

• 论 著 •

## 榄香烯联合洛铂对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效观察\*

高树会<sup>1</sup>, 张桂彬<sup>2△</sup>, 闫莉<sup>1</sup>, 高海祥<sup>1</sup>, 张爱丽<sup>1</sup>, 许金伟<sup>1</sup>, 苏艳<sup>1</sup>, 庞博<sup>1</sup>

河北省人民医院: 1. 呼吸内科; 2. 胸外科, 河北石家庄 050000

**摘要:**目的 观察榄香烯联合洛铂对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者临床疗效、T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物的影响。**方法** 选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月河北省人民医院收治的 60 例晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者作为研究对象, 并将其按照随机数表法分为对照组和观察组各 30 例。对照组给予胸腔内注射洛铂治疗, 观察组在此基础上加用榄香烯治疗, 两组均治疗 4 周。比较两组临床疗效, 检测两组治疗前和治疗 1、2、4 周血清肿瘤标志物[细胞角蛋白十九片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)]水平, 观察治疗前和治疗后 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、中医证候积分、Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分), 记录两组治疗后不良反应情况。**结果** 观察组疾病控制率(DCR)为 66.7%(20/30), 对照组 DCR 为 46.6%(14/30), 观察组疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗 2、4 周 CYFRA21-1、CEA 水平均低于治疗前, 且观察组治疗 2、4 周 CYFRA21-1、CEA 水平降低更明显, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗后中医证候积分均低于对照组, 观察组治疗后 KPS 评分高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗后不良反应率为 26.7%(8/30), 对照组治疗后不良反应率为 60.0%(18/30), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 榄香烯联合洛铂对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者临床疗效显著, 可明显提高患者细胞免疫水平, 能降低血清 CYFRA21-1、CEA 水平, 且安全性高。

**关键词:** 榄香烯; 洛铂; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 血清肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.015

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2023)15-1868-05

文献标志码: A

## Efficacy of elemene combined with loplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion\*

GAO Shuhui<sup>1</sup>, ZHANG Guibin<sup>2△</sup>, YAN Li<sup>1</sup>, GAO Haixiang<sup>1</sup>, ZHANG Aili<sup>1</sup>, XU Jinwei<sup>1</sup>, SU Yan<sup>1</sup>, PANG Bo<sup>1</sup>

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Thoracic Surgery, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of elemene combined with lobaplatin on clinical efficacy, T lymphocyte subsets and serum tumor markers in advanced non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion patients. **Methods** Sixty advanced non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion patients admitted from July 2019 to December 2020 were selected as research objects, and were divided into control group and observation group with 30 cases in each group according to random number table method. The control group was treated with intrapleural injection of lobaplatin, and the observation group was treated with elemene on this basis. Both groups were treated for 4 weeks. After treatment, compare the clinical efficacy of the two groups. The levels of serum tumor markers [cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA)] were detected before treatment and at 1, 2 and 4 weeks of treatment in both groups. The T lymphocyte subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), traditional Chinese medicine syndrome score and Karnofsky functional status score (KPS score) were observed before and after treatment. The adverse reactions after treatment in both groups were recorded. **Results** The disease control rate (DCR) of the observation group was 66.7% (20/30) and that of the control group was 46.6% (14/30). The curative effect of the observation group was significantly better than that of the control group, and the difference was statistically

\* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2019159)。

作者简介: 高树会, 女, 主治医师, 主要从事呼吸病学、肺恶性肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: shenyongjianke@163.com。

significant ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in the observation group were higher than those in the control group, and  $CD8^+$  was lower than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). At 2 and 4 weeks of treatment, the levels of CYFRA21-1 and CEA in both groups were lower than before treatment, and the levels of CYFRA21-1 and CEA in the observation group were decreased more significantly at 2 and 4 weeks of treatment, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score in the observation group were lower than those in the control group, and the KPS score in the observation group was higher than that in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The rate of adverse reactions after treatment was 26.7% (8/30) in the observation group and 60.0% (18/30) in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Elemene combined with lobaplatin has a significant clinical effect on advanced non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion patients. It can significantly improve the patient's cellular immune level, reduce serum CYFRA21-1 and CEA levels, with high safety.

