

- 25家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体重儿出院结局的横断面调查(J). 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 394-400.
- (2) Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms (J). Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(10): 590-600.
- (3) 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(M). 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-482.
- (4) Kim JH, Sampath V, Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis (J). Pediatr Res, 2020, 88(Suppl 1): 16-20.
- (5) 茹喜芳, 冯琪, 王颖, 等. 早产儿体重增长的动态评估及其意义(J). 中华儿科杂志, 2010, 48(9): 661-667.
- (6) Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities (J). Pediatr Res, 2020, 88(Suppl 1): 10-15.
- (7) Frost BL, Modi BP, Jaksic T, et al. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis (J). JAMA Pediatr, 2017, 171(1): 83.
- (8) Han SM, Knell J, Henry O, et al. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis (J). J Pediatr Surg, 2020, 55(5): 848-851.
- (9) Riskin A, Riskin-Mashiah S, Itzhaki O, et al. Mode of delivery and necrotizing enterocolitis in very preterm very-low-birth-weight infants (J). J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(23): 3933-3939.
- (10) Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies (J). BMC Pediatr, 2017, 17(1): 105.
- (11) Grabovac M, Karim JN, Isayama T, et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses (J). BJOG, 2018, 125(6): 652-663.
- (12) Lodha A, Ediger K, Creighton D, et al. Caesarean section and neonatal survival and neurodevelopmental impairments in preterm singleton neonates (J). Paediatr Child Health, 2020, 25(2): 93-101.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)09-0004-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.09.002

百令胶囊联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响

马亚丽 陈贡斌

(商丘市第一人民医院 徐州医科大学商丘临床学院, 河南 商丘 476100)

〔摘要〕 **目的:** 观察百令胶囊联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响。**方法:** 选择商丘市第一人民医院2020年1月至2021年8月收治的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者80例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组40例。对照组患者给予单纯化疗, 观察组患者在对照组的基础上加用中成药百令胶囊, 两组患者均治疗4个周期。采用流式细胞仪检测两组患者外周血CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD56⁺CD16⁺(NK)、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T及CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞的百分比及CD4/CD8比值。**结果:** 治疗前两组患者外周血的CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、NK、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞百分比及CD4/CD8比值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者的CD3⁺CD4⁺T、NK和CD8⁺CD28⁺T细胞水平均较治疗前显著升高, 且治疗后观察组的CD3⁺CD4⁺T、NK和CD8⁺CD28⁺T细胞水平高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后CD3⁺CD8⁺T和CD8⁺CD28⁻T细胞水平均有下降趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后CD4/CD8比值有上升趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞水平较治疗前明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 对照组患者治疗前后CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 百令胶囊联合化疗通过提高晚期肺癌患者的免疫功能, 起到增效减毒的作用。

〔关键词〕 肺癌; 百令胶囊; 化疗; 免疫功能

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-03-05

〔基金项目〕 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191480)

〔作者简介〕 马亚丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是中西医结合抗肿瘤。

Effect of Bailing Capsule Combined with Chemotherapy on Immune Function of Patients with Advanced Lung Cancer

MA Ya-li, CHEN Gong-bin

(The First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu Clinical College of Xuzhou Medical University, Henan Shangqiu 476100)

(Abstract) **Objective** To observe the effect of Bailing capsule combined with chemotherapy on the immune function of patients with advanced lung cancer. **Methods** 80 patients with stage III ~ IV non-small cell lung cancer admitted to the First People's Hospital of Shangqiu from January 2020 to August 2021 were selected and divided into an observation group and a control group by random number table method, with 40 cases in each group. The control group was given chemotherapy alone, and the observation group was additionally given Chinese medicine Baling capsule on the basis of the control group. Both groups were treated for 4 cycles. The percentage of CD3⁺CD4⁺T, CD3⁺CD8⁺T, CD56⁺CD16⁺ (NK), CD8⁺CD28⁺T, CD8⁺CD28⁻T and CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T cells and the ratio of CD4/CD8 were detected by flow cytometry. **Results** Before treatment, there was no statistical significance in the percentage of CD3⁺CD4⁺T, CD3⁺CD8⁺T, NK, CD8⁺CD28⁺T, CD8⁺CD28⁻T, CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T and CD4/CD8 ratio in peripheral blood of the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺CD4⁺T, NK and CD8⁺CD28⁺T cells in the two groups were significantly increased compared with before treatment, and the levels of CD3⁺CD4⁺T, NK and CD8⁺CD28⁺T cells in the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺CD8⁺T and CD8⁺CD28⁻T cells in the two groups showed a downward trend after treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). CD4/CD8 ratio of the two groups showed an upward trend after treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The levels of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T cells in the observation group decreased significantly after treatment compared with before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the levels of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T cells in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing capsules combined with chemotherapy can improve the immune function of patients with advanced lung cancer, and play a role in increasing efficiency and reducing toxicity.

