

榄香烯注射液联合吉非替尼改善表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌晚期患者免疫功能及生活质量的效果

周云¹, 万丹影¹, 钱晓倩¹, 江皓², 冯建国¹

(1. 浙江省肿瘤医院肿瘤研究所, 杭州 310022; 2. 浙江医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 研究榄香烯注射液联合吉非替尼对表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响。**方法** 120例晚期非小细胞肺癌患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组各60例,治疗组采用榄香烯注射液联合吉非替尼,对照组采用吉非替尼治疗。4周后分别观察两组治疗前后机体免疫状态及生活质量的变化。**结果** 治疗组总有效率83.3%,对照组总有效率78.3% ($P > 0.05$)。治疗组较对照组CD8⁺细胞率明显下降,CD4⁺/CD8⁺细胞比例上升($P < 0.05$),治疗组患者卡氏评分、食欲及体重明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 榄香烯注射液可增强晚期非小细胞肺癌患者免疫功能,改善体力状况及生活质量。

[关键词] 肺肿瘤; 萜类; 受体, 表皮生长因子; 老年人

中图分类号: R734.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2017.05.006

Effect of elemene injection combined with gefitinib on immune function and life quality of advanced elder lung cancer patients with EGFR mutant Zhou Yun*, Wan Danying, Qian Xiaolian, Jiang Hao, Feng Jianguo (* Cancer Research Institute, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Elemene injection combined with Gefitinib on immune function and life quality of advanced elder lung cancer patients with EGFR mutant. **Method** 120 patients were randomly divided into two groups. The treatment group with 60 patients were treated with Elemene injection and Gefitinib while the control group with 60 patients were treated with Gefitinib only. After 4 weeks, the changes on immune function and life quality were recorded. **Result** Compared with control group, the rate of CD8⁺ cells decreased but CD4⁺/CD8⁺ increased significantly in treatment group ($P < 0.05$). There were significant differences in KPS, appetite and body weight between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Elemene injection can enhance immune function and improve life quality in elder patients with advanced lung cancer.

[Key words] Lung neoplasms; Hemiterpenes; Receptor, epidermal growth factor; Aged

肺癌恶性程度高,是主要致死的恶性肿瘤之一。非小细胞肺癌约占肺癌患者总数的4/5,其中大部分患者在确诊时已属晚期,并伴有局部肿瘤侵犯和重要脏器的远处转移,严重影响患者的生活质量,预后差。非小细胞肺癌患者体质状况不佳、免疫力低下,往往难以耐受化疗,促进机体免疫功能恢复对延长患者生存和提高生存质量具有重要意义^[1-2]。

榄香烯注射液是国家二类新药,具有明确的抗癌活性,其中β-榄香烯为主要成分。大量文献^[3-7]研究表明,榄香烯注射液疗效确切,抗癌谱广,对肺

癌等多种恶性肿瘤均具有较好的抗肿瘤作用,能较好地抑制肿瘤细胞的生长、增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,逆转耐药,放射增敏,增强机体免疫功能等^[8-11]。笔者采用榄香烯注射液联合吉非替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌患者,取得较好疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2010年6月至2016年12月浙江省肿瘤医院的120例非小细胞肺癌晚期患者。男72例,女48例;年龄66~79岁,平均(73.0 ±

基金项目:浙江省医药卫生科研项目(2013KYA028,2015KYA035);浙江省自然科学基金项目(LY13H160028)

作者简介:周云,技师,Email:mdtlab@zjcc.org.cn

2.5)岁。所有病例经病理确诊为不可手术的IV期肺癌,病理类型均为腺癌,EGFR突变检测阳性,所有患者卡氏评分>60分,预计生存时间>3个月。120例患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组60例。两组患者性别、年龄、体力状况评分等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组采用榄香烯注射液联合吉非替尼治疗,对照组采用吉非替尼治疗。治疗组采用榄香烯注射液(大连金港制药有限公司生产)600mg加入5%葡萄糖溶液中静滴,1次/日,联合吉非替尼片(阿斯利康公司生产)250mg口服,1次/日。对照组采用吉非替尼250mg口服,1次/日。治疗4周后评价疗效。患者均签署知情同意书,研究方案经浙江省肿瘤医院医学伦理委员会批准。

