

## [参考文献]

- [1] Pierot L, Boulin A. Percutaneous biopsy of the thoracic and lumbar spine: transpedicular approach under fluoroscopic guidance[J]. AJNR, 1999, 20: 23 - 25.
- [2] 张继, 吴春根, 程永德, 等. CT 引导下经皮椎体病变穿刺活检的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 110 - 113.
- [3] Bacci G, Briccoli A, Longhi A, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Acta Oncol, 2005, 44: 748 - 755.
- [4] 倪才方, 吴春根, 杨惠林. 脊柱介入诊疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 66 - 67.
- [5] 陈珑, 倪才方, 杨惠林, 等. 经皮穿刺同轴活检技术在肌骨系统肿瘤性病变诊断中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29: 1151 - 1152.
- [6] White LM, Schweitzer ME, Deely DM. Coaxial percutaneous needle biopsy of osteolytic lesions with intact cortical bone [J]. AJR, 1996, 166: 143 - 144.
- [7] Kattapuram SV, Khurana JS, Rosenthal DI. Percutaneous needle biopsy of the spine[J]. Spine, 1992, 17: 561 - 564.

(收稿日期:2010-03-11)

## ·临床研究 Clinical research·

## 联合介入化疗对接受中医治疗的晚期老年肺癌患者免疫功能的影响

蒋霆辉, 吴士延, 陈越, 张庆荃, 张微微, 沈旭波, 王乾瑶

**【摘要】目的** 评价联合介入化疗对接受中医治疗的晚期老年肺癌患者免疫功能的影响,旨在探索一种针对此类患者在疗效、不良反应及治疗费用均可接受的综合治疗模式。**方法** 将 60 例老年肺癌患者分为纯中医组、联合介入组各 30 例,分别采用单一中医治疗、中医治疗联合介入化疗进行治疗 2 个疗程(6~8 周),并应用流式细胞仪检测血清中 T 细胞亚群 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、NK 细胞以及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平。**结果** 两组血清 T 细胞亚群水平及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平在治疗前无显著差异( $P > 0.05$ ),治疗 2 个疗程(8 周)后,两组血清 T 细胞亚群水平仍无显著差异( $P > 0.05$ );但联合介入组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平下降较纯中医组明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时近期疗效评价显示联合介入组有效率为 40%,临床总获益率为 73.3%;均优于纯中医组有效率 20%,临床总获益率 63.3%。**结论** 对于接受中医治疗为主的晚期老年肺癌患者联合介入化疗并不会导致其免疫功能受损,同时显示有较好的近期疗效,并可能通过有效降低其抑制性 T 细胞水平而提高疗效,提示中医联合介入化疗作为晚期老年肺癌患者一种新的综合治疗模式值得进一步研究。

**【关键词】** 老年肺癌;介入化疗;免疫功能;中医治疗

中图分类号:R734.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-06-0489-04

**Influence of interventional chemotherapy combined with traditional Chinese medicine on the immune function of elderly patients with advanced lung cancer** JIANG Ting-hui, WU Shi-yan, CHEN Yue, ZHANG Qing-quan, ZHANG Wei-wei, SHEN Xu-bo, WANG Qian-yao. Department of Oncology, Affiliated Yueyang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200473, China

Corresponding author: WU Shi-yan

**【Abstract】Objective** To investigate the influence of interventional chemotherapy combined with traditional Chinese medicine on the immune function in elderly patients with advanced lung cancer and to establish a comprehensive therapeutic pattern which is effective and economical with lower side-effects.

**基金项目:**上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级课题基金资助

**作者单位:**200437 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤科

**通信作者:**吴士延

**Methods** A total of 60 aged patients with lung cancer were randomly and equally divided into two groups with 30 patients in each group. Patients in group A were purely treated with traditional Chinese medicine and patients in group B were treated with a

combination of interventional chemotherapy and traditional Chinese medicine. And two therapeutic courses (6 – 8 weeks) were conducted in both groups. The serum T-lymphocyte subsets levels of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, NK cells and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg cell levels were estimated with flow cytometry. The results were statistically analyzed. **Results** No significant difference in serum levels of T cell subsets and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg cell levels existed between the two groups, both before and after the treatment ( $P > 0.05$ ). However, after the treatment the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg cell level in group B was significantly lower than that in group A ( $P < 0.05$ ). The short-term effective rate and the total clinical benefit rate in group B were 40% and 73.3% respectively, which were much better than those in group A (20% and 63.3% respectively). **Conclusion** Interventional chemotherapy combined with traditional Chinese medicine will not damage the immune function of elderly patients with advanced lung cancer, on the contrary, the combination therapy, through effectively reducing the suppressor T cell level, shows excellent short-term effect. It indicates that interventional chemotherapy combined with Chinese medicine is an effective comprehensive therapeutic mode for elderly patients with advanced lung cancer. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 489-492)

