

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2025.02.002

化橘红治疗晚期非小细胞肺癌并发肺部感染临床疗效及免疫调控作用*

钟国就 黄 成 毛伟坚 曾江涛[△]

广州中医药大学茂名医院(茂名市中医院)肺病科,广东茂名 525000

摘要 **目的** 分析化橘红治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)并发肺部感染患者的临床疗效及免疫调控作用。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月本院收治的 60 例晚期 NSCLC 并发肺部感染患者为研究对象,采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和试验组,每组 30 例。对照组予以盐酸安罗替尼胶囊及对症支持治疗,试验组在对照组基础上加用化橘红治疗。比较 2 组患者治疗前后免疫功能指标、感染指标及肿瘤标记物水平。**结果** 治疗后,试验组 CD₃⁺T 细胞水平、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值明显高于对照组($P < 0.05$),补体 C3 水平明显低于对照组($P < 0.05$);试验组降钙素原(procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平明显低于对照组($P < 0.05$);试验组癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 化橘红治疗晚期 NSCLC 并发肺部感染患者可有效提高机体免疫功能,有助于控制感染和改善病情。

关键词 非小细胞肺癌;晚期;肺部感染;化橘红;免疫调控;肿瘤标记物

中图分类号 R563.1;R734.2 **文献标志码** A

Clinical Efficacy and Immune Regulation of Huajuhong in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Complicated with Pulmonary Infection

ZHONG Guojiu, HUANG Cheng, MAO Weijian, ZENG Jiangtao[△]

Department of Pulmonary Diseases, Maoming Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Maoming Traditional Chinese Medicine Hospital), Maoming 525000, China

Abstract **Objective** To analyze the clinical efficacy and immune regulation of Huajuhong in the treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)complicated with pulmonary infection. **Methods** Sixty patients with advanced NSCLC complicated with pulmonary infection admitted to our hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the research subjects. The patients were randomly divided into control group and test group by a random number table method, with 30 patients in each group. The control group was treated with anlotinib hydrochloride capsules and symptomatic supportive treatment, while the test group was treated with Huajuhong on the basis of the control group. The levels of immune function indexes, infection indexes and tumor markers were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of CD₃⁺T cells, CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio in the test group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), while the level of complement C3 was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The levels of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein(CRP) in the test group were significantly lower than those in the control group

* 广东省中医药局科研项目(No. 20221455)

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: zjtz001@aliyun.com

($P < 0.05$). The levels of carcinoembryonic antigen(CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1(CYFRA21-1) and neuron specific enolase(NSE) in the test group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huajuhong in the treatment of patients with advanced NSCLC complicated with pulmonary infection could effectively increase the immune function, help to control infection and improve the disease condition.

Key words non-small cell lung cancer; advanced; pulmonary infection; Huajuhong; immune regulation; tumor marker

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见类型,约占 80%~85%。因其侵袭性较高,加之早期症状不明显又缺乏有效的筛查方案,因此多数患者确诊时已处于晚期,且极易发生肺部感染加重病情,促使各种抗癌治疗的效果不甚理想,5 年生存率依然很低^[1]。依据晚期 NSCLC 并发肺部感染患者主要临床表现,其可归属于中医“咳嗽”“喘证”“肺积”等疾病范畴,病机主要为本虚标实,扶正祛邪乃本病主要治则^[2]。化橘红为芸香科植物化州柚的未成熟或接近成熟的干燥外层果皮,具有理气宽中、燥湿化痰功效^[3]。研究^[4]发现,化橘红具有免疫增强作用,但目前研究多集中于动物实验,罕见用于临床研究。基于此,本研究旨在分析化橘红治疗晚期 NSCLC 并发肺部感染患者的疗效及其免疫调控作用,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月本院收治的 60 例晚期 NSCLC 并发肺部感染患者为研究对象,采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和试验组,每组 30 例。对照组,男 21 例,女 9 例;年龄(61.31 ± 9.07)岁;病理类型,其中鳞癌 10 例,腺癌 12 例,其他 8 例;临床分期,其中ⅢA 期 10 例,ⅢB 期 14 例,Ⅳ期 6 例。试验组,男 19 例,女 11 例;年龄(62.92 ± 9.45)岁;病理类型,其中鳞癌 8 例,腺癌 10 例,其他 12 例;临床分期,其中ⅢA 期 7 例,ⅢB 期 16 例,Ⅳ期 7 例。2 组患者性别、年龄、病理类型及临床分期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:经细胞学及组织病理学确诊为 NSCLC^[5];并发肺部感染^[6];临床分期为Ⅲ~Ⅳ期;卡氏评分 ≥ 70 分,且预计生存期 > 3 个月;依从性好,接受随访;年龄 18~80 岁;患者或授权亲属自愿签署知情同意书;通过本院伦理委员会批准。

