及肝功能损伤发生率均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。随访1年后,观察组累积生存率为77.30%,显著高于对照组的55.00%( $P = 0.011 < 0.05$ )。结论 芪连扶正胶囊联合TP方案治疗晚期NSCLC,可改善患者的免疫功能,降低血清中MMP-2及MMP-9水平。

**关键词:**芪连扶正胶囊;TP方案;晚期非小细胞肺癌;基质金属蛋白酶2;基质金属蛋白酶9;临床疗效

中图分类号:R969.4;R734.2 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)24-0096-04

## Clinical Observation of Qilian Fuzheng Capsules Combined with TP Regimen in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

HU Yongjin, FENG Weihong, WANG Yupeng

(Department of Oncology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin, China 300000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Qilian Fuzheng Capsules combined with docetaxel + cisplatin (TP regimen) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 120 patients with NSCLC admitted to the hospital from June 2019 to December 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with TP regimen, on this basis, the patients in the observation group were given Qilian Fuzheng Capsules orally. The patients in the two groups were treated for three consecutive courses with three weeks as a course of treatment, and they were followed up for at least 12 months. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 41.67% and 80.00%, which were significantly higher than 26.67% and 70.00% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD_4^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  of T lymphocyte subsets in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of  $CD_8^+$  of T lymphocyte subsets in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the improvement in the observation group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and MMP-9 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the those in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of

\*基金项目:天津市科技计划项目[SHGY-2020024]。

第一作者:胡永进,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肿瘤的诊治,(电子信箱)hyj8965565@163.com。

- phism rs37973 and Response to Treatment of Asthma With Inhaled Corticosteroids [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2018,28(3):165-171.
- [9] IZUHARA Y, MATSUMOTO H, KANEMITSU Y, et al. GLCC11 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids [J]. Allergy, 2014,69:668-673.
- [10] HU C, XUN Q, LI X, et al. GLCC11 variation is associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Chinese Han population [J]. Arch Med Res, 2016, 47: 118-125.
- [11] 郝珉,路 苓,李媛媛,等. GLCC11 和 CRHR1 基因单核苷酸多态性对支气管哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响[J]. 当代医学,2020,26(35):120-122.
- [12] KESKIN O, ULUCA Ü, BIRBEN E, et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2016,27(5):507-513.
- [13] 戴吉成,郭云艳,姜明宇,等. CRHR1 基因 rs1876828 位点的多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的相关[J]. 国际儿科学杂志,2021,48(1):64-67.

(收稿日期:2022-04-18;修回日期:2022-07-15)

thrombocytopenia, leucocyte count reduction and liver function damage in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After one year of follow-up, the cumulative survival rate in the observation group was 77.30%, which was significantly higher than 55.00% in the control group ( $P = 0.011 < 0.05$ ). **Conclusion** Qilian Fuzheng Capsules combined with TP regimen can improve the immune function of patients with advanced NSCLC and reduce the levels of serum MMP-2 and MMP-9.

**Key words:** Qilian Fuzheng Capsules; TP regimen; advanced non-small cell lung cancer; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9; clinical efficacy

肺癌是对人体健康和生命威胁最大的恶性肿瘤,其发病率和病死率增长最快<sup>[1]</sup>,以非小细胞癌(NSCLC)常见(约占肺癌的80%),且NSCLC患者极易发生病灶转移,预后较差,病死率较高<sup>[2]</sup>,早期症状不明显,甚至无任何症状,患者确诊时多已处于疾病晚期,不利于疾病治疗与预后<sup>[3]</sup>。此时,临床多采用化学药物治疗(简称化疗)缓解症状及提高其生存期。紫杉醇(或多西他赛)+顺铂(TP方案)为临床常用化疗方案,疗效确切,但毒副作用大,加之长期用药易产生耐药性,应用受限<sup>[4]</sup>。芪连扶正胶囊具有解毒化痰、消积散结、扶正抗癌等功效,其联合化疗可取得较好疗效。基质金属蛋白酶(MMP)参与了肿瘤细胞突破基底膜屏障发生浸润和转移的过程,其中血清MMP-2、MMP-9的表达水平可进一步评估患者疗效与预后。因此,本研究中探讨了芪连扶正胶囊辅助治疗NSCLC的临床效果,及对患者血清MMP-2和MMP-9水平的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~80岁;病理组织穿刺活检确诊Ⅲ期或Ⅳ期NSCLC;化疗为首选方案;卡氏(KPS)评分 $\geq 60$ 分。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:伴其他部位恶性肿瘤;无化疗条件;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物不耐受。

