

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20171227.002

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20171227.1142.004.html>

益气养阴方联合放疗对晚期肺癌患者肿瘤负荷及抗肿瘤免疫应答的影响

乔志安

(河北省邢台市人民医院放疗科,河北 邢台 054031)

[摘要] 目的:探讨益气养阴方联合放疗对晚期肺癌患者肿瘤负荷及抗肿瘤免疫应答的影响。方法:选择在本院确诊并接受治疗的晚期非小细胞肺癌患者78例,回顾治疗方案并将所有患者分为接受单纯放疗的常规组41例、在放疗基础上加入益气养阴方联合治疗的益气养阴方组37例。对比两组治疗前后血清中肿瘤标志物、Th1/Th2细胞因子、Th17/Treg细胞因子含量的差异。结果:治疗后,益气养阴方组血清中肿瘤标志物CA15-3、Cyfra21-1、HSP90 α 、CEA的含量较常规组低;血清中Th1细胞因子IFN- γ 、IL-2的含量较常规组高, Th2细胞因子IL-4、IL-5的含量较常规组低;血清中Th17细胞因子IL-17、IL-23及Treg细胞因子IL-10、TGF- β 的含量较常规组低。结论:晚期非小细胞肺癌患者在常规放疗基础上加入益气养阴方联合治疗,可有效降低肿瘤负荷并优化抗肿瘤免疫功能。

[关键词] 晚期肺癌;益气养阴方;肿瘤负荷;Th1/Th2;Th17/Treg

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2018)01-0075-04

Effects of Yiqi Yangyin Prescription combined with radiotherapy on the tumor load and anti-tumor immune response in patients with advanced lung cancer

QIAO Zhi-an

(Department of Radiotherapy, Xingtai People's Hospital in Hebei Province, Xingtai, Hebei Province, 054031)

[Foundation Project]: This study was supported by the Science and Technology Plan Project of Hebei Province (162777186).

[Author]: QIAO Zhi-an (1973-), Male, Xingtai Hebei, Attending physician, E-mail: qzawzy@126.com.

Received: 2017-12-15 Revised: 2017-12-19

JHMC, 2018;24(1):0075-0078

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To investigate the effects of Yiqi Yangyin Prescription combined with radiotherapy on the tumor load and anti-tumor immune response of patients with advanced lung cancer. Methods: A total of 78 patients with advanced non-small cell lung cancer who were diagnosed and treated in our hospital between August 2015 and January 2017 were reviewed and then divided into the routine group ($n=41$) who received chemoradiotherapy alone and the Yiqi Yangyin Prescription group ($n=37$) who received chemoradiotherapy combined with Yiqi Yangyin Prescription therapy. The differences in serum levels of tumor markers, Th1/Th2 cytokines and Th17/Treg cytokines were compared between the two groups before and after treatment. Results: After treatment, serum tumor markers CA15-3, Cyfra21-1, HSP90 α and CEA levels of Yiqi Yangyin Prescription group were lower than those of routine group; serum Th1 cytokines IFN- γ and IL-2 levels were higher than those of routine group while Th2 cytokines IL-4 and IL-5 levels were lower than those of routine group; serum Th17 cytokines IL-17 and IL-23 as well as Treg cytokines IL-10 and TGF- β levels were lower than those of routine group. Conclusion: Routine chemoradiotherapy combined with Yiqi Yangyin Prescription therapy can effectively reduce the tumor load and optimize the anti-tumor immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer.

[KEY WORDS] Advanced lung cancer; Yiqi Yangyin Prescription; Tumor load; Th1/Th2; Th17/Treg

[基金项目] 河北省科技计划项目(162777186)

[作者简介] 乔志安(1973-),男,河北邢台人,主治医师, E-mail: qzawzy@126.com.