1.3 疗效标准 按WHO实体瘤近期客观疗效标准,完全缓解(CR):所有可测量病灶消失,至少维持4周;部分缓解(PR):可测病灶缩小50%以上,至少维持4周;稳定(SD):可测病灶缩小<50%或增大<25%,至少维持4周;进展(PD):可测病灶增大>25%或出现新病灶。以CR加PR为有效(RR)。

T细胞亚群检测:分别在治疗前后抽取外周静脉血,流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞率和CD4⁺/CD8⁺比例。

生活质量:采用欧洲癌症研究及治疗组织生活

质量核心量表(EORTC-QLQ-C30)和肺癌生活质量量表13(QLQ-LC13)以及卡氏评分标准评分^[12-14]。

1.4 统计学处理 应用SPSS14.0软件进行统计学处理,等级资料采用秩和检验,计量资料采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 治疗组有效率83.3%,对照组有效率78.3%。两组有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较

组别	例数	完全缓解 [例(%)]	部分缓解 [例(%)]	稳定 [例(%)]	进展 [例(%)]	有效率 [例(%)]
对照组	60	1(1.7)	46(76.7)	13(21.7)	0(0.0)	47(78.3)
治疗组	60	6(10.0)	44(73.3)	10(16.7)	0(0.0)	50(83.3) ^a

注:与对照组有效率比较,^a $P>0.05$

2.2 T细胞亚群变化 治疗前两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义,治疗后两组CD3⁺、CD4⁺无明显变化,CD8⁺明显下降,CD4⁺/CD8⁺比例上升,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者卡氏评分、食欲及体质量比较 见表3。

2.4 治疗前后两组EORTC-QLQ-C30及QLQ-LC13各领域评分 见表4。

表2 两组治疗前后T细胞亚群变化($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	46.63±3.75	47.13±4.05	31.45±3.55	29.54±2.68	31.64±2.63	31.73±2.17	1.20±0.08	0.99±0.06
治疗组	60	48.75±3.12	49.27±3.58	33.15±2.98	32.57±3.12	31.67±2.78	26.36±2.11 ^a	1.42±0.02	1.25±0.22 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表3 两组患者生活质量评分比较(例)

组别	例数	卡氏评分			食欲			体质量		
		好转	稳定	恶化	好转	稳定	恶化	好转	稳定	恶化
对照组	60	15	45	0	20	34	6	23	29	8
治疗组	60	39 ^a	21	0	47 ^a	11	2	45 ^a	11	4

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后EORTC-QLQ-C30及QLQ-LC13评分($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

组别	例数	EORTC-QLQ-C30 功能领域		EORTC-QLQ-C30 症状领域		EORTC-QLQ-C30 总体健康状况		QLQ-LC13	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	68.52±4.78	54.14±7.63 ^a	39.13±4.87	35.55±5.21 ^a	66.63±6.62	68.48±8.71 ^a	36.58±4.49	38.47±5.17 ^a
治疗组	60	67.25±5.18	58.89±4.47 ^a	41.17±4.24	28.45±4.77 ^a	64.18±7.46	71.57±8.27 ^a	38.33±5.27	33.15±4.33 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

3 讨论

吉非替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂,是EGFR突变非小细胞肺癌的主要治疗手段,能改善肺癌患者的生活质量,并能明显延长肿瘤复发及生存时间,但由于晚期非小细胞肺癌患者尤其是老年甚至高龄患者的免疫功能减弱,抗肿瘤治疗容易引起或加重免疫功能紊乱,对患者生活质量产生不良影响^[15]。因此,在抗肿瘤治疗过程中,保护或增强机体免疫功能具有重要意义。

