

# 胎盘多肽用于非小细胞肺癌高龄化疗患者的临床观察<sup>Δ</sup>

马东阳\*, 崔庆丽, 胡彦辉(河南省肿瘤医院中西医内科, 郑州 450000)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1937-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.20

**摘要** 目的:观察胎盘多肽用于非小细胞肺癌(NSCLC)高龄化疗患者的临床疗效及毒副反应。方法:将110例NSCLC高龄化疗患者按随机数字表法分为观察组与对照组,各55例。对照组患者给予培美曲塞+顺铂方案化疗,3周为一周期,化疗4个周期;观察组患者在对照组基础上加用胎盘多肽注射液8 ml加入0.9%氯化钠注射液200 ml中,ivgtt,bid,每个化疗周期连续治疗10 d。观察两组患者临床疗效及治疗前后外周血T淋巴细胞亚群与NK细胞活性水平,比较治疗前后卡氏(KPS)评分、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、乏力症状评分以评价毒副反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与NK细胞活性均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组患者KPS评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者PFS、OS显著长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者WBC计数、Hb水平和PLT计数均显著高于对照组,乏力症状评分显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:胎盘多肽能显著提高NSCLC高龄化疗患者的临床疗效,改善机体免疫功能,减轻毒副反应。

**关键词** 非小细胞肺癌;化疗;胎盘多肽;高龄患者

## Clinical Observation of Placenta Polypeptide for Advanced Age Chemotherapy Patients with Non-small Cell Lung Cancer

MA Dongyang, CUI Qingli, HU Yanhui(Dept. of Chinese and Western Medicine, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and ADR of placenta polypeptide for advanced aged chemotherapy patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 110 advanced age chemotherapy patients with NSCLC were randomly divided into observation group and control group, with 55 cases in each group. Control group was given chemotherapy regimen of pemetrexed+cisplatin, 3 weeks as a chemotherapy course, for 4 courses; observation group was additionally given Placenta polypeptide injection 8 ml+0.9% Sodium chloride solution 200 ml, ivgtt, bid, 10 days as a chemotherapy course, on the basis of control group. Clinical efficacy was observed in 2 groups, T lymphocyte subsets and NK cell activity were also observed before and after treatment. KPS, WBC, Hb, PLT and fatigue symptom score were compared before and after treatment, and toxic reaction was evaluated. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, T lymphocyte subsets CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and NK cell activity of observation group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); while KPS of observation group was significantly higher than that of control group after treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Observation group of patients with OS, PFS was significantly longer than that of control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, WBC, Hb and PLT count of observation group were significantly higher than those of control group, symptom scores were significantly lower than those in the control group with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The placental peptide can significantly improve clinical efficacy, immune function and reduce toxic reaction in advanced age chemotherapy patients with NSCLC.

**KEYWORDS** Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Placenta polypeptide; Advanced age patient

- sultation[J]. *Diabet Med*, 1998,15(7):539.
- [5] Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2002,346(15):1 145.
- [6] Chen Y, Wang M, Rosen RT, et al. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical-scavenging active components from polygonum multiflorum thunb[J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(6):2 226.
- [7] 相聪坤,王蕊,袁志芳.何首乌二苯乙炔苷类提取物对高

脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. *中国药业*, 2009,18(24):19.

- [8] 张媛英,翟静,孙凌云,等.何首乌提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国临床康复*, 2005,9(33):86.
- [9] 姚新生.天然药物化学[M].3版.北京:人民卫生出版社, 2000:140.
- [10] Kamiyama M, Urushihara M, Morikawa T, et al. Oxidative stress/angiotensinogen/renin-angiotensin system axis in patients with diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(11):23 045.

(收稿日期:2015-10-10 修回日期:2015-12-01)

(编辑:黄欢)

Δ基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No.201304056)

\*副主任医师。研究方向:恶性肿瘤的中西医结合诊断与治疗。

电话:0371-65588441. E-mail:dongyama@126.com

肺癌发病率与死亡率均居恶性肿瘤之首,占我国肿瘤死因的20%<sup>[1]</sup>,严重威胁人类健康。80%左右的肺癌属于非小细胞肺癌(NSCLC),确诊时多属于中晚期,尤其对高龄患者手术治疗效果不佳<sup>[2]</sup>。化疗、免疫治疗以及中医中药为其主要的治疗手段。胎盘多肽是提取自健康产妇产前胎盘中的一类小分子多肽活性物质,具有抑制肿瘤、提高免疫以及抗氧化、抗突变、抗变态反应等作用<sup>[3]</sup>,作为免疫调节剂已广泛用于恶性肿瘤的临床治疗中。因此,本研究观察了胎盘多肽用于NSCLC高龄化疗患者的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①经支气管纤维镜下穿刺活检与病理组织学确诊为NSCLC;②在CT或磁共振成像(MRI)影像上可测量的病灶直径>1 cm;③美国联合癌症分类委员会(AJCC)与国际抗癌联盟(UICC)制定的TNM分期<sup>[4]</sup>为Ⅲ、Ⅳ期;④经血常规、肝肾功能、心电图等常规检查基本正常;⑤卡氏(KPS)评分≥60分,预计生存时间≥3个月;⑥年龄≥70岁。排除标准:①有化疗禁忌者;②对生物蛋白药物过敏者;③严重的器官功能障碍者。

