

参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效及对血清细胞因子的影响

赖荣昌 莫松柳 莫凤兴

【摘要】目的 研究参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效及对血清细胞因子的影响。**方法** 以2016年2月至2018年2月东莞市桥头医院收治的肺癌合并阻塞性肺部感染者104例为研究对象,以随机数字表法均分成研究组(52例)和对照组(52例)。对照组患者予以肺癌合并阻塞性肺部感染常规治疗。研究组患者则在对照组治疗基础上予以参芪扶正注射液辅助治疗。比较两组患者的临床疗效及相关临床指标,治疗前后血清降钙素原(PCT)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素6(IL-6)及白细胞介素8(IL-8)水平,不良反应发生率。**结果** 研究组患者治疗总有效率为96.15%(50/52),高于对照组[82.69%(43/52)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.981$, $P = 0.026$)。研究组患者体温复常时间、白细胞计数恢复时间、住院天数均低于对照组患者($t = 4.107, 2.359, 6.017$, P 均 < 0.05)。治疗后研究组患者血清PCT、hs-CRP、MMP-9、IL-6及IL-8水平均低于对照组,差异均有统计学意义($t = 22.324, 3.531, 10.156, 20.866, 21.583$, P 均 < 0.05)。研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.727$, $P = 0.030$)。**结论** 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效显著,有利于促进患者康复,同时可有效降低血清细胞因子水平,安全性较好。

【关键词】 肺癌; 阻塞性肺部感染; 参芪扶正注射液; 降钙素原; 基质金属蛋白酶-9

Effects of Shenqi fuzheng injection for treatment of patients with lung cancer and obstructive pulmonary infection and its effects on serum cell cytokine Lai Rongchang, Mo Songliu, Mo Fengxing.

Department of Medical, Dongguan Qiaotou Hospital, Guangdong 523523, China

Corresponding author: Lai Rongchang, Email: szmdh_120@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of Shenqi Fuzheng injection on serum cytokines in patients with lung cancer complicated with obstructive pulmonary infection. **Methods** Total of 104 patients with lung cancer complicated with obstructive pulmonary infection treated in Qiaotou Hospital of Dongguan City from February 2016 to February 2018 were collected, and were randomly divided into study group (52 cases) and control group (52 cases). The patients in control group were treated with routine treatment for lung cancer and obstructive pulmonary infection, while patients in study group were treated with Fuzheng injection for adjuvant treatment on the basis of routine treatment. Clinical efficacy and related clinical indexes such as the levels of procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in serum of patients in both groups before and after treatment, and adverse reaction rate were compared, respectively. **Results** The total effective rate was 96.15% (50/52) of patients in study group, which was significantly higher than that of the control group [82.69% (43/52)], with significant differences ($\chi^2 = 4.981$, $P = 0.026$). The recovery period of body temperature and white blood cell count, the hospital stay period of patients in study group were shorter than those of the control group ($t = 4.107, 2.359, 6.017$; all $P < 0.05$). The levels of serum PCT, hs-CRP, MMP-9, IL-6 and IL-8 of patients in study group were significantly lower than those of control group after treatment, with significant differences ($t = 22.324, 3.531, 10.156, 20.866, 21.583$; all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of patients in study group was significantly lower than that of the control group, with significant differences

($\chi^2 = 4.727$, $P = 0.030$). **Conclusions** Shenqi fuzheng injection is effective in the treatment of lung cancer complicated with obstructive pulmonary infection. It is beneficial to the rehabilitation of patients with lung cancer and could effectively reduce the level of serum cytokines with good security.