(Keywords) Lung cancer; Bailing capsule; Chemotherapy; Immune function

肺癌是癌症引起死亡的主要原因，也是全球最常见的癌种^[1]。我国的肺癌发病率及其死亡率在大部分地区均居首位，特别是大城市和工业污染较重的地区^[2]。肺癌根据病理类型可分为小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），其中约 85 % 为 NSCLC^[3]。因为肺癌的恶性程度较高且病情发展迅速，约有 70 % 的患者就诊时已属晚期（III/IV 期）^[4]。这部分患者已失去手术机会，治疗后亦很快出现局部复发和远端转移，大约有 60 % 的 NSCLC 总生存期不到 1 年^[5]。在过去的 10 年中治疗晚期 NSCLC 的药物包括引入细胞毒性化疗药物和分子靶向药物的开发，包括表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，用于具有基因突变的肿瘤，大多数是腺癌，这些药物可以带来更好的生存结果^[6-7]。然而，对于鳞癌和没有适当分子突变的患者，这些先进的治疗方法是无用的，这使得他们的预后不佳。中医药的治疗在肺癌中占有一定的优势。在肺癌的治疗中，百令胶囊和化疗有协同作用，可以增加其疗效，同时减轻化疗所引起的毒副作用。本研究意在通过检测患者的免疫功能探讨百令胶囊的作用机制，具体结果如下所述。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择商丘市第一人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 8 月收治的 III ~ IV 期 NSCLC 患者 80 例，采用随机数字表法分为观察组和对照组，每组 40 例。观察组男 23 例，女 17 例；年龄 37 ~ 70 岁，平均年龄（59.13 ± 7.10）岁；腺癌 19 例，鳞癌 21 例；IV 期 22 例，III 期 18 例。对照组男 22 例，女 18 例；年龄 35 ~ 68 岁，平均年龄（58.6 ± 6.2）岁；腺癌 18 例，鳞癌 22 例；IV 期 20 例，III 期 20 例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经商丘市第一人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 符合相关诊断标准^[8]。

1.2.2 纳入标准 符合西医诊断与分期标准；经组织学或细胞学证实的，不能手术的 III ~ IV 期 NSCLC 患者；年龄 18 ~ 70 岁；化疗前血常规和心、肝、肾功能正常；近 1 个月未作过化疗、放疗等特殊治疗；没有参加其他临床研究。

1.2.3 排除标准 无明确病理诊断者；合并有心、肝、

肾、内分泌、造血及神经精神系统等严重疾病；哺乳或妊娠期妇女，以及有受孕可能而无采取避孕措施者；对所用药物过敏者；无法判断疗效，资料不全。

1.2.4 剔除标准 违反入组标准；未按计划完成治疗；主要指标缺少，资料明显不全者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予单纯化疗：TP/GP/AP 化疗方案：多西他赛（江苏恒瑞医药股份有限公司，H20020543）75 mg · m⁻²，静脉注射，每周期第 1 天给药，每 21 d 为 1 周期；注射用盐酸吉西他滨（江苏豪森制药有限公司，国药准字 H20030105）1000 mg · m⁻²，静脉注射，每周期第 1 天及第 8 天给药，每 21 d 为 1 周期；注射用培美曲塞二钠（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20060672）500 mg · m⁻²，静脉注射，每周期第 1 天给药，每 21 d 为 1 周期；注射用顺铂（齐鲁制药有限公司，国药准字 H37021357）75 mg · m⁻²，静脉注射，每周期第 1、2、3 天给药，每 21 d 为 1 周期；注射用卡铂（齐鲁制药有限公司，国药准字 H10920028）血药浓度-时间曲线下面积（area under the curve, AUC）取 5，第 1 天静脉给药，每 21 d 为 1 周期。共治疗 4 个周期。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上给予百令胶囊（杭州中美华东制药有限公司，国药准字 Z10910036），1.5 g · 次⁻¹，3 次 · d⁻¹，口服 30 d 为 1 个周期，共治疗 4 个周期。