**【Key words】** lung cancer; aged patient; interventional chemotherapy; immune function; traditional Chinese medicine

肺癌是目前世界上发病率和病死率均居首位的癌症,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的 80% ~ 85%,在这一部分患者中,65 岁以上患者占 50% 以上;而 70 岁以上患者占 30% ~ 40%;但至今尚未有治疗老年 NSCLC 的最佳方案,因此老年肺癌的治疗研究近年来备受关注<sup>[1]</sup>。虽然近年来在静脉化疗、靶向治疗等方面通过众多临床试验取得长足进步,但仍有相当数量的老年肺癌患者由于害怕静脉化疗的不良反应或无法承担靶向治疗的昂贵费用而选择单纯中医治疗。我们尝试通过观察、评价联合介入化疗对接受中医治疗的晚期老年肺癌患者免疫功能的影响,旨在探索一种针对此类患者在疗效、不良反应及治疗费用均可接受的综合治疗模式。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 纳入标准 ①经病理组织学或细胞学(痰脱落细胞检查、胸腔积液病理细胞学、纤维支气管镜检查、病灶穿刺或淋巴结穿刺活检等)检查确诊为 NSCLC。②根据国际抗癌联盟(UICC)1997 年修订的肺癌 TNM 分类标准<sup>[2]</sup>于治疗前进行分期,判定为Ⅳ期。③年龄  $\geq 70$  岁。④无严重的肝、肾功能异常及凝血功能异常。⑤治疗前 3 个月内无心肌梗死、活动性充血性心力衰竭或需要治疗的心律失常。⑥预期生存期大于 3 个月。⑦自愿参加本研究,依从性好,可随访。

1.1.2 排除和剔除标准 ①不符合纳入标准者。②治疗期间中止中医治疗超过 2 周。③对所用药有

不良反应者。④精神病患者。⑤由于主观或客观原因未按规定完成疗程或观察项目,无法判定观察结果或资料不全影响结果判断者。⑥自动退出本临床研究。

1.1.3 一般资料 60 例病例均为 2007 年 1 月至 2009 年 12 月我科住院患者,根据患者或家属意愿,分为纯中医组和联合介入组各 30 例。治疗组中男 16 例,女 14 例,平均年龄( $77 \pm 5.0$ )岁;对照组中男 19 例,女 11 例,平均年龄 77 岁。两组性别、年龄、KPS 评分、转移情况等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均由具有丰富中医肿瘤治疗经验的凌耀星名医工作室成员负责患者的中医药治疗。联合介入化疗组在中医药治疗基础上,予支气管动脉灌注化疗:采用改良 Seldinger 技术,经一侧股动脉穿刺插管,将 4 ~ 5 F 造影导管(Cobra 或 RH 导管)置于支气管动脉行 DSA,观察肿瘤供血情况及支气管动脉走行特点,必要时配合使用 3 F 微导管以确保导管位于肿瘤供血动脉内。有多支肿瘤供应血管时,应根据每条动脉供血的比例将化疗药分成若干份注入。化疗药物选用吉西他滨 0.6 ~ 1.0 g,顺铂 40 ~ 60 mg,分别以 0.9% NaCl 溶液稀释后缓慢注入。术后常规水化、止吐治疗。3 ~ 4 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。

### 1.2.2 观察项目

1.2.2.1 血清 T 细胞亚群与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞水平检测:治疗前后采用流式细胞仪测定患者血清 T 细胞亚群 CD3、CD4、CD8、NK 细胞以及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T

细胞水平 (流式细胞仪型号: 美国 DB 公司 FACS Calibur, 荧光标记单抗均为美国 DB 公司产品)。

1.2.2.2 介入化疗不良反应评估: 联合介入组治疗后评价不良反应。附判断标准: 化疗不良反应评定参照《急性和亚急性》不良反应的表现和分度标准 (WHO, 1997): 无反应为 0 级; 轻度反应, 不需治疗为 I 级; 中度反应, 需治疗为 II 级, 重度反应, 威胁生命, 但可恢复为 III 级; 严重反应, 直接致死或促进死亡为 IV 级。

1.2.2.3 近期疗效评价: 治疗前后行相关影像学检查, 并根据 WHO 的实体瘤客观疗效评价标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD), 有效率为 CR + PR, 临床总获益率为 CR + PR + SD。

