

康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究

莫安薇, 麦泽锋, 王燕艳, 纪小珍

海南省人民医院 肿瘤内科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)伴发恶性胸腔积液的临床疗效。**方法** 选择 2016 年 2 月—2018 年 3 月海南省人民医院收治的 NSCLC 伴发恶性胸腔积液 108 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组胸腔注射注射用洛铂, 30 mg/m² 溶于 5% 葡萄糖注射液 50 mL。治疗组在对照组基础上胸腔注射康莱特注射液, 100 mL/次, 1 次/d。两组患者均在 21 d 后重复 1 次, 连续治疗 2 次。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者胸水中血管内皮生长因子(VEGF)和 Si So 细胞受体结合肿瘤抗原(RCAS1)表达水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 70.4% 和 87.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达均显著减低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$); 且治疗组胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 康莱特注射液联合洛铂可以显著减低 NSCLC 伴发恶性胸腔积液患者胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达, 临床疗效显著, 使用安全。

关键词: 康莱特注射液; 注射用洛铂; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 血管内皮生长因子; Si So 细胞受体结合肿瘤抗原

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1080-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.042

Clinical study on kanglaite combined with luoplatin in treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion

MO An-wei, MAI Ze-feng, WANG Yan-yan, JI Xiao-zhen

Department of Internal Medicine-Oncology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of Kanglaite Injection combined with luoplatin in treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. **Methods** Patients (108 cases) with non-small cell lung cancer concurrent malignant pleural effusion in Hainan General Hospital from February 2016 to March 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 54 cases. Patients in the control group were intrapleural injection administered with Lobaplatin for injection, 30 mg/m² added into 5% glucose injection 50 mL. Patients in the treatment group were intrapleural injection administered with Kanglaite Injection on the basis of the control group, 100 mL/time, once daily. Patients in two groups repeated once after 21 d, and were treated for 2 times. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the VEGF and RCAS1 expression levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 70.4% and 87.0% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF and RCAS1 levels in pleural effusion in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF and RCAS1 levels in pleural effusion in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanglaite Injection combined with luoplatin in treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion can significantly reduce the expression of VEGF and RCAS1 in pleural effusion with significant clinical effects and safety.

Key words: Kanglaite Injection; Lobaplatin for injection; non-small cell lung cancer; malignant pleural effusion; VEGF; RCAS1

肺癌发病率和死亡率是我国最大的恶性肿瘤之一, 特别是男性, 肺癌占了男性癌症的 1/4, 恶性胸腔积液(MPE)是肿瘤癌常见的合并症, 临床上

1/3 的恶性胸腔积液是由肺癌引起^[1]。全身化疗恶性胸腔积液副作用大、疗效差, 局部的胸腔内灌注治疗是目前临床上常用的恶性胸腔积液治疗方法^[2]。

收稿日期: 2018-08-22

作者简介: 莫安薇(1985—), 女, 主治医师, 主要从事肿瘤内科工作。E-mail: 18389569856@163.com

以铂类药物为基础的化疗方案在肺癌的治疗中占有重要地位,洛铂(LBP)为第3代铂类抗肿瘤药物,水溶性好、抗瘤活性强,疗效优于顺铂,而且与其他铂类无交叉耐药、毒副作用低^[3]。康莱特是从薏苡仁中提取的抗肿瘤中药,其在肺癌的治疗中已显示了显著的辅助治疗作用^[4]。在我国非小细胞肺癌(NSCLC)约占了肺癌的85%,因此本研究观察了康莱特注射液联合洛铂治疗 NSCLC 伴发恶性胸腔积液的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2016 年 2 月—2018 年 3 月在海南省人民医院治疗的 108 例 NSCLC 伴发恶性胸腔积液患者为研究对象。其中男 67 例,女 41 例,年龄 34~71 岁,平均年龄(60.48±12.25)岁,鳞癌 59 例,腺癌 49 例,胸腔积液左侧 47 例、右侧 50 例、双侧 11 例。纳入对象:胸水中找到肿瘤细胞或胸膜活检发现肿瘤细胞^[5],生存期超过 3 个月,签订知情同意书患者。排除对象:心、肝、脑、肾等脏器功能严重障碍者,1 个月前曾接受全身化疗者,伴发其他恶性肿瘤者。