病例选择与分组:选取医院2019年6月至2020年12月就诊的NSCLC患者120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

### 1.2 方法

两组患者均予TP方案化疗:第1天予多西他赛注

射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543,规格为每支0.5 mL:20 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,加入5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,第1~3天予注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021356,规格为每支30 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注。观察组患者加予芪连扶正胶囊(山东中医药大学附属医院药剂科,批准号Z0120030239,规格为每粒0.3 g),空腹温开水送服,4粒/次,每天3次。治疗期间根据病情进展和患者药物耐受情况适当调整用药。两组均以3周为1个疗程,连续治疗3个疗程,并随访至少12个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:抽取患者治疗前1天及治疗3个疗程后的晨起空腹静脉血约5 mL,常规抗凝离心,取上清液,检测以下指标。1)免疫功能指标。采用流式细胞法检测血清T淋巴细胞亚群CD<sub>4</sub><sup>+</sup>及CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平,并计算CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>,试剂盒由美国BD公司提供,严格按说明书操作。2)MMP-2和MMP-9水平。采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由康肽生物科技(北京)公司提供,严格按说明书操作。

近期疗效<sup>[5]</sup>:完全缓解(CR),肿瘤病灶完全消失,且保持4周;部分缓解(PR),肿瘤病灶缩小幅度不小于原病灶的50%,且持续4周;病情稳定(SD),病灶有所缩小,但缩小幅度小于原病灶的50%,维持4周;疾病进展(PD),症状无改善,甚至加重,病灶体积增大,或产生新病灶。客观缓解(OR) = CR + PR,疾病控制(DC) = CR + PR + SD。

安全性:观察患者治疗期间血小板计数减少、肝功能损伤、白细胞计数减少、消化道反应等不良反应发生情况。

远期疗效:术后随访1年,观察患者生存情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,行Log-Rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5及图1。随访1年后,联合组累积生存率为77.30%,显著高于对照组的55.00%,Log Rank = 6.476,  $P = 0.011 < 0.05$ 。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 60$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 60$ )

组别	性别	年龄	病理类型(例)			肿瘤分期(例)	
	(男/女,例)	( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	腺癌	鳞癌	其他	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	34/26	50.13 $\pm$ 7.38	32	23	5	35	25
对照组	37/23	49.90 $\pm$ 5.42	32	22	6	36	24
$\chi^2/t$ 值	0.312	0.161	0.110			0.034	
$P$ 值	0.577	0.873	0.945			0.853	

表2 两组患者近期疗效比较[例(%), n = 60]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case (%), n = 60]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组	2(3.33)	23(38.33)	23(38.33)	12(20.00)	25(41.67)	48(80.00)
对照组	0(0)	16(26.67)	26(43.33)	18(30.00)	16(26.67)	42(70.00)
$\chi^2$ 值					3.002	1.603
P					>0.05	>0.05

表3 两组患者免疫功能指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 60$ )

Tab. 3 Comparison of immune function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 60$ )

组别	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)		CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)		CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47.45 ± 5.22	58.32 ± 6.06*	28.79 ± 3.06	22.52 ± 2.75*	1.65 ± 0.20	2.59 ± 0.30*
对照组	47.86 ± 5.28	52.30 ± 5.63*	28.28 ± 3.12	24.34 ± 2.97*	1.69 ± 0.22	2.15 ± 0.24*
t值	0.428	5.637	0.904	3.483	1.095	8.871
P值	0.670	0.000	0.368	0.001	0.278	0.000

注:与本组治疗前比较,\*P < 0.05。表4同。

Note: Compared with those before treatment, \*P < 0.05 (for Tab. 3-4).

