

胸腺肽联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和安全性及对免疫功能的影响

蓝必全, 张华君, 杨迪虹, 陈英, 席加喜

基金项目: 广西壮族自治区食品药品监督管理局 2016 年食品药品安全科研项目(编号:区直自选 0018); 广西卫计委科研课题(编号: Z2016610)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院肿瘤化疗一区(蓝必全),药学部(张华君,陈英,席加喜); 211198 南京,中国药科大学基础医学与临床药学学院(杨迪虹)

作者简介: 蓝必全(1980-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:肺癌的临床治疗。E-mail:454828859@qq.com

通讯作者: 席加喜(1986-),男,药理学硕士,主管药师,研究方向:抗肿瘤药物及其不良反应处理研究。E-mail:543908024@qq.com

[摘要] **目的** 观察胸腺肽联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效、安全性及对免疫功能的影响。**方法** 将 114 例晚期非小细胞肺癌的患者分为对照组 61 例和观察组 53 例。对照组予吉西他滨 1 000 mg·m⁻² 静滴, D1、D8 联合顺铂 75 mg·m⁻² 静滴, 21 d 为 1 个周期。观察组在对照组基础上, 予胸腺肽注射液 20 mg, 皮下注射, 隔日一次随化疗连续应用 2 个周期。观察两个周期化疗结束后患者的近期临床疗效、不良反应及 T 淋巴细胞亚群的变化。**结果** 观察组临床获益率(86.79%)高于对照组(80.32%)($P < 0.05$)。观察组客观有效率(37.73%)略高于对照组(32.79%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组血清 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 NK 细胞计数值明显升高, CD4⁺/CD8⁺ 明显降低($P < 0.05$)。其临床主要不良反应为血液学毒性和胃肠道反应, 观察组化疗后 III + IV° 白细胞计数、血小板计数减少发生率明显低于对照组($P < 0.05$), 胃肠道反应、肝肾功能等其他不良反应两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 胸腺肽联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效良好, 能有效提高患者 T 淋巴细胞亚群水平, 降低化疗相关不良反应发生率, 提高患者耐受性, 临床可进一步研究推广。

[关键词] 胸腺肽; 非小细胞肺癌; GP 方案; 临床疗效; 免疫功能

[中图分类号] R 97 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)09-0869-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.06

Clinical research of thymosin combined with GP regimen in treatment of advanced non-small-cell lung cancer

LAN Bi-quan, ZHANG Hua-jun, YANG Di-hong, et al. The First Department of Chemotherapy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of thymosin combined with GP regimen on clinical outcome, safety and immune function in treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** One hundred and fourteen patients with advanced NSCLC were included in this study and randomly divided into control group ($n = 61$) and treatment group ($n = 53$). The patients in the control group were treated with chemotherapy of gemcitabine 1 000 mg·m⁻², day 1, 8 + cisplatin 75 mg·m⁻², twenty-one per cycle. The patients in the treatment group received the same treatment as the control group plus thymosin injection 20 mg qod for 2 cycles of the chemotherapy regime. The clinical efficacy, chemotherapy-related toxicities and the changes of T lymphocyte subsets were compared between the two groups after two cycles of the chemotherapy regime. **Results** The clinical benefit rate of the treatment group(86.79%) was significantly higher than that of the control group($P < 0.05$). The objective response rate (CBR) of the treatment group(37.73%) was slightly higher than that of the control group(32.79%) ($P > 0.05$). T-lymphocyte cell subsets of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ and NK cells in the treatment group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). CD4⁺/CD8⁺ in the treatment group was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). Hematologic toxicities and gastrointestinal responses were the main adverse reactions. The incidence rates of III + IV° leukopenia and thrombocytopenia in the treatment group were significantly lower than

those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in adverse reactions including gastrointestinal reactions and abnormal hepatic and renal functions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Thymosin combined with GP regimen is effective in treatment of advanced non-small-cell lung cancer. It can elevate the level of T lymphocyte subsets, reduce the chemotherapy-related toxicities and enhance the patients' tolerance to chemotherapy.

