DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181115.006
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181115.1645.012.html

康莱特联合化疗在肺腺癌中应用对患者肿瘤标志物、血管新生和免疫球蛋白指标的影响

陈 艳[1],单永锋[2]
(1.无锡市第二中医医院肿瘤科,江苏 无锡 214121;2.无锡市第五人民医院肿瘤科,江苏 无锡 214000)

[摘要] **目的**:探讨在化疗基础上联合康莱特注射液在肺腺癌患者中应用对肿瘤标志物、血管新生和免疫球蛋白指标水平的影响。**方法**:选取就诊于我院及无锡市第五人民医院的肺腺癌患者88例,按入院顺序随机分组,观察组和对照组均为44例,观察组予以化疗+康莱特注射液治疗,对照组仅予以化疗,3周为一疗程,两个疗程后比较两组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、血管内皮因子-A(VEGFA)、血管内皮因子-B(VEGFB)、血管内皮因子-C(VEGFC)以及粘膜免疫分泌抗体(IgA)、初次免疫反应抗体(IgM)、再次免疫反应抗体(IgG)水平。**结果**:两组治疗前CEA、CA125、CA199水平相持平,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗后CEA水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后CA125和CA199水平虽有降低,但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前VEGFA、VEGFB和VEGFC水平相持平,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗后VEGFA水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后VEGFB和VEGFC水平虽均有所降低,但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前IgA、IgM和IgG水平相持平,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗后IgM水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),IgA和IgG水平在治疗后均有所升高,但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后均未发生严重不良反应。**结论**:康莱特注射液联合化疗在肺腺癌患者中应用可下调肿瘤标志物水平,有效抑制肿瘤血管新生,增强机体免疫力,推荐临床应用。

[关键词] 康莱特注射液;化疗;肺腺癌;肿瘤因子;血管新生;免疫球蛋白
[中图分类号] R734.2 [文献标识码] B [文章编号] 1007-1237(2019)01-0050-04

Effect of Kanglaite injection combined with chemotherapy on tumor factors, angiogenesis and immunoglobulin in patients with lung adenocarcinoma

CHEN Yan[1], SHAN Yong-feng[2]
(1. *Oncology Department, the Second Hospital of Traditional Chinese Medicine of Wuxi, Wuxi* 214121, *Jiangsu, China*; 2.*Oncology Department, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi* 214000, *Jiangsu, China*)

[*Foundation Project*]: *It is supported by Open Project of Key Subjects of Jiangsu Provincial Health Department* (*KF*201512).

[*Author*]:*CHEN Yan* (1981-), *Female*, *M.M.*, *Attending Physician*, *Tel*: 15061520530, *E-mail*: *chenyan*8752@163.*com*.

Received: 2018-09-30 *Revised*: 2018-10-13 *JHMC*.2019;25(1):0050-0053

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

[ABSTRACT] **Objective**: To explore the effect of Kanglaite injection combined with chemotherapy on the levels of tumor factors, angiogenesis and immunoglobulin in patients with lung adenocarcinoma. **Method**: A total of88 patients with lung adenocarcinoma in our hospital and the Fifth People's Hospital of Wuxi from February 2014 to December 2017 were divided randomly into observation group and control group according to the admission time, 44 cases for each group. The observation

[基金项目] 江苏省卫生厅重点学科省内开放课题(KF201512)
[作者简介] 陈艳(1981-),女,硕士,主治医师,电话:15061520530,E-mail:chenyan8752@163.com。
[收稿日期] 2018-09-30 [修回日期] 2018-10-13 网络出版时间:2018-11-19 10:18:22

group was treated with chemotherapy combined with Kanglaite injection, and the control group was treated with chemotherapy only.Both groups were treated for 6 weeks. The levels of CEA, CA125, CA199, VEGFA, VEGFB, VEGFC, and IgA, IgM, IgG after treatment in both groups were compared. **Result**: Before treatment, there were no significant differences inthe levels of CEA, CA125 and CA199 between two groups ($P>0.05$). The level of CEA in the observation group (29.88 ±7.07) μg/L was lower than that in the control group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CA125 and CA199 after treatment were lower than those before treatment, but with no significant difference ($P>0.05$). Between the two groups,there was no significant difference in the levels of VEGFA,VEGFB and VEGFC before treatment ($P>0.05$). The level of VEGFA after treatment in the observation group (80.49 ±12.29) ng/mL was lower than that in the control group and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, the levels of VEGFB and VEGFC after treatment were also lower than those before treatment, but with no significant difference ($P>0.05$). Moreover, the levels of IgA, IgM and IgG before treatment in two groups had no significant difference ($P>0.05$). The level of IgM after treatment in the observation group (1.52±0.30)g/L was higher than that in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of IgA and IgG after treatment were higher than those before treatment, but with no significant difference ($P>0.05$); No serious adverse reaction was observed after treatment in both groups. **Conclusion**: Kanglaite injection combined with chemotherapy has a good clinical effect in lung adenocarcinoma, which can effectively inhibit the high expression of tumor markers, reduce angiogenesis, and enhance body immunity, thus it can be recommended for clinical application.