1.4 观察指标

外周血的检测，用流式细胞仪（COULTER-BECKMAN 公司，美国）检测 CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD56⁺CD16⁺（NK）、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T 及

CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T 细胞的百分比及 CD4/CD8 比值的比较；不良反应发生率，通过患者血常规、肝肾功能、全身反应分级表，观察不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

治疗期间对照组 3 例死亡、1 例未按计划完成治疗，完成本方案患者 36 例。观察组 2 例死亡，2 例未行第 2 次检测，完成本方案患者 36 例。

2.1 两组患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较

治疗前两组患者外周血的 CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、NK、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T 细胞百分比及 CD4/CD8 比值比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗后两组患者的 CD3⁺CD4⁺T、NK 和 CD8⁺CD28⁺T 细胞水平均较治疗前显著升高，且治疗后观察组的 CD3⁺CD4⁺T、NK 和 CD8⁺CD28⁺T 细胞水平高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05）。两组患者治疗后 CD3⁺CD8⁺T 和 CD8⁺CD28⁻T 细胞水平均有下降趋势，但差异无统计学意义（*P* > 0.05）。两组患者治疗后 CD4/CD8 比值有上升趋势，但差异无统计学意义（*P* > 0.05）。观察组患者治疗后 CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T 细胞水平较治疗前明显下降，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），对照组患者治疗前后 CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T 细胞水平比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较 (n = 36, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T/%	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T/%	CD4/CD8	NK/%	CD8 ⁺ CD28 ⁺ T/%	CD8 ⁺ CD28 ⁻ T/%	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{low} T/%
对照组	治疗前	31.11 ± 7.18	23.13 ± 8.24	1.45 ± 0.51	19.21 ± 9.68	12.71 ± 4.12	14.10 ± 1.12	9.28 ± 2.34
	治疗后	35.57 ± 7.49 ^a	21.95 ± 6.47	1.50 ± 0.77	23.87 ± 6.82 ^a	13.88 ± 2.93 ^a	12.79 ± 2.35	7.52 ± 0.97
观察组	治疗前	30.23 ± 7.84	23.85 ± 9.39	1.43 ± 0.48	19.78 ± 9.00	12.22 ± 3.39	13.21 ± 3.21	9.61 ± 2.13
	治疗后	39.61 ± 7.20 ^{ab}	22.38 ± 6.04	1.55 ± 0.36	26.01 ± 8.33 ^{ab}	15.98 ± 3.40 ^{ab}	10.51 ± 4.70	6.64 ± 1.32 ^a

注：与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者的不良反应发生率比较

观察组患者不良反应发生率低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者的不良反应发生率比较 (n = 36, n (%))

组别	骨髓抑制	肝肾功能损伤	恶心、呕吐	疲劳、乏力	合计
对照组	5(13.89)	7(19.44)	6(16.67)	7(19.44)	25(69.44)
观察组	2(5.56)	3(8.33)	3(8.33)	4(11.11)	12(33.33) ^c

注：与对照组比较，^c*P* < 0.05。

3 讨论

近几年专家发现肿瘤微环境的改变对肿瘤的生长、转移有重要的影响，其中免疫细胞被认为通过促进生长和侵袭以促进肿瘤发展^[9]。肺癌的进展与淋巴细胞亚群的水平是密切相关的^[10]。Wang 等^[11]研究发现肺癌患者外周血 CD3⁺T、CD4⁺T 细胞水平明显低于健康者。有研究表明肝癌、乳腺癌、肺癌等患者的外周血和肿瘤局部均可以检测 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞，其数量与疾病的进展和预后呈负相关，即 Treg 数量越高，预后越差^[12]。