[收稿日期] 2017-12-15 [修回日期] 2017-12-19 网络出版时间:2017-12-27 11:42:14

非小细胞肺癌是临床肺癌的最多见类型,早期患者多无任何临床表现,故而错失早期确诊的最佳时机,当出现明显咳嗽咳血时疾病已进展至晚期^[1,2]。晚期非小细胞肺癌患者无法进行手术切除肿块,故保守治疗是延长其生存时间的最有效方法。放疗及化疗均是晚期肿瘤患者最常用的治疗方式,也已经在不同研究中被证实可显著降低癌细胞恶性程度、延缓病情进展^[3,4]。但也有研究发现,单纯放疗无法完全杀灭晚期癌细胞,部分患者经治疗后仍出现早期复发,此时需加入其他辅助性治疗手段以扩大整体疗效,优化患者治疗结局。中医治疗晚期癌症已经有悠久历史,鉴于单纯西医治疗对晚期癌症患者的局限性,多位学者推荐加入中药方剂联合进行抗癌治疗^[5]。益气养阴方由沙参、麦冬、五味子、红花、板蓝根等多味中药联合制成,具有滋阴降火,益气活血等功效。本次研究将益气养阴方作为辅助治疗方案,加入晚期非小细胞肺癌患者的整体治疗中,探讨中西医结合治对患者病情带来的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年8月~2017年1月间在本院确诊并接受治疗的晚期非小细胞肺癌患者78例纳入本次研究,回顾治疗方案并将所有患者分为接受单纯放化疗的常规组41例、在放化疗基础上加入益气养阴方联合治疗的益气养阴方组37例。常规组中男性22例,女性19例,年龄37~69岁;益气养阴方组中男性19例,女性18例,年龄35~71岁。上述两组基础资料的分布具有可比性,本次研究计划经医院伦理委员会审核后批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准如下:病理确诊晚期非小细胞肺;首次确诊,院外未经系统治疗;患者本人或家属签署知情同意书。

排除标准如下:合并益气养阴方药物过敏;伴恶液质,无法耐受放化疗;伴慢性阻塞性肺疾病、严重哮喘等基础肺部疾患;既往肺部手术史;合并全身感染性疾病;年龄大于80

周岁。

1.3 治疗方法

常规组患者接受常规放化疗,具体如下:TP化疗(紫杉醇150 mg/m²,静脉滴注,d1;顺铂80 mg/m²,静脉滴注,d1),其后接受三维适形调强放疗。

益气养阴方组患者在常规放化疗基础上加入益气养阴方辅助治疗,具体如下:黄芪、北沙参各30 g,党参、百合20 g,白术、麦冬、茯苓、山慈菇各15 g,贝母12 g,山药、大枣、玉竹各10 g。加水500 mL煎至300 mL,饭后30 min服用,每日1剂。以21 d为一疗程,连续服用四疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 肿瘤负荷 治疗前及治疗后,均抽取两组患者的晨起空腹肘静脉血标本,放入经枸橼酸钠抗凝的无菌EP管,离心后分离上层澄清液备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中非小细胞肺癌相关肿瘤标志物的含量,具体包括糖链抗原15-3(CA15-3)、细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)、热休克蛋白90α(HSP90α)、癌胚抗原(CEA)。

1.4.2 抗肿瘤免疫应答指标 在相同时间点,获取两组患者的肘静脉血标本。采用放射免疫法检测其中Th1/Th2细胞因子干扰素-γ(IFN-γ)、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、Th17/Treg细胞因子白介素-17(IL-17)、白介素-23(IL-23)、白介素-10(IL-10)、转化生长因子-β(TGF-β)的含量。

1.5 统计学处理

文中所得数据包括非小细胞肺癌相关肿瘤标志物、Th1/Th2细胞因子、Th17/Treg细胞因子,均属于计量资料,录入SPSS26.0中并计算P值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌相关肿瘤标志物

治疗前,两组患者血清中CA15-3、Cyfra21-1、HSP90α、CEA含量的差异不显著($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清中CA15-3、Cyfra21-1、HSP90α、CEA的含量均较治疗前低;且益气养阴方组血清中CA15-3、Cyfra21-1、HSP90α、CEA的含量较常规组低($P<0.05$)。见表1。

表1 血清中非小细胞肺癌相关肿瘤标志物含量的比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间点	CA15-3	Cyfra21-1	HSP90α	CEA
常规组	41	治疗前	26.48±3.19	180.27±21.53	71.26±8.53	51.84±6.29
		治疗后	16.29±2.11*	90.38±9.51*	54.31±5.79*	34.27±4.05*
益气养阴方组	37	治疗前	26.36±3.42	181.04±20.96	71.19±8.46	51.59±5.73
		治疗后	10.92±1.73*#	64.28±7.04*#	31.26±3.45*#	20.74±2.81*#

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;组间治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.2 Th1/Th2细胞因子

治疗前,两组患者血清中IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5含量的差异不显著;治疗后,两组血清中Th1细胞因子IFN-γ、IL-2的含量均较治疗前高,Th2细胞因子IL-4、IL-5的含量较治

疗前低;且益气养阴方组Th1细胞因子IFN-γ、IL-2的含量较常规组高,Th2细胞因子IL-4、IL-5的含量较常规组低($P<0.05$)。见表2。

表 2 血清中 Th1/Th2 细胞因子含量的比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间点	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-5
常规组	41	治疗前	2.18 \pm 0.24	1.98 \pm 0.23	4.57 \pm 0.59	10.27 \pm 1.63
		治疗后	2.76 \pm 0.31*	2.41 \pm 0.26*	3.40 \pm 0.35*	7.61 \pm 0.79*
益气养阴方组	37	治疗前	2.15 \pm 0.25	1.97 \pm 0.21	4.56 \pm 0.52	10.24 \pm 1.78
		治疗后	3.59 \pm 0.42*#	3.51 \pm 0.39*#	2.17 \pm 0.23*#	4.57 \pm 0.49*#

