

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.04.014

细胞因子诱导的杀伤性细胞联合消岩汤治疗 放弃放化疗肺癌患者 60 例近期疗效观察

李文涛, 于建春*, 贾英杰, 张莹, 陈军, 潘攀

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

摘要 目的 观察细胞因子诱导的杀伤性细胞 (CIK) 联合消岩汤治疗放弃放化疗肺癌患者的近期疗效及安全性。方法 选择 60 例放弃放化疗的肺癌患者, 采用 CIK 治疗 18 天。同时于患者采血 1 周前开始口服消岩汤, 每日 1 剂, 直到回输结束停药, 共治疗 25 天。观察治疗后患者性别、年龄、病理、临床分期与疗效的关系, 治疗前后抑郁、体力、睡眠、食欲的改善情况, 比较治疗前后 D-二聚体 (D-D2)、纤维蛋白原 (Fb)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角质素 19 片段、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT)、尿素 (UREA)、肌酐 (CREA) 水平。结果 女性患者的有效率明显高于男性 ($P < 0.05$)。年龄 < 65 岁与年龄 ≥ 65 岁、鳞癌与腺癌、复合型癌与腺癌、I 期与 IV 期患者的控制率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对生活质量抑郁、乏力、失眠、纳差的改善率分别为 56.3%、58.1%、53.6%、55.0%。治疗前后 CEA、细胞角质素 19 片段、D-D2、Fb、ALT、AST、GGT、UREA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), CREA 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。结论 CIK 联合消岩汤治疗可提高放弃放化疗肺癌患者的生活质量、改善预后、保护肝肾功能, 且无明显不良反应。

关键词 肺癌; 放疗; 化疗; 杀伤性细胞; 消岩汤; 生活质量; 肿瘤标记物; D-二聚体; 纤维蛋白原

据调查, 肺癌病死率高达 30.83/10 万, 已成为首位恶性肿瘤死亡原因^[1]。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌总数的 75% ~ 85%^[2-3]。手术、放疗、化疗作为肺癌一线治疗在临床已应用多年, 但仍有患者由于年龄、体质等原因失去放化疗指征, 或者在接受放化疗的过程中发生严重的不良反应无法耐受而放弃治疗。天津中医药大学第一附属医院采用细胞因子诱导的杀伤性细胞 (Cytokine-Induced Killer, CIK) 联合中药消岩汤治疗放弃化疗后肺癌患者, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择天津中医药大学第一附属医院 2012 年 11 月至 2014 年 3 月就诊的 60 例放弃放化疗治疗的肺癌患者。年龄 47 ~ 85 岁, 病程 0.5 ~ 93 个月, 其中鳞癌 15 例、腺癌 16 例、小细胞癌 4 例、复合型癌 25 例, I 期 19 例、II 期 9 例、III 期 13 例、IV 期 19 例^[4], 其中 17 例为肺癌术后患者, 32 例患

者接受过化疗, 10 例患者接受过放疗。本研究通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过。

1.2 气虚毒瘀证辨证标准^[5]

咳嗽不畅, 咳声低弱, 痰少或伴有血丝, 气短喘促, 面色^㿔白, 胸痛有定处, 神疲乏力, 形瘦恶风, 自汗盗汗, 口干少饮, 舌暗淡或有瘀点瘀斑, 苔薄白或薄黄, 脉细弦弱或细涩。

1.3 纳入标准

组织学或细胞学确诊为肺癌; 符合上述辨证标准; 无法耐受、无法进行或拒绝接受放疗、化疗的肺癌患者; 预计生存期 ≥ 3 个月, 卡氏评分 ≥ 60 分^[6]; 心电图正常, 肝、肾功能各指标 $\leq$ 正常值 1.5 倍范围; 无严重的病毒、细菌感染; 患者签署知情同意书, 同意进行免疫治疗。

1.4 排除标准

正在接受或 3 个月内接受过放疗、化疗, 同时存在其他恶性肿瘤及传染性疾病者; 手术伤口未完全愈合者; 妊娠或哺乳期妇女; 晚期肿瘤造成的恶病质、外周血象过低患者; 对生物制品有过敏反应

* 通讯作者: yujianchun@eyou.com, (022) 27432015

应者。

2 方法

2.1 主要试剂和仪器

注射用重组人干扰素- γ (IFN- γ) 购自上海凯茂生物医药有限公司 (国药准字 S10980084); 鼠抗人 CD3 单克隆抗体由上海丰寿生物科技有限公司生产 (货号: anti-0189); 重组人白细胞介素 2 注射液 (rhIL-2) 购自北京四环生物制药有限公司 (国药准字 S10970017); RPMI-1640 培养基购自美国 GIBCO 公司 (1590048)。