【Key words】 Lung cancer; Obstructive pulmonary infection; Shenqi fuzheng injection; Hypocalcitonin; Matrix metalloproteinase-9

肺癌为临床最常见的恶性肿瘤之一,全世界发病率位居首位,给人类健康造成严重威胁。有研究报道^[1],肺癌患者自身免疫功能显著下降,且在化疗时不仅会对肿瘤细胞产生杀伤作用,同时也会杀伤正常免疫细胞,从而抑制患者的免疫功能,增加了发生阻塞性肺部感染的风险。相关研究表明,约80%肺癌患者合并阻塞性肺部感染,从而加剧了机体内的炎症反应,对放化疗效果也产生影响^[2]。因此,探寻安全有效的新型治疗手段对提高肺癌患者放化疗疗效以及改善预后具有极其重要的意义。既往主要采用抗感染、解痉平喘、化痰止咳以及支气管扩张等治疗手段,但疗效并不十分理想^[3]。近年来中医药得到广泛应用。参芪扶正注射液为中药复方制剂,具有益气扶正、增强患者机体免疫功能的作用。鉴于此,现通过研究参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效及对血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)及基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平的影响,旨在为肺癌合并阻塞性肺部感染者寻找新型有效的治疗方法,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

收集2016年2月至2018年2月于东莞市桥头医院就诊的肺癌合并阻塞性肺部感染者共104例为研究对象。以随机数表法分成研究组和对照组。其中研究组患者中男性29例、女性23例,年龄33~78岁,平均年龄为(56.32 ± 6.32)岁;病程为1~3个月,平均病程为(1.72 ± 0.35)个月;疾病类型:鳞状细胞癌27例,腺癌17例,小细胞癌8例。对照组患者中男性28例、女性24例,年龄32~79岁,平均年龄为(56.40 ± 6.37)岁;病程为1~4个月,平均病程为(1.75 ± 0.36)个月;疾病类型:鳞状细胞癌26例,腺癌19例,小细胞癌7例。两组性别、

年龄、病程、疾病类型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

纳入标准:①患者均由病理学和影像学检查确诊,且符合《医院感染诊断标准》中所制定的肺部感染相关诊断标准^[4];②入院前均未接受相关抗感染治疗;③预计生存期>3个月;④年龄>20岁;⑤临床病历资料完整。

排除标准:①合并肝、肾等脏器功能严重障碍者;②合并其他严重感染性疾病或免疫系统疾病者;③伴有其他恶性肿瘤者;④存在精神疾病或交流沟通障碍者;⑤对药物过敏者;⑥处于妊娠期亦或是哺乳期的女性。

两组患者均签署知情同意书,且经本院的伦理委员会批准。

二、治疗方法

对照组患者给予抗感染和支气管扩张、纠正水电解质紊乱、解痉平喘以及化痰止咳等,同时采用呼吸机辅助治疗。

研究组患者则在对照组的基础上予以参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,批准文号:国药准字Z19990065,规格:250 ml/瓶)辅助治疗,具体方式如下:取250 ml参芪扶正注射液行静脉滴注,1次/d。

两组患者疗程均为14 d。

三、观察指标

对比两组患者的疗效,相关临床指标以及血清PCT、hs-CRP、MMP-9、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8水平以及不良反应发生率等。

疗效判定标准如下^[5-6]:①显效:症状显著改善、血气指标趋于正常;②症状有所好转、血气指标趋于正常,但白细胞计数结果无改善;③无效:症状无好转,甚至加重。总有效率=(显效人数+有效人数)/总人数 $\times 100\%$ 。相关治疗指标主要包括体温复常时间、白细胞计数恢复时间、住院天数。

血清PCT、hs-CRP、MMP-9、IL-6和IL-8的检测:治疗前后收集患者清晨的空腹静脉血,予以

3000 r/min离心(离心半径 $r = 12\text{ cm}$) 10 min后提取血清后再用酶联免疫吸附法实施测定,严格按试剂盒的说明书操作,试剂盒均购于上海的酶联生物公司。

不良反应主要包括胃肠反应、肾毒性、心律失常和AST或ALT升高。

四、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料(体温恢复时间、白细胞计数恢复时间、住院天数、PCT、hs-CRP、MMP-9、IL-6、IL-8)且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组设计资料的 t 检验;其余资料为计数资料(临床疗效、不良反应发生率),统计分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效

