

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.013

论著·临床

纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊对晚期 NSCLC 患者免疫功能及 LDH、NLR 水平的影响

范俊瑾, 樊改荣, 孙伟

基金项目: 阳泉市科技计划项目(2013C0222)

作者单位: 045000 山西省阳泉市第三人民医院血液肿瘤科

通信作者: 范俊瑾, E-mail: fj210916@126.com



【摘要】目的 探讨程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体配体-1(PD-L1)抑制剂纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊治疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫功能及乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)的影响。**方法** 选取2020年1月—2021年2月山西省阳泉市第三人民医院血液肿瘤科收治晚期NSCLC患者102例,以随机数字表法分为观察组、对照组各51例。对照组给予纳武利尤单抗治疗,观察组在对照组基础上联合红豆杉胶囊治疗,均治疗8周。比较2组治疗8周后疗效,并检测治疗前及治疗6周、8周后血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原-125(CA125)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)]、免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、血清LDH、NLR水平、Karnofsky功能状态评分(KPS),统计2组不良反应发生率。**结果** 治疗8周后2组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组疾病控制率显著高于对照组(70.59% vs. 50.98%, $\chi^2 = 4.113, P = 0.043$)。治疗6周、8周后2组血清CEA、CA125、CYFRA21-1均低于治疗前,且观察组低于对照组(6周: $t/P = 10.775 / < 0.001, 9.874 / < 0.001, 9.684 / < 0.001$; 8周: $t/P = 11.634 / < 0.001, 10.008 / < 0.001, 9.887 / < 0.001$)。治疗6周、8周后2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前下降($P < 0.001$);而观察组治疗6周、8周后均较对照组升高(6周: $t/P = 4.607 / < 0.001, 7.353 / < 0.001, 8.333 / < 0.001$; 8周: $t/P = 7.226 / < 0.001, 7.660 / < 0.001, 8.970 / < 0.001$)。治疗6周、8周后2组血清LDH、NLR水平均较治疗前下降($P < 0.001$),且观察组显著低于对照组(6周: $t/P = 3.330 / < 0.001, 2.687 / 0.008$; 8周: $t/P = 2.174 / 0.032, 2.725 / 0.007$)。治疗6周、8周后2组KPS评分均较治疗前升高($P < 0.001$),且观察组均高于对照组($t/P = 6.006 / < 0.001, 4.097 / < 0.001$);观察组血小板减少、乏力、恶心呕吐、食欲下降等不良反应发生率均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊可有效控制非小细胞肺癌病情进展,增强机体免疫功能,改善功能状态,调节LDH、NLR水平。

【关键词】 非小细胞肺癌;纳武利尤单抗;红豆杉胶囊;免疫功能;疗效

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

The effect of navulizumab combined with Taxus capsule on LDH, NLR levels and immune function in advanced NSCLC patients Fan Junjin, Fan Gairong, Sun Wei. Department of Hematology and Oncology, Third People's Hospital of Yangquan City, Shanxi Province, Yangquan 045000, China

Corresponding author: Fan Junjin, E-mail: fj210916@126.com

Funding program: Yangquan Science and Technology Plan Project (2013C0222)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of programmed death receptor-1 (PD-1) programmed death receptor-1/ligand (PD-L1) inhibitor Navulizumab combined with Taxus capsule therapy on lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** One hundred and two patients with advanced NSCLC admitted to the Hematology and Oncology Department of the Third People's Hospital of Yangquan City, Shanxi Province from January 2020 to February 2021 were selected. They were randomly divided into an observation group and a control group, with 51 cases in each group. The control group was treated with navulizumab, while the observation group was treated with a combination of yew capsule on the basis of the control group, both of which were treated for 8 weeks. Compare the efficacy of two groups after 8 weeks of treatment, and detect serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen-125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1)], immune function indicators (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), serum LDH, NLR levels, Karnofsky functional status score (KPS) before treatment, and after 6 and 8 weeks of treatment. Calculate the incidence of adverse reactions in both