[KEY WORDS] Kanglaite injection; Chemotherapy; Lung adenocarcinoma; Tumor factor; Angiogenesis; Immunoglobulin

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,而非小细胞肺癌占肺癌总数的 80%以上,其中肺腺癌约占 50%,且女性患者多于男性[1,2]。肺腺癌早期症状多不典型,极容易被忽视,一旦出现症状就医时多已发展至晚期,失去手术机会。临床以往治疗晚期肺腺癌多以化疗为主要治疗手段,但化疗虽可杀灭肿瘤细胞,还会明显抑制机体免疫功能,药物毒副作用大。目前我院应用康莱特注射液联合化疗治疗肺腺癌,可有效提高临床疗效,降低不良反应发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月~2017 年 12 月期间就诊于我院及无锡市第五人民医院的 88 例肺腺癌患者,按入院顺序分为 2 组,每组 44 例,设置为观察组和对照组。观察组男性 18 例,女性 26 例,年龄 40~66 岁,TNM 分期:ⅢB 期 25 例,Ⅳ期 19 例;对照组男性 20 例,女性 24 例,年龄 38~65 岁,TNM 分期:ⅢB 期 23 例,Ⅳ期 21 例。纳入标准:(1)所有患者符合《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识要点》中晚期肺腺癌的相关诊断标准[3],且经影像学、病理学检查确诊,至少存在 1 个可测量病灶;(2)预计生存期超过 3 个月;(3)KPS(Karnofsky)评分>60 分[4],无化疗禁忌者;排除标准:(1)继发性肺恶性肿瘤者;(2)合并严重心、脑、肝、肾等脏器损害者;(3)就医过程中依从性差,或精神、神经障碍,不配合者;(4)药物过敏史者。本研究经患者及家属同意且自愿参与,签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组予以顺铂(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20040813)75 mg/m^2,分 3 d 应用,同时在第 1 天予以培美曲塞(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20060671)500 mg/m^2。观察组在对照组基础上予以康莱特注射液(浙江康莱特药业有限公司,国药准字 Z10970091)200 mL 每日静脉滴注,上述治疗均为每 3 周一个疗程,连续使用 2 个疗程。所有患者于培美曲塞用药前 1 周开始给予口服含叶酸制剂 400 μg/d,持续到治疗结束,用药前 1 周内给予维生素 B12 针 1 mg 肌肉注射,用药前 1 d、当日及第 2 d 每次口服地塞米松片 4.5 mg,每日 2 次。

1.3 疗效分析

比较两组治疗后肿瘤标志物、血管新生和免疫球蛋白水平。肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199),采用电化学发光法进行检测[5];血管新生因子包括血管内皮因子-A(VEGFA)、血管内皮因子-B(VEGFB)、血管内皮因子-C(VEGFC),采用酶联免疫吸附测定法进行检测[6];免疫球蛋白包括粘膜免疫分泌抗体(IgA)、初次免疫反应抗体(IgM)、再次免疫反应抗体(IgG),采用免疫比浊法进行测定[7]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 对所有数据进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肿瘤标志物水平比较

两组治疗前 CEA、CA125、CA19 水平相持平,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗后 CEA 低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后 CA125 和 CA199 水平虽较治疗前均有降低,但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组治疗前后肿瘤标志物水平比较($n=44$,$\bar{x}\pm s$)

Table 1　Comparison of tumor marker levels before and after treatment in both groups($n=44$,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	CEA (μg/L)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)
观察组	治疗前	55.23±10.63	42.48±14.34	36.14±8.49
	治疗后	29.88±7.07*#	40.66±7.11	34.45±8.07
对照组	治疗前	55.27±11.03	42.92±15.04	36.07±9.36
	治疗后	40.36±11.26*	41.47±10.43	33.55±6.30

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$。

2.2　两组治疗前后血管新生指标水平比较

两组治疗前 VEGFA、VEGFB 和 VEGFC 水平相持平，差异无统计学意义($P>0.05$)，观察组治疗后 VEGFA 水平低于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)，治疗后 VEGFB 和 VEGFC 水平虽较治疗前均有降低，但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2　两组治疗前后血管新生指标水平比较($n=44$,ng/mL,$\bar{x}\pm s$)

