

# 胸腺肽联合 GP 方案化疗治疗晚期肺癌 42 例 临床观察

王文富,董雪峰,辛建会,宋云骏  
(承德市肿瘤医院外科,河北承德 067000)

**[摘要]目的:**机体的免疫功能状况与肺癌的发生、发展密切相关,恶性肿瘤患者存在明显的免疫功能紊乱,主要表现为细胞免疫功能下降。本文观察胸腺肽联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效、毒副反应、生活质量及免疫功能的影响。**方法:**42例非小细胞肺癌随机分为两组,治疗组:GP方案+胸腺肽。双氟胞苷(健择)1 250 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1、8天,顺铂(DDP)100 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1天。化疗后第3天每日静脉滴注胸腺肽 200 mg,连续 7~10 d。对照组:单化疗,用 GP 方案,剂量、用法同上。**结果:**治疗组化疗后 CD4 和 NK 细胞活性显著高于化疗前和对照组化疗后水平( $P<0.05$ )。治疗组有效率 52.4%(11/21),1 年生存率为 52.6%。对照组有效率 42.9%(9/21),1 年生存率 38.8%。两组间疗效、毒副反应及 1 年生存率比较,差异无显著性( $P<0.05$ )。**结论:**胸腺肽联合化疗能提高肺癌化疗患者机体的免疫功能,改善患者生存质量。

**[关键词]**胸腺肽;肺癌;化疗

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2008)08(b)-053-02

肺癌的发病率及死亡率逐年提高,目前尚缺乏有效的早期诊断方法,患者就诊时多为中晚期,主要采用以化疗为主的综合治疗,而此时机体的免疫功能常处于抑制状态。单纯化疗会进一步削弱机体的免疫监督作用,不利于机体的康复。胸腺肽作为一种免疫增强剂,能非特异性刺激 T 淋巴细胞的增殖分化和成熟,调节 T 淋巴细胞亚群比例,增强机体的免疫功能,在肿瘤治疗过程中起着重要辅助作用<sup>[1]</sup>。本文的目的在于观察胸腺肽联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效、毒副作用、免疫功能及生活质量的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2004 年 7 月~2007 年 4 月共 42 例晚期非小细胞肺癌,所有病例均经细胞学或病理学证实的非小细胞肺癌,Karnof-

sky 评分大于 70,能耐受 2 周以上的化疗,年龄小于 75 岁,初治患者,治疗前血常规、肝、肾功能正常,预计生存期大于 3 个月,有可评价疗效的肿瘤观察指标及无脑转移。化疗后复查 EKG、胸片、胸部 CT 或 TBB 及肝、肾功能作对比,每周复查血象 2 次。病变进展或出现新病灶则出组。观察治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞、患者生活质量的变化。非小细胞肺癌 42 例,男性 31 例,女性 11 例,年龄 40~74 岁,中位年龄 60 岁,均为初治患者。病理类型包括腺癌 26 例,鳞癌 13 例,低分化 3 例。ⅢB 期 29 例,Ⅳ期 13 例。经统计学处理两组情况差异无显著性( $P<0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

患者采用信封法随机入组,治疗组:GP 方案+胸腺肽。对照组:单用化疗,用 GP 方案。GP 方案:双氟胞苷(健择)1 250 mg/m<sup>2</sup>,

## 3 讨论

糖尿病酮症酸中毒常以感染、胰岛素用量不足或中断,应激、呕吐及腹泻为诱因,先表现为口渴、多尿、厌食、恶心、呕吐、腹痛、疲乏,重者出现意识障碍、昏迷、腱反射减弱或消失,患者有中度或重度脱水,呼吸深快,有酮味。化验尿糖常为强阳性,尿酮体强阳性,血糖升高明显,通常在 20~35 mmol/L,动脉血 CO<sub>2</sub>CP 降低及 pH 值降低,伴有暂时性血钾升高或正常,血浆渗透压的升高或正常,血肌酐与尿素氮的升高。血液黏稠度增加,代谢性酸中毒,可并发脑细胞及心肌缺血缺氧改变,再加上高渗性脱水及机体的应激状态,使患者的血黏滞度明显增高,血氧饱和度明显降低,缺氧对血管内皮细胞的损伤,加上糖尿病患者原有的动脉粥样硬化、斑块形成等,以上因素可导致血小板在动脉管壁的黏附、聚集、激活凝血系统,从而诱发血栓形成,出现脑梗死或心肌梗死。这是 DKA 时早期抗凝治疗的病理基础。我们对糖尿病酮症酸中毒患者分为对照组和抗凝治疗组。对照组:调节胰岛素应用,纠正水电解质紊乱,维持能量平衡,纠正代谢酸中毒,预防并纠正心