1.2 药物

注射用洛铂由海南长安国际制药有限公司生产,规格 10 mg/瓶,产品批号 20151102;康莱特注射液由浙江康莱特药业有限公司生产,规格 100 mL:10 g,产品批号 20151028。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 54 例。其中对照组男 34 例,女 20 例,年龄 36~71 岁,平均年龄(60.54±12.13)岁,鳞癌 30 例,腺癌 24 例,胸腔积液左侧 24 例、右侧 25 例、双侧 5 例。治疗组男 33 例,女 21 例,年龄 34~70 岁,平均年龄(60.42±12.36)岁,鳞癌 29 例,腺癌 25 例,胸腔积液左侧 23 例、右侧 25 例、双侧 6 例,两组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者 B 超引导下胸腔穿刺置管引流,当引流量 24 h<100 mL 后开始胸腔内灌注化疗,用药前在胸腔内注入地塞米松 5 mg 和 2%利多卡因 5 mL,减轻局部反应,静脉使用帕洛诺司琼减轻胃肠道反应。对照组胸腔注射注射用洛铂,30 mg/m²溶于 5%葡萄糖注射液 50 mL,15 min 后翻转体位使药物与胸腔充分接触。治疗组在对照组基础上胸腔注射康莱特注射液,100 mL/次,15 min 后翻转体位使药物

与胸腔充分接触,1 次/d。两组患者均在 21 d 后重复 1 次,连续治疗 2 次。

1.4 临床疗效判定标准

参照《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》^[5],疗程结束后评价近期疗效,完全缓解:胸腔积液完全消失,持续 4 周以上;部分缓解:积液减少≥50%,维持 4 周以上;无效:积液减少<50%或增加<25%,进展:积液增加≥25%。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

治疗后留取胸水 10 mL,离心去除沉淀,上清置于-70 ℃低温冰箱保存待检,胸水血管内皮生长因子(VEGF)和 Si So 细胞受体结合肿瘤抗原(RCAS1)的检查交由检验科完成,试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书加入相关试剂,使用日本岛津 CL-7200 全自动生化分析仪检查个标本吸光度值的变化,对照标准曲线计算各样品的表达水平。

1.6 不良反应

观察两组治疗期间骨髓抑制、胸痛、胃肠道反应和发热等临床毒副反应。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 18.0 处理实验数据,治疗前后计量资料比较采用配对 *t* 检验,两组间计量资料比较采用独立 *t* 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 13 例,部分缓解 25 例,无效 11 例,进展 5 例,临床有效率为 70.4%;治疗组完全缓解 19 例,部分缓解 28 例,无效 5 例,进展 2 例,临床有效率为 87.0%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达水平比较

治疗后,两组患者胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达均显著减低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.01$);但治疗组胸水中 VEGF 和 RCAS1 表达水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗期间临床毒副反应比较

两组患者治疗期间的临床毒副反应表现为骨髓抑制、胸痛、胃肠道反应和发热,但两组患者上述不良反应发生情况比较差异无统计学意义,见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	进展/例	总有效率/%
对照	54	13	25	11	5	70.4
治疗	54	19	28	5	2	87.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 2 两组胸水中 VEGF 和 RCAS1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on VEGF and RCAS1 levels of hydrothorax between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(ng·mL ⁻¹)		RCAS1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	98.37 ± 17.42	73.52 ± 14.26**	65.34 ± 13.16	42.72 ± 9.34**
治疗	54	97.84 ± 17.53	62.81 ± 12.45** [▲]	65.58 ± 13.25	32.88 ± 6.76** [▲]

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	胸痛/例	肠道反应/例	发热/例
对照	54	12	22	23	3
治疗	54	13	20	21	4