β -榄香烯是一种萜类化合物,目前广泛应用于临床,治疗各种恶性肿瘤,并取得较好疗效。体外实验显示 β -榄香烯能直接抑制肿瘤细胞生长,临床试验也证实 β -榄香烯能增强恶性肿瘤患者的免疫功能,并且副作用小,耐受性好。研究报道显示榄香烯主要通过肺脏代谢,在肺组织当中的浓度非常高,因此适用于晚期肺癌患者尤其是老年或高龄的非小细胞肺癌患者,在提高免疫及生活质量、延长肿瘤复发转移及生存时间等方面具有明显的优势^[16]。研究显示, β -榄香烯能诱导和促进肿瘤细胞凋亡,与上调P21基因、Bax凋亡蛋白、激活caspase-3,下调抗凋亡基因Bcl-2、Survivin表达,抑制端粒酶活性及mTOR、HIF-1A, Pak1信号通路等途径有关^[4,6,11]。同时, β -榄香烯具有显著的抗肿瘤免疫效应,动物实验显示 β -榄香烯能提高荷瘤裸鼠的T淋巴细胞功能,促进化疗荷瘤鼠NK细胞活性和IL-2产生能力,增强免疫相关因子表达及抗原递呈作用。 β -榄香烯与免疫治疗DC疫苗联合使用能够明显抑制裸鼠肝癌移植瘤生长,并促进脾细胞增殖和分泌干扰素^[17]。临床研究也表明,榄香烯注射液联合化疗能明显提高肺癌患者近期治疗有效率和生存率,降低肿瘤耐药,提高化疗药物的疗效,增强机体免疫力,提高生存质量^[18-19]。

本研究应用榄香烯注射液联合吉非替尼治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌患者,结果显示,榄香烯可下调CD8⁺细胞比率,上调CD4⁺/CD8⁺比例,调节T细胞亚群,使晚期肺癌患者的免疫功能得到恢复。同时,榄香烯可改善患者临床症状,明显提高生活质量评分,改善患者体力状况,食欲及体力增加。欧洲癌症研究及治疗组织制定的EORTC-QLQ-C30是目前最有效评价癌症患者生活质量的国际通用量表,作为医疗结局综合指标和评定工具广泛应用于各种恶性肿瘤患者生活质量的评估。本研究结果提示,榄香烯治疗后EORTC-QLQ-C30中功能领域和症状领

域,QLQ-LC13中肺癌症状评分低于治疗前,并且与对照组相比,差异有统计学意义,而对照组肺癌症状评分高于治疗前。治疗组EORTC-QLQ-C30总体健康状况领域评分显著高于治疗前,且显著高于对照组。榄香烯注射液能显著改善老年晚期肺癌患者机体免疫功能,提高生活质量,配合靶向药物使用,无不良反应产生,具有较好的耐受性,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 张正华,魏大中,徐美清,等.老年非小细胞肺癌患者术后生存期的研究[J].中国临床保健杂志,2010,13(2):158-160.
- [2] 王峰,胡世莲,沈干,等.氨基酸营养干预对非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J].中国临床保健杂志,2009,12(6):561-563.
- [3] XU HB, ZHENG LP, LI L, et al. Elemene, one ingredient of a Chinese herb, against malignant tumors: a literature-based meta-analysis [J]. Cancer Invest, 2013, 31(2): 156-166.
- [4] TONG E, XU Y, LI G, et al. The effects of β -elemene on the expression of mTOR, HIF-1A, survivin in lung adenocarcinoma A549 cell [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(4): 18-23.
- [5] LIU JS, HE SC, ZHANG ZL, et al. Anticancer effects of β -elemene in gastric cancer cells and its potential underlying proteins: a proteomic study [J]. Oncol Rep, 2014, 32(6): 2635-2647.
- [6] GONG M, LIU Y, ZHANG J, et al. β -elemene inhibits cell proliferation by regulating the expression and activity of topoisomerases I and II α in human hepatocarcinoma hepg-2 cells [J/OL]. Biomed Res Int, 2015: 153987 [2017-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26221582>.
- [7] CHEN M, ZHANG J, YU S, et al. Anti-lung-cancer activity and liposome-based delivery systems of β -elemene [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 259523 [2017-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anti-Lung-Cancer+Activity+and+Liposome-Based+Delivery+Systems+of+beta-Elemene>.
- [8] LI QQ, WANG G, HUANG F, et al. Sensitization of lung cancer cells to cisplatin by β -elemene is mediated through blockade of cell cycle progression: antitumor efficacies of β -elemene and its synthetic analogs [J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 488.
- [9] ZHANG GN, ASHBY CR JR, ZHANG YK, et al. The reversal of antineoplastic drug resistance in cancer cells by β -elemene [J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3): 45.