2.2 治疗方案

CIK 治疗: 采集患者外周血单个核细胞, 加入含有 1000U/ml IFN- γ 的 RPMI-1640 培养基, 24 h 后加入 50 ng/ml CD3 单克隆抗体和 1000U/ml 的 rhIL-2, 每隔 3 天换液 1 次, 补充 rhIL-2。第 7 天将成熟 CIK 细胞分 5 次回输给患者, 共治疗 18 天。

消岩汤^[8]: 黄芪 30 g, 太子参 15 g, 郁金 10 g, 姜黄 15 g, 白花蛇舌草 10 g, 夏枯草 10 g, 牡蛎 10 g, 露蜂房 10 g。患者采血 1 周前开始服药, 每日 1 剂, 直到回输结束停药, 共治疗 25 天。

2.3 观察指标与方法

1) 观察治疗后患者性别、年龄、病理、临床分期与疗效的关系。

2) 参照《肺癌患者生存质量测定量表 FACT—L 中文版》^[9] 观察患者治疗前后抑郁、体

力、睡眠、食欲的改善情况。

3) 采用血清法检测患者治疗前 1 周内与治疗结束后 1 周内的癌胚抗原 (CEA)、细胞角质素 19 片段、D 二聚体 (D-D2)、纤维蛋白原 (Fb)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、尿素 (UREA)、肌酐 (CREA) 水平。

2.4 疗效评价标准

近期疗效按实体瘤疗效评价标准^[10] (RECIST) 统一评价, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。有效率 (RR) = CR + PR, 控制率 (DCR) = CR + PR + SD。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数的比较用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 肺癌患者不同性别、年龄、病理、临床分期的疗效比较

表 1 示, 女性 RR 明显高于男性 ($P < 0.05$)。年龄 ≥ 65 岁患者的 DCR 明显高于 < 65 岁的患者 ($P < 0.05$)。鳞癌、复合型癌、小细胞癌 DCR 明显高于腺癌 ($P < 0.05$); 复合型癌患者 RR 明显高于腺癌 ($P < 0.05$)。

表 1 肺癌患者不同性别、年龄、病理、临床分期的疗效比较 例 (%)

患者资料	例数	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
性别	60	0	9 (15.0)	37 (61.6)	14 (23.3)	9 (15.0)	46 (76.7)
男	39	0	3 (7.6)	27 (69.2)	9 (23.0)	3 (7.6)	30 (76.9)
女	21	0	6 (28.5)	10 (47.6)	5 (23.8)	6 (28.5)	16 (76.2)
年龄							
<65 岁	31	0	5 (16.1)	14 (45.1)	12 (38.7)	5 (16.1)	19 (61.3)
≥ 65 岁	29	0	4 (13.7)	23 (79.3)	2 (6.8)	4 (13.7)	27 (93.1)
病程							
2 年内	47	0	7 (14.8)	27 (57.4)	13 (27.6)	7 (14.8)	34 (72.3)
≥ 2 年	13	0	2 (15.3)	10 (76.9)	1 (7.6)	2 (15.3)	12 (92.3)
病理类型							
鳞癌	15	0	3 (20.0)	11 (73.3)	1 (6.6)	3 (20.0)	14 (93.3)
腺癌	16	0	0	8 (50.0)	8 (50.0)	0	8 (50.0)
小细胞癌	4	0	0	4 (100)	0	0	4 (100)
复合型癌	25	0	6 (24.0)	14 (56.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	20 (80.0)
肿瘤分期							
I 期	19	0	3 (15.7)	15 (78.9)	1 (5.2)	3 (15.7)	18 (94.7)
II 期	9	0	2 (22.2)	5 (55.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	7 (77.8)
III 期	13	0	1 (7.6)	8 (61.5)	4 (30.7)	1 (7.6)	9 (69.2)
IV 期	19	0	3 (15.7)	9 (47.3)	7 (36.8)	3 (15.7)	12 (63.2)

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展; RR: 有效率; DCR: 控制率

表 2 60 例肺癌患者治疗前后肝、肾功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	UREA (mmol/L)	CREA ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	60	14.76 $\pm$ 0.89	18.05 $\pm$ 1.10	42.55 $\pm$ 4.09	4.77 $\pm$ 0.34	55.04 $\pm$ 2.25
治疗后	60	15.57 $\pm$ 1.21	18.50 $\pm$ 1.30	48.20 $\pm$ 4.30	5.84 $\pm$ 1.18	50.78 $\pm$ 2.18*
P 值		0.539	0.703	0.130	0.375	0.040

