

华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂 治疗老年非小细胞肺癌对患者炎症因子、血清肿瘤标志物的影响

吴丽明, 金鹿, 马继明, 宋成福

上海市杨浦区中心医院安图分部老年医学科, 上海 200090

【摘要】目的 探讨华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂在老年非小细胞肺癌患者中的应用及对炎症因子、血清肿瘤标志物的影响。**方法** 选取2017年6月至2018年12月上海市杨浦区中心医院收治的老年非小细胞肺癌患者74例,按随机数表法分为依托泊苷组和联合组,每组37例。依托泊苷组给予依托泊苷联合顺铂治疗,联合组在依托泊苷组治疗的基础上联合华蟾素胶囊治疗,21 d为一个周期,4周期治疗后对患者效果进行评估,比较两组患者的临床治疗效果、治疗前后的炎症因子、血清肿瘤标志物水平。**结果** 联合组患者的近期治疗总有效率为59.46%,明显高于依托泊苷组的37.84%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗4周期后,联合组和依托泊苷组患者炎症因子白细胞介素-2 (IL-2) [(34.09±2.49) ng/L vs (53.55±3.61) ng/L]、白细胞介素-12 (IL-12) [(26.39±4.69) ng/L vs (35.73±5.71) ng/L]、干扰素- γ (IFN- γ) [(38.91±4.52) ng/L vs (46.34±5.81) ng/L]比较,联合组明显低于依托泊苷组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗4周期后,联合组和依托泊苷组患者的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA) [(12.10±1.09) μ g/L vs (18.48±1.53) μ g/L]、细胞角蛋白19片段21-1 (CYFRA21-1) [(2.15±0.39) μ g/L vs (4.12±0.41) μ g/L]、肿瘤抗原125 (CA125) [(21.49±2.39) U/mL vs (27.81±2.86) U/mL]、血管内皮生长因子(VEGF) [(101.21±7.46) ng/L vs (132.39±10.46) ng/L]比较,联合组明显低于依托泊苷组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂用于老年非小细胞肺癌中能降低患者的炎症因子水平,改善血清肿瘤标志物水平,其近期疗效较好。

【关键词】 华蟾素胶囊; 依托泊苷; 顺铂; 老年非小细胞肺癌; 近期疗效; 炎症因子; 血清肿瘤标志物

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0020-04

Effect of Huachansu capsule plus etoposide combined with cisplatin on inflammatory factors and serum tumor markers in elderly patients with non-small-cell lung cancer. WU Li-ming, JIN Lu, MA Ji-ming, SONG Cheng-fu. Department of Geriatrics, Antu Branch of Yangpu District Central Hospital of Shanghai City, Shanghai 200090, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the application of Huachansu capsule plus etoposide combined with cisplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer and its influence on inflammatory factors and serum tumor markers. **Methods** Seventy-four elderly patients with non-small-cell lung cancer, who admitted to Yangpu District Central Hospital of Shanghai City from June 2017 to December 2018, were selected and divided into the etoposide group and the combination group according to random number table method, with 37 patients in each group. Etoposide combined with cisplatin was given in the etoposide group, and the combination group was treated with Huachansu capsule in addition to the etoposide group treatment, with 21 days as one course. The effect was evaluated after the treatment for 4 courses, and the clinical therapeutic effect, inflammatory factors and serum tumor marker levels before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate in the combination group was 59.46%, which was significantly higher than 37.84% in the etoposide group ($P<0.05$). After 4 courses of treatment, the interleukin-2 (IL-2), interleukin-12 (IL-12), interferon (IFN)- γ in the combination group were (34.09±2.49) ng/L, (26.39±4.69) ng/L, (38.91±4.52) ng/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (53.55±3.61) ng/L, (35.73±5.71) ng/L, (46.34±5.81) ng/L in the etoposide group (all $P<0.05$); after 4 courses of treatment, the carcinoembryonic antigen (CEA), Keratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), cancer antigen 125 (CA125), vascular endothelial growth factor (VEGF) in the combination group were (12.10±1.09) μ g/L, (2.15±0.39) μ g/L, (21.49±2.39) U/mL, (101.21±7.46) ng/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (18.48±1.53) μ g/L, (4.12±0.41) μ g/L, (27.81±2.86) U/mL, (132.39±10.46) ng/L in the etoposide group (all $P<0.05$). **Conclusion** Huachansu capsule plus etoposide combined with cisplatin can reduce the level of inflammatory factors and improve the serum tumor markers in elderly patients with non-small-cell lung cancer.