### 1.2 研究对象

选取2013年12月—2015年5月我院收治的NSCLC患者110例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各55例。其中,观察组患者男性40例,女性15例;年龄70~78岁,平均年龄(73.4±4.1)岁;鳞状细胞癌32例,腺癌23例;临床分期:Ⅲa期13例,Ⅲb期17例,Ⅳ期25例。对照组患者男性38例,女性17例;年龄70~79岁,平均年龄(72.9±4.4)岁;鳞状细胞癌34例,腺癌21例;临床分期:Ⅲa期15例,Ⅲb期16例,Ⅳ期24例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者采用培美曲塞+顺铂化疗方案,3周为一周期,化疗4个周期。观察组患者在对照组基础上加用胎盘多肽注射液(贵州泰邦生物制品有限公司,批准文号:国药准字H20046260,规格:4 ml/支)8 ml加入0.9%氯化钠注射液200 ml中,ivgtt,bid。每个化疗周期连续用药10 d。

### 1.4 观察指标

①观察两组患者临床疗效;②检测两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与NK细胞活性;③比较两组患者治疗前后的KPS评分及无进展生存期(PFS)和总生存期(OS);④观察两组患者治疗前后的白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)水平、血小板计数(PLT)、乏力症状评分<sup>[5]</sup>,评价毒副反应。

### 1.5 疗效判定标准

参照实体肿瘤客观疗效评定标准(RECIST)<sup>[6]</sup>——完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小>30%;稳定(SD):基线病灶长径总和和有缩小但未达PR或有增加但未达进展(PD);PD:基线病灶长径总和增加>20%或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	55	4(7.20)	24(43.64)	15(27.27)	12(21.82)	28(50.91)
对照组	55	3(5.45)	21(38.18)	13(23.64)	18(32.73)	24(43.63)
$\chi^2$						4.253
P						0.011

### 2.2 两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群与NK细胞活性比较

治疗前,两组患者外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与NK细胞活性比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与NK细胞活性均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群与NK细胞活性比较见表2。

表2 两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群与NK细胞活性比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of T lymphocyte subsets and NK cell activity between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	CD3 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK细胞, %
观察组	55	治疗前	62.16±7.74	34.39±6.52	1.23±0.60	23.61±7.28
		治疗后	59.68±8.17*	30.43±7.24*	1.33±0.82*	22.57±5.53*
对照组	55	治疗前	63.28±10.5	35.78±5.64	1.41±0.52	22.76±6.54
		治疗后	52.43±9.8	26.34±4.41	0.98±0.75	16.09±5.49

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control treatment, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后KPS评分及PFS、OS比较

治疗前,两组患者KPS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者KPS评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者PFS、OS显著长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后KPS评分及PFS、OS比较见表3。

表3 两组患者治疗前后KPS评分及PFS、OS比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of KPS score and PFS, OS between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	KPS,分		PFS,月	OS,月
		治疗前	治疗后		
观察组	55	72.68±7.41	74.34±12.67	8.3±2.1	12.6±2.4
对照组	55	73.16±8.12	69.24±5.33	5.4±1.9	9.8±3.1
$t$		1.023	4.442	2.436	3.044
P		>0.05	<0.05	0.017	0.009

### 2.4 毒副反应

治疗前,两组患者WBC、Hb水平、PLT、乏力症状评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的WBC、

Hb水平、PLT较治疗前均显著下降,且对照组低于观察组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后乏力症状评分显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者毒副反应情况比较见表4。

表4 两组患者毒副反应情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Comparison of toxic reaction between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	Hb, g/L	PLT, $\times 10^{12} L^{-1}$	乏力症状评分,分
观察组	55	治疗前	7.37 $\pm$ 0.98	121.64 $\pm$ 7.15	217.14 $\pm$ 19.65	1.84 $\pm$ 0.95
		治疗后	5.69 $\pm$ 1.26**	106.26 $\pm$ 11.53**	192.42 $\pm$ 17.17**	2.02 $\pm$ 0.64*
对照组	55	治疗前	7.78 $\pm$ 1.29	119.39 $\pm$ 8.24	218.74 $\pm$ 20.01	1.78 $\pm$ 0.76
		治疗后	3.84 $\pm$ 1.32*	101.52 $\pm$ 9.47*	187.52 $\pm$ 18.86*	2.93 $\pm$ 1.01*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control treatment, \*\* $P<0.05$

### 3 讨论

NSCLC是原发性支气管癌的主要病理类型,对于高龄晚期NSCLC患者,化疗是主要的治疗手段,目前临床上多采用含铂类双药联合化疗方案<sup>[7]</sup>。本研究采用了培美曲塞+顺铂化疗方案,顺铂与肿瘤细胞脱氧核糖核酸(DNA)相互作用形成加合物,启动承载加合物的DNA片段的碱基切除机制,并通过P53基因促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[8]</sup>;培美曲塞作为抗叶酸制剂,可通过破坏叶酸依赖性细胞的代谢来抑制肿瘤的增殖<sup>[9]</sup>。化疗药物在发挥肿瘤杀伤作用同时,不可避免地引起毒副反应,如骨髓抑制、免疫抑制、血液毒性、肾毒性、耳毒性、神经毒性、变态反应等<sup>[10]</sup>,严重影响了患者的生存质量与生存期。因此,在化疗同时配合使用有效的免疫抑制剂来提高疗效,并纠正机体免疫抑制状态、减轻化疗毒副作用已成为肿瘤综合治疗的重点。