**Key words:** elemene; lobaplatin; non-small cell lung cancer; malignant pleural effusion; serum tumor markers

非小细胞肺癌(NSCLC)是原发性支气管肺癌(简称肺癌)按照组织病理学分类中的最常见的一种疾病,具有病死率高、生存率低、预后极差的特点,该病已经成为严重危害人类健康的呼吸系统危重病之一<sup>[1]</sup>。据统计,我国每年肺癌发病的人数约 78.7 万,因肺癌死亡的人数约 63.1 万,其发病率和病死率均为近 10 年来恶性肿瘤的首位<sup>[2]</sup>。恶性胸腔积液(MPE)是 NSCLC 受累胸膜后出现胸痛、呼吸困难、咳嗽为主要临床症状的并发症,其发病机制复杂且极易诱发肺部感染,从而增加了治疗难度以及影响预后<sup>[3]</sup>。临床上西医治疗 NSCLC 患者多应用靶向药物治疗、放射治疗、化学药物治疗等方法,治疗其 MPE 多为向胸膜腔内注入含铂类化疗药,上述治疗能够杀灭部分癌细胞、减少胸腔积液<sup>[4]</sup>。但是上述治疗存在明显的神经毒性、肾毒性、损伤免疫功能的缺点,并且其临床疗效有待改善。我国传统医学中无 NSCLC 合并 MPE 病名,根据其临床表现,可将本病归纳到“肺积”和“悬饮”等范畴。中医药抗肿瘤具有多靶点、多途径的优势,并且可降低西药不良反应、耐药性,中医药联合西药成为治疗 NSCLC 合并 MPE 的有效途径<sup>[5]</sup>。本研究观察了榄香烯联合洛铂对晚期 NSCLC 合并 MPE 患者的效果,探讨了中西医结合治疗的价值,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月河北省人民医院收治的 60 例晚期 NSCLC 合并 MPE 患者作为研究对象,将患者按照随机数表法分为对照组和观察组。对照组 30 例,男 19 例,女 11 例,年龄 58~74 岁,平均(66.24±5.11)岁;分类:腺癌 20 例,鳞癌 10 例;临床分期:均为 IV 期患者。观察组 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 56~73 岁,平均(62.49±7.18)岁;分类:腺癌 19 例,鳞癌 11 例;临床分期:均为 IV 期患者。两组患者年龄、性别、晚期 NSCLC、临

床分期等基本情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。诊断标准:西医符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)》<sup>[2]</sup>和《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》<sup>[6]</sup>相关诊断标准,并且经过影像学、组织病理学、实验室检查确诊。中医辨证参考《中医内科学》<sup>[7]</sup>癌病和痰饮的诊断标准,主要表现为咳嗽、咳痰、痰少、咯血、呼吸困难、胸痛、低热、盗汗、气急、纳差、舌暗红、苔淡、脉弱。纳入标准:(1)符合上述诊断标准,经纤支镜、CT、X 线、肺穿刺活检、胸腔穿刺确诊;(2)临床分期为晚期;(3)生存期预计在 3 个月以上;(4)未经过手术治疗、放疗;(5)无合并其他脏器严重病症;(6)年龄 55~75 岁;(7)患者生命体征平稳,认知功能正常并能配合治疗;(8)无用药禁忌症及过敏药物。排除标准:(1)不符合诊断标准,为早期肺癌;(2)接受过手术治疗和放疗;(3)生命体征不稳定;(4)年龄小于 55 岁或大于 75 岁;(5)对所用药物过敏;(6)精神疾病,无法正常交流,不能遵医嘱;(7)合并其他脏器肿瘤;(8)近 1 年内或正在参加其他临床试验;(9)免疫功能异常,或者近期接受过免疫治疗。本研究经过本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2019-040-06),患者均签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** 流式细胞仪(天津众立生物科技有限公司,型号: CyFlow<sup>®</sup> Cube 8),台式高速高性能冷冻离心机(湖南凯达科学仪器有限公司,型号: KH20R),多功能酶标仪(上海闪谱生物科技有限公司,型号: 3000FA);流式抗体购自美国 BD 公司,细胞角蛋白十九片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA) ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

