

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.016>

## 中医药联合化疗对非小细胞肺癌术后患者 TK1 的影响 及预后因素分析

田伟峰<sup>1</sup>, 郎小梅<sup>2</sup>, 荣宁<sup>3</sup>

(青海省第五人民医院 1. 中西医结合科; 2. 内分泌科, 3. 急诊科, 西宁 810007)

**[摘要]** 目的: 探讨中医药联合化疗对非小细胞肺癌术后患者血清TK1(胸苷激酶1)浓度及患者生存预后的影响。方法: 将100例非小细胞肺癌术后患者作为研究对象, 根据所采取的治疗手段将研究对象按随机方法分成对照组和治疗组各50例。对照组单纯进行化疗, 而治疗组在对照组的基础上联合中医药治疗。比较术后两组患者开始治疗前不同血清TK1浓度值行Kaplan-Meier生存分析, 卡方检验对相关临床病理特征关系进行分析, 对独立预后因素行单因素分析、Cox回归分析。*t*检验比较两组治疗后血清TK1浓度差异。结果: 100例非小细胞肺癌术后患者TK1( $\leq 0.5$  pmol/L)生存期明显高于TK1( $> 0.5$  pmol/L)的生存期( $P < 0.01$ ); 在相关临床病理特征方面, T分期( $P = 0.010$ )、N分期( $P = 0.002$ )与血清TK1浓度相关; 在预后方面, T分期( $HR = 1.739$ ;  $P = 0.006$ )和N分期( $HR = 1.694$ ;  $P < 0.001$ )是非小细胞肺癌患者的独立预后因素。结论: 中医药联合化疗有效地抑制了非小细胞肺癌患者血清TK1的表达, 从而发挥了抑制肿瘤增长的作用, 有利于患者生存期的延长, 改善患者生活质量, 同时血清TK1可作为治疗非小细胞肺癌患者疗效评价的重要预后因素。

**[关键词]** 中医药; 化疗; 非小细胞肺癌; 胸苷肌酶1; 预后因素

## Influence on TKI and prognostic factors analysis of traditional Chinese medicine in combination with chemotherapy in treating non-small cell lung cancer patients after surgery

TIAN Weifeng<sup>1</sup>, LANG Xiaomei<sup>2</sup>, RONG Ning<sup>3</sup>

(1. Department of Integrative Medicine; 2. Department of Endocrinology; 3. Department of Emergency, Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China)

**Abstract** **Objective:** To study the effect of the influence of the concentration of serum TK1 and survival prognosis of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy in non-small cell lung cancer after surgery. **Methods:** According to the treatment method, 100 patients with non-small cell lung cancer after surgery as the

收稿日期 (Date of reception): 2017-07-05

通信作者 (Corresponding author): 田伟峰, Email: m15297093015@163.com

research object are divided into a control group and a treatment group according to the random method ( $n=50$ ). The control group were treated with chemotherapy, and the treatment group were treated with traditional Chinese medicine on the basis of the control group. The different level of serum TK1 in all patients before treatment were compared with Kaplan-Meier survival analysis, the clinical and pathological characters were compared by chi square test and the independent prognostic factors for univariate analysis and Cox regression analysis. The different level of serum TK1 in two groups after treatment were compared by T test. **Results:** All Patients' postoperative survival in TK1 ( $\leq 0.5$  pmol/L) was significantly higher in TK1 ( $> 0.5$  pmol/L), ( $P < 0.01$ ); in the clinical and pathological features, T stage ( $P = 0.010$ ), N staging ( $P = 0.002$ ) showed relationship with TK1; in terms of prognosis, T staging ( $HR = 1.739$ ,  $P = 0.006$ ) and N staging ( $HR = 1.694$ ,  $P < 0.001$ ) are independent prognostic factors of patients with non-small cell lung cancer. **Conclusion:** Traditional Chinese medicine combined with chemotherapy effectively inhibited the expression of the serum concentration of TK1 in the patients with non-small cell lung cancer after surgery, so as to play a role in inhibiting tumor growth, which is conducive to prolonged survival of patients, also serum TK1 can be used as an important prognosis factor of curative effect evaluation in non-small cell lung cancer patients.