### 1.3 统计学方法

数据处理应用 SPSS13.0 软件进行, 计量资料采用重复测量资料的方差分析 (One way ANOVA 方法), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 T 细胞亚群与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞水平比较

两组血清 T 细胞亚群水平及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平在治疗前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗 2 个疗程 (8 周) 后两组血清 T 细胞亚群水平较治疗前均有所提高 ( $P < 0.05$ ), 且两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但联合介入组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平下降较纯中医组明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 血清 T 细胞亚群与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别		CD3	CD4	CD8	NK	CD4/CD8	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Treg
联合组 (n = 30)	治疗前	68.67 ± 11.25	29.68 ± 8.58	38.64 ± 13.54	20.93 ± 10.36	1.16 ± 0.47	10.92 ± 2.23
	治疗后	72.07 ± 9.32 <sup>a</sup>	38.59 ± 10.04	27.69 ± 8.66	28.52 ± 5.98	1.75 ± 0.55	9.00 ± 1.73 <sup>b</sup>
中医组 (n = 30)	治疗前	70.36 ± 11.35	28.68 ± 8.75	39.76 ± 12.49	19.80 ± 9.51	1.15 ± 0.46	11.18 ± 2.69
	治疗后	65.30 ± 10.17 <sup>a</sup>	32.08 ± 9.80	34.57 ± 12.18	23.34 ± 9.05	1.36 ± 0.63	10.23 ± 2.08 <sup>b</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 联合介入组下降较纯中医组明显, <sup>b</sup> $P < 0.05$

### 2.2 近期疗效评价

联合介入组 CR 0 例、PR 12 例、SD 10 例和 PD 8 例, 有效率为 40%, 临床总获益率为 73.33%。纯中医组 CR 0 例、PR 6 例、SD 13 例和 PD 11 例, 有效率为 20%, 临床总获益率为 63.33%。

### 2.3 不良反应评价

联合介入化疗组治疗过程不良反应多为 0 ~ II 级。治疗恢复时间约在 1 周左右。该组患者耐受性良好。

## 3 讨论

老年人代谢功能降低, 脏器功能减退和伴发疾病增多, 因此对于老年肺癌的治疗, 既要积极, 更要稳妥; 既要考虑治疗可能获得的效益, 更要考虑治疗可能造成的损害。在充分考虑老年患者对治疗耐受能力的前提下, 尽可能开展积极有效的治疗措施, 提高生活质量, 延长生存时间。NSCLC 是一种对化疗中度敏感的肿瘤。对于老年患者来说, 进展相对缓慢。因而其化疗要充分考虑患者的耐受能力。尽管化疗的初衷是为了逆转肿瘤致命的结局, 但其严重的毒性却是不争的事实<sup>[3]</sup>。结合我国国情, 对于晚期一般情况较差的老年肺癌患者应用中医药治疗是一种理性的选择。目前众多临床研究表明, 单纯中医药治疗 NSCLC 在提高患者中位生存期方面

具有不亚于化疗的优势, 且患者生活质量较高<sup>[4]</sup>。加之长期以来国人尤其是老年人对于化疗的恐慌心理和较低的经济承受能力, 使中医药成为接受的治疗手段。

虽然目前在肿瘤治疗中越来越强调综合治疗模式, 但在传统思维定势影响下中医药在肿瘤治疗中通常从属于辅助地位: 如着重于研究中医药对化疗的增效减毒作用等。却很少有人思考如何在以中医药为主导的抗肿瘤治疗中辅以合适的西医治疗来提高疗效。传统意义上的中医攻法是指采用一些具有抗肿瘤作用的祛邪攻毒中草药。然而我们在临床研究中尝试逆向思维, 以选择性支气管动脉灌注化疗 (BAI) 作为攻法联合应用于中医药治疗之中。BAI 直接将化疗药物灌注于肿瘤供血血管, 提高肿瘤区域的药物浓度, 具有增强疗效, 减轻化疗的全身不良反应等优点<sup>[5]</sup>。众多临床研究表明<sup>[6-9]</sup>, BAI 治疗老年晚期肺癌, 能缓解患者症状, 提高生活质量, 延长生命, 是一种适用于老年肺癌的理想治疗方法。中医肿瘤专家普遍主张对于此类患者, 应注重扶正祛邪, 其重点在扶助正气, 并适度结合祛邪攻毒治疗, 最大可能调动患者以免疫功能为主的一切抗癌能力, 治疗应特别注意避免“损者愈损”, 而加速肿瘤的生长和转移<sup>[10]</sup>。因此评价此类患者的免疫功能对于其预后相当重要。而大量研究已经证实, 肺