【Key words】 Huachansu capsule; Etoposide; Cisplatin; Elderly non-small-cell lung cancer; Short-term efficacy; Inflammatory factors; Serum tumor markers

非小细胞肺癌是肺癌常见的类型(占80.0%以上),包括鳞状细胞癌、大细胞癌、腺癌等,且与小细胞肺癌相比,具有生长、分裂相对缓慢、扩散及转移较晚等特点^[1]。非小细胞肺癌病因复杂,普遍认为与

吸烟、电离辐射、职业等因素有关,多数患者确诊后已经错过最佳治疗时机^[2]。目前非小细胞肺癌以化疗为主,依托泊苷属于细胞周期性特异性抗肿瘤药物,能作用于DNA拓扑异构酶II,形成药物-酶-DNA稳定

通讯作者:宋成福, E-mail: 279071606@qq.com

的可逆性复合物,亦可能阻碍DNA的修复^[3]。同时,药物能修复损伤的DNA,能降低细胞毒性,发挥良好的抗肿瘤活性^[4]。但是,依托泊苷长时间、大剂量使用容易产生较高的耐药性,导致患者远期预后较差^[5]。华蟾素胶囊属于临床上常用的中成药,具有止痛、解毒、消肿功效,目前其与依托泊苷联合对老年非小细胞肺癌患者炎症因子、血清肿瘤标志物影响的研究较少。本文选择老年非小细胞肺癌患者展开研究,探讨华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂治疗老年非小细胞肺癌的疗效及其对患者炎症因子、血清肿瘤标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2018年12月上海市杨浦区中心医院收治的老年非小细胞肺癌患者74例,按随机数表法分为依托泊苷组和联合组,每组37例。依托泊苷组中男性21例,女性16例;年龄60~89岁,平均(73.57±7.92)岁;KPS评分60~80分,平均(71.24±8.46)分;肿瘤分期:Ⅲa期20例,Ⅲb期17例;病理类型:腺癌10例,鳞癌24例,大细胞癌3例。联合组中男性20例,女性17例;年龄61~90岁,平均(74.29±7.97)岁;KPS评分61~78分,平均(72.09±8.51)分;肿瘤分期:Ⅲa期22例,Ⅲb期15例;病理类型:腺癌8例,鳞癌25例,大细胞癌4例。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择 (1)纳入标准:①符合非小细胞肺癌诊断标准^[6],经影像、生化指标确诊;②入组患者均为老年患者,意识清楚,能与医生进行沟通、交流;③符合华蟾素胶囊联合依托泊苷治疗适应证,均无药物过敏史。(2)排除标准:①合并水电解质紊乱、酸碱平衡紊乱者;②合并全身性疾病、重要脏器衰竭或伴有严重骨髓抑制者;③近1个月使用其他方法治疗或对本研究结果产生影响者。

1.3 治疗方法 所有患者化疗前均给予止吐药物,口服地塞米松、苯海拉明等药物治疗;给予氨磷定解毒,叮嘱患者大量饮水,促进有毒物排出体外。依托泊苷组患者采用依托泊苷联合顺铂治疗。第1~5天每次取依托泊苷(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11021801)80 mg/m²,静滴;第1天取顺铂(锦州九泰药业有限责任公司,国药准字H21020213)80 mg/m²,21 d为1个周期。联合组患者在依托泊苷组治疗的基础上联合华蟾素胶囊治疗。每次取华蟾素胶囊(陕西

