

慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

刘立芳¹, 谷 蕾^{2*}, 刘利谨³, 高 悦¹

1. 保定市第一医院 康复医学科, 河北 保定 071000

2. 保定市第一医院 血液内科, 河北 保定 071000

3. 保定市第一医院 核医学科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 收集 2014 年 3 月—2016 年 3 月在保定市第一医院治疗的晚期非小细胞肺癌患者 94 例, 随机分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组患者口服盐酸厄洛替尼片, 150 mg/次, 1 次/d, 直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。治疗组患者在对照组的基础上口服慈丹胶囊, 1.35 g/次, 4 次/d。两组均经过 2 个月治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、血清学指标、QLQ-C30 评分、疾病进展时间和平均生存时间。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率为 27.66%, 临床获益率为 74.47%, 均分别低于治疗组的 48.94%、91.49%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癌胚抗原 (CEA)、CA153、CA242 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、可溶性细胞黏附因子-1 (sICAM-1) 和 S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4) 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组躯体、认知、情绪、角色和社会功能等 QLQ-C30 功能领域评分均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者疾病进展时间和平均生存时间均明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌可有效降低血清肿瘤标志物水平, 延长生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 慈丹胶囊; 盐酸厄洛替尼片; 非小细胞肺癌; 临床疗效; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子; 可溶性细胞黏附因子-1

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)11-2198-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.034

Clinical study on Cidan Capsules combined with erlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

LIU Li-fang¹, GU Lei², LIU Li-jin³, GAO Yu¹

1. Department of Rehabilitation Medicine, Baoding No.1 Hospital, Baoding 071000, China

2. Department of Hematology, Baoding No.1 Hospital, Baoding 071000, China

3. Department of Nuclear Medicine, Baoding No.1 Hospital, Baoding 071000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Cidan Capsules combined with erlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (94 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Baoding No.1 Hospital from March 2014 to March 2016 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Erlotinib Hydrochloride Tablets until the disease progress or the emergence of intolerable toxicity, 150 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Cidan Capsules on the basis of the control group, 1.35 g/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers levels, serological indexes, QLQ-C30s score, the time of disease progression and average survival in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, objective remission rate and disease control rate in the control group were 27.66% and 74.47%, which were significantly lower than 48.94% and 91.49% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CEA, CA153 and CA242 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes levels in the treatment group were obviously lower than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-07-16

作者简介: 刘立芳 (1967—), 女, 本科, 研究方向为康复医学。Tel: 18531282820 E-mail: ll85900739qin@163.com

*通信作者 谷 蕾, 工作于保定市第一医院。

After treatment, the VEGF, MMP-2, sICAM-1 and S100A4 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes levels in the treatment group were obviously lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores of body, cognition, emotion, role and social function in the treatment group were obviously increased ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were obviously higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the time of disease progression and average survival in the treatment group were obviously better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cidan Capsules combined with erlotinib can effectively reduce the serum tumor markers level and prolong the survival time in treatment of advanced non-small cell lung cancer, which has a certain clinical application value.

Key words: Cidan Capsules; Erlotinib Hydrochloride Tablets; non-small cell lung cancer; clinical effect; CEA; VEGF; sICAM-1

非小细胞肺癌是临床最常见的一种肺癌类型，占全部肺癌的 80%~85%，绝大多数患者在就诊时已处于晚期，失去了手术机会^[1]。因此，寻找积极有效治疗措施对提高患者生存质量是非常重要的。盐酸厄洛替尼片可有效抑制细胞内的表皮生长因子受体磷酸化，进而引起细胞生长停滞和/或细胞死亡^[2]。慈丹胶囊具有化痰解毒、消肿散结、益气养血等功效^[3]。本研究对非小细胞肺患者采用慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗，获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月在保定市第一医院进行治疗的 94 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象，其中男 49 例，女 45 例；年龄 60~76 岁，平均年龄 (63.42±3.27) 岁；腺癌 43 例，鳞癌 51 例；III 期患者 44 例，IV 期患者 50 例。

纳入标准：(1) 符合 NSCLC 诊断标准^[4]；(2) 均为 III 期或 IV 期者；(3) 评估生存期 > 3 个月者；(4) 均进行两个或两个以上化疗方案失败者；(5) 均取得知情同意者。

排除标准：(1) 计生存期 < 3 个月者；(2) 伴有严重肝、肾功能不全者；(3) 伴有凝血功能障碍者；(4) 伴有严重心血管疾病者；(5) 对本次研究药物过敏者；(6) 伴有精神疾病者；(7) 伴有消化道出血、严重感染等疾病者；(8) 入院前服用抗肿瘤药物及化疗或手术者；(9) 未取得知情同意者。