groups. **Results** After 8 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in the total effective rate between the two groups in the observation group ($P > 0.05$), but the disease control rate was significantly higher than that of the control group (70.59% vs. 50.98%, $\chi^2 = 4.113$, $P = 0.043$). After 6 and 8 weeks of treatment, the serum CEA, CA125, and CY-FRA21-1 levels in both groups were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group (6 weeks: $t/P = 10.775 / < 0.001$, $9.874 / < 0.001$, $9.684 / < 0.001$; 8 weeks: $t/P = 11.634 / < 0.001$, $10.008 / < 0.001$, $9.887 / < 0.001$). After 6 and 8 weeks of treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+ / CD8^+$ markers in both groups decreased compared to before treatment ($P < 0.001$); After 6 and 8 weeks of treatment, the observation group showed higher levels than the control group (6 weeks: $t/P = 4.607 / < 0.001$, $7.353 / < 0.001$, $8.333 / < 0.001$; 8 weeks: $t/P = 7.226 / < 0.001$, $7.660 / < 0.001$, $8.970 / < 0.001$). After 6 and 8 weeks of treatment, the serum LDH and NLR levels in both groups decreased compared to before treatment ($P < 0.001$), and the observation group was significantly lower than the control group (6 weeks: $t/P = 3.330 / < 0.001$, $2.687 / 0.008$; 8 weeks: $t/P = 2.174 / 0.032$, $2.725 / 0.007$). After 6 and 8 weeks of treatment, the KPS scores of both groups increased compared to before treatment ($P < 0.001$), and the observation group was higher than the control group ($t/P = 6.006 / < 0.001$, $4.097 / < 0.001$); The incidence of adverse reactions such as thrombocytopenia, fatigue, nausea and vomiting, and decreased appetite in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Naviluzumab and Taxus capsule can effectively control the progression of non-small cell lung cancer, enhance immune function, improve functional status, and regulate LDH and NLR levels.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Naviluzumab; Taxus capsule; Immunity; Curative effect

肺癌分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 两大类, 其中 NSCLC 约占 80%^[1]。纳武利尤单抗是我国批准注册的首个以程序性死亡受体-1 (PD-1) 为靶点的单抗药物, 作为一种 PD-1/配体程序性死亡受体配体-1 (PD-L1) 抑制剂, 适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性 (表达 PD-L1 的肿瘤细胞 $\geq 1\%$) 的复发性或转移性头颈部鳞癌 (SCCHN) 患者, 临床应用中取得显著效果^[2-3]。近年来, 中医药在恶性肿瘤治疗方面表现出突出成效。红豆杉胶囊是近年临床应用较为广泛的纯中药制剂, 由红豆杉树皮、甘草、红参组成, 具有祛邪散结之功效^[4]。鉴于此, 本研究采取中西医结合, 在免疫治疗基础上加用红豆杉胶囊, 以期对晚期 NSCLC 患者的优化治疗提供科学依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 2 月阳泉市第三人民医院血液肿瘤科 NSCLC 患者 102 例, 纳入标准: 年龄 > 18 岁, < 70 岁, 均经病理学诊断为晚期 NSCLC (IIIb 期、IV 期), 且预计生存期 ≥ 6 个月。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者, 相关药物过敏史者, 未完成治疗方案者, 合并心肝肾等严重器质性疾病者。102 例患者以随机数字表法分为观察组、对照组各 51 例。2 组一般临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过, 全部患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均采用 TC 化疗方案, 紫杉醇 $75 \text{ mg}/\text{m}^2 + 0.9\%$ 氯化钠 250 ml 静脉滴注, 第 1 d;

表 1 2 组 NSCLC 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between two groups of NSCLC patients

项 目	对照组 (n=51)	观察组 (n=51)	t/ χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	25/26	28/23	0.354	0.552
年龄 (岁)	62.10 \pm 6.56	61.14 \pm 5.63	0.793	0.430
疾病类型	鳞癌 19 (37.25)	17 (33.33)	0.172	0.679
	腺癌 32 (62.75)	34 (66.67)		
临床分期	IIIb 期 31 (60.78)	34 (66.67)	0.382	0.537
	IV 期 20 (39.22)	17 (33.33)		
合并症	高血压 13 (25.49)	11 (21.57)	0.218	0.641
	高血脂症 4 (7.84)	5 (9.80)	0.000	1.000
	糖尿病 12 (23.53)	10 (19.61)	0.232	0.630