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰转移酶; UREA: 尿素; CREA: 肌酐; 与治疗前比较, * $P < 0.05$

不同临床分期患者间 RR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 I 期患者 DCR 明显高于 IV 期患者 ($P < 0.05$)。

3.2 肺癌患者治疗前后生活质量改善情况

治疗前抑郁 32 例、乏力 43 例、失眠 28 例、纳差 20 例, 治疗后抑郁 14 例、乏力 18 例、失眠 13 例、纳差 9 例, 共有 45 例患者症状有所改善, 总改善率为 75.0%。

3.3 肺癌患者治疗前后肿瘤标记物水平比较

治疗前 CEA 为 (48.14 $\pm$ 16.59) ng/ml, 治疗后为 (58.25 $\pm$ 21.53) ng/ml, 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前细胞角质素 19 片段为 (6.51 $\pm$ 1.30) ng/ml, 治疗后为 (8.92 $\pm$ 2.23) ng/ml, 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 肺癌患者治疗前后 D-D2 与 Fb 水平比较

治疗前肺癌患者 D-D2 为 (1133.90 $\pm$ 143.63) ng/mlFEU, 治疗后为 (1249.93 $\pm$ 155.39) ng/mlFEU, 治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 34 例 (56.7%) 患者指标明显下降。治疗前 Fb 为 (5.33 $\pm$ 0.24) g/L, 治疗后为 (5.30 $\pm$ 0.26) g/L, 治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 38 例 (63.3%) 患者指标明显下降。

3.5 肺癌患者治疗前后肝、肾功能指标比较

表 2 示, 治疗前后患者 ALT、AST、GGT、UREA 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 CREA 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。

3.6 安全性

6 例患者治疗过程中出现发热 (体温 $> 38.0^{\circ}\text{C}$)、3 例患者出现轻度乏力, 未予处理症状在 24 小时内自行缓解, 其余患者均未出现明显的不良反应。

4 讨论

肺癌的治疗西医主要以手术、放疗、化疗为主, 当患者放弃放化疗时只能给予对症支持治疗, 对于此类患者我们采用联合 CIK 生物治疗的方法

以减轻患者痛苦。肿瘤的病因病机为正气内虚、毒瘀并存, 三焦气机升降出入不利, 继而毒瘀内生胶着互结, 进一步阻滞气机, 形成恶性循环。消岩汤全方以黄芪、太子参为主药益气滋阴, 扶正祛邪; 郁金、姜黄为辅药以活血祛瘀, 行气解郁; 白花蛇舌草、夏枯草、牡蛎为佐药解毒清热, 软坚散结; 露蜂房为使药搜剔经络中之瘀毒, 共奏扶正解毒祛瘀之功。临床研究表明, 该方能够提高患者的生活质量^[8], 并对化疗药物起减毒增效的作用^[9]。

本研究结果显示, 本方案对不同性别患者均有较好的控制率且无明显差异, 但是女性患者的有效率明显优于男性患者, 提示女性接受治疗的获益可能会更大。治疗对年龄 ≥ 65 岁患者的控制率明显优于年龄 < 65 岁的患者, 提示该治疗更适用于老年肺癌患者。非小细胞肺癌与小细胞肺癌的控制率、有效率均无明显差异; 鳞癌、复合型癌的控制率明显优于腺癌, 复合型癌的有效率也明显优于腺癌, 提示治疗对于非小细胞肺癌中鳞癌与复合型癌的治疗效果更佳。临床分期 I 期的控制率明显优于 IV 期患者, 提示越早应用联合治疗, 临床获益可能越显著。

CIK 能够改善患者的免疫功能, 同时联合消岩汤以扶正解毒祛瘀, 两者均可以提高肺癌患者的生活质量, 主要体现在抑郁、乏力、失眠、纳差方面, 且大多数患者的临床症状在治疗后得到明显改善, 提示联合治疗能够明显改善患者的生活质量。

有学者^[10]认为, D-D2、Fb 水平越高预后越差, 两者水平过高可使血液呈高黏滞状态, 减慢局部血流, 可使肿瘤细胞更易于附着血管壁, 引起肿瘤的转移。本研究中治疗前后患者 D-D2、Fb 的均数没有明显变化, 但半数以上的患者在治疗后均明显降低, 说明本治疗可以通过减轻并改善患者血液的高凝状态来减少肿瘤细胞的血液转移。治疗前后患者肿瘤标记物、肝肾功能指标无明显变化, 但血清 CREA 水平明显下降, 这说明 CIK 联合消岩汤治疗肺癌可以有效地保护患者的肝肾功能, 并改善患者的肾功能。