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;组间治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.3 Th17/Treg 细胞因子

治疗前,两组血清中 IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 含量的差异不显著;治疗后,两组血清中 IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β

的含量均较治疗前低;且益气养阴方组血清中 IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 的含量较常规组低($P<0.05$)。见表 3。

 表 3 血清中 Th17/Treg 细胞因子含量的比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间点	IL-17	IL-23	IL-10	TGF- β
常规组	41	治疗前	36.28 \pm 4.19	28.71 \pm 3.42	5.73 \pm 0.59	10.91 \pm 1.74
		治疗后	20.17 \pm 2.84*	19.63 \pm 2.47*	4.12 \pm 0.46*	7.26 \pm 0.85*
益气养阴方组	37	治疗前	36.19 \pm 4.25	28.59 \pm 3.57	5.69 \pm 0.58	10.87 \pm 1.79
		治疗后	11.64 \pm 1.85*#	11.29 \pm 1.64*#	2.77 \pm 0.32*#	4.15 \pm 0.47*#

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;组间治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

放化疗是治疗晚期非小细胞肺癌的主要方法。但部分患者经系统治疗后仍出现病情进展,需加入其他作用机制的药物以扩大疗效。肺癌属于中医"肺壅"、"肺积"等范畴,有正气亏损,邪毒瘀滞于肺,肺失宣肃、日久痰瘀互结、积聚成核等造成,并通过辨证施治改善患者的整体状态^[6,7]。西医放化疗易耗损患者的正气,导致气血虚衰,需加入益气养阴的中成药以夯实正气,进一步抑制癌细胞活性。益气养阴方中含有南沙参、黄芪、麦冬、山药、百合、大枣、玉竹等多味中成药物,其中南沙参益肺生津、黄芪与山药健脾益气、麦冬清肺养阴、百合与玉竹滋阴生津、大枣补中益气,诸药共奏益气养阴、生津止渴之功效^[8,9]。本次研究,在常规放化疗基础上,将该方加入晚期非小细胞肺癌患者的整体治疗,探讨中西医结合治疗方案对此类患者病情的影响,为后续同类患者临床治疗方案的制定提供实践经验。

肿瘤标志物是衡量恶性肿瘤负荷的可靠指标,在结直肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中均发现多种肿瘤相关标志物含量的异常升高,且其含量与肿瘤恶性程度密切相关。CA15-3 在肺癌患者中的阳性率约为 54%,与其他肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断更具有意义,当肿瘤转移或者复发时癌细胞内 CA15-3 大量释放入血并导致其血清含量上升^[10,11]。Cyfra21-1 是临床肺癌诊断的主要标志物,对肺癌确诊的特异度高达 89%,且对肺鳞癌诊断的敏感度及特异度更高^[12]。HSP90 α 属于新型肿瘤标志物,已经在多发性骨髓瘤、恶性黑色素瘤细胞中发现其表达显著上调。目前国外研究在早期肺

癌患者中发现,HSP90 α 检测阳性率高于其他肿瘤标志物,可作为肺癌早期筛查的良好指标^[13,14]。CEA 属于广谱肿瘤标志物,对非细胞肺癌检测的敏感性较低,但可与其他肿瘤标志物联合检测以增加疾病判断的准确性^[15]。本次研究对比两组患者血清中上述非小细胞肺癌相关肿瘤标志物含量的差异,结果发现:与常规组比较,益气养阴方组治疗后血清中上述肿瘤标志物的含量均较低,说明在常规放化疗基础上加入益气养阴方进行辅助治疗,可更为有效的降低肿瘤负荷,优化患者的整体状态。

免疫失调是多种恶性肿瘤患者的共同病理特征之一。现代免疫学发现 Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子参与非小细胞肺癌的免疫反应调节,影响疾病病理过程。Th1 细胞主要介导细胞免疫,其分泌的细胞因子可有效抑制肿瘤细胞增殖。而 Th2 细胞主要介导体液免疫,其分泌的细胞因子与 Th1 细胞因子作用相反,可促进肿瘤细胞的增殖^[16,17]。生理状态下上述两种细胞功能处于平衡状态,当肿瘤出现后机体免疫功能发生异常,具体表现为 Th1 细胞功能相对低下、Th2 细胞功能相对亢进。衡量上述两种细胞的功能状态,可间接反映恶性肿瘤严重程度及临床治疗有效性^[18]。IFN- γ 、IL-2 由 Th1 细胞分泌,IL-4、IL-5 由 Th2 细胞分泌,本次研究对比两组患者血清中上述细胞因子含量的差异,结果显示:与常规组比较,益气养阴方组治疗后血清中 Th1 细胞因子的含量较高,Th2 细胞因子的含量较低,说明益气养阴方辅助治疗可更为有效的调节患者的细胞免疫平衡,抑制肿瘤细胞增殖。