Table 2　Comparison of angiogenesis index levels before and after treatment in both groups ($n=44$,ng/mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	VEGFA	VEGFB	VEGFC
观察组	治疗前	100.53±29.66	85.19±14.87	79.78±10.36
	治疗后	80.49±12.29*#	75.79±9.66	71.92±9.37
对照组	治疗前	100.87±27.27	84.73±15.57	79.67±18.72
	治疗后	87.44±21.47*	79.38±10.12	70.12±12.44

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$。

2.3　两组治疗前后免疫球蛋白指标比较

两组治疗前 IgA、IgM 和 IgG 水平相持平，差异无统计学意义($P>0.05$)，观察组治疗后 IgM 水平高于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)，IgA 和 IgG 水平虽较治疗前均有所升高，但较治疗前及两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3　两组治疗前后免疫球蛋白指标比较($n=44$,g/L,$\bar{x}\pm s$)

Table 3　Comparison of immunoglobulin indexes before and after treatment in both groups($n=44$,g/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	IgA	IgM	IgG
观察组	治疗前	2.71±0.30	1.25±0.18	12.27±1.92
	治疗后	2.75±0.62	1.52±0.30*#	12.60±1.72
对照组	治疗前	2.69±0.28	1.28±0.20	12.31±2.00
	治疗后	2.72±0.43	1.30±0.21	12.54±1.25

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$。

2.4　两组不良反应的比较

观察组出现消化道反应 15 例，骨髓抑制 18 例，头晕 2 例，对照组出现消化道反应 18 例，骨髓抑制 21 例，均为 I～III 级，全组患者未出现 IV 级不良反应。

3　讨论

近年来，我国肺癌发病率呈现逐年上升趋势。肺腺癌属于肺癌中最常见的一种，五年存活率不足 15%[8,9]。该病发病隐匿，早期多无明显临床表现，待就诊时已多发展至中晚期，失去手术治疗机会，而以化疗为其主要治疗手段，但数据显示，患者经常因药物毒副作用较大，如骨髓抑制、消化道反应及脱发等而被迫终止治疗，既无法实现预期治疗目标，又降低生活质量，对患者造成较严重的心理、生理影响[10,11]。进入新世纪以来，中医药事业得到大幅度发展，中西医联合治疗被广泛认可，非常多的报道显示，一些中药提取物抗肿瘤作用明显，且可有效增强机体的免疫力，较好的缓解化疗相关毒副反应[12,13]。如我院目前治疗肺腺癌过程中应用化疗联合康莱特注射液，康莱特注射液属新型的抗肿瘤中药制剂，无细胞毒性，目前多用于非小细胞肺癌的治疗，其辅助化疗药物杀伤肿瘤细胞的增敏作用得到肯定[14]。康莱特注射液中的天然有效抗肿瘤活性成分提取于薏苡仁，散结消症、益气养阴效果明显；同时，有报道显示，该药为双向抗癌药物，既可有效降低癌肿所致疼痛感，对抗恶病质，又能够控制癌肿生长、扩散，诱导癌细胞凋亡，提高免疫功能，具有多靶点、多环节、多效应的特点，有效缓解化疗过程中出现的毒副反应，延长生存，提高生活质量[15]。

肿瘤标志物是肿瘤诊断、治疗和预后评估的重要指标，在肿瘤发生、发展过程中呈现动态变化且与肿瘤的状态及转归存在着一定的相关。与大多数恶性肿瘤一样，肺腺癌并无特异性肿瘤标志物，疾病发展过程中大多数患者 CEA 水平常有增高，少部分患者 CA125、CA199 水平亦有异常升高，病期越晚则血清 CEA 水平越高[16]；CA125 和 CA199 均为糖类抗原，在多种恶性肿瘤中呈现高表达，肿瘤分期越晚则其水平越高[17-21]；本研究中观察组治疗后 CEA 水平显著低于对照组，差异有统计学意义，而 CA125、CA199 水平的降低观察组亦优于对照组，虽未有统计学意义，表明康莱特注射液联合化疗对比单纯化疗可以更好的下调肺腺癌的肿瘤标志物水平，或许是通过某种不明机制影响了肿瘤的进程。

VEGF 即血管内皮细胞生长因子，稳定性高，作用力强，是肿瘤血管新生的直接体现，其水平高低可在一定程度上反映肿瘤细胞活性[22]。本研究观察组治疗后 VEGFA 水平明显低于对照组，差异有统计学意义，VEGFB 和 VEGFC 水平的下降趋势观察组亦较对照组更为明显，虽未有统计学意义，表明康莱特注射液联合化疗对比单纯化疗可更为有效