力衰竭及脑水肿和肾功能衰竭。抗凝治疗组:加用阿司匹林及低分子肝素钙。阿司匹林抗血小板聚集,低分子肝素钙具有明显的抗凝血因子 Xa 作用,从而降低了 DKA 对心脏冠状动脉内血栓发生率及脑动脉内血栓的发生率。通过对比观察,中老年 DKA 患者早期抗凝治疗能明显降低急性心、脑梗死的发生率,改善患者预后,提高生活质量,减轻经济负担,且安全易行、经济,值得推广应用。

### [参考文献]

- [1] 韩仲岩.实用脑血管病学[M].上海:上海科学技术出版社,1994.2966.
- [2] 任伟成.高血糖对脑梗死预后的影响及机理探讨[J].临床神经病学杂志,1994,266-267.
- [3] 刘新民.实用内分泌学[M].第 2 版.北京:人民军医出版社,1997.308-310.
- [4] 杨振华.急诊手册[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,1986.223-225.
- [5] 冯建章.当代心脏病[M].广州:广东教育出版社,2000.21
- [6] 俞顺章,沈洪兵.国内外冠心病的发病现状及其预防对策[J].中华流行病学杂志,1998,9(5):304.
- [7] 叶任高.内科学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004.238-296.

(收稿日期:2008-04-10)

静脉滴注,第1、8天,顺铂(DDP)100 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1天。治疗组化疗后第3天每日静脉滴注胸腺肽(西安迪赛生物药业有限公司)200 mg,连续7~10 d。4周为1个周期,连用2周期,再作疗效评定。

### 1.3 评定标准及观察指标

1.3.1 疗效按 WHO 标准评定:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。

1.3.2 毒副作用反应评定 WHO 抗癌药毒性分级标准,分为0~IV度。

1.3.3 免疫检测:全组病例治疗前及2周期化疗后测定免疫功能,采用流式细胞仪进行T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)及NK细胞检测,机型Epics XL(Backman Coulter公司),所用的单抗试剂为法国的 Immunotech 公司生产。

1.3.4 生活质量评定:根据 Karnofsky performance statue(KPS)进行生活质量评分,凡治疗后记分增加10分或以上者为提高,减少10分或以上者为减少,两者之间为稳定。

1.3.5 生存期:从化疗开始到死亡或末次随访时间,末次随访日期2008年4月30日。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件分析。组间比较用  $\chi^2$  检验,生存资料用 Kaplan-Meier 法。采用两样本均数的 *t* 检验及自身配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

治疗组总有效率(CR+PR)为52.4%,对照组总有效率为42.9%。两组有效率差异无显著性(表1)。

表1 两组临床近期疗效[n(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	CR+PR	P值
治疗组	21	0	11	10	0	11(52.4)	>0.05
对照组	21	0	9	11	1	9(42.9)	

### 2.2 毒副作用

主要表现为 I/II 度骨髓抑制和胃肠道反应, III 度白细胞和血小板的发生率在治疗组有4例(19.0%)和1例(4.8%),在对照组有6例(28.6%)和2例(9.5%)。无IV度毒副作用。经对症处理均恢复正常。3例出现肝功能异常,保肝治疗1周,肝功能恢复正常。使用胸腺肽未见其他不良反应发生。两组毒副作用差异无显著性。

### 2.3 免疫功能变化

两组患者治疗前细胞免疫功能的各项指标差异均无显著性意义( $P<0.05$ )。治疗组化疗后 CD4 和 NK 细胞活性显著高于化疗前和对照组化疗后水平( $P<0.01$ ),对照组 NK 细胞活性化疗后显著低于化疗前水平( $P<0.05$ )。

### 2.4 生活质量改善

治疗组乏力、体重下降症状有明显改善,多数精神好转,食欲增加。KPS 分值有不同程度提高,KPS 提高 $\geq 10$ 者13例,稳定者6例,下降者2例;对照组 KPS 提高 $\geq 10$ 者6例,稳定者10例,下降者5例。治疗组 KPS 提高率和下降率分别为61.9%和9.5%,而对照组 KPS 提高率和下降率分别为28.6%和23.8%,两组差异有显著性( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