NK 细胞是源自于骨髓的免疫细胞，不但与免疫调节和抗肿瘤有关，而且直接参与自身免疫性疾病的发生，与 CD4 相互协调、相互制约，共同参与机体的免疫应答。CD8⁺T 细胞是淋巴细胞的一个亚群，其识别靶细胞（如病毒感染细胞、肿瘤细胞等）表面的抗原肽-MHCI 复合物，可直接特异性杀伤靶细胞，称为细胞毒性 T 细胞。机体抗肿瘤免疫应答的基础是 CD8⁺T 淋巴细胞介导的细胞免疫，而 CD8⁺T 细胞的激活或抑制是需要双信号刺激的，其中第一信号是 T 细胞受体去识别肿瘤抗原，第二信号是 B7-CD28 家族（共刺激受体或共抑制受体）来识别协同刺激分子。在肿瘤状态下，CD8⁺T 细胞处于耗竭、衰老或失能的免疫抑制状态，从而失去对肿瘤的免疫监视功能。CD28 的下调是 CD8⁺T 细胞衰老的表型标志，与对免疫检查点抑制剂治疗抗拒是有关的^[13]。

百令胶囊为冬虫夏草菌种经低温发酵精制而成，虫草菌丝体干粉（虫草酸、甘露醇、甾体以及 19 种氨基酸）为其主要成分，具有补肺肾、益精气及止咳化痰之功效。如《本草纲目拾遗》谓其“补精益气，可抵人参”。能治“诸虚百损”，是“百虚克星”，其功效主要和增强人体的自身免疫力有关。无论是虫草的药理作用还是生物活性均显示其具有提高人体免疫力和抗肿瘤的作用，其抗肿瘤的机制主要是抑制脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）、核糖核酸（ribonucleic acid, RNA）和蛋白质的合成，c-mycmRNA 表达降低，对放疗化疗起到增效减毒的作用^[14]；现代医学实验已验证，虫草素能够抑制体外培养肺癌细胞株的侵袭及增殖^[15]。

本研究结果显示，观察组患者联合百令胶囊治疗 4 个疗程后，外周血中 CD3⁺CD4⁺T、NK 及 CD8⁺CD28⁺T 细胞百分比均较对照组升高，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），且观察组患者不良反应的发生率较对照组明显降低，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。化疗联合百令胶囊通过提高患者的免疫功能，在晚期 NSCLC 的诊疗中起到增效减毒的作用。并且发现它明显提高了患者外周血 CD8⁺CD28⁺T 细胞的水平，对免疫检查点抑制剂的应用可能亦有协同作用，需要进一步探讨。

[参考文献]

(1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (J) . CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

(2) Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in

China, 2015. (J) . Ca Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

(3) Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer (J) . Nat Rev Dis Primers, 2015, 32(1): 15009.

(4) Mcloud TC. Lung cancer screening: current status (J) . La Radiologia Medica, 2014, 119(1): 1-3.

(5) Bigbee WL, Gopalakrishnan V, Weissfeld JL, et al. A Multiplexed Serum Biomarker Immunoassay Panel Discriminates Clinical Lung Cancer Patients from High-Risk Individuals Found to be Cancer-Free by CT Screening (J) . Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(4): 698-708.

(6) Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments (J) . Lancet, 2013, 382(9893): 709-719.

(7) Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (J) . J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535.

(8) 张旻, 费霞, 周新. 第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准修订稿解读 (J) . 世界临床药物, 2016, 37(7): 441-445.

(9) Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment (J) . Cancer Cell, 2012, 21(3): 309-322.

(10) Qiu J, Che G, Liu F, et al. The detection and clinical significance of peripheral regulatory CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} T cells in patients with non-small cell lung cancer (J) . Clinical and Translational Oncology, 2019, 21(7): 687-690.

(11) Wang WJ, Tao Z, Gu W, et al. Variation of blood T lymphocyte subgroups in patients with non-small cell lung cancer (J) . Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2013, 14(8): 4671-4673.

(12) Wong-Arteta J, Gil-Rodríguez E, Cabezon-Vicente R, et al. High fluorescence cell count in pleural fluids for malignant effusion screening (J) . Clinica Chimica Acta, 2019, 41(499) : 115-117.

(13) Wei XH, Kwon JH, Henriquez M, et al. The Evolving Role of CD8⁺CD28 Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology (J) . International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(11): 356-361.

(14) Nakamura K, Yoshikawa N, Yamaguchi Y, et al. Antitumor effect of cordycepin(3'-deoxyadenosine)on mouse melanoma and lung carcinoma cells involves adenosine A3 receptor stimulation (J) . Anticancer Res, 2006, 26(1A): 43-47.

(15) Hwang JH, Park SJ, Ko WG, et al. Cordycepin induces human lung cancer cell apoptosis by inhibiting nitric oxide mediated ERK/Slug signaling pathway (J) . Am J Cancer Res, 2017, 7(3): 417-432.