[**Key words**] Thymosin; Non-small-cell lung cancer (NSCLC); GP regimen; Clinical efficacy; Immune function

肺癌为临床常见的肿瘤,其发病率和病死率呈持续上升的趋势^[1]。其中非小细胞肺癌占肺癌的80%,肺癌70%~80%确诊时就已进入中晚期,错失手术机会^[2],因此化疗是目前治疗非小细胞肺癌的主要手段。吉西他滨联合铂类方案是各大指南推荐的治疗非小细胞肺癌一线化疗方案^[3,4]。研究表明GP方案治疗非小细胞肺癌有效率为31%~54%,平均生存时间为8.4~15.4个月,1年生存率为30%~59%,毒副反应可耐受^[5,6]。胸腺肽是免疫应答增强剂,临床也常作为增强肿瘤化疗患者的免疫力^[7]。本研究主要探讨胸腺肽联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和安全性及其对T淋巴细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选广西壮族自治区人民医院2014-01~2016-06确诊为晚期非小细胞肺癌患者114例为研究对象。诊断与入选标准:细胞学或病理学确诊为非小细胞肺癌患者。年龄18~70岁,体力评分(PS评分)0~2分,无法手术的晚期患者,预计生存期>3个月。排除标准:无明确病理学或影像学诊断,多发脑转移,预计生存期<3个月,吉西他滨、顺铂或胸腺肽过敏史者;化疗期间预防使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等升白药物的患者。符合入选标准的患者共114例,其中男70例,女44例。观察组53例中男39例,女14例;年龄28~70(56.3±11.6)岁;体重指数(BMI)值(23.33±2.19)kg/m²;病理类型腺癌17例(32.07%),鳞癌33例(62.26%),其他3例(5.7%);患者临床分期ⅢB期23例(43.40%),Ⅳ期30例(56.60%);PS评分0分21例(39.62%),1分26例(49.06%),2分6例(11.32%)。对照组61例中男31例,女30例;年龄32~67(52.42±9.79)岁;BMI值(20.88±3.67)kg/m²;病理类型腺癌14例(22.95%),鳞癌40例(65.57%),其他7例(11.48%);临床分期ⅢB期37例(60.66%),Ⅳ期25例(40.98%);PS评分0分25例(40.98%),1分29例(47.54%),2分7例(11.4%)。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 药品与仪器 吉西他滨注射液,规格1 000 mg/支,

批号676406,苏豪森药业股份有限公司生产;顺铂注射液,规格10 mg/支,批号130701,苏豪森药业股份有限公司生产;胸腺肽注射液,规格20 mg/支,批号1308241悦康药业集团有限公司。双激光四色分选型流式细胞仪,美国BD公司产品。

1.3 分组与治疗方法 114例确诊为晚期非小细胞肺癌的患者,对所有患者行该项研究的知情同意书和胸腺肽药物知识的教育,按照患者及其家属意愿分为对照组和观察组。对照组患者予一线GP方案化疗,具体药物剂量为吉西他滨1 000 mg·m⁻²静滴,D1、D8联合顺铂75 mg·m⁻²静滴,21 d为1个周期。观察组于对照组基础上,予胸腺肽注射液20 mg,皮下注射,隔日一次随化疗连续应用2周期,42 d。

1.4 观察指标与疗效判定 2个周期化疗后复查患者肿瘤标志物及影像学等资料,评价患者的临床疗效;每周期化疗后收集患者的不良反应发生情况,若2次均出现同一不良反应,以分级最严重一次作为统计数据;每周期化疗前后统计患者T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺和CD8⁺)活性。临床疗效评价参考实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)^[8]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR为病灶消失持续4周,PR为病灶缩小30%且维持4周,SD为不满足完全缓解和部分缓解的条件或病灶增加不足20%,PD为病灶增加20%及以上;临床获益率(CBR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD),客观有效率(ORR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD);根据《WHO抗癌药物急性及亚急性毒副反应分级标准》不良反应分级进行评定,分为0~Ⅳ级,血液毒性判定及分级见表1。

表1 骨髓抑制的判定及分级

毒副反应指标	骨髓抑制分级				
	0	I	II	III	IV
血红蛋白(g/L)	≥110	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞($\times 10^9/L$)	≥4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞($\times 10^9/L$)	≥2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板($\times 10^9/L$)	≥100	75~99	50~74	25~49	<25