东泰制药有限公司,国药准字Z20050846)2粒,口服,每天3次,21 d为一个周期,连续治疗4个周期。

1.4 观察指标与评价方法 (1)临床效果:参考实体瘤疗效表(RECIST)^[7],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)及病情恶化(PD)对患者的治疗效果进行评估^[7];(2)炎症因子:两组患者均于治疗前、治疗后4个周期次日取空腹静脉血5 mL,完成标本离心后,采用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素-2、IL-2(IL-2、IL-12)及干扰素- γ (IFN- γ)水平测定^[8];(3)血清肿瘤标志物:取上述分离的血清标本,采用电化学发光法完成患者癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)水平及肿瘤抗原125(CA125)水平测定;采用酶联免疫吸附试验完成患者血管内皮生长因子(VEGF)水平测定^[9-10]。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件分析数据,计数资料比较采用 χ^2 检验,所有计量数据均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检验,组内比较采用独立 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 联合组患者的近期治疗总有效率为59.46%,高于依托泊苷组的37.84%,差异有统计学意义($\chi^2=3.989, P=0.041<0.05$),见表1。

表1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR(%)
联合组	37	12	10	7	8	59.46
依托泊苷组	37	5	9	14	9	37.84

2.2 两组患者治疗前后的炎症因子比较 两组患者治疗前的炎症因子水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗4周期后的炎症因子水平均低于治疗前,且联合组治疗后的各项炎症因子水平明显低于依托泊苷组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后的肿瘤标志物比较 两组患者治疗前的肿瘤标志物水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗4周期后的各肿瘤标志物水平明显低于治疗前,且联合组治疗后的各项肿瘤标志物水平明显低于依托泊苷组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组患者治疗前后的炎症因子比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-2		IL-12		IFN- γ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	37	61.23±4.69	34.09±2.49 ^a	50.39±7.32	26.39±4.69 ^a	58.31±5.78	38.91±4.52 ^a
依托泊苷组	37	61.24±4.70	53.55±3.61 ^a	50.40±7.33	35.73±5.71 ^a	58.30±5.76	46.34±5.81 ^a
t 值		1.296	8.435	0.932	6.538	2.115	8.316
P 值		0.124	<0.05	0.295	<0.05	0.612	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后的肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	CA125 (U/mL)	VEGF (ng/L)
联合组	37	治疗前	23.25 \pm 2.16	5.32 \pm 0.61	34.56 \pm 3.51	141.29 \pm 12.51
		治疗后	12.10 \pm 1.09 ^a	2.15 \pm 0.39 ^a	21.49 \pm 2.39 ^a	101.21 \pm 7.46 ^a
		<i>t</i> 值	4.415	3.498	6.312	5.382
		<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
依托泊苷组	37	治疗前	23.27 \pm 2.19	5.33 \pm 0.64	34.53 \pm 3.53	140.11 \pm 11.98
		治疗后	18.48 \pm 1.53	4.12 \pm 0.41	27.81 \pm 2.86	132.39 \pm 10.46
		<i>t</i> 值	4.326	9.381	5.112	4.396
		<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与依托泊苷组治疗后比较,^a*P*<0.05。

3 讨论

依托泊苷是一种细胞周期特异性抗肿瘤药物,能作用于 DNA 拓扑异构酶 II,形成药物-酶-DNA 稳定的、可逆性复合物,阻碍 DNA 修复^[11]。现代药理结果表明:依托泊苷能干扰 DNA 拓扑异构酶 II,影响受损 DNA 修复,而在拓扑异构酶 II 插入 DNA 中能发挥细胞断裂反应而能抑制肿瘤细胞的增殖、生长^[12]。临床研究表明:依托泊苷用于非小细胞肺癌患者中有效率为 40.0%~85.0%,患者口服疗效较静脉注射好。华蟾素胶囊属于老年非小细胞肺癌患者中常用的中成药,药物主要成分为华蟾素,广泛用于各种晚期恶性肿瘤中。现代药理结果表明,华蟾素具有以下药理作用:(1)中枢系统作用。动物实验结果表明^[13]:华蟾素对小鼠具有持续的刺激作用,能发挥良好的镇痛作用。但是,3 h 内镇痛效果差于吗啡;(2)抗肿瘤作用。能抑制癌细胞 DNA 与 RNA 的合成,抑制肿瘤新生血管的生成,发挥抗肿瘤作用;(3)免疫系统作用。能促进骨髓红细胞聚落,减轻骨髓抑制,有助于增强机体免疫水平。本研究中,联合组近期疗效率为 59.46%,高于依托泊苷组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),说明华蟾素胶囊联合依托泊苷治疗老年非小细胞肺癌能获得良好的近期疗效,利于患者恢复。