研究组患者治疗总有效率为96.15% (50/52),

高于对照组患者[82.69% (43/52)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.981$ 、 $P = 0.026$),见表2。

二、两组肺癌合并阻塞性肺部感染者临床指标

研究组患者体温恢复时间、白细胞计数水平恢复时间、住院天数均低于对照组患者,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3。

三、治疗前后两组肺癌合并阻塞性肺部感染者血清细胞因子水平

治疗后研究组患者血清PCT、hs-CRP、MMP-9及IL-6、IL-8水平均低于对照组患者,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗后两组患者血清PCT、hs-CRP、MMP-9及IL-6、IL-8水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表4。

四、两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的不良反应

研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表1 两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的一般资料

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	病程 ($\bar{x} \pm s$)	肿瘤类型 [例 (%)]		
					鳞状细胞癌	腺癌	小细胞癌
研究组	52	29/23	56.32 \pm 6.32	1.72 \pm 0.35	27 (51.92)	17 (32.69)	8 (15.38)
对照组	52	28/24	56.40 \pm 6.37	1.75 \pm 0.36	26 (50.00)	19 (36.54)	7 (13.46)
统计量		0.039	$t = 0.064$	$t = 0.431$	$\chi^2 = 1.247$		
P 值		0.844	0.949	0.668	0.102		

表2 两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的临床疗效 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
研究组	52	28 (53.85)	22 (42.31)	2 (3.85)	50 (96.15)
对照组	52	24 (46.15)	19 (36.54)	9 (17.31)	43 (82.69)
χ^2 值		0.615	0.362	4.981	4.981
P 值		0.433	0.547	0.026	0.026

表3 两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的临床指标水平 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	例数	体温恢复时间	白细胞计数恢复时间	住院天数
观察组	52	3.69 \pm 1.57	7.12 \pm 3.01	14.83 \pm 3.82
对照组	52	5.41 \pm 2.58	8.55 \pm 3.17	19.80 \pm 4.57
t 值		4.107	2.359	6.017
P 值		< 0.001	0.020	< 0.001

表4 治疗前后两组肺癌合并阻塞性肺部感染者血清细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
治疗前						
研究组	52	2.48 ± 0.28	24.24 ± 6.78	0.53 ± 0.09	15.48 ± 1.70	18.20 ± 2.19
对照组	52	2.41 ± 0.31	24.09 ± 6.82	0.54 ± 0.09	15.51 ± 1.68	18.23 ± 2.21
<i>t</i> 值		1.208	0.112	0.567	0.091	0.070
<i>P</i> 值		0.230	0.911	0.572	0.928	0.945
治疗后						
研究组	52	0.58 ± 0.09	13.20 ± 2.98	0.29 ± 0.05	6.17 ± 0.50	7.67 ± 0.78
对照组	52	1.02 ± 0.11	15.44 ± 3.47	0.40 ± 0.06	8.52 ± 0.64	11.28 ± 0.92
<i>t</i> 值		22.324	3.531	10.156	20.866	21.583
<i>P</i> 值		< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 研究组治疗前 vs. 研究组治疗后: $t_{\text{PCT}} = 46.585$ 、 $t_{\text{hs-CRP}} = 10.749$ 、 $t_{\text{MMP-9}} = 16.810$ 、 $t_{\text{IL-6}} = 37.887$ 、 $t_{\text{IL-8}} = 32.663$, P 均 < 0.001; 对照组治疗前 vs. 对照组治疗后: $t_{\text{PCT}} = 32.663$ 、 $t_{\text{hs-CRP}} = 8.152$ 、 $t_{\text{MMP-9}} = 9.333$ 、 $t_{\text{IL-6}} = 28.038$ 、 $t_{\text{IL-8}} = 20.936$, P 均 < 0.001

表5 两组肺癌合并阻塞性肺部感染者的不良反应发生率 [例 (%)]