卡铂根据 AUCS 计算用量 ($AUC = 5$), 与 5% 葡萄糖注射液 500 ml 混合稀释后静脉滴注, 第 1 d, 21 d 为 1 个化疗周期, 共 3 个周期。同时在应用紫杉醇前均给予西咪替丁、塞米松进行预处理。对照组在此基础上给予纳武利尤单抗 (百时美施贵宝生产, 规格 $4 \text{ ml}; 40 \text{ mg}$) 200 mg 静脉滴注, 2 周 1 次, 根据 PD-L1 阳性表达调整用量, 连续治疗 8 周, 共 4 次。观察组在对照组基础上加用复方红豆杉胶囊 (重庆赛诺生物药业股份有限公司生产) 0.6 g 口服, 3 次/d, 共治疗 8 周。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 实验室指标检测: 分别于治疗前及治疗 6 周、8 周后采集患者空腹肘静脉血 5 ml , 加入无抗凝剂的无菌试管中, $3000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 10 min , 取血清 -20°C 保存。癌胚抗原 (CEA) 应用全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司生产, 型号 DXI800) 及其配套试剂测; 糖类抗原-125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CY-

FRA21-1)等肿瘤标志物采用电化学发光全自动分析仪及配套试剂进行测定;免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)采用流式细胞仪(美国 BD 公司生产, FASCCalibur 型)检测,血清 LDH 采用全自动生化分析仪(日立公司生产,7600 型)检测;检测中性粒细胞(N)和淋巴细胞(L)水平并计算 NLR。所有操作过程严格遵循试剂操作说明书进行。

1.3.2 功能状态评价:分别于治疗前及治疗 6 周、8 周后采用 Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky Performance Scale, KPS)量表评估患者功能状态,包含两个部分,即体力状况、功能状况,分值 0~100 分,评分越高,提示受试者生活质量越好;

1.3.3 不良反应观测:治疗期间观察 2 组患者治疗相关不良反应发生情况,并进行记录及分析比较。

1.4 临床疗效评价标准 采用实体瘤评价标准 RECIST1.1 行近期疗效评价^[5],完全缓解(CR):病灶完全消失,维持≥4 周;部分缓解(PR):病灶最大直径与最大垂直横径乘积缩小≥50%,维持>4 周,未出现新病灶;稳定(SD):病灶最大直径与最大垂直横径乘积缩小<50%,或增大≤25%,维持>4 周,且无新发病灶;进展(DP):出现新病灶,或至少 1 个病灶最大直径与最大垂直横径乘积增大>25%。疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%,总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,等级资料比较采用 *U* 检验,率的比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗 8 周后,2 组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);但观察组疾病控制率较对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 2 组患者血清肿瘤标志物水平比较 治疗前 2 组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 6 周、8 周后 2 组上述血清

指标水平均较本组治疗前降低($P < 0.05$),且观察组各时点均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 2 组 NSCLC 患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum tumor marker levels between two groups of NSCLC patients before and after treatment

组别	时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA125 (U/ml)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)
对照组 (<i>n</i> = 51)	治疗前	7.59 ± 1.15	37.40 ± 3.58	1.08 ± 0.26
	治疗 6 周后	4.05 ± 0.57	26.78 ± 2.16	0.72 ± 0.13
	治疗 8 周后	3.17 ± 0.34	22.39 ± 1.57	0.50 ± 0.08
观察组 (<i>n</i> = 51)	治疗前	7.84 ± 1.37	38.17 ± 3.16	1.16 ± 0.29
	治疗 6 周后	2.86 ± 0.42	20.94 ± 1.72	0.45 ± 0.07
	治疗 8 周后	1.59 ± 0.26	16.53 ± 1.09	0.32 ± 0.05
F/P	对照组内值	8.227/ <0.001	9.254/ <0.001	10.289/ <0.001
F/P	观察组内值	9.856/ <0.001	11.886/ <0.001	11.767/ <0.001
t/P	疗后 6 周组间值	10.775/ <0.001	9.874/ <0.001	9.684/ <0.001
t/P	疗后 8 周组间值	11.634/ <0.001	10.008/ <0.001	9.887/ <0.001

2.3 2 组患者血清免疫功能指标水平比较 治疗前 2 组免疫功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 周、8 周后 2 组上述各指标水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);而观察组治疗 6 周、8 周后血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较对照组升高($P < 0.01$),见表 4。

表 4 2 组 NSCLC 患者治疗前后血清免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum immune function index levels between two groups of NSCLC patients before and after treatment