**1.3 治疗方法** 两组患者均给予营养支持、抑酸、止呕、保肝等常规治疗。对照组患者给予注射用洛铂(海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20080359,规格:每支 10 mg)30 mg/m<sup>2</sup>/次,1 次/周,2%利多卡因 10 mL 及生理盐水稀释至 50 mL 注入胸腔内。观

察组在对照组基础上给予榄香烯注射液(石药集团远大制药有限公司,国药准字 H20110114,规格:每支 0.2 g)0.2 g/m<sup>2</sup>/次,1 次/周,2%利多卡因 10 mL 及生理盐水稀释至 50 mL 注入胸腔内。并嘱两组患者 2 h 内每隔 15 min 翻转体位,促进药物与胸腔充分接触。两组均治疗 4 周后进行疗效评定。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参考《中医内科学》<sup>[7]</sup>和《实体瘤免疫治疗疗效评价标准》<sup>[8]</sup>制定。完全缓解(CR):中医症状明显缓解,病灶和积液完全消失且稳定 4 周以上;部分缓解(PR):中医症状有所缓解,病灶长径减少≥30%,积液减少≥50%,并维持 4 周以上;稳定(SD):中医症状无缓解,病灶长径减少<30%,积液减少不足 50% 或增加不超过 25%;进展(PD):中医症状加重,病灶和积液显著增加并超过以前 25%。疾病控制率(DCR)=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.4.2 T 淋巴细胞亚群 应用流式细胞仪分别于治疗前后晨起抽取两组患者空腹外周静脉血,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,用于测定 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平,并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值。

1.4.3 血清肿瘤标志物 分别于治疗前和治疗 1、2、4 周抽取两组患者空腹外周静脉血,离心后取血清,应用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测患者血清 CYFRA21-1、CEA 水平,操作严格按照试剂盒说明书进行:加入抗体 100 μL、患者血清 10 μL 及样品稀释液 40 μL,37 °C 孵育 1 h,洗涤后加入显色剂,37 °C 避光 15 min,加入终止液,于酶标仪下检测吸光度值,计算血清样品浓度。

1.4.4 中医证候评分 参照《中医内科学》<sup>[7]</sup>,分别给予两组患者咳嗽咳痰、胸痛、呼吸困难、咯血、低热汗出五项指标评分,按照症状轻重分别给与 0、1、2、3

分,症状越轻评分越低。

1.4.5 生活质量评价 分别于治疗前和治疗 4 周后,比较两组患者治疗前后的 Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分),总分值为 0~100 分,分值越高患者生活质量越高。

1.4.6 安全性评价 记录两组患者治疗后胸痛、发热、白细胞减少、血小板减少、肝功能和肾功能损伤不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 对数据进行分析,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计数资料以例数、百分率表示,治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验,观察组与对照组间的比较采用独立样本 *t* 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组 DCR 为 66.7%(20/30),对照组 DCR 为 46.6%(14/30),观察组疗效明显优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 两组治疗前 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 相比差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组治疗后观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于对照组,CD8<sup>+</sup> 低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR (%)
		[ <i>n</i> (%)]	[ <i>n</i> (%)]	[ <i>n</i> (%)]	[ <i>n</i> (%)]	
观察组	30	0(0.0)	11(36.7)	9(30.0)	10(33.3)	66.7
对照组	30	0(0.0)	7(23.3)	7(23.3)	16(53.4)	46.6
$\chi^2$						8.494 7
<i>P</i>						0.014 3

表 2 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
观察组	30	57.20±6.55	53.20±4.51 <sup>①②</sup>	39.33±4.62	35.20±4.51 <sup>①②</sup>	26.23±3.55	31.5±3.01 <sup>①②</sup>	1.36±0.21	1.17±0.30 <sup>①②</sup>
对照组	30	57.86±6.39	46.53±4.69 <sup>①</sup>	39.58±4.17	31.05±4.78 <sup>①</sup>	26.09±3.67	38.83±4.36 <sup>①</sup>	1.38±0.19	0.82±0.26 <sup>①</sup>
<i>t</i>		0.395 1	5.614 8	0.220 0	3.458 8	0.150 2	7.577 8	0.386 8	4.828 9
<i>P</i>		0.694 3	<0.001	0.826 6	0.001 0	0.881 1	<0.001	0.700 3	<0.001