1.5 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数

据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效评价结果比较 患者经过2周期治疗后,观察组临床疗效为 CR 7例(13.21%), PR 13例(24.53%), SD 26例(49.06%), PD 7例(13.21%), ORR 为 37.74%, CBR 为 86.79%;对照组临床疗效为 CR 7例(11.48%), PR 12例(19.67%), SD 30例(49.18%), PD 12例(21.13%), ORR 为 31.15%, CBR 为 80.32%。观察组客观有效率 37.74%, 高于对照组的 31.15%, 临床获益率为 86.79%, 高

于对照组的 80.79%, 差异有统计意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者血液系统不良反应发生率比较 患者化疗后主要的不良反应为骨髓抑制,结果显示观察组总的白细胞、粒细胞、血红蛋白、血小板减少发生率分别为 52.83%、49.06%、37.74%、33.96%;对照组总的白细胞、粒细胞、血红蛋白、血小板减少发生率分别为 62.30%、62.30%、40.98%、50.82%。观察组化疗后血小板减少明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组化疗后白细胞、中性粒细胞、血红蛋白减少差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但两组重度 (III + IV) 白细胞、中性粒细胞减少差异有统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者血液系统不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	WBC 减少					N 下降				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
观察组	53	25(47.17)	13(24.53)	7(13.21)	5(9.43)	3(5.66)	27(50.94)	11(20.75)	5(9.43)	5(9.43)	5(9.43)
对照组	61	23(37.70)	13(21.31)	11(18.03)	10(16.39)	4(6.56)	23(37.70)	17(27.87)	6(9.84)	9(14.75)	6(9.84)
Z	-	0.892					0.913				
P	-	0.166					0.236				

组别	例数	HGB 下降					PLT 下降				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
观察组	53	33(62.26)	10(18.87)	5(9.43)	2(3.77)	3(5.66)	35(66.04)	7(13.21)	6(11.32)	3(4.92)	2(3.77)
对照组	61	36(59.01)	11(18.03)	7(11.48)	4(6.56)	3(4.92)	30(49.18)	12(19.67)	10(16.39)	7(11.48)	2(3.28)
Z	-	0.782					2.336				
P	-	0.328					0.004				

2.3 两组患者胃肠道及肝肾功能不良反应发生率比较 非血液学毒性方面主要是胃肠道反应,观察组共有 41 例患者(77.36%)出现恶心、呕吐等胃肠道不适,其中有 3 例患者(5.66%)出现 III 度胃肠道反应;对照组共有 48 例患者(78.69%)出现恶心、

呕吐等胃肠道不适,其中有 7 例患者(11.48%)出现 III 度胃肠道反应。两组胃肠道反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。肝肾功能损害发生病例数较少,程度较轻。见表 3。

表 3 两组患者胃肠道及肝肾功能不良反应发生率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胃肠道反应				肝功能损害				肾功能损害			
		0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
观察组	53	12(22.64)	25(47.17)	13(24.53)	3(5.66)	44(83.02)	7(13.21)	1(1.89)	1(1.89)	48(90.57)	5(9.43)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	61	13(21.31)	26(42.62)	15(24.59)	7(11.48)	49(80.33)	11(18.03)	1(1.89)	0(0.00)	52(85.25)	7(11.48)	2(3.28)	0(0.00)
Z	-	0.683				0.914				0.632			
P	-	0.251				0.422				0.368			

2.4 两组患者其他不良反应评价比较 观察组发生过敏反应、皮疹、流感样症状分别为 7 例、9 例、2 例;对照组分别为 9 例、10 例、4 例,其他不良反应包括脱发、低血压、乏力、头晕等发生程度也较轻微,两

组发生率差异无统计学意义,无治疗相关性死亡发生,不良反应均在可耐受的范围。

2.5 两组患者治疗前后免疫功能变化比较 与对照组比较,观察组化疗前血清 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺和NK及CD4⁺/CD8⁺差异无统计学意义($P > 0.05$),化疗后观察组患者血清T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和NK细胞计数值明显高