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> = 51)	治疗前	59.03 ± 8.27	39.99 ± 5.70	1.52 ± 0.26
	治疗 6 周后	51.27 ± 7.05	36.38 ± 4.62	1.28 ± 0.20
	治疗 8 周后	45.14 ± 5.73	32.38 ± 3.24	1.13 ± 0.14
观察组 (<i>n</i> = 51)	治疗前	59.28 ± 9.16	40.72 ± 6.19	1.58 ± 0.29
	治疗 6 周后	58.36 ± 8.43	39.57 ± 5.48	1.46 ± 0.23
	治疗 8 周后	53.75 ± 6.29	36.49 ± 3.60	1.40 ± 0.16
F/P	对照组内值	8.776/ <0.001	7.800/ <0.001	6.302/ <0.001
F/P	观察组内值	6.905/ <0.001	9.929/ <0.001	7.625/ <0.001
t/P	疗后 6 周组间值	4.607/ <0.001	7.353/ <0.001	8.333/ <0.001
t/P	疗后 8 周组间值	7.226/ <0.001	7.660/ <0.001	8.970/ <0.001

表 2 2 组 NSCLC 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of NSCLC patients

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率	疾病控制率
对照组	51	0	12(23.53)	14(27.45)	25(49.02)	12(23.53)	26(50.98)
观察组	51	1(1.96)	15(29.41)	20(29.22)	15(29.41)	16(31.37)	36(70.59)
<i>U</i> / χ^2 值				<i>U</i> = 6.525		0.788	4.113
<i>P</i> 值				0.025		0.375	0.043

2.4 2 组患者血清 LDH、NLR 水平比较 治疗前 2 组血清 LDH、NLR 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 周、8 周后 2 组上述各指标水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 且观察组均低于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 见表 5。

表 5 2 组 NSCLC 患者治疗前后血清 LDH、NLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of serum LDH and NLR levels between two groups of NSCLC patients before and after treatment

组别	时间	LDH(U/L)	NLR
对照组 (n=51)	治疗前	221.02 ± 48.39	4.09 ± 1.15
	治疗 6 周后	197.42 ± 30.64	3.24 ± 1.17
	治疗 8 周后	180.75 ± 27.82	2.82 ± 0.85
观察组 (n=51)	治疗前	226.47 ± 52.68	4.27 ± 1.32
	治疗 6 周后	178.69 ± 25.97	2.68 ± 0.92
	治疗 8 周后	169.54 ± 24.13	2.39 ± 0.74
F/P 对照组内值		8.225/ <0.001	7.001/ <0.001
F/P 观察组内值		9.633/ <0.001	8.355/ <0.001
t/P 疗后 6 周组间值		3.330/ <0.001	2.687/ 0.008
t/P 疗后 8 周组间值		2.174/ 0.032	2.725/ 0.007

2.5 2 组患者 KPS 评分比较 与治疗前比较, 2 组治疗 6 周、8 周后 KPS 评分均显著提高 ($P < 0.01$), 且观察组均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

2.6 不良反应比较 2 组治疗期间贫血、便秘、皮疹发生率相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组血小板减少、乏力、恶心呕吐、食欲下降发生率较对照组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 7。

3 讨论

纳武利尤单抗是由美国百时美施贵宝公司研发的抗 PD-1 受体的全人源单克隆抗体, 获得中国国家药品

监督管理局批准, 用于治疗既往接受过 2 种或 2 种以上的全身性治疗方案的晚期或复发性胃/食管连接部腺癌患者, 是中国首个用于晚期胃癌治疗的免疫肿瘤药物^[6]。近年来, 纳武利尤单抗作为免疫制剂逐渐应用于临床肺癌的治疗, 可有效抑制肿瘤生长, 提高生存率, 取得显著显效^[7-8]。