**Keywords** traditional Chinese medicine; chemotherapy; non-small cell lung cancer; thymidine kinase 1; prognosis

肺癌是肿瘤中发病率极高的病种之一，并且发生率和病死率仍在持续上升。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占总肺癌病例数的近85%。多数肺癌病人在疾病诊断时就已经进展或转移，已丧失手术机会，即使辅以放化疗或者靶向治疗，患者5年生存率也仅仅只有近15%。而且随着化疗药物多药耐药现象及严重的毒副反应，肺癌的治疗仍未能取得令人满意的效果。因此探究中药抗肿瘤、促肿瘤细胞凋亡的作用机制具有重要的理论意义。中医治疗肺癌以扶正祛邪为主，在改善生活质量、延长生存期等方面有明显优势<sup>[1]</sup>。然而人体内正常细胞异常增殖是肿瘤发生发展的基础，观察细胞增殖相关指标可以有助于评估肿瘤的性质及预后。其中细胞质胸苷激酶(thymidine kinase 1, TK1)因其与细胞增殖密切相关，反映细胞的增殖活性，并且在许多实体肿瘤患者的血清及肿瘤组织中高表达而受人关注<sup>[2-3]</sup>。本研究通过中医药联合化疗方案对100例非小细胞肺癌术后患者血清中TK1浓度检测对比生存时间，并与各临床病理特征间的关系进行检测分析相关性及其独立预后因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 纳入标准

1) 术后经组织细胞学或病理学检查证实为非小细胞肺癌<sup>[4]</sup>，均已明确其病理学类型及临床分

期，分期属I~IV期者，并且没有接受过放疗、化疗及靶向治疗者；2) KPS评分 $\geq 60$ 分；3) 预计生存期 $> 3$ 个月；4) 无治疗禁忌证及心、肝、肾及造血系统严重疾病；5) 患者或及家属知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 排除标准

1) 病情严重，预计生存期 $< 3$ 个月者；2) 合并有严重心肺功能或肝肾功能障碍者；3) 对铂类化疗药物过敏或过敏体质者；4) 依从性差不能严格遵医嘱治疗，不利于跟踪统计者。

### 1.3 一般资料

选取本院2012年1月至2015年12月收治的100例非小细胞肺癌患者为研究对象，按随机方法分成对照组和治疗组，各50例。治疗组男29例，女21例；年龄 $\leq 60$ 岁28例， $> 60$ 岁22例；吸烟者25例，不吸烟者25例；肿瘤位置中央型16例，周围型34例，病理类型中鳞癌17例，非鳞癌33例；T1期18例，T2期22例，T3~4期9例；N0期22例，N1期5例，N2期23例。对照组男31例，女19例；年龄 $\leq 60$ 岁的26例， $> 60$ 岁的24例；吸烟者18例，不吸烟者32例；肿瘤位置中央型10例，周围型40例，病理类型中鳞癌19例，非鳞癌31例；T1期16例，T2期30例，T3~4期5例；N0期28例，N1期4例，N2期19例。两组患者基线资料比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

### 1.4 治疗方法

对照组单纯应用化疗, 治疗组在对照组基础上配合扶正祛邪方治疗。化疗方案为吉西他滨(规格 1.0 g/0.2 g, 国药准字 H20030105, 江苏豪森药业股份有限公司)1 000 mg/m<sup>2</sup>第1, 8天, 顺铂80 mg/m<sup>2</sup>第1天, 28 d为1周期, 共2周期。中医药为自拟方扶正祛邪方, 方药组成: 黄芪、白术、党参、薏苡仁、茯苓各30 g, 枸杞子、女贞子、莪术各12 g, 猫爪草、白花蛇舌草、半枝莲各15 g, 熟地黄10 g, 山萸肉、五味子各10 g, 麦冬、仙鹤草各15 g, 百部、瓜蒌各12 g, 甘草6 g。水煎服, 1剂/d, 早晚2次分服。28 d为1疗程, 共服用2疗程。

### 1.5 检测方法

开始治疗前及治疗后患者晨起空腹时抽取静脉血2 mL, 3 000/r离心10 min, 分离出血清, 放入-20 ℃冰箱保存, 采用免疫印迹增强化学发光法检测血清TK1浓度, 由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供检测试剂盒和仪器, 按说明书要求严格进行实验操作, 通过查阅相关文献以TK1浓度测定值0.5 pmol/L为标准阈值, >0.5 pmol/L肿瘤细胞增殖活跃, ≤0.5 pmol/L肿瘤细胞增殖不活跃。

### 1.6 观察指标

开始治疗前通过对比患者血清TK1浓度对比患者生存预后。

分析血清TK1浓度与患者年龄、性别、吸烟史, 病理分期、病理类型及肿瘤位置等相关临床病理特征相关性及其独立预后因素。

观察治疗后两组血清TK1浓度与治疗前对比, 分析预后。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行分析。卡方检验检测血清TK1浓度在非小细胞肺癌中的表达和相应临床病理学特征之间的相关性, Kaplan-Meier法进行单因素分析, Log-rank比较组间差异, 将单因素有意义的因素放入Cox回归中, 寻找预后独立相关因素。*t*检验比较治疗前后血清TK1浓度变化。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