排除标准:局部病灶和/或远处转移病灶不可测

量或不可评估者;存在活动性重复癌或活动性结核者;脑转移未得到控制者;心脑血管及其他重要脏器机能失代偿者;合并精神障碍性疾病者;研究期间正在接受其他如放疗、化疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗者;对治疗用药过敏者。

1.3 治疗方法

对照组予以盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H2018004)口服,12 mg/次,1 次/d,服 2 周,停 1 周,3 周为 1 个疗程。治疗期间同时给予对症支持治疗,如补液、纠正酸碱失衡、抗感染等,其中抗感染治疗可选用喹诺酮类药物或头孢菌素类药物,感染控制后停用。

试验组在对照组治疗基础上加用化橘红(化州市中贸橘红土特产有限公司,生产许可证号 SC11744098201563)开水冲泡服用,20 g/d,3 周为 1 个疗程。2 组患者均连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

感染指标:分离血清后采用化学发光法测定降钙素原(procalcitonin, PCT)水平,采用酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

免疫功能指标:治疗前后采集患者空腹静脉血 8 mL,其中 3 mL 使用流式细胞仪检测 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 细胞水平,并计算 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值;另外 5 mL 离心后取血清,使用全自动生化分析仪检测补体 C3、补体 C4 水平。

肿瘤标记物:分离血清后采用免疫放射分析法测定癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染指标水平比较

治疗前,2组患者PCT、CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者PCT、CRP水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表12组患者感染指标水平比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
对照组	治疗前	9.36±1.51	19.17±4.18
	治疗后	4.71±0.82*	8.91±1.77*
试验组	治疗前	9.45±1.47	19.34±4.35
	治疗后	3.39±0.56*△	5.86±1.19*△

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$ 。

表22组患者免疫功能指标水平比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	补体C3(g/L)	补体C4(g/L)
对照组	治疗前	52.43±4.55	0.34±0.05	1.58±0.25	0.38±0.08
	治疗后	60.22±5.19*	0.97±0.16*	0.92±0.17*	0.31±0.05
试验组	治疗前	51.75±4.81	0.33±0.04	1.57±0.22	0.37±0.07
	治疗后	66.49±4.43*△	1.54±0.28*△	0.33±0.08*△	0.34±0.09

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$ 。

表32组患者肿瘤标记物水平比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(U/mL)
对照组	治疗前	53.18±10.64	16.28±3.23	24.31±4.88
	治疗后	28.22±5.54*	8.04±1.59*	14.71±3.12*
试验组	治疗前	54.32±9.37	15.83±3.07	25.09±5.02
	治疗后	24.85±4.91*△	7.17±1.42*△	12.36±2.45*△

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$ 。

3 讨论

晚期NSCLC患者经过放疗或化疗后,机体免疫功能会进一步受到损伤,使其易被条件致病菌如肺炎链球菌所感染,加之医院病原菌较为密集,导致患者肺部感染风险明显增加。一旦发生肺部感染,可使患者体内分泌大量炎症因子,加剧肺组织损伤程度进而影响预后。因此,从增强免疫力方面调整晚期NSCLC并发肺部感染患者机体状态以延缓疾病进展具有重要意义^[7]。

盐酸安罗替尼胶囊作为晚期NSCLC推荐用药,疗效虽佳,但仍有部分患者因难以耐受其不良反应影响服药依从性,导致安罗替尼的获益受到限制。中药协同西药的治疗模式逐渐成为增强抗肿瘤作用的有效途径之一,研究^[8]发现,中医药联合安罗替尼可以有效改善晚期NSCLC患者生存质量,增强安罗替尼

2.2 免疫功能指标水平比较

治疗前,2组患者CD₃⁺T细胞、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值、补体C3、补体C4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者CD₃⁺T细胞、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值均较治疗前明显升高($P<0.05$),且试验组明显高于对照组($P<0.05$);2组患者补体C3水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 肿瘤标记物水平比较