初始 T 细胞还可以分泌介导炎症反应的 Th17

细胞以及介导免疫耐受的 Treg 细胞,其中 Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-23 等促炎因子,其大量分泌可促进肿瘤细胞恶性进展^[19];Treg 细胞则主要分泌 IL-10、TGF- β ,在生理上其可维持机体内环境稳态,但随肿瘤病情进展其表达量不断增加,进一步造成肿瘤细胞的免疫耐受,进而抑制机体对肿瘤的免疫功能^[20]。本次研究对比两组患者,以上细胞因子含量的差异,结果发现,与常规组比较,益气养阴方组治疗后血清中 Th17 细胞因子的含量较低,Treg 细胞因子的含量亦明显降低,说明中西医结合治疗可有效调节 Th17/Treg 免疫平衡、抑制肿瘤免疫耐受,加强机体自身免疫功能对肿瘤细胞的杀伤作用。

晚期非小细胞肺癌患者在常规放化疗基础上加入益气养阴方辅助治疗,可更为有效的降低肿瘤负荷并调节机体抗肿瘤免疫应答过程,稳定患者病情、优化治疗结局,是较为理想的中西医结合治疗方案,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 93149-93155.
- Awad MM, Mastini C, Blasco RB, et al. Epitope mapping of spontaneous autoantibodies to anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92265-92274.
- Sun JM, Noh JM, Oh D, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12): 1806-1813.
- Liu M, Wang Z, Zhou T, et al. Individual isotoxic radiation dose escalation based on V20 and advanced technologies benefits unresectable stage III non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: long term follow-up [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51848-51858.
- Liu J, Lin HS, Hou W, et al. Comprehensive treatment with Chinese medicine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter, prospective, cohort study [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(10): 733-739.
- Wang SF, Wang Q, Jiao LJ, et al. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(3): e188-e195.
- Tseng CY, Lin CH, Wu LY, et al. Potential Combinational Anti-Cancer Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer with Traditional Chinese Medicine Sun-Bai-Pi Extract and Cisplatin [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155469.
- Xue NZ, Fang RM, Lin LZ. Application of Response Evaluation Criteria of Traditional Chinese Medicine for Solid Tumor in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(12): 910-916.
- Zhou ZY, Xu L, Li HG, et al. Chemotherapy in conjunction with traditional Chinese medicine for survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: protocol for a randomized double-blind controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(3): 175-181.
- Tang S, Wei L, Sun Y, et al. CA153 in Breast Secretions as a Potential Molecular Marker for Diagnosing Breast Cancer: A Meta Analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163030.
- Zhao S, Mei Y, Wang J, et al. Different Levels of CEA, CA153 and CA125 in Milk and Benign and Malignant Nipple Discharge [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157639.
- Sone K, Oguri T, Ito K, et al. Predictive Role of CYFRA21-1 and CEA for Subsequent Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer Patients [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 5125-5131.
- Elzakra N, Cui L, Liu T, et al. Mass Spectrometric Analysis of SOX11-Binding Proteins in Head and Neck Cancer Cells Demonstrates the Interaction of SOX11 and HSP90 α [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(11): 3961-3968.
- Zou M, Bhatia A, Dong H, et al. Evolutionarily conserved dual lysine motif determines the non-chaperone function of secreted Hsp90 α in tumour progression [J]. *Oncogene*, 2017, 36(15): 2160-2171.
- Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 737.
- Ma J, Liu H, Wang X. Effect of ginseng polysaccharides and dendritic cells on the balance of Th1/Th2 T helper cells in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(6): 641-645.
- Zhao P, Bu X, Wei X, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with cytokine-induced killer cells promotes skewing toward Th2 cytokine profile in patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 450-456.
- Zhang W, Pan Y, Gou P, et al. Effect of xanthohumol on Th1/Th2 balance in a breast cancer mouse model [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 280-288.
- Wang M, Chen B, Sun XX, et al. Gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells impact peripheral blood mononuclear cells via disruption of Treg/Th17 balance to promote gastric cancer progression [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(1): 19-29.
- Mao H, Pan F, Guo H, et al. Feedback mechanisms between M2 macrophages and Th17 cells in colorectal cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12223-12230.