开始治疗前患者血清TK1浓度对比分析生存

预后。经Kaplan-Meier法描述TK1生存曲线, 观察到TK1(≤0.5 pmol/L)生存期明显高于TK1(>0.5 pmol/L)的生存期(*P*<0.01), 提示TK1(≤0.5 pmol/L)生存预后好(图1)。

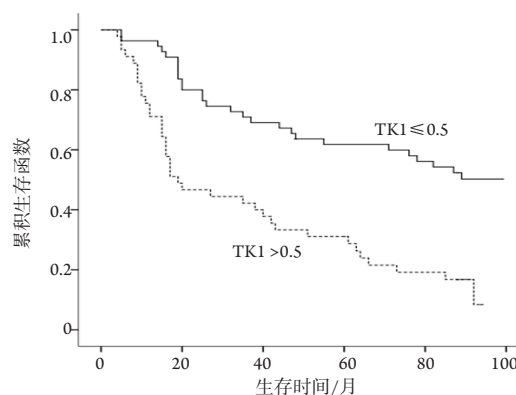


图1 治疗前患者血清TK1浓度对比分析生存预后

Figure 1 The serum TK1 concentration was compared with survival prognosis before treatment

经卡方检验TK1(≤0.5 pmol/L)组与TK1(>0.5 pmol/L)在性别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤位置之间的表达差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表1)。而在T分期及N分期方面具有显著性差异(*P*=0.010, *P*=0.002; 表2)。

单因素分析显示病理分期(T分期 $\chi^2=18.221$ , *P*<0.001, N分期 $\chi^2=27.596$ , *P*<0.001)与血清TK1浓度密切相关(*P*<0.01), 而年龄、性别、吸烟史、病理类型和肿瘤位置与肺癌预后无关(*P*>0.05)。单因素分析有意义的因子纳入Cox多因素分析, 结果显示T分期(HR=1.739, *P*=0.006)和N分期(HR=1.694, *P*<0.001)是非小细胞肺癌患者预后独立因素(表2)。

血清TK1浓度在治疗前后对比, 可以看出治疗组中治疗后血清TK1水平(TK1=0.36 pmol/L)显著低于治疗前(TK1=0.78 pmol/L)(*P*<0.01), 对照组中治疗后血清TK1水平(TK1=0.42 pmol/L)同样低于治疗前(TK1=0.82 pmol/L)(*P*<0.01), 但两组相比, 治疗组对于血清TK1浓度的降低是优于对照组的(*P*<0.05), 结果表明扶正祛邪方联合化疗更能够降低非小细胞肺癌患者血清TK1浓度, 从而延长患者生存时间(图2)。

表1 血清TK1表达与非小细胞肺癌患者临床病理特征相互关系

Table 1 Relationship between serum TK1 and clinicopathological features of patients with non-small cell lung cancer

因素	TK1		$\chi^2$	P
	阴性 $\leq$ 0.5 pmol/L	阳性 $>$ 0.5 pmol/L		
性别			0.034	0.853
男	34	27		
女	21	18		
年龄/岁			0.015	0.904
$\leq$ 60	30	24		
$>$ 60	25	21		
是否吸烟			0.07	0.792
是	23	20		
否	32	25		
病理类型			1.796	0.180
鳞癌	23	13		
非鳞癌	32	32		
肿瘤位置			0.019	0.891
周围型	41	33		
中央型	14	12		
T分期			9.193	0.010
T1	25	9		
T2	26	26		
T3~4	4	10		
N分期			12.244	0.002
N0	35	15		
N1	6	3		
N2	14	27		

表2 单因素分析及Cox多因素分析

Table 2 Single factor analysis of prognosis and Cox multivariate analysis

因素	中位生存 期/月	单因素分析		多因素分析	
		$\chi^2$	P	HR	P
性别		0.205	0.651		
男	48				
女	51				
年龄/岁		0.524	0.469		
$\leq$ 60	44				
$>$ 60	63				
是否吸烟		2.195	0.139		
是	37				
否	73				
病理类型		2.861	0.091		
鳞癌	66				
非鳞癌	37				
肿瘤位置		2.334	0.126		
周围型	63				
中央型	26				
T分期		18.221	$<$ 0.001	1.739	0.006
T1	78				
T2	47				
T3~4	15				
N分期		27.596	$<$ 0.001	1.694	$<$ 0.001
N0	92				
N1	71				
N2	17				
TK1		19.980	$<$ 0.001	0.527	0.021
阴性 $\leq$ 0.5 pmol/L	68				
阳性 $>$ 0.5 pmol/L	38				