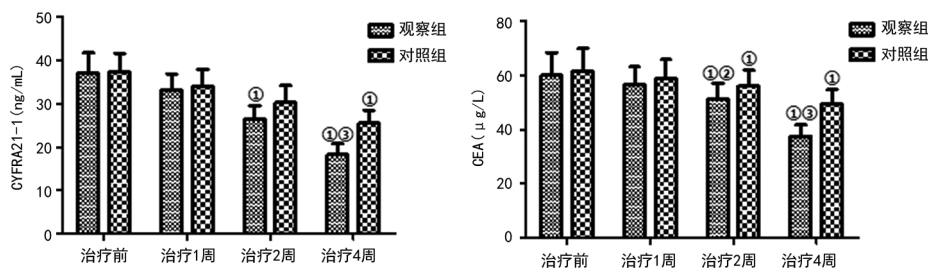
注:与本组治疗前比较,<sup>①</sup>*P*<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>②</sup>*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前、治疗 1、2、4 周血清肿瘤标志物水平比较 两组治疗前 CYFRA21-1、CEA 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组治疗 1 周 CYFRA21-1、CEA 水平均低于治疗前,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗 2、4 周 CYFRA21-1、CEA 水平均低于治疗前,且观察组治疗 2、4 周 CYFRA21-

1、CEA 水平降低更明显,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见图 1。

2.4 两组患者治疗前后中医证候积分、KPS 评分比较 两组治疗前中医证候积分(下肢肿胀、皮温升高、皮肤暗红、舌暗红、脉沉)、KPS 评分相比差异均无统计学意义(*P*>0.05)。观察组治疗后中医证候积分均

低于对照组, 观察组治疗后 KPS 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。



注:与本组治疗前比较,<sup>①</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗 2 周比较,<sup>②</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗 4 周比较,<sup>③</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者治疗前和治疗 1、2、4 周 CYFRA21-1、CEA 比较

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分、KPS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	下肢肿胀		皮温升高		皮肤暗红	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	2.32 ± 0.25	0.48 ± 0.20 <sup>①②</sup>	2.43 ± 0.29	0.54 ± 0.17 <sup>①②</sup>	2.56 ± 0.31	0.45 ± 0.26 <sup>②③</sup>
对照组	30	2.30 ± 0.18	1.15 ± 0.23 <sup>①</sup>	2.45 ± 0.27	1.31 ± 0.30 <sup>①</sup>	2.58 ± 0.37	1.25 ± 0.34 <sup>①</sup>
t		0.355 6	12.040 0	0.276 5	12.231 0	0.226 9	10.237 4
P		0.723 4	<0.001	0.783 2	<0.001	0.821 3	<0.001

组别	n	舌暗红		脉沉		KPS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	2.62 ± 0.18	0.57 ± 0.31 <sup>①②</sup>	2.66 ± 0.21	0.59 ± 0.30 <sup>①②</sup>	42.51 ± 6.27	65.19 ± 8.03 <sup>①②</sup>
对照组	30	2.64 ± 0.19	1.13 ± 0.28 <sup>①</sup>	2.64 ± 0.28	1.23 ± 0.17 <sup>①</sup>	42.68 ± 7.02	56.90 ± 7.63 <sup>①</sup>
t		0.418 5	7.342 6	0.313 0	10.166 0	0.098 9	4.099 2
P		0.677 1	<0.001	0.755 4	<0.001	0.921 5	0.000 1

注:与本组治疗前比较,<sup>①</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>②</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 两组患者治疗后不良反应发生情况** 观察组治疗后不良反应率为 26.7% (8/30), 对照组治疗后不良反应率为 60.0% (18/30), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗后不良反应发生情况 [n (%)]

组别	n	胸痛	发热	白细胞减少	血小板减少	肝肾功能损伤
观察组	30	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)	4(13.4)
对照组	30	5(16.7)	1(3.3)	2(6.7)	1(3.3)	9(30.0)

