

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.051

参麦注射液联合吉西他滨和顺铂对晚期 NSCLC 患者肿瘤标志物、T 淋巴细胞亚群和血清凋亡分子的影响*

陈慧昱¹ 柯丽² 王赞² 刘鑫佳² 杨光^{2Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学第二附属医院肿瘤科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨参麦注射液联合吉西他滨和顺铂对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者肿瘤标志物、T 淋巴细胞亚群和血清凋亡分子的影响。**方法:**将在 2020 年 3 月~2022 年 12 月期间我院收治的 118 例晚期 NSCLC 患者以随机数字表法分为联合组(n=59, 参麦注射液联合吉西他滨和顺铂治疗)和对照组(n=59, 吉西他滨和顺铂治疗)。对比两组肿瘤标志物水平、T 淋巴细胞亚群、凋亡分子。**结果:**与对照组相比,联合组治疗后细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)、糖类抗原 125(CA125)、B 淋巴细胞瘤(Bcl-2)、生存素(Survivin)、CD8⁺ 更低,Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 更高($P<0.05$)。**结论:**参麦注射液联合吉西他滨和顺铂治疗晚期 NSCLC 患者,能够降低肿瘤标志物水平,减轻患者免疫抑制,调节血清凋亡分子水平。

关键词:参麦注射液;吉西他滨;顺铂;晚期非小细胞肺癌;肿瘤标志物;T 淋巴细胞亚群;凋亡分子

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3984-03

Effects of Shenmai Injection Combined with Gemcitabine and Cisplatin on Tumor Markers, T Lymphocyte Subsets and Serum Apoptotic Molecules in Patients with Advanced NSCLC*

CHEN Hui-yu¹, KE Li², WANG Zan², LIU Xin-jia², YANG Guang^{2Δ}

(1 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of shenmai injection combined with gemcitabine and cisplatin on tumor markers, T lymphocyte subsets and serum apoptotic molecules in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 118 patients with advanced NSCLC who were admitted to our hospital from March 2020 to December 2022 were divided into combined group (n=59, treated with shenmai injection combined with gemcitabine and cisplatin) and control group (n=59, treated with gemcitabine and cisplatin) by random number table method. The tumor marker level, T lymphocyte subsets and apoptotic molecules were compared between two groups. **Results:** Compared with control group, cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate antigen 125 (CA125), B-cell lymphoma (Bcl-2), Survivin (Survivin), CD8⁺ were lower in combined group after treatment, and Bcl-2-related X protein (Bax) and CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Shenmai injection combined with gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced NSCLC Patients, which can reduce tumor markers level, reduce the immunosuppression of patients, regulate serum apoptotic molecules level.

Key words: Shenmai Injection; Gemcitabine; Cisplatin; Advanced non-small cell lung cancer; Tumor markers; T lymphocyte subsets; Apoptotic molecules

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3984-03

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床常见的呼吸系统肺部肿瘤,基于 NSCLC 发病原因的复杂性,加上其早期症状没有典型性,使得不少患者就诊时已处于晚期^[1]。晚期 NSCLC 较为经典的化疗方案为吉西他滨和顺铂,但疗效有限,部分患者因无法耐

受不良反应而中止治疗^[2]。近年来中医药在肿瘤方面表现出较大的应用前景,参麦注射液具有益气养阴,生津生脉的功效,近年来的研究证实该药物在肺癌患者中可抑制肿瘤血管生成以及肺癌的增殖发展^[3]。本研究以肿瘤标志物、T 淋巴细胞亚群和血清凋亡分子为考察目标,观察参麦注射液联合吉西他滨和顺铂对晚期 NSCLC 患者的治疗价值,以期临床提供新的治疗

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-085)

作者简介:陈慧昱(1987-),女,硕士,主管技师,研究方向:临床检验,免疫,E-mail: chenhuixu12008@163.com

Δ 通讯作者:杨光(1987-),硕士,主治医师,研究方向:肿瘤诊治,E-mail: youngguangga@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-10)

方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将我院在 2020 年 3 月~2022 年 12 月期间收治的 118 例晚期 NSCLC 患者分为对照组($n=59$, 吉西他滨和顺铂治疗)和联合组($n=59$, 参麦注射液联合吉西他滨和顺铂治疗)。纳入标准:(1)诊断依据参考《2015 年肺癌诊疗指南:共识和争议》^[9];(2)TNM 分期为 III B 期或 IV 期;(3)预计存活时间大于 3 个月;(4)签署同意书;(5)卡式功能评分(KPS) ≥ 60 分。排除标准:(1)合并恶性胸水、胸膜及腹膜转移;(2)对本次研究用药存在禁忌者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)伴严重自身免疫性疾病;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)合并心肺肾功能不全。对照组男 42 例,女 17 例;平均年龄(56.49 ± 7.31)岁;TNM 分期:III B 期 31 例,IV 期 28 例;联合组 44 例,女 15 例;平均年龄(56.12 ± 6.38)岁;TNM 分期:III B 期 33 例,IV 期 26 例。两组一般资料比较未见差异($P>0.05$)。本研究已通过我院伦理委员会审批。