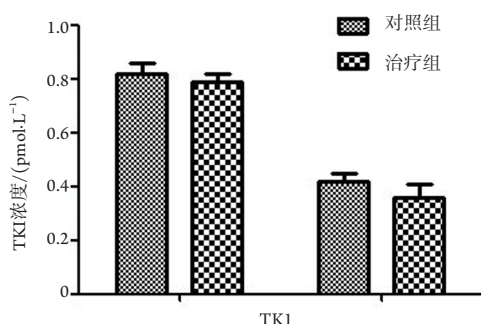


图2 血清TK1浓度治疗前后的对比

Figure 2 Serum TK1 concentrations were compared before and after the treatment

### 3 讨论

TK1与细胞的生长和分裂密切相关。研究表明, TK1在非增殖细胞和健康人血清中含量极微或检测不到, 而在增殖细胞及肿瘤细胞的S期明显升高, 其浓度与肿瘤细胞的增殖速度呈正比, 所以它的活性是衡量细胞分裂增殖的重要指标, 这使TK1成为肿瘤生长及细胞增殖的标志<sup>[5-6]</sup>。而且国外学者研究<sup>[7]</sup>表明TK1是一项可信的特异性高的肿瘤细胞增殖标志物, 在肿瘤的发生、发展、疗效评价、预后等方面都具有重要意义。检测血清TK1活性可评估肿瘤增殖的恶性程度, 反映体内肿瘤细胞的增殖水平<sup>[8-9]</sup>, 并且可作为肿瘤预后因子。

中医学认为, 肺癌的病机是以肺、脾、肾三脏亏损为本, 气滞血瘀、痰凝毒聚为标, 正如《医宗必读·积聚篇》曰“积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”; 《黄帝内经·素问》曰“正气存内, 邪不可干”“邪之所凑, 其气必虚”<sup>[10]</sup>, 所以肺癌病属本虚标实。因此, 治疗肺癌应以扶助正气, 祛除毒邪为治则, 以补虚祛邪、软坚散结为治法。本文中扶正祛邪方具有健脾补肾益肺, 软坚散结的功效<sup>[9]</sup>。方中黄芪益气固表, 党参健脾益肺共为君药。白术、薏苡仁补气健脾渗湿以助君药补肺健脾。猫爪草、白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、抗癌抑瘤共为臣药。百部、瓜蒌可祛痰, 枸杞子、女贞子、山茱萸等能滋阴补肾, 共为佐药, 配合君、臣药以加强治疗作用。甘草作为使药以调和诸药。在病理类型方面, 鳞癌患者主要表现为痰湿蕴肺证, 腺癌患者主要表现为气阴两虚证, 因此在扶正祛邪方治疗基础上, 对鳞癌患者证见痰瘀蕴久热重, 咳吐腥臭黄痰, 加鱼腥草、黄芩以清化热痰, 瘀而痛重胸闷室痛者, 加延胡索、虎杖、没药以行气止痛; 对腺癌患者

证见肺肾两虚, 动则喘促、汗出, 加补骨脂、仙茅以补肾益肺, 阴虚偏重者, 见五心烦热, 心悸、舌质红者, 加生地、玉竹、玄参以滋养阴津。TK1≤0.5 pmol/L组患者主要以实证为主, 主要为气痰瘀证, TK1>0.5 pmol/L组患者主要以正虚为主, 主要为气阴两虚证, 在原方治疗基础上, TK1≤0.5 pmol/L组患者证见咯血反复不愈, 加蒲黄、三七粉、仙鹤草以凉血活血止血, 大便干结者, 加火麻仁、桃仁以润肠通便; TK1>0.5 pmol/L组患者证见咳嗽、痰少或痰清稀、口干舌燥、潮热盗汗、神疲乏力, 加沙参、麦冬、白英、陈皮、浙贝母等随证加减。