机体的免疫功能状况与肺癌的发生、发展密切相关,当机体免疫功能下降或肿瘤细胞的发生超出免疫监视和免疫清除时,就可能形成肿瘤。抗肿瘤免疫主要是细胞免疫,T淋巴细胞在肿瘤免疫中起着中心调控作用<sup>[1]</sup>。国内外已有许多文献报道,恶性肿瘤存在明显的免疫功能紊乱,主要表现为细胞免疫功能下降。Wesselius 等<sup>[3,4]</sup>报道,肺癌患者循环血中总的 T 淋巴细胞数目下降,T 辅助细胞和 T 抑制细胞的比值降低且 T 淋巴细胞亚群比例失调,T 细胞对抗原刺激的反应能力减弱。经过分析发现 T 淋巴细胞数目及 T 辅助细胞与 T 抑制细胞比例的下降与肺癌的进展有关。Studnicka 等<sup>[5]</sup>也发表了相似的研究结果,他们对40例小细胞肺癌患者追踪研究23个月,发现患者外周血中 T 辅助细胞与 T 抑制细胞的比例下降,这种下降与患者的存活期缩短有显著的相关性。由此看出,肺癌患者 T 细胞亚型的变化是 T 细胞功能改变的主要原因之一。因此,在肿瘤化疗的同时,应用免疫增强剂,对提高患者的抗肿瘤能力有一定意义<sup>[6,7]</sup>。

实验研究显示胸腺肽具有诱导和促进 T 淋巴细胞及其亚群分化、成熟和活化的功能,调节 T 淋巴细胞的比例,使 CD4/CD8 趋于正常;促进 T 细胞产生多种淋巴因子,刺激 CD3/CD4 细胞的增殖,并提高其活性,还能显著提高 NK 细胞的活性,从而提高机体的免疫功能,同时,它还可使受到抑制的免疫功能得以部分恢复,调节和增强机体抗肿瘤能力<sup>[6,8]</sup>。本文治疗组化疗后 CD4 和 NK 细胞活性明显高于化疗前和对照组化疗后水平( $P<0.01$ ),对照组 NK 细胞活性化疗后明显低于化疗前水平( $P<0.05$ )。我们观察到胸腺肽治疗组患者多数乏力改善,精神好转,食欲增加,体重下降症状有明显改善,KPS 分值有不同程度提高,KPS 提高明显高于对照组( $P<0.05$ )。提示生活质量的提高可能与大剂量胸腺肽在短时间内提高化疗患者机体的免疫功能,改善全身情况,促进化疗患者的康复有关。本观察结果表明胸腺肽治疗组总有效率(52.4%),与对照组总有效率(42.9%)相近,两组比较差异无显著性( $P<0.05$ )。两组毒副作用反应及1年生存率无显著差异。说明大剂量胸腺肽在肺癌治疗上与化疗有协同作用,能提高肺癌化疗患者机体的免疫功能,改善患者生存质量。

### 【参考文献】

- [1] Body B. Thymic hormones in cancer diagnostics and treatment[J]. Expert Opin Biol Ther, 2011, 1(1): 93-107.
- [2] 曹广文, 杜平. 现代癌症生物治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 1995: 11.
- [3] Wesselius LJ, Wheaton DL, Sherard SL, et al. Lymphocyte subsets in lung cancer[J]. Chest, 1987, 91(5): 725-729.
- [4] 金从国, 王熙才, 伍治平, 等. 癌症患者外周血 T 细胞亚群水平及临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(1): 33-34.
- [5] Studnicka M, Wimsberger R, Neumum M, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets and in small-cell lung cancer [J]. Chest, 1994, 105(6): 1673-1678.
- [6] Garaci E, Pica F, Rasi G, et al. Thymosin alpha 1 in the treatment of cancer: from basic research to clinical application [J]. Int Immunother, 2000, 22(12): 1067-1076.
- [7] 陈小会, 顾磊, 王建峰, 等. 胸腺肽  $\alpha 1$  配合化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效[J]. 实用肿瘤学杂志, 2005, 19(4): 298-299.
- [8] Hannappel E, Huff T. The thymosins, Prothymosin alpha, parathymosin, and beta-thymosins: structure and function[J]. Vitam Horm, 2003, 66: 257-296.

(收稿日期: 2008-06-18)