1.2 方法

对照组:d1 给予 1000 mg/m^2 注射用盐酸吉西他滨(国药准字 H20233419, 健进制药有限公司),每瓶注入 0.9%氯化钠注射液使含吉西他滨浓度 $\leq 40 \text{ mg}$, 静脉滴注半小时。d2 按体表面积 20 mg/m^2 给予云南植物药业有限公司生产的顺铂注射液(国药准字 H53021740, 规格:2 mL:10 mg),加入 1 升的 0.9%氯化钠注射液,每 4 周用药 1 次。在对照组的治療方法上,联合

组采用参麦注射液(四川升和药业股份有限公司, 国药准字 Z51021263), 肌内注射,一次 2 mL,一日 1 次。于使用铂类化疗治疗前 2 天开始使用,每天 1 次。两组均以 4 周为 1 个疗程,共 4 个疗程。

1.3 观察指标

(1)患者在治疗前治疗 4 个疗程后,采集其 8 mL(分为 2 个试管,各 4 mL)空腹静脉血,取其中 4 mL 离心(离心转速 2600 r/min , 4°C , 半径:7 cm)13 min 处理。采用酶联免疫吸附法检测糖类抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)水平。另采用酶联免疫吸附法检测生存素(Survivin)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、B 淋巴细胞瘤(Bcl-2)水平。(2)取余下 4 mL 血标本采用型流式细胞仪检测 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 水平,计算 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 。

1.4 统计学方法

用 SPSS26.0 软件分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,予以 t 检验。计数资料用率表示,予以 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标志物对比

两组治疗后 CA125、CYFRA21-1、CEA、SCC 均较治疗前下降($P<0.05$),且联合组下降幅度比对照组更大($P<0.05$),见表 1。

表 1 肿瘤标志物对比
Table 1 Comparison of tumor markers

Groups	Time point	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)
Control group($n=59$)	Before treatment	38.23 \pm 4.25	35.53 \pm 4.87	22.16 \pm 3.21	9.49 \pm 1.24
	After treatment	27.71 \pm 3.76*	25.98 \pm 3.95*	15.13 \pm 2.45*	6.38 \pm 0.86*
Combined group ($n=59$)	Before treatment	37.75 \pm 4.13	36.05 \pm 5.91	22.07 \pm 2.94	9.31 \pm 1.39
	After treatment	20.86 \pm 2.94* y	19.62 \pm 2.95* y	11.08 \pm 1.87* y	4.27 \pm 0.71* y

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$. Compared with control group, y $P<0.05$.

2.2 T 淋巴细胞亚群比较

两组治疗后 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}3^+$ 下降, $\text{CD}8^+$ 升高,联合组优于对照组($P<0.05$),见表 2。

两组治疗后两组 Bax 升高, Survivin、Bcl-2 下降($P<0.05$);与对照组相比,联合组治疗后 Bax 更高,Bcl-2、Survivin 更低($P<0.05$),见表 3。

2.3 凋亡分子比较

表 2 T 淋巴细胞亚群对比
Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets

Groups	Time point	$\text{CD}3^+$ (%)	$\text{CD}4^+$ (%)	$\text{CD}8^+$ (%)	$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$
Control group($n=59$)	Before treatment	37.09 \pm 4.28	32.68 \pm 2.26	22.11 \pm 2.29	1.48 \pm 0.22
	After treatment	28.14 \pm 3.22*	24.27 \pm 3.25*	28.15 \pm 0.25*	0.86 \pm 0.19*
Combined group ($n=59$)	Before treatment	37.04 \pm 5.36	32.57 \pm 3.24	22.09 \pm 2.41	1.47 \pm 0.21
	After treatment	32.09 \pm 3.38* y	28.23 \pm 2.18* y	25.93 \pm 2.76* y	1.09 \pm 0.25* y

Note: the same as table 1.

表 3 凋亡分子对比

Table 3 Comparison of apoptosis molecules

Groups	Time point	Bcl-2(ng/mL)	Bax(ng/mL)	Survivin(pg/mL)
Control group(n=59)	Before treatment	2.09±0.27	5.20±0.63	12.33±1.27
	After treatment	1.53±0.34*	8.68±0.79*	8.95±1.34*
Combined group(n=59)	Before treatment	2.03±0.32	5.22±0.57	12.39±1.16
	After treatment	1.26±0.29* [¥]	11.83±1.25* [¥]	6.27±0.96* [¥]

Note: the same as table 1.