于对照组,CD4⁺/CD8⁺明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后免疫功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	57.78 ± 8.02	61.56 ± 7.84	37.65 ± 6.92	40.11 ± 7.03	31.0 ± 7.96	34.98 ± 8.12	1.23 ± 0.52	1.62 ± 0.55	24.08 ± 7.32	26.17 ± 6.32
对照组	61	58.64 ± 6.34	56.79 ± 9.32	37.49 ± 11.23	35.13 ± 10.55	30.06 ± 7.09	28.64 ± 6.51	1.21 ± 0.34	1.16 ± 0.42	24.36 ± 8.86	22.44 ± 9.61
Z	-	0.569	2.221	0.553	2.538	0.601	2.331	0.477	3.114	0.477	2.447
P	-	0.677	0.035	0.447	0.016	0.611	0.028	0.655	0.004	0.644	0.018

3 讨论

3.1 恶性肿瘤患者大多存在免疫功能紊乱,主要为T淋巴细胞介导的细胞免疫功能下降所致。放化疗等治疗方法会进一步降低患者的免疫功能。而胸腺肽作为一种蛋白质和多肽激素,可以通过促进T细胞在胸腺内增生、分化及成熟,调节T淋巴细胞亚群的比例,达到免疫调节的作用^[7,9]。同时还可诱导白细胞介素、巨噬细胞、干扰素等因子产生,改善机体受抑制的免疫功能^[7,10]。文献报道注射用胸腺法新还可以通过直接抑制A549细胞的增殖、促进其凋亡发挥抗肿瘤效应,并且胸腺肽辅助化学治疗能降低血清CYFRA21-1水平,抑制肿瘤细胞的生长,改善患者生存质量^[11]。除此之外,胸腺法新对化疗神经系统毒性具有明显的改善作用,与其他药物联用可以进一步提高治疗效果^[12]。GP方案属于非小细胞肺癌的一线化疗方案,对非小细胞肺癌具有较好的疗效。因此,GP方案联合胸腺肽治疗非小细胞肺癌不仅可以保证化疗的疗效,同时增强患者的细胞免疫功能,改善生活质量,不仅提高患者机体防御能力,同时提高患者对化疗不良反应的耐受能力,具有协同治疗作用。

3.2 本文观察患者2个周期后的临床疗效,对患者发生的不良反应进行严密的全面观察,并详细的分组分析,重点对患者使用化疗前进行免疫指标基线调查,并对对照组和观察组化疗后的免疫指标水平,旨在明确胸腺肽联合化疗治疗小细胞肺癌患者免疫指标变化情况,以及胸腺肽联合GP方案的临床疗效、耐受性。本研究治疗过程中发生的最主要的不良反应为血液学毒性反应和胃肠道反应,与文献^[12]报道不同的是,我院胃肠道反应发生率较高,根据肿瘤化疗所致呕吐指南,其推荐的止吐方案中

应包含NK-1受体阻断剂阿瑞匹坦,但我院没有引入该药物,这可能与本研究中胃肠道反应发生率高有关。

参考文献

- Lindsey A, Torre MSPH, Freddie Bray PhD, et al. Global cancer statistics[J]. Can J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108.
- 孙立力. 不同剂量吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的分析[D]. 中南大学, 2013.
- Non-small cell lung cancer[S]. NCCN clinical practice guidelines in oncology, 2016, V4.
- 罗扬, 张湘茹. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的现状[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(1): 74 - 80.
- Manegold C, Zatloukal P, Krejcy K, et al. Gemcitabine in non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Invest New Drugs, 2000, 18(1): 29 - 42.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(1): 122 - 130.
- 司继刚, 曹原, 赵群. 胸腺法新的临床应用进展[J]. 中国药房, 2015, 26(23): 3304 - 3306.
- 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85 - 111.
- Xue XC, Yan Z, Li WN, et al. Construction, expression, and characterization of thymosin alpha-1 tandem repeats in Escherichia coli[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 720285.
- Serafino A, Pica F, Andreola F, et al. Thymosin α1 activates complement receptor-mediated phagocytosis in human monocyte-derived macrophages[J]. J Innate Immun, 2014, 6(1): 72 - 88.
- 罗田应. 胸腺肽α1对非小细胞肺癌患者免疫功能及CYFRA21-1水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(2): 166 - 168.
- 邱峰, 尹燕军, 余锋, 等. 神经电生理评价胸腺法对新化疗所致神经毒性的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6): 478 - 481.

[收稿日期 2017 - 10 - 20][本文编辑 韦所苏]