地抑制肺腺癌的肿瘤血管新生。

机体免疫力的提高对晚期肿瘤患者尤为重要，免疫球蛋白水平越高，机体防御、免疫能力越强，本研究观察组治疗后 IgM 水平明显高于对照组，差异有统计学意义，IgA 和 IgG 水平在治疗后亦有升高趋势，且观察组均稍高于对照组，虽未有统计学意义，但足以表明在肺腺癌化疗过程中联合应用康莱特注射液可辅助提高患者机体免疫力，有利于肿瘤转归。

综上所述，康莱特注射液联合化疗在肺腺癌中应用可有效下调肿瘤标志物水平，抑制肿瘤血管新生，增强机体免疫力，值得临床推广应用。

参考文献

1 苏静.PC 化疗方案联合康莱特注射液治疗晚期肺腺癌的效果分析[J].河南医学研究，2018，27(6)：1017-1018.

2 王子红.培美曲塞联合康莱特治疗晚期肺腺癌近期疗效及对生活质量的影响[J].现代中西医结合杂志，2017，26(12)：1329-1331.

3 石远凯，孙燕，于金明，等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识要点(2016 年版)[J].中国肺癌杂志，2016，19(1)：1-15.

4 王媛，惠双，李敏，等.康莱特注射液用于吉西他滨联合顺铂方案化疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志，2017，33(23)：2354-2356.

5 陈维，魏涛.康莱特注射液联合吉西他滨顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对患者免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复，2016，23(7)：814-817.

6 Ryerson AB，Eheman CR，Altekruse SF，et al. Annual report to the nation on the status of cancer，1975-2012，featuring the increasing incidence of liver cancer [J]. Cancer，2016，122(9)：1312-1337.

7 李红云.康莱特注射液联合吉西他滨与顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及其对免疫功能的影响[J].实用心脑肺血管病杂志，2017，25(5)：121-123.

8 余海红，刘彬，袁金华，等.重组人血管内皮抑制素与培美曲塞对肺腺癌患者的疗效及其血管内皮生长因子和 T-细胞亚群水平的影响[J].抗感染药学，2017，14(5)：1077-1079.

9 Jiang AG，Chen HL，Lu HY. The relationship between glasgow prognostic score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Bmc Cancer，2015，15(1)：1-6.

10 姚俊，宋晓.吉西他滨和顺铂方案联合康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J].临床和实验医学杂志，2017，16(12)：1195-1198.

11 Liu ZL，Zhu WR，Zhou WC，et al. Traditional Chinese medicinal herbs combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for advanced non-small cell lung cancer：a systematic review and meta-analysis [J]. J Integr Med，2014，12(4)：346-358.

12 Liu Y，Zhang W，Wang XJ. Antitumor effect of Kanglaite R injection in human pancreatic cancer xenografts [J]. BMC Complement Altern Med，2014，14(5)：228-229.

13 Chia-Yi T，Lin C H，Wu L Y，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.

14 王丑叶，王聪睿.康莱特注射液联合多西他赛顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].中国药物与临床，2018，18(6)：989-991.

15 Brahmer J，Reckamp KL，Baas P，et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med，2015，373(2)：123-135.

16 Ning C，Ma X，Guo Z，et al. Oral kanglaite injection (KLTI) attenuates the lung cancer-promoting effect of high-fat diet (HFD)-induced obesity [J]. Oncotarget，2016，7(38)：61093-61106.

17 Arriagada R，Auperin A，Burdett S，et al. Adjuvant chemotherapy，with or without postoperative radiotherapy，in operable non-small-cell lung cancer：two meta-analyses of individual patient data [J]. Lancet，2017，375(97)：1267-1277.

18 Lee JH，Yu CK，Shih JY，et al. Pemetrexed for heavily pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Formos Med Assoc，2010，109(5)：338-344.

19 Muley T，He Y，Rolny V，et al. P3.05-008 Potential of CYFRA 21-1 and HE4 to Detect Recurrence in Patients with Early-Stage Lung Adenocarcinoma [J]. Journal of Thoracic Oncology，2017，12(11)：S2293.

20 刘东梅，张剑，张伟，等.康莱特联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].现代肿瘤医学，2017，25(22)：3626-3628.

21 Zhang L，Liu D，Li L，et al. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients：[J]. Bmc Cancer，2017，17(1)：96-105.

22 王红艳，汤虹，吴育锋，等.康莱特在培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌中的协同作用[J].中国医药导报，2016，13(2)：138-141.