3 讨论

原位肿瘤通过循环系统、淋巴系统转移至脏层和壁层胸膜,是恶性胸腔积液发生的主要原因,杀灭肿瘤细胞也是恶性胸腔积液治疗的主要方法。洛铂水溶性高、起效迅速,肿瘤组织内药物浓度高过血浆,作用于肿瘤细胞 RNA,抑制细胞周期,在肺癌的联合化疗中可以发挥肿瘤细胞灭活作用^[6]。中药在肿瘤辅助治疗中可以提高机体对化疗的敏感性,调节患者的免疫能力^[7]。康莱特注射液制中薏苡仁酯是主要的活性物质,药理已证实薏苡仁酯能使癌细胞停滞在 G2⁺M 期,促进癌细胞凋亡^[4],调节细胞因子以提高肿瘤患者免疫功能^[8-9]。临床研究显示康莱特注射液联合吉西他滨与顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌可以显著提高缓解率^[10]。本研究联合康莱特注射液和洛铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌伴发的恶性胸腔积液,结果显示治疗组有效率显著高于对照组,说明康莱特注射液辅助治疗非小细胞肺癌的恶性胸腔积液有利于提高洛铂的临床疗效。本研究的临床不良反应分析发现康莱特注射液辅助治疗并未增加洛铂带来的骨髓抑制、胸痛、胃肠道反应和发热临床不良反应,说明联合用药安全。

新血管生成和血管通透性增加也是恶性胸腔积液的一个主要成因,VEGF 是肿瘤血管生成的调节因子,在癌性胸水中已经发现了 VEGF 的异常升高,并且 VEGF 已成为癌性胸水治疗的靶点^[11]。RCAS1 也称为雌激素受体结合片段相关基因 9 (EBAG9),其可以负向调控细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞毒性,使癌细胞避开免疫监视,诱导聚糖抗原在肿瘤细胞表面沉积,参与肿瘤的黏附、浸润和转移过程^[12]。本研究显示,治疗后治疗组 VEGF 和 RCAS1 表达显著低于对照组,说明康莱特有利于胸水中 VEGF 和 RCAS1 的降低,李琪等^[13]在恶性胸腔积液的治疗中也发现了这一现象,康莱特的辅助抗肿瘤作用可能与此相关。

综上所述,康莱特注射液联合洛铂可以显著降低非小细胞肺癌恶性胸腔积液中 VEGF 和 RCAS1 表达水平,临床疗效显著,使用安全。

参考文献:

- [1] Chen W, Zhang R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Feller-Kopman D J, Reddy C B, DeCamp M M, *et al.* Management of malignant pleural effusions. An official

- ATS/STS/STR clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 839-849.
- [3] Xu L, Wang B, Gao M, *et al.* Intrapleural combination therapy with lobaplatin and erythromycin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8): 950-955.
- [4] 杨卫京. 康莱特注射液联合埃克替尼治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(12): 1984-1987.
- [5] 万欢英, 文富强, 施焕中, 等. 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.
- [6] Xie C Y, Xu Y P, Jin W, *et al.* Antitumor activity of lobaplatin alone or in combination with antitubulin agents in non-small-cell lung cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(7): 698-705.
- [7] 任连军, 任素桢. 中西医结合治疗肺癌合并恶性胸腔积液 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(5): 531-533.
- [8] 黄挺, 李小英. 康莱特注射液对人NK细胞功能作用研究 [J]. *江西中医药*, 2018, 49(4): 35-39.
- [9] 魏智勇, 韩旭鹤. 康莱特注射液的药理作用与临床评价 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1166-1168.
- [10] 李红云. 康莱特注射液联合吉西他滨与顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及其对免疫功能的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(5): 121-123.
- [11] 陈瑶, 卢宏达. NSCLC 相关的恶性胸腔积液中 VEGF 表达及临床意义研究进展 [J]. *江汉大学学报: 自然科学版*, 2018, 46(1): 87-96.
- [12] Miyazaki T, Ikeda K, Sato W, *et al.* Extracellular vesicle-mediated EBAG9 transfer from cancer cells to tumor microenvironment promotes immune escape and tumor progression [J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(1): 7-14.
- [13] 李琪, 肖贵华, 程长浩. 康莱特联合奥沙利铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液及对 RCAS1、VEGF 表达的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11): 1736-1739.