组别	例数	胃肠反应	肾毒性	心律失常	AST或ALT升高	总发生率
研究组	52	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	2 (3.85)	4 (7.69)
对照组	52	4 (7.69)	3 (5.77)	2 (3.85)	3 (5.77)	12 (23.08)
χ^2 值		4.160	1.040	0.343	0.210	4.727
<i>P</i> 值		0.041	0.308	0.558	0.647	0.030

讨 论

我国肺癌发病率呈现逐渐升高趋势^[7-8]; 而阻塞性肺部感染是肺癌的重要并发症之一, 具有发病率高、发作时间长等特点, 严重影响患者疗效以及预后^[9-10]。故寻找有效治疗肺癌合并阻塞性肺部感染的手段具有极其重要的意义^[11-12]。参芪扶正注射液作为一种中药复方制剂, 其主要成分包括黄芪和党参等, 具有多靶点抑制肿瘤生长、益气扶正以及增强机体免疫力等功效^[13-14]。

本研究发现, 研究组患者治疗总有效率显著高于对照组, 提示参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效显著。因参芪扶正注射液中的党参具有较好补充机体气血的功效, 有利于补中益气、健脾益肺; 而黄芪具有补气升阳以及益气固表功效。两药并用起到了协同作用, 从而有利于改善患者气血, 减轻炎症, 进一步达到提高疗效目的。此外, 研究组患者体温恢复时间、白细胞计数复常时间以及住院天数较对照组低, 提示参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染, 可促进患者早日康复, 缩短住院时间。因参芪扶正注射液中的主要成分黄芪含有黄芪皂苷, 而现代药理学证实, 黄芪皂苷具有显著增强心肌收缩力, 扩张冠

状动脉, 清除自由基以及改善微循环的作用, 利于患者康复^[15-16]。另外, 肺癌患者免疫力降低, 加之发生肺部感染, 导致血清PCT水平显著升高; 而hs-CRP于正常生理状态下表达较低, 而于肺癌患者尤其是合并肺部感染时, 其血清水平显著升高, 可作为人体炎症应激的重要标志物; MMP-9在正常生理状态下含量极少, 若机体发生感染时, 其水平亦快速上升, 最终打破降解及重塑细胞外基质的动态平衡, 加速疾病的进展^[17-18]。

而本研究发现, 治疗后研究组患者血清PCT、hs-CRP、MMP-9及IL-6、IL-8水平均低于对照组患者, 提示参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染的主要机制之一可能与降低血清PCT、hs-CRP、MMP-9水平及IL-6、IL-8等炎症因子有关。因此, 下调上述细胞因子水平可能为参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染的机制之一^[19-21]。另外, 本研究还显示研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组, 提示参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染不会增加患者不良反应发生率, 具有较好的安全性^[22]。其中主要原因可能与参芪扶正注射液主要成分均为中草药, 具有较低的毒副作用等优势^[23-25]。