IL-2 是免疫系统中重要的细胞因子,能直接参与机体免疫调整,能促进 Th0、CTL 细胞增殖;而 IL-12 则具有广泛的生物学活性,主要由激活的炎性细胞产生,由活化的 T 细胞、NK 细胞、DC 细胞表达,能激活炎性细胞的产生,发挥良好的机体免疫调节作用^[14];IFN- γ 属于 IFN 的一种,能诱导巨噬细胞的产生,促进 NO 的合成,且与中枢神经系统某些疾病的发生、保护有关;同时,IFN- γ 能发挥良好的抗病毒、抗肿瘤及免疫调控作用,能促进 NK 细胞活性。IL-2、IL-12、IFN- γ 炎症因子在正常人体中表达水平较低,但是在老年非小细胞肺癌患者中持续的应激反应将会引起机体炎症因子水平的持续升高,直接参与疾病的发生、发展。临床上,将华蟾素胶囊联合依托泊苷用于老年非小细胞肺癌患者中能发挥两组药物优势,且加

强患者标志物水平能评估患者预后,善于根据测定结果调整治疗方案,使得患者的治疗更具科学性^[15]。本研究中,联合组治疗后炎症因子 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平低于依托泊苷组,差异具有统计学意义(*P*<0.05);联合组治疗后 4 周期肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、CA125、VEGF 水平,均低于依托泊苷组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),说明华蟾素胶囊联合依托泊苷治疗老年非小细胞肺癌能降低炎症因子,改善肿瘤标志物水平。

综上所述,华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂应用于老年非小细胞肺癌中能降低患者的炎症因子水平,改善血清肿瘤标志物水平,且近期疗效较好。

参考文献

- 俞婷婷,卢喜,单莉. 培美曲塞与依托泊苷联合顺铂同步胸部放疗治疗局部晚期肺腺癌的疗效和药物经济学比较研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(23): 2871-2875.
- PU X, LI W, LU B, et al. Single pemetrexed is noninferior to platinum-based pemetrexed doublet as first-line treatment on elderly Chinese patients with advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(11): e6002.
- 沈佳琴,邵秋月,叶英俊,等. 恩度联合同期化疗治疗不可切除 III 期非小细胞肺癌不良反应的观察与护理[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1805-1807.
- 陈佳佳. 蒿甲醚联合依托泊苷对小细胞肺癌细胞株 H446 增殖及侵袭的抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(2): 201-207.
- 李能升,李力,何勇. 依托泊苷及伊立替康联合铂类化疗对广泛期小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(2): 124-129.
- YANG Y, SUN N, SUN P, et al. Clinical characteristics and prognosis of elderly small cell lung cancer patients complicated with hyponatremia: a retrospective analysis [J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4681-4686.
- 林吉兴,梁朝阳,王柏霖,等. 开胸或胸腔镜亚肺叶切除术治疗 I 期非小细胞肺癌疗效比较[J]. 海南医学, 2017, 28(14): 2268-2270.
- 贺外信,辛田田,杜玲玲. 依托泊苷联合顺铂对完全切除性肺低分化神经内分泌癌术后的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2275-2278.
- 王康,许倩,左彦珍,等. 二氢杨梅素联合依托泊苷对绒毛膜癌细胞 JAR 的抑制作用[J]. 解剖学报, 2018, 49(3): 61-67.
- 尤静,于会明,宋马小微,等. 局限期小细胞肺癌加速超分割放疗同