癌患者的免疫功能明显降低,说明肺癌患者免疫功能出现不同程度的抑制,降低了清除肿瘤细胞的能力,使肿瘤得以持续生长。其中 T 细胞介导的细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的主要机制,而外周血 T 细胞亚群是反映机体免疫功能的较好指标和参数。而中医药从调节机体免疫功能出发在治疗肺癌方面取得了较好疗效<sup>[11]</sup>。最新研究表明,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞能够抑制许多免疫细胞的活性、增殖及功能,如 CD4<sup>+</sup>细胞、CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞、NK 细胞、单核/巨噬细胞、初始/记忆 B 细胞和树突状细胞,对肿瘤免疫具在重要作用。肿瘤环境中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞比例增加,导致肿瘤免疫失调。患者的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平上升,其肿瘤附近调节性 T 细胞的升高可以促进肿瘤的生长,而外周血的调节性 T 细胞升高可能与疾病的全身进展有关。因此,去除这群细胞可有效诱导肿瘤免疫,可能对肿瘤治疗带来益处。而去除的关键在于如何在特异性靶向去除/阻断 Treg 细胞的同时,不伤害到抗肿瘤效应 T 细胞<sup>[12-13]</sup>。同时,有临床研究显示吉西他滨联合顺铂化疗可调控晚期 NSCLC 患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞<sup>[14]</sup>。本研究通过观察、比较单纯中医组和联合介入组患者细胞免疫水平表明,联合介入化疗并不会对老年肺癌患者的细胞免疫造成负面作用,相反,同单纯中医组相比,联合介入化疗组可更有效地降低 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平。本研究结果显示,从最新肿瘤免疫治疗角度而言,介入联合中药治疗晚期老年肺癌是一种在疗效、不良反应及治疗费用与其他治疗相比均显示一定优势的新的综合治疗模式;联系目前抑制性 T 细胞研究进展,如何解释介入化疗在其中的作用以及与中医药的最佳综合治疗方式,值得进一步研究。

然而本研究尚存在相当的不足,如观察病例较少、观察时间较短,未能做到 RCT 原则,未能全面评价联合介入化疗对老年肺癌患者生存期的影响。但本研究旨在抛砖引玉,回想介入放射学科的发展历史,其本身即起源于多学科的融合,如今面对目前

肺癌介入治疗中种种不足,未来我们如何进一步加强学科间的合作(如与肿瘤免疫治疗学、中医肿瘤治疗学),使肺癌介入焕发出新的活力;如何加大实验或临床循证研究的力度,从而取得更有说服力的证据,我们当更加努力。

#### [参考文献]

- [1] 黄 诚. 老年晚期非小细胞肺癌一线治疗策略[J]. 中国临床肿瘤学:教育专辑, 2009.
- [2] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005: 1197 - 1120.
- [3] BRUCE A. CHABNER, 王 瑛主译. 肿瘤化疗与生物治疗原理与实践[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2008(第 1 版): vii.
- [4] 倪育淳, 赵红艳, 周岱翰. 中医治疗老年肺癌的优势与前景[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17: 4809 - 4810.
- [5] 徐海峰. 肺癌支气管动脉介入治疗的现状[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24: 701 - 703.
- [6] 孙晓艳, 姜文国, 姚陡奇, 等. 支气管动脉内灌注药物治疗老年肺癌疗效及影响因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2001, 21: 28 - 29.
- [7] 胡翠花, 欧阳修河, 李洪福. 支气管动脉灌注治疗老年肺癌临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13: 156 - 157.
- [8] 袁庆海, 庄树武, 孙小艳, 等. 选择性支气管动脉灌注化疗治疗老年肺癌效果评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2002, 28: 81 - 82.
- [9] 汪云祥, 周 良, 张盛泰. 支气管动脉内灌注化疗药治疗老年人晚期肺癌[J]. 医学文选, 2003, 22: 154 - 155.
- [10] 徐振晔. 中医治疗恶性肿瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 130.
- [11] 李明花, 丁金芳, 黄云胜. 中医药对肺癌免疫调节作用的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10: 31 - 33.
- [12] Hinz S, Pagerols-Raluy L, Oberg HH, et al. Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67: 8344 - 8350.
- [13] 白 平, 王春晖. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞与肿瘤免疫治疗策略[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14: 157 - 160.
- [14] 周 妮, 喻 杰, 刘 莉, 等. 健择联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14: 157 - 160.

(收稿日期:2010-02-10)