红豆杉胶囊作为抗肿瘤药物于 1998 年获批上市, 其有效成分红豆杉富含紫杉醇, 具有化痰、祛痰、散结、解毒之效, 对肺癌、卵巢癌及乳腺癌等肿瘤均有显著作用^[9]。红参可益气、补血, 甘草可益气扶正, 含有丰富的人参皂苷, 可诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞其生长, 对肿瘤复发和转移具有重要抑制作用^[10-11]。诸药联合以达标本兼治、扶正祛邪的目的^[12]。大量研究显示, 在乳腺癌、肺癌、食管癌等治疗中, 红豆杉胶囊表现出良好的安全性及有效性^[13-14]。目前, 红豆杉胶囊已批准应用于中晚期肺癌化疗的辅助治疗, 因此, 本研究在纳武利尤单抗治疗基础上加用红豆杉胶囊, 结果显示, 治疗 8 周后, 观察组疾病控制率高达 70.59%, 远高于对照组的 50.98%, 可见红豆杉胶囊的辅助治疗能显著提高疗效。为进一步明确疗效, 本研究对血清肿瘤标志物进行动态监测, 结果显示, 观察组治疗 6 周、8 周后血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。CEA、CA125 是临床应用较为广泛的肿瘤标志物, 可反映多种肿瘤的存在及发展趋势。诸多研究表明, NSCLC 患者血清 CEA、CA125 水平明显高于普通肺病患者和健康人群, 且其水平随肿瘤负荷增加而递增, 其作为 NSCLC 的标志物, 对疾病诊断和预后评估具有重要参考价值^[15-16]。CYFRA21-1 是广泛分布于肺部上皮细胞中的中间丝蛋白家族之一, 在 NSCLC 发病过程中, 肺部上皮细胞大量死亡而促进角

表 6 2 组 NSCLC 患者治疗前后 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab.6 Comparison of KPS scores between two groups of NSCLC patients before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗 6 周后	治疗 8 周后	F/P 值
对照组	51	64.07 ± 3.82	68.27 ± 4.96	72.46 ± 6.25	9.235/ <0.001
观察组	51	63.15 ± 3.08	74.83 ± 6.02	77.92 ± 7.18	11.050/ <0.001
t/P 值		1.339/ 0.184	6.006/ <0.001	4.097/ <0.001	

表 7 2 组 NSCLC 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of adverse reactions between two groups of NSCLC patients

组别	例数	血小板减少	乏力	贫血	恶心呕吐	食欲下降	便秘	皮疹
对照组	51	13(25.49)	28(54.90)	15(29.41)	16(31.37)	24(47.06)	9(17.65)	6(11.76)
观察组	51	4(7.84)	16(31.37)	11(21.57)	7(13.73)	14(27.45)	6(11.76)	4(7.84)
χ^2 值		5.718	5.756	0.526	4.547	4.194	0.703	0.444
P 值		0.017	0.016	0.364	0.033	0.041	0.402	0.505

蛋白加速降解,导致 CYFRA21-1 释放入血,因此对其进行检测能准确反映出肺癌的发病和进展情况^[17-19]。近年来,研究证实,肿瘤发病机制与免疫状态密切相关^[20-22],正常条件下,个体免疫受 T 细胞亚群相互作用的影响,当免疫受损时,T 细胞亚群数量及其功能会异常变化,致使癌细胞产生免疫攻击逃避,利于肿瘤细胞的生长、分化和增殖^[23]。本研究显示,治疗后观察组免疫指标水平均高于对照组,提示红豆杉胶囊的辅助治疗不仅具有抗肿瘤作用,还可调节 T 细胞亚群,修复机体免疫功能,增强机体抗肿瘤能力。

LDH 是一种糖酵解酶,多存在于恶性病变组织,机体罹患肿瘤时 LDH 含量剧增。NLR 是近年所发现的新的炎性反应指标,结合了炎性状态时血小板和淋巴细胞两者的变化趋势,主要用来反映肺腺癌患者系统性炎性反应程度^[24]。同时有研究证实,NLR 是肺腺癌发生的独立危险因素^[25]。本研究结果显示,观察组治疗 6 周、治疗 8 周后血清 LDH、NLR 水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。张奉海等^[26] 研究显示,紫杉醇、人参皂苷共同可发挥对负荷瘤鼠肿瘤生长的强效抑制作用,降低紫杉醇肝毒性。此外,红豆杉胶囊中的甘草富含甘草次酸,能对肿瘤细胞侵袭产生抑制作用,同时可诱导肿瘤细胞凋亡,阻碍细胞分化,进而发挥抗肿瘤作用,结合红豆杉、红参,三者协同,达到抑制肿瘤生长的目的,这对控制肿瘤进展、改善机体状态具有积极意义。本研究结果表明,治疗 8 周后观察组 KPS 评分明显高于对照组,不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$),表明红豆杉胶囊的辅助治疗能大补元气、益气固脱,促进患者体力恢复;同时可有效降低其他治疗药物的不良反应,对减轻机体胃肠道反应具有重要作用。