表4 两组患者血清MMP-2及MMP-9水平比较( $\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 60$ )

Tab. 4 Comparison of serum MMP-2 and MMP-9 levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, \text{ng/mL}, n = 60$ )

组别	MMP-2		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	109.01 ± 11.23	73.64 ± 8.35*	433.72 ± 51.33	273.46 ± 30.76*
对照组	108.88 ± 11.26	85.57 ± 9.13*	440.48 ± 50.76	331.52 ± 37.18*
t值	0.063	7.469	0.725	9.320
P值	0.950	0.000	0.470	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 60]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 60]

组别	血小板计数减少	白细胞计数减少	肝功能损伤	消化道反应
观察组	22(36.67)	24(40.00)	8(13.33)	8(13.33)
对照组	35(58.33)	38(63.33)	19(31.67)	6(10.00)
$\chi^2$ 值	5.650	6.544	5.780	0.319
P值	0.018	0.011	0.016	0.570

### 3 讨论

NSCLC早期症状轻微甚至无症状,诊断困难,确诊患者中30%~40%已处于晚期,无法手术切除,临床主要采取放射治疗(简称放疗)、化疗<sup>[6]</sup>。临床常采用TP方案化疗,效果确切,但对正常细胞也有一定的杀伤力,且长期化疗疗效会下降,需联合其他治疗<sup>[7]</sup>。张遂亮等<sup>[8]</sup>的研究显示,参芪扶正注射液联合最佳支持治疗可显著减轻NSCLC患者的临床症状,降低肿瘤标志物水平,提高患者生存质量。本研究结果显示,观察组患者的OR和DC情况均显著优于对照组;术后随访1年,观察组累积生存率也显著高于对照组;与既往研究结果<sup>[9]</sup>

累积生存率

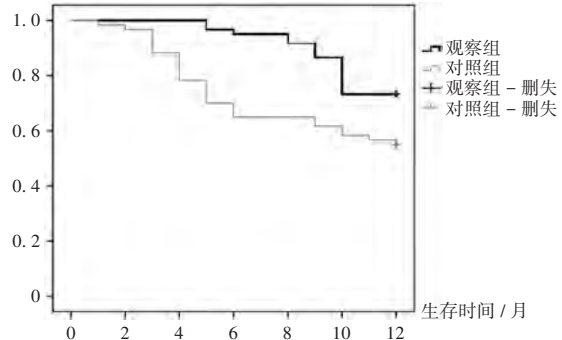


Fig. 1 Comparison of patients' survival situation between the two groups

一致,表明芪连扶正胶囊辅助治疗晚期NSCLC可提高患者的生存率,疗效较好。

当疾病进展较快、预后很差时,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>降低<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者CD<sub>4</sub><sup>+</sup>水平及CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>均显著升高,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平均显著降低,且观察组改善效果均显著优于对照组,表明化疗基础上加用芪连扶正胶囊可纠正NSCLC患者的免疫系统紊乱,改善各项免疫指标。MMP-2为锌蛋白酶,可分解细胞外基质组分,在肿瘤血管形成与生长过程中发挥重要作用,可作为疗效评价的辅助指标<sup>[12]</sup>。MMP-9是降解基膜与细胞外基质的主要酶,可促进血管生成及肿瘤生长,调节细胞迁移<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后MMP-2、MMP-9水平均显著低于治疗前,且观察组降低更显著,表明芪连扶正胶囊辅助治疗可进一步降低NSCLC患者MMP-2、MMP-9水平。分析原因,多西他赛为新一代紫杉醇类抗肿瘤药物,有利于形成稳定的非功能性维管束,还可破坏肿瘤细胞的有丝分裂,临床常用于实体瘤治疗,效果显著<sup>[14]</sup>。顺铂为广谱抗肿瘤药物,可结合细胞的DNA抑制其有丝分裂<sup>[15]</sup>。芪连扶正胶囊中,黄芪可补中益气、益卫固表,为君药;连翘可清热解毒、消肿散结,莪术可破血行气、化痰消肿、消积止痛,二者共为臣药,与黄芪配伍可兼治扶助正气、祛瘀化痰;清半夏、天南星散结消肿、清热化痰,白花蛇舌草、蜈蚣、全蝎、壁虎通络止痛、攻毒散结,女贞子可增强免疫力、保护肝脏,上述诸药共为佐药。诸药联用,共同发挥消积散结、化痰解毒、扶正抗癌之功效<sup>[16-17]</sup>。两种治疗方案作用机制不同,可协同作用,增强抗肿瘤作用,进而增强患者免疫力。观察组患者肝功能损伤及血液毒性不良反应发生率均显著低于对照组,可能是因为联合治疗可降低化疗类药物的使用剂量,从而减轻药物所带来的毒副作用。

综上所述,芪连扶正胶囊联合TP方案治疗晚期NSCLC,可改善患者的免疫功能,降低血清MMP-2及MMP-9水平。