综上所述, 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合

并阻塞性肺部感染具有显著疗效,有利于促进患者康复,同时可有效降低患者血清细胞因子水平,具有较好的安全性。

参 考 文 献

- [1] 张英,王学谦,刘浩,等. 参一胶囊联合化疗改善晚期非小细胞肺癌患者预后的多中心大样本随机临床研究[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(4):295-299.
- [2] 童艳祝,刘宇,姜秋. 影像学检查在肺炎性假瘤发病机理,临床特点及肺部感染分析中的应用[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(6):45-46.
- [3] 乔力松,许小毛,杨鹤,等. 肺癌,消化及泌尿系恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的临床特点及预后比较[J]. 中华医学杂志,2018,98(18):1403-1407.
- [4] 王莎莎,张文丰,张登峰,等. 红光照射对维持性血液透析患者血磷影响的研究[J]. 国际生物医学工程杂志,2017,40(3):201-204.
- [5] 夏俊,于在诚,聂弘,等. 合并慢性阻塞性肺疾病对老年肺癌患者术后并发症及预后的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,38(11):3066-3067.
- [6] 杨波,姜宏宁,余敏,等. 老年临终期肿瘤患者合并肺部感染的危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2014,33(5):364-367.
- [7] 李赞,王荣华. 肺癌术前新辅助化疗是否增加肺部感染的对比研究[J]. 西南国防医药,2017,27(2):159-161.
- [8] 王红梅,王磊. 老年肺癌伴肺部感染临床分析[J]. 中国医刊,2017,52(9):53-55.
- [9] 王琳,温子禄,陈辉,等. HIV感染合并非小细胞肺癌手术患者的临床疗效和预后转归的观察[J]. 临床肺科杂志,2018,23(2):195-199.
- [10] 宁雅婵,高喜翔,黄莹,等. 降钙素原与白细胞介素6在老年肺癌患者术后肺部感染中的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床,2017,29(5):334-337.
- [11] 张淼,刘文静,郝璐,等. 晚期肺癌合并慢阻肺化疗后肺部感染的病原谱及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志,2015,20(9):1611-1614.
- [12] 杨波,姜宏宁,余敏,等. 老年临终期肿瘤患者合并肺部感染的危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2014,13(5):364-367.
- [13] 水会锋. 参芪扶正注射液在老年小细胞肺癌患者化疗中的临床价值[J]. 中国老年学杂志,2017,37(13):3238-3240.
- [14] 李灵霞. 参芪扶正注射液结合化疗在老年非小细胞肺癌患者治疗中的应用[J]. 临床研究,2017,25(08):149-149.
- [15] 芦秀琼,杜英堂,邢鑫,等. 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染的疗效及对血清PCT与hs-CRP及MMP-9的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(3):367-370.
- [16] 林琪,陈明聪,陈德连,等. 参芪扶正注射液联合化疗对老年非小细胞肺癌患者免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,22(4):69-71.
- [17] Ding G, Liu Y, Liang C, et al. Efficacy of radiotherapy on intermediate and advanced lung cancer and its effect on dynamic changes of serum vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9[J]. Oncol Lett,2018,16(1):219-224.
- [18] He W, Zhang H, Wang Y, et al. CTHRC1 induces non-small cell lung cancer (NSCLC) invasion through upregulating MMP-7/MMP-9[J]. BMC Cancer,2018,18(1):400-402.
- [19] Akamine T, Takada K, Toyokawa G, et al. Association of preoperative serum CRP with PD-L1 expression in 508 patients with non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of systemic inflammatory markers[J]. Surg Oncol,2018,27(1):88-94.
- [20] Nagata M, Ito H, Matsuzaki T, et al. Body mass index, C-reactive protein and survival in smokers undergoing lobectomy for lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2017,51(6):1164-1170.
- [21] Zuo J, Wen M, Li S, et al. Overexpression of CXCR4 promotes invasion and migration of non-small cell lung cancer via EGFR and MMP-9[J]. Oncol Lett,2017,14(6):7513-7521.
- [22] Shao N, Cai Q. High pretreatment serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis for combined small-cell lung cancer[J]. Tumour Biol,2015,36(11):8465-8470.
- [23] Chen QJ, Shi Y, Shi JF, et al. Liver X receptors agonist T0901317 downregulates matrix metalloproteinase-9 expression in non-small-cell lung cancer by repressing nuclear factor- κ B[J]. Anticancer Drugs,2017,28(9):952-958.
- [24] Lake J, Mak V, Møller H, et al. Variation, precision and validity of 1-year survival estimates for lung, breast, colon and prostate cancer in South East England primary care trusts[J]. Public Health,2012,126(1):57-63.
- [25] Koh YW, Lee HW. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(19):6848-6849.

(收稿日期: 2018-07-25)

(本文编辑: 孙荣华)

赖荣昌,莫松柳,莫凤兴. 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌合并阻塞性肺部感染者的疗效及对血清细胞因子的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(1):60-64.