肽类免疫剂是一种有效的免疫调节剂,应用于肿瘤化疗中可以一定程度上保护患者免疫功能、增强耐受力,尤其是本身免疫水平低下的老年高龄患者,可通过纠正机体免疫失调达到协同化疗药物抗肿瘤的目的。胎盘多肽作为一种新型肽类免疫剂,因其分子量较小可以避免传统的肽类免疫剂引起排异、过敏等风险<sup>[11]</sup>,且这种具有广泛生物活性的小分子多肽在免疫调节方面较传统免疫剂效果更好。胎盘多肽注射液常用于临床恶性肿瘤的治疗中,其发挥治疗作用的主要机制<sup>[12-14]</sup>为:(1)促进T淋巴细胞的增殖分化,诱导免疫应答,增强机体免疫稳定性并具有免疫监视功能;(2)清除自由基,避免组织的过氧化损伤;(3)促进细胞DNA的损伤修复,维持基因稳定性及其正常表达,抑制突变;(4)具有广泛生物活性,通过血液循环到达各器官组织,有利于修复再造,尤其对骨髓造血细胞的增殖分化与生物活性有促进作用,可改善贫血、升高白细胞等。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,说明胎盘多肽能提高机体抗肿瘤能力。

化疗中应用胎盘多肽明显提高了患者外周血T淋巴细胞亚群以及NK细胞活性,经4个周期治疗后,观察组患者外周血T淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与NK细胞活性均显著高于对照组,说明胎盘多肽可能通过诱导T淋巴细胞、NK细胞的增殖活化,促进细胞因子的释放来对抗肿瘤。本研究中两组患者均出现了WBC、Hb水平明显下降,观察组患者治疗

后WBC、Hb水平、PLT均显著高于对照组,说明胎盘多肽对化疗药物引起的毒副作用有较好的改善作用。观察组患者KPS评分、PFS、OS均显著高于或长于对照组,说明胎盘多肽可以提高NSCLC的临床疗效,一定程度上延缓疾病进展,提高患者生存质量,延长生存期。

综上所述,胎盘多肽能显著提高NSCLC高龄化疗患者的临床疗效,改善机体免疫功能,减轻毒副反应。但本研究样本较小,有待多中心、大样本研究进一步观察。

### 参考文献

- [1] 杨杨.益气解毒法结合化疗对晚期非小细胞肺癌临床疗效分析及对T细胞亚群和NK细胞活性的影响[J].四川中医,2015,33(1):84.
- [2] 王存德,龚泉,董慧,等.晚期肿瘤患者辅助使用胎盘多肽在姑息医学治疗中的应用[J].中国老年学杂志,2013,33(16):4 004.
- [3] 徐春华,于力克.胎盘多肽注射液在晚期非小细胞肺癌患者化疗中的作用[J].肿瘤学杂志,2013,19(10):772.
- [4] 季进锋,缪华媛,苏小琴,等.胎盘多肽注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量及骨髓抑制的影响[J].海南医学院学报,2013,19(12):1 697.
- [5] 赵利荣,李文亮,文政琦,等.胎盘多肽注射液联合化疗对结直肠癌根治术后的临床疗效观察[J].实用癌症杂志,2015,30(9):1 360.
- [6] 曾富春,王友于.胎盘多肽注射液在高龄食管癌中的应用[J].中华全科医学,2015,13(1):24.
- [7] 王海荣.中药配合GP方案对非小细胞肺癌晚期患者生活质量及免疫功能的影响[J].长春中医药大学学报,2015,13(1):140.
- [8] 马洁云,王建红,杨磊,等.胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的临床观察[J].南通大学学报:医学版,2014,34(1):45.
- [9] 廖壮文,黄彦,范子文.胎盘多肽注射液治疗晚期骨肉瘤的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(6):739.
- [10] 邹银水.胎盘多肽注射液在II和III期胃癌化疗中的作用[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(8):942.
- [11] 赵丽莉,张彤,付培德,等.胎盘多肽注射液联合化疗改善胃癌患者生活质量的临床研究[J].哈尔滨医科大学学报,2014,48(4):310.
- [12] 杨敏.胎盘多肽注射液对化疗患者升白细胞作用的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(10):1 224.
- [13] 曾红学,曾春生,刘联斌,等.康莱特联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和生活质量的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(9):930.
- [14] 李永强,周翔,张霆,等.参芪扶正注射液对非小细胞肺癌NP方案化疗减毒作用的临床研究[J].中国新药杂志,2010,19(2):123.

(收稿日期:2015-10-26 修回日期:2016-03-04)

(编辑:黄 欢)