综上所述,PD-1/PD-L1 抑制剂联合红豆杉胶囊可有效控制病情进展,增强机体免疫功能,改善功能状态,调节 LDH、NLR 水平,在晚期 NSCLC 患者治疗中取得显著效果。但本研究样本量小,周期短,今后有待大样本、多中心试验以进一步验证红豆杉胶囊在晚期 NSCLC 患者辅助治疗中的临床疗效。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范俊瑾:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;樊改荣:设计研究思路,分析试验数据,论文审核;孙伟:实施研究过程,论文修改,进行统计学分析

参考文献

[1] Arbour K C, Riely G J. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review[J]. JAMA, 2019, 27(8):764-774. DOI: 10.1001/jama.2019.11058.

[2] Wu S G, Shih J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-

targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 19(1):38. DOI: 10.1186/s12943-018-0777-1.

[3] Duma N, Santana-Davila R, Molina J R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8):1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.

[4] 蔡华荣,张海梅. 复方红豆杉胶囊用于非小细胞肺癌术后转移患者维持治疗效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(15):1618-1621. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2019.15.006.

Cai HR, Zhang HM. Observation on the effect of compound Chinese yew capsule in the maintenance of patients with non-small cell lung cancer after postoperative metastasis[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 28(15):1618-1621. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2019.15.006.

[5] 张维维. CTLA-4 基因启动子区 SNP 预测非小细胞肺癌放疗近期疗效的研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.

[6] 孙雪林,周磊,胡欣. PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(12):41-45.

Sun XL, Zhou L, Hu Xin. Pharmacological action and clinical evaluation of nivolumab, a programmed death 1 blocking antibody[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(12):41-45.

[7] 董晓荣,王千毓. 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗非小细胞肺癌的疗效[J]. 循证医学, 2020, 20(1):48-53. DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.2020.01.010.

Dong XR, Wang QY. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab as first line treatment in non-small-cell lung cancer[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2020, 20(1):48-53. DOI:10.12019/j.issn.16715144.2020.01.010.

[8] 王海明,孙欢,陈格格,等. 氩氦刀冷冻消融术联合复方红豆杉胶囊治疗原发性肝癌临床观察[J]. 西部中医药, 2019, 32(01):95-98. DOI:10.3969/j.issn.1004-6852.2019.01.024.

Wang HM, Sun H, Chen GG, et al. Clinical observation on treatment for primary hepatic cancer by Argon-helium cryoablation and compound Hongdoushan capsules [J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 32(1):95-98. DOI:10.3969/j.issn.1004-6852.2019.01.024.

[9] 张琳,高勇. 复方红豆杉胶囊对 Walker-256 移植性肝癌大鼠 HIF-1 α 、VEGF 及 PCNA 表达的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(2):148-151, 155. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2019.02.003.

Zhang L, Gao Y. The effects of Fufang Hongdoushan capsule in the expression of HIF-1 α , VEGF and PCNA in Walker-256 transplanted liver cancer rats [J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 40(2):148-151, 155. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2019.02.003.

[10] 韩文杰,刘军,孙永臣. 红参发酵产物联合长春瑞滨及顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效[J]. 癌症进展, 2020, 18(7):694-698. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.12.

Han WJ, Liu J, Sun YC. The effect of combination therapy of fermented red ginseng extract plus vinorelbine and cisplatin chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncology Progress, 2020, 18(7):694-698. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.12.