本研究结果表明: 开始治疗前随着血清TK1表达的增强, 患者生存时间明显下降, 表明非小细胞肺癌患者预后与TK1密切相关。TK1表达与临床病理学参数之间的统计学分析显示: TK1表达与T分期及N分期方面密切相关, 而在年龄、性别、是否吸烟、病理类型、肿瘤位置等方面无显著相关性。进一步行Cox比例风险回归模型分析显示T分期和N分期是非小细胞肺癌患者预后独立因素, 并且分期越早, 中位生存期越长。因此血清TK1表达能提示肿瘤的分期信息, 掌握肿瘤的增殖程度, 对临床评估肿瘤的进展及预后提供一定的参考信息。经治疗后两组患者血清TK1浓度均较前降低, 但治疗组血清TK1浓度的降低优于对照组, 表明扶正祛邪方联合化疗能够更好地抑制TK1表达, 延长患者生存期。

综上所述, 血清TK1浓度反映了肿瘤细胞的分裂增殖速率, 在肺癌患者血清中呈高表达, 中医药扶正祛邪方联合化疗有效的抑制了TK1浓度的表达, 从而发挥了抑制肿瘤增长的作用, 较好地改善了患者生活质量。对疗效评估及延长患者的生存预后具有积极意义, 临床疗效良好。

### 参考文献

1. 杨小纯, 田菲. 扶正祛邪汤配合化疗对中晚期非小细胞患者疗效的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(6): 69-71.  
YANG Xiaochun, TIAN Fei. The curative effect of Fuzhengquxie Decoction with chemotherapy for advanced non-small cell of patients[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 21(6): 69-71.
2. 金蒙蒙, 叶元滋, 陈梅莉, 等. 肺癌患者血清胸苷激酶1的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 413-416.  
JIN Mengmeng, YE Yuanzi, CHEN Meili, et al. The Expression

- and clinical significance of thymidine kinase 1 in patients with lung cancer[J]. Journal of Practical Medicine, 2015, 31(3): 413-416.
3. Xu Y, Shi QL, Ma HH, et al. High thymidine kinase1 (TK1) expression is a predictor of poor survival in patients with pT1 of lung adenocarcinoma[J]. Tumor Biol, 2012, 33(2): 475-483.
  4. 冯家昌, 吴国水, 王建芳, 等. 健脾润肺解毒汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2568-2569.  
FENG Jiachang, WU Guoshui, WANG Jianfang, et al. Clinical observation on near-term therapeutic effectiveness of treating advanced non-small cell lung cancer by combining spleen-strengthening lung-moisturizing detoxicating decoction with chemotherapy[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2013, 31(11): 2568-2569.
  5. Li HX, Zhang S, Lei DS, et al. Serum thymidine1 is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2005, 13(1): 145-149.
  6. 黄锐, 叶元滋, 陈梅莉, 等. 细胞质胸苷激酶在肺癌中的表达及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(3): 402-404.  
HUANG Rui, YE Yuanzi, CHEN Meili, et al. Expression of cytoplasmic thymidine kinase in lung cancer and its clinical significance[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2015, 20(3): 402-404.
  7. Aufderklamm S, Todenhöfer T, Gakis G, et al. Thymidine kinase and cancer monitoring[J]. Cancer Letters, 2011, 316(1): 6-10.
  8. 张毅敏, 单绿虎, 徐笑红. 细胞质胸苷激酶1在106例肿瘤病人的表达[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(3): 247-248.  
ZHANG Yimin, SHAN Lvhu, XU Xiaohong. The expression of cytosolic thymidine kinase 1 in 106 cases with tumor[J]. China Cancer, 2008, 17(3): 247-248.
  9. 黄河清, 王世聪, 陆顺意, 等. 中药祛毒扶正汤对肺癌小鼠血清TK1表达及肺癌细胞周期影响的实验研究[J]. 光明中医, 2013, 28(8): 1572-1575.  
HUANG Heqing, WANG Shicong, LU Shunyi, et al. Experimental study of the effect of Qu Du Fuzheng Decoction on the expression of serum TK1 and lung cancer cell cycle in lung cancer mice[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2013, 28(8): 1572-1575.
  10. 张朋, 刘苓霜. 中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 吉林中医药, 2016, 36(3): 256-258.  
ZAHANG Peng, LIU Lingshuang. Traditional Chinese medicine in maintenance treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 36(3): 256-258.

**本文引用:** 田伟峰, 郎小梅, 荣宁. 中医药联合化疗对非小细胞肺癌术后患者TK1的影响及预后因素分析[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2383-2388. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.016

**Cite this article as:** TIAN Weifeng, LANG Xiaomei, RONG Ning. Influence on TK1 and prognostic factors analysis of traditional Chinese medicine in combination with chemotherapy in treating non-small cell lung cancer patients after surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(11): 2383-2388. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.016