### 3 讨 论

晚期 NSCLC 患者的治疗一般采用化疗和放疗, 目前胸腹腔内注入含铂类化疗药是临床常用的化疗手段, 放疗一般针对不耐受化疗的患者。洛铂是第三代烷化剂类的抗肿瘤药物, 可通过直接破坏癌细胞 DNA 结构及影响复制或转录功能, 从而杀灭处于增殖周期各时相的细胞甚至包括 G0 期细胞。此外, 洛铂还可减少胸腔积液的渗出的作用, 对 MPE 疗效明确<sup>[9]</sup>。然而, 许多患者应用洛铂后存在胸痛、发热、白细胞减少、血小板减少、肝功能和肾功能损伤的缺陷, 临床对于其并发症的控制尤为重要。中药具有作用

温和、不良反应少的特点, 能够明显患者症状、提升生存质量, 目前中西医结合治疗已经成为研究趋势。

我国传统中医学中无晚期 NSCLC 合并 MPE 的直接病名, 根据其症状表现, 可归纳到“肺积”“悬饮”范畴, 认为本病病位在胸肺、两肋, 与肝、肾相关, 气滞血瘀、水湿内停是本病的内在因素和病变基础。基本病机为正气虚损, 阳虚气化无权, 痰浊水饮停聚于肺, 治疗当以扶助正气、调和阴阳、兼祛表邪为主, 即为提高机体免疫功能。榄香烯是郁金中提取的萜烯类化合物, 具有显著的广谱抗肿瘤作用, 以其作为主要成分制成的榄香烯注射液已广泛应用于恶性胸腹腔积液和多种肿瘤的治疗中<sup>[10]</sup>。其作用机制可能包括以下几个方面: 榄香烯可调节细胞因子平衡, 改善 T 淋巴细胞亚群水平和机体的免疫水平。袁琴等<sup>[11]</sup>研究表明, 榄香烯对机体的免疫功能有明显的正向调节功能, 可有效改善 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 水平。榄香烯可阻滞细胞周期、调控相关基因表达水平、抑制端粒酶活性, 从而直接诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[12]</sup>; 榄香烯可下调血管内皮生长因子水平, 从而减少新生血管和肿瘤的生成, 达到抑制肿瘤细胞的扩散。梁雨辰<sup>[13]</sup>研究表明, 榄香烯的放疗增敏机制可能与血管内皮生长因子水平下调相关。此外, 榄香烯可降低西药的耐药性, 曾晖

等<sup>[14]</sup>研究显示,榄香烯联合化疗药物可有效逆转动物模型耐药性,可能与抑制 Bcl-3 基因的活性和 P-gp 的表达相关。

机体主要通过细胞免疫达到抗肿瘤的作用,T 细胞是细胞免疫过程中效应细胞,而 T 细胞介导的免疫效应是由 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导形成<sup>[15]</sup>。因此,临床在治疗本病过程中及时监测 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 具有重要意义。血清肿瘤标志物检测可辅助诊断恶性肿瘤和评估治疗效果。CYFRA21-1 对于肺癌具有较高的特异度和灵敏度,其水平升高提示 NSCLC 已到晚期或预后差<sup>[16]</sup>。CEA 是一种广谱肿瘤标志物,对早期肺癌诊断的特异度和灵敏度均不高,一般出现在肿瘤的中晚期<sup>[17]</sup>。一项 Meta 分析显示,对于 NSCLC 检测治疗和预后,可将 CYFRA21-1 与 CEA 联合检测以提高诊断的阳性率<sup>[18]</sup>。