3 讨论

大部分 NSCLC 患者在确诊时已被证实为中晚期，失去手术根治性的机会，吉西他滨和顺铂化疗是临床晚期 NSCLC 化疗的主要治疗方案，在降低肿瘤微血密度作用方面显著^[5]。相关研究表明^[6]，参麦注射液联合化疗药物可缓解中晚期恶性肿瘤患者的症状。

CEA 是一种糖蛋白，在晚期 NSCLC 的诊断和恶性程度辨别中具有辅助诊断价值^[7]。CYFRA21-1 对于 NSCLC 的临床分期和预后判断有重要作用^[8]。CA125 水平与晚期 NSCLC 患者不同放疗效果有关^[9]。SCC 在健康者中无明显表达或呈较低表达，但在晚期 NSCLC 患者中呈高表达，且其水平与 TNM 分期呈正比^[10]。本研究结果显示，联合治疗可有效降低 CEA 等血清肿瘤标志物水平。吉西他滨可作用于肿瘤细胞 DNAs 期，S 期又称为 DNA 合成期，因此较好发挥抗肿瘤活性^[11]。顺铂可与癌细胞 DNA 基结合，阻止癌细胞的复制^[12]。吉西他滨联合顺铂对肿瘤细胞的杀伤性较好，临床疗效较强。现代药理研究发现^[13]，参麦注射液可抑制肿瘤血管生长因子生成，增强人体的抗病能力。肿瘤患者免疫功能主要通过 T 淋巴细胞参与调节，其中外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低，CD8⁺ 水平升高，提示机体存在免疫抑制^[14]。本次研究结果显示，两组患者均存在不同程度的免疫抑制情况，但参麦注射液联合吉西他滨和顺铂对晚期 NSCLC 患者，可有效减轻患者免疫抑制。推测可能是因为参麦注射液其成分中人参皂苷、麦冬黄酮、麦冬多糖对中晚期 NSCLC 患者免疫功能具有促进作用^[15]。Bax 可促进 NSCLC 的肿瘤细胞凋亡，其主要是通过作用于线粒体外膜增加细胞色素 C 的通透性，使得细胞色素 C 大量进入细胞浆。Bcl-2、Survivin 是抗凋亡分子，其表达量与 NSCLC 肿瘤恶性程度呈正相关。本次研究结果显示，参麦注射液联合吉西他滨和顺铂可有效调节血清凋亡分子水平。研究表明^[16]，吉西他滨可阻止肿瘤细胞 DNA 合成和复制，可促使顺铂浓聚，同时顺铂也可增强吉西他滨促进 DNA 双链变性的作用。参麦注射液可通过增强免疫功能发挥出增效减毒的作用，继而调节血清凋亡分子水平^[17]。

综上所述，参麦注射液联合吉西他滨和顺铂对晚期 NSCLC 患者，能够降低肿瘤标志物水平，减轻患者免疫抑制，调节血清凋亡分子水平。

参考文献(References)

[1] Mithoowani H, Febraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1828-1839.

[2] Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2235-2245.

[3] 杨从影, 易剑峰, 包梅, 等. 基于网络药理学探究参麦注射液抗肺癌的扶正-祛邪机制[J]. *中成药*, 2020, 42(4): 1055-1061.

[4] 陆舜, 虞永峰, 纪文翔. 2015 年肺癌诊疗指南: 共识和争议[J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(1): 1-6.

[5] 任宝恒, 万伟, 周庆元, 等. 吉非替尼联合 GP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的效果及对血清 CEA、SCC、NSE、CYFRA21-1 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(21): 4108-4111, 4147.

[6] 刘飞, 陈传荣, 陈小雪. 参麦注射液联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤的疗效观察[J]. *皖南医学院学报*, 2023, 42(4): 355-357.

[7] 纵春美, 赵琳, 孙伟. 局部晚期非小细胞肺癌患者癌胚抗原水平与放疗效果关系分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(8): 111-114.

[8] 郭忠, 杨忠民. 术前中期因子联合 CYFRA21-1 对非小细胞肺癌患者预后的评估作用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 793-798.

[9] 俞峰, 瞿凯泉, 张利, 等. 不同放疗效果晚期非小细胞肺癌患者 TSGF、CA125 和 CEA 血清水平分析 [J]. *微循环学杂志*, 2020, 30(3): 41-43, 48.

[10] 郭淑秋, 李荣凯, 赵乐. CA21-1 和 SCC 检测在非小细胞肺癌的诊断及预后评定中的价值分析[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(4): 621-623, 631.

[11] 郑琪, 廖子君, 马婕群, 等. 吉西他滨靶向 HGF/cMET 通路对非小细胞肺癌 A549 细胞迁移和侵袭的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(4): 275-282.

[12] Kesireddy M, Ganti AK. Cisplatin or carboplatin for advanced non-small cell lung cancer: does it really matter? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(9): 3705-3708.

[13] 张健, 毛卫军, 刘世腾. 参麦注射液联合含铂双药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(9): 1075-1078.

[14] 林文俊, 李凯. CT 影像组学对 T1 期非小细胞肺癌中 CD8⁺T 淋巴细胞浸润程度的分析[J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(11): 1989-1993.

[15] 李嵘. 参麦注射液对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(7): 1075-1077.

[16] Soltanian S, Sheikhabaei M. Effect of Menadione and Combination of Gemcitabine and Cisplatin on Cancer Stem Cells in Human Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cell Line A549 [J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(1): 105-117.

[17] 陈敬生, 胡中保, 严龙君, 等. 参麦注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生存质量的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(3): 298-300.