老年高血压患者认知功能障碍严重程度与预后的相关性

徐雯,任江波,奚斌

上海市浦东新区川沙社区卫生服务中心,上海 201299

【摘要】 目的 探讨老年高血压患者认知障碍程度与预后的相关性。方法 选择于 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在上海市浦东新区川沙社区卫生服务中心就诊的 197 例老年高血压患者,采用简易精神状态检查量表(MMSE)联合蒙特利尔认知评估量表(MoCA)行认知功能测定,根据测定结果分为正常组 57 例、轻度组 47 例、中度组 63 例和重度组 30 例。观察患者预后情况,分析认知障碍程度与患者胱抑素 C (CysC)水平、不良事件发生及预后的相关性。**结果** 正常组高血压 I 级 48 例, II 级 9 例,轻度组高血压 I 级 18 例, II 级 22 例, III 级 7 例,中度组高血压 I 级 19 例, II 级 20 例, III 级 24 例,重度组高血压 II 级 9 例, III 级 21 例,不同组间患者血压分级分布比较差异具有统计学意义($P<0.05$);正常组、轻度组、中度组和重度组患者的 CysC 水平分别为(1.23±0.56) mg/L、(1.37±0.62) mg/L、(1.45±0.42) mg/L、(1.89±0.44) mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$);197 例患者中 86 例出现预后不良事件,发生率为 43.65%,其中正常组、轻度组、中度组和重度组的预后不良事件发生率分别为 14.04%、34.04%、50.79%和 100.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,患者认知障碍程度与 CysC 水平和患者预后不良均呈正显著相关($r=0.510, 0.455, P<0.01$);Logistics 回归分析结果显示,年龄、病程、糖尿病、高血脂、Cys C 水平为老年高血压患者预后不良的危险因素($P<0.05$),而规律运动锻炼、MMSE 评分是其保护因素($P<0.05$)。**结论** 老年高血压患者认知功能障碍严重程度与预后不良呈正相关,认知功能测定能作为老年高血压远期不良预后的预测指标,对于早期老年高血压合并认知障碍的患者应积极给予有效临床干预,减少心脑血管疾病的发生。

【关键词】 老年高血压;认知障碍;胱抑素 C 水平;预后不良;相关性

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0023-04

Correlation between the severity of cognitive impairment and prognosis in elderly patients with hypertension. XU Wen, REN Jiang-bo, XI Bin. Chuansha Community Health Service Center, Pudong New Area, Shanghai 201299, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the correlation between cognitive impairment and prognosis in elderly patients with hypertension. **Methods** A total of 197 elderly hypertensive patients were enrolled in this study, who were admitted to the Chuansha Community Health Service Center at Shanghai Pudong New Area from January 2014 to December 2016. The Mini-Mental State Examination Scale (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) were used to measure cognitive function. According to the results, they were divided into normal-group (57 cases), mild-group (47 cases), moderate-group (63 cases) and severe-group (30 cases). The prognosis of the patients was observed, then the correlation was analyzed between the degree of cognitive impairment and the level of cystatin C (CysC), the occurrence of adverse events and the prognosis. **Results** In the normal-group, there were 48 cases of hypertension in grade I and 9 cases in grade II; in the mild-group, there were 18 cases of hypertension in grade I, 22 cases in grade II, and 7 cases in grade III; in the moderate-group, there were 19 cases of hypertension in grade I, 20 cases in grade II, and 24 cases

基金项目:上海市浦东新区卫生系统优秀社区适宜人才培养项目(编号:PWRs2016-38);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会卫生计生科研项目(编号:C-H2017C-1)

通讯作者:徐雯,E-mail:xw0126@163.com

步 EP 方案化疗的剂量递增 I 期研究[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (1): 55-60.

[11] STINCHCOMBE TE, ZHANG Y, VOKES EE, et al. Pooled analysis of individual patient data on concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer in elderly patients compared with younger Ppatients who participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2885-2892.

[12] 李佩章, 王英, 庞乃奇, 等. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征的临床特

点、诊断及治疗(附 20 例分析) [J]. 山东医药, 2017, 57(31): 47-49.

[13] 石磊, 丛晓凤, 杨雷, 等. EP 方案序贯 IP 方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的临床对比分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(2): 172-174.

[14] 甘俊任, 杨逊军, 周曼新, 等. 全胸腔镜肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(11): 1845-1846.

[15] 马景华, 朱冰, 严磊, 等. 传统开胸手术和电视胸腔镜治疗早期非小细胞肺癌老年患者的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21 (13): 211-213.

(收稿日期:2019-05-12)