治疗前,2组患者CEA、CYFRA21-1、NSE水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者CEA、CYFRA21-1、NSE水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

的疗效,降低安罗替尼的不良反

应。PCT是鉴别细菌感染的常用指标之一,CRP则是炎症反应常见标志物,当机体内出现感染时,二者水平均会明显升高^[9]。CEA、CYFRA21-1、NSE均为辅助诊断NSCLC常见标志物,其中CEA和NSE在多种恶性肿瘤中均呈异常高表达状态,监测其水平变化可用于评估患者病情变化情况及治疗效果;CYFRA21-1主要存在于鳞状或层状上皮组织表面,当该类组织发生恶变后会被释放入血,致其水平异常升高,用于辅助诊断NSCLC具有较高特异性^[10]。

本研究结果显示,治疗后试验组CD₃⁺T细胞水平、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值明显高于对照组,补体C3、PCT、CRP及CEA、CYFRA21-1、NSE水平明显低于对照组;表明化橘红可有效提高晚期NSCLC并发肺部感染患者机体免疫功能,有助于控制感染和改善病情。考虑其原因可能为,化橘红有“南方人参”之称,为未

成熟或接近成熟化州柚的干燥外层果皮,其主要成分之一是含量较高的多糖,具有抗肿瘤和增强免疫的作用^[11];挥发油则富含烯类化合物,能一定程度上降低肺癌细胞的增殖及迁移能力^[12];总黄酮、柚皮苷等化学成分具有较强的抗炎、抗氧化作用,利于肺组织损伤恢复^[13-14],与橘红多糖一起增强平衡免疫和调节炎症反应效应,进而抑制肿瘤细胞生长,改善病情,故化橘红治疗晚期 NSCLC 并发肺部感染可取得较好效果。

综上所述,化橘红治疗晚期 NSCLC 并发肺部感染患者可有效提高机体免疫功能,有助于控制感染和改善病情,值得推荐。

参 考 文 献

- [1] 徐利容,杨萍,颜会琴,等.老年非小细胞肺癌合并肺部感染的临床特点及危险因素分析[J].实用医院临床杂志,2022,19(1):43-46.
- [2] 姜家康,王景春,姜庆辉,等.中医药治疗非小细胞肺癌临床文献回顾性分析[J].河北中医,2023,45(1):133-138.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2020 年版 一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:76-77.
- [4] 黄凯伟,任应宗,张辉,等.化橘红(柚)饮片、标准汤剂和配方颗粒相关性研究[J].中国药业,2023,32(17):57-62.
- [5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.
- [6] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
- [7] 张俐丽,冯国琴.个体化预测非小细胞肺癌患者化疗期间肺部感染风险 Nomogram 模型的建立与验证[J].中国感染控制杂志,2022,21(2):171-179.
- [8] 张景涛,田华琴,陈学彰,等.益气除痰方联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中医肿瘤学杂志,2023,5(1):32-36.
- [9] 方妙婵,钟孟如,张泳仪,等.CRP、PCT、NC 及 NLR 在非小细胞肺癌化疗后细菌感染诊断中的价值[J].川北医学院学报,2023,38(1):32-35.
- [10] 赵丽楠,王昆仑,魏明乔,等.NLR、LDH、CEA、NSE 及 CYFRA21-1 单独及联合检测对非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J].贵州医科大学学报,2023,48(10):1232-1237.
- [11] 凌睿云,周俐斐,高乐欣,等.基于多重细胞因子释放的中药活性多糖筛选和抗肿瘤作用研究[J].海峡药学,2024,36(2):25-28.
- [12] 刘影,彭维,胡双飞,等.化橘红成花过程挥发油成分的动态变化及活性分析[J].中山大学学报(自然科学版)(中英文),2024,63(3):88-95.
- [13] 陈亦璐,徐梦兰,邓健善,等.化橘红黄酮的高压脉冲电场提取及抗氧化活性检测[J].湖南农业大学学报(自然科学版),2021,47(3):305-311.
- [14] 段志芳,方丹,李亚梅,等.化橘红中清除自由基有效成分的研究[J].中国食品添加剂,2021,32(1):13-17.

(收稿日期:2024-10-11)