在 NSCLC 合并 MPE 的临床治疗中,应用榄香烯胸腔灌注可有效抑制胸腔积液的形成和转移瘤生长。然而关于榄香烯和洛铂联合用药的报道较少,二者联合使用对 NSCLC 合并 MPE 的协同效果仍需进一步研究。为进一步改善 MPE 治疗效果、减轻不良反应,使患者更易接受治疗,本研究将榄香烯联合洛铂应用,为 NSCLC 合并 MPE 的临床防治提供新思路。研究结果显示,两组治疗 2、4 周 CYFRA21-1、CEA 水平均低于治疗前,观察组治疗后中医证候积分均低于对照组,观察组治疗后 KPS 评分高于对照组,且观察组治疗后不良反应率明显低于对照组,提示榄香烯联合洛铂应用可有效减轻 NSCLC 合并 MPE 患者的临床症状,提升生存质量,对疗程中出现的并发症亦有所改善,起到了明显的协同增效和减毒作用。经榄香烯联合洛铂治疗后,患者外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平亦得到明显改善,表明榄香烯联合洛铂治疗可提高 NSCLC 合并 MPE 患者机体免疫功能,使患者恶液质状态进一步改善。

综上所述,本研究榄香烯联合洛铂对晚期 NSCLC 合并 MPE 患者临床疗效显著,疗效明显优于洛铂单独治疗,但尚缺乏长期生存资料的数据,二者长期疗效尚未比较,且研究发现二者联合应用引起的血液系统不良反应和肝肾毒性较洛铂单独应用明显减轻,同时可有效提高患者机体免疫功能,提示其良好的安全性和较高的临床应用价值。但本研究的临床样本量偏少,相关机制研究也欠深入,应进一步扩大研究规模并开展体内外实验深入探讨其作用机制。

## 参考文献

[1] GALSKY M,GRANDE E. PD-1 inhibitors for urothelial cancer: combination or sequential therapy-Authors' reply

[J]. Lancet, 2021, 396(10267): 1977-1978.

- [2] 中华医学会,中华医学学会肿瘤学分会,中华医学杂志社. 中华医学学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
- [3] LIU Y, WANG L, SONG Q, et al. Intrapleural nano-immunotherapy promotes innate and adaptive immune responses to enhance anti-PD-L1 therapy for malignant pleural effusion[J]. Nat Nanotechnol, 2022, 17(2): 206-216.
- [4] TAKEUCHI E, OKANO Y, MACHIDA H, et al. Eosinophilic pleural effusion due to lung cancer has a better prognosis than non-eosinophilic malignant pleural effusion[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(2): 365-372.
- [5] 李俊娇,葛信国. 中医药治疗肺癌恶性胸腔积液的研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(9): 855-858.
- [6] 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 252-256.
- [7] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 7 版. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 408.
- [8] 张萍,艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 848-851.
- [9] MURUGANANDAN S, DUONG V. Malignant pleural effusion in malignant pleural mesothelioma: an innocent bystander? [J]. Chest, 2021, 160(5): 1602-1603.
- [10] 宋春青,张颖,张志国,等.  $\beta$ -榄香烯联合吉非替尼治疗一线应用吉非替尼后缓慢进展晚期肺腺癌患者的临床疗效[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(5): 272-277.
- [11] 袁琴,王虚实,王君钰,等. 榄香烯注射液对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 癌症进展, 2016, 14(7): 664-666.
- [12] 王乔宇,赵志刚. 榄香烯抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(7): 546-551.
- [13] 梁雨辰.  $\beta$ -榄香烯对放疗肺癌细胞培养基诱导的 HUVEC 细胞作用研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [14] 曾晖,张永军,张爱琴,等. 榄香烯逆转肺癌化疗药物耐药的实验研究[J]. 新中医, 2016, 48(6): 271-273.
- [15] LI L L, ZHOU D X, LU M, et al. An integrated biomarker of PD-L1 expression and intraepithelial CD8<sup>+</sup> T cell infiltration was associated with the prognosis of lung cancer patients after intracranial resection of brain metastases[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(13): 1948-1960.
- [16] CAO X, ZHONG W, GUO S, et al. Low expression of miR-27b in serum exosomes of non-small cell lung cancer facilitates its progression by affecting EGFR[J]. Open Med, 2022, 17(1): 816-825.
- [17] BES-SCRTEZINI F, SAAD J R. Prognostic assessment of tumor markers in lung carcinomas[J]. Rev Assoc Med Bras, 2022, 68(3): 313-317.
- [18] 邓伟伟,黄艳春. 血清 CYFRA21-1 和 CEA 对非小细胞肺癌预后评价价值的 Meta 分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(12): 2330-2334.