[11] 袁秀平. 红参黑参中稀有皂苷含量测定方法的研究进展[J]. 药

- 物生物技术, 2020, 27(01): 92-94. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2020119.
- Yuan XP. Progress in the Determination of rare Saponins in red Ginseng and black Ginseng[J]. Chinese Journal Of Pharmaceutical Biotechnology, 2020, 27(01): 92-94. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2020119.
- [12] 曹俊红, 许雪梅, 李潇, 等. 复方红豆杉胶囊辅助治疗对卵巢癌术后化疗外周血 T 淋巴细胞亚群, 血管内皮生长因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(04): 245-248. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.04.056.
- Cao JH, Xu XM, Li X, et al. Effect of adjuvant therapy with compound Taxus capsule on T lymphocyte subsets and vascular endothelial growth factor in peripheral blood of patients with ovarian cancer after chemotherapy[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(04): 245-248. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.04.056.
- [13] 任芳, 张印, 王海明, 等. 复方红豆杉胶囊联合顺铂方案治疗非小细胞肺癌临床观察[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1108-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.014.
- Ren F, Zhang Y, Wang HM, et al. The clinical observation on the treatment of non-small cell lung cancer by compound Taxus capsule combined with Cisplatin[J]. World Chinese Medicine, 2018, 13(5): 1108-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.014.
- [14] 张焕明, 陈飞, 闵潇莹. 阿帕替尼联合复方红豆杉胶囊治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效观察[J]. 江苏医药, 2018, 44(10): 1223-1224. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2018.10.043.
- [15] Zang R, Li Y, Jin R, et al. Enhancement of diagnostic performance in lung cancers by combining CEA and CA125 with autoantibodies detection[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(10): 1625689. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1625689.
- [16] Wang J, Chu Y, Li J, et al. Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(15): 5436-5445. DOI: 10.1002/cam4.3184. Epub 2020 Jun 14.
- [17] 李洋, 林家茂, 许晓群. 食管鳞状细胞癌 118 例肿瘤标志物 HSP90 α 联合 Cyfra21-1 和 CEA 检测临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(3): 44-50. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.03.06.
- Li Y, Lin JM, Xu XQ. Detection and clinical significance of tumor markers HSP90 α combined with Cyfra21-1 and CEA in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2020, 27(3): 44-50. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.03.06.
- [18] 张静, 刘爽, 王洁, 等. 非小细胞肺癌组织 miR-139-5 p 和 CTNNB1 蛋白表达与放射敏感性的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.001.
- Zhang J, Liu S, Wang J, et al. The relationship between the expression of miR-139-5p and CTNNB1 protein and radiosensitivity in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.001.
- [19] 王敏, 张梦馨, 黄辉, 等. 培元抗癌汤联合放疗对非小细胞肺癌患者临床缓解率及血清鳞状上皮细胞癌抗原和癌胚抗原水平的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(12): 1791-1794. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.007.
- Wang M, Zhang MR, Huang H, et al. Effect of Peiyuan anticancer decoction combined with radiotherapy and chemotherapy on clinical remission rate and serum levels of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with non-small cell lung cancer[J]. China Medicine, 2022, 17(12): 1791-1794. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.007.
- [20] Feng M, Jiang W, Kim B Y S, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(10): 568-586. DOI: 10.1038/s41568-019-0183-z.
- [21] Matson V, Chervin C S, Gajewski T F. Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy[J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 600-613. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.041.
- [22] 朱艳, 王瑞凯, 李阿敏, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者对 CEA 等标志物表达的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 982-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.003.
- Zhu Y, Wang RK, Li AM, et al. Effect of pemetrexed combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy on the expression of CEA and other markers in patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(10): 982-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.003.
- [23] 邢力刚, 马晓林. 2021 版《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南》非小细胞肺癌诊疗更新专家解读[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 557-560. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.001.
- [24] 刘华江, 邓堂, 颜运智, 等. 术前 NLR 联合 AFP 对肝细胞癌患者 TACE 术后预后的预测价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(10): 716-720, 747. DOI: 10.12117/jccmi.2019.10.008.
- Liu HJ, Deng T, Yan YZ, et al. Predictive value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio combined with alpha-fetoprotein on prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after TACE[J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2019, 30(10): 716-720, 747. DOI: 10.12117/jccmi.2019.10.008.
- [25] 李曦颖, 黄礼年. 动态监测 NLR、PLR 变化与晚期肺癌一线化疗疗效及预后关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(11): 1486-1490. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.009.
- Li XY, Huang LN. Relationship between dynamic monitoring NLR and PLR, and efficacy of first-line chemotherapy and prognosis of advanced lung adenocarcinoma[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2020, 45(11): 1486-1490. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.009.
- [26] 张奉海, 张瑞荣, 陈淑娟, 等. 人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇抑制人肝癌细胞 HepG2 增殖和对裸鼠移植瘤模型的作用机制研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 16-20. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200171.
- Zhang FH, Zhang RR, Cheng J, et al. Mechanism of Ginsenoside Rg3 combined with Paclitaxel inhibiting the proliferation of human hepatoma cell line HepG2 and xenograft tumor in nude mice[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2020, 48(10): 16-20. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200171.

(收稿日期: 2022-06-23)