由于我院患者病情较重且不能再接受放化疗治疗,为达到疗效最大化均普遍接受消岩汤联合 CIK 综合治疗的方式,单独应用中药或 CIK 治疗的患者较少,故未设立对照组进行研究;由于观察时间较短,尚未统计生存期,该研究现处于跟踪状态,有待未来进行补充。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 第三次全国死因调查主要情况 [J]. 中国肿瘤, 2008, 17(5): 344-345.
- [2] STINCHCOMBE TE, SOCINSKI MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl1): 28-36.
- [3] HUBBS JL, BOYD JA, HOLLIS D, et al. Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage non-small cell lung cancer [J]. Cancer, 2010, 116(21): 5038-5046.
- [4] 丁岩. 血浆 D-二聚体与肺癌分期及预后的相关研究

- [5] 吉林医学, 2014, 35(30): 6747-6748.
- [6] 贾英杰. 扶正解毒祛瘀法治疗恶性肿瘤探析 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2145-2146.
- [7] 尤振宇, 苏晓辉, 刘洋. DC-CIK 生物治疗辅助介入化疗治疗中心型非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 肿瘤药理学, 2012, 2(3): 193-196.
- [8] 万崇华, 张灿珍, 宋元龙, 等. 肺癌患者生存质量测定量表 FACT-L 中文版 [J]. 中国肿瘤, 2000, 9(3): 109-110.
- [9] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 消岩汤对减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应时效关系的临床研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29(4): 183-185.
- [10] 金书晓. 消岩汤联合高频热疗对气虚毒瘀型晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响 [J]. 河南中医, 2012, 32(8): 1013-1015.
- [11] 邓美玉, 王光辉, 刘勇谋等. D-二聚、纤维蛋白原与肺癌的分期及预后的关系研究 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1230-1232.

Observation on Short-term Curative Effects of Cytokine-induced Killer Cells Combined With Xiaoyan Tang (消岩汤) in the Treatment of 60 Patients with Lung Cancer and Giving Up Chemoradiotherapy

LI Wentao, YU Jianchun, JIA Yingjie, ZHANG Ying, CHEN Jun, PAN Pan

(First Teaching Hospital of Tianjin University of traditional Chinese medicine, Tianjin, 300193)

ABSTRACT Objective To observe short-term curative effects and safety of treatment with cytokine-induced killer cells (CIK) combined with *Xiaoyan Tang* on patients with lung cancer who give up chemoradiotherapy. **Methods** Sixty patients with lung cancer who gave up chemoradiotherapy were selected and given CIK therapy for 18 days. These patients started to take *Xiaoyan Tang*, one dose a day since one week before blood collection until the end of CIK therapy, totally for 25 days. After the treatment, the relations between patients' gender, age, pathology, clinical stages and curative effects were analyzed. The improvement in depression, physical strength, sleep, and appetite was also observed, and the levels of D dimer (D-D2), fibrinogen (Fb), carcino-embryonic antigen (CEA), cell keratin 19 fragment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyltransferase (GGT), urea (UREA) and creatinine (CREA) before and after treatment were compared. **Results** The effective rate in female patients was obviously higher than that in male ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in control rates between age < 65 and age ≥ 65 , between squamous carcinoma and adenocarcinoma, between compound carcinoma and adenocarcinoma, and between stage I and stage IV ($P < 0.05$). The improvement rates of living quality about depression, fatigue, insomnia and poor appetite respectively was 56.3%, 58.1%, 53.6% and 55.0%. There were no statistically significant differences in levels of CEA, cell keratin 19 fragment, D-D2, Fb, ALT, AST, GGT and UREA before and after treatment ($P > 0.05$). And the level of CREA significantly decreased than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** CIK combined with *Xiaoyan Tang* may improve living quality and prognosis, protect hepatorenal function in patients with lung cancer but giving up chemoradiotherapy, with no obvious adverse reactions.

Keywords lung cancer; radiotherapy; chemotherapy; killer cells; *Xiaoyan Tang* (消岩汤); living quality; tumor markers; D dimer; fibrinogen

(收稿日期: 2015-06-28; 修回日期: 2015-10-15)

编辑: 侯建春