1.2 药物

盐酸厄洛替尼片由 Roche S.p.A. 生产，规格 150 mg/片，产品批号 140207、160804；慈丹胶囊由北京勃然制药有限公司生产，规格 0.27 g/粒，产品批号 140109、160903。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。其中对照组患者年龄 60~75 岁，平均年龄 (63.37±3.21) 岁；腺癌 21 例，鳞癌 26；III 期患者

23 例，IV 期患者 24 例。治疗组年龄 60~76 岁，平均年龄 (63.48±3.33) 岁；腺癌 22 例，鳞癌 25 例；III 期患者 21 例，IV 期患者 26 例。两组患者年龄、疾病分期等一般临床资料间比较差异没有统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服盐酸厄洛替尼片，150 mg/次，1 次/d，直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。治疗组患者在对照组的基础上口服慈丹胶囊，1.35 g/次，4 次/d。两组均经过 2 月治疗后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解 (CR)：所有靶病灶均全部消失，至少持续 4 周；部分缓解 (PR)：靶病灶两径之和较基线水平减少 30% 以上；稳定 (SD)：基线病灶长径和未达到 PR 或增加未达到进展 (PD)；PD：基线病灶长径增加 ≥ 20% 或出现新病灶。

客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数

临床获益率 (CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采用 QLQ-C30 量表评价患者功能领域生活质量^[5]，包括躯体、认知、情绪、社会功能和角色，满分 100 分，得分越高表示生活质量越好；采用电化学发光法检测两组治疗前后血清癌胚抗原 (CEA)、CA153、CA242 水平；比较两组疾病进展时间和平均生存时间；采用 ELISA 法测定两组治疗前后患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、可溶性细胞黏附因子-1 (sICAM-1)、S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4) 水平。

1.6 不良反应

采用 CTCAEv4.0 评定两组不良反应情况^[6]。

1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 18.0 进行分析。两组治疗前后肿瘤标志物、QLQ-C30 评分、血清学指标、疾病进展时间和平均生存时间的比较采用 t 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，ORR、CBR 和毒副反应比较采用 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 0 例, 部分缓解 13 例, 稳定 22 例, 进展 12 例, 客观缓解率为 27.66%, 临床获益率为 74.47%; 治疗组完全缓解 0 例, 部分缓解 23 例, 稳定 20 例, 进展 4 例, 客观缓解率为 48.94%, 临床获益率为 91.49%。两组患者客观缓解率和疾病控制率比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组 CEA、CA153、CA242 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 VEGF、MMP-2、sICAM-1、S100A4 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组躯体、认知、情绪、角色和社会功能等 QLQ-C30 功能领域评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组升高更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组疾病进展时间和平均生存时间比较

治疗后, 治疗组患者疾病进展时间和平均生存时间均明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组均发生不同程度的恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少和转氨酶升高等不良反应, 但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 6。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	47	0	13	22	12	27.66	74.47
治疗	47	0	23	20	4	48.94*	91.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	CEA($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CA153($\text{KU} \cdot \text{L}^{-1}$)	CA242($\text{KU} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	47	53.43 \pm 6.28	47.95 \pm 11.28	43.68 \pm 4.39
	治疗后		32.63 \pm 4.36*	32.64 \pm 7.69*	34.25 \pm 3.19*
治疗	治疗前	47	53.47 \pm 6.24	47.93 \pm 11.25	43.65 \pm 4.36
	治疗后		21.15 \pm 4.31* \blacktriangle	23.42 \pm 7.65* \blacktriangle	21.27 \pm 3.15* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	VEGF($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	sICAM-1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MMP-2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	S100A4($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	523.41 \pm 47.35	478.69 \pm 53.77	547.85 \pm 63.51	216.41 \pm 24.43
	治疗后	328.64 \pm 13.52*	187.54 \pm 9.46*	203.74 \pm 7.94*	97.48 \pm 8.74*
治疗	治疗前	523.36 \pm 47.32	478.63 \pm 53.72	547.82 \pm 3.47	216.38 \pm 24.39
	治疗后	284.53 \pm 12.37* \blacktriangle	97.46 \pm 9.37* \blacktriangle	93.27 \pm 7.62* \blacktriangle	68.53 \pm 8.62* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 4 Comparison on QLQ-C30s score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	躯体评分/分	认知评分/分	情绪评分/分	角色评分/分	社会功能评分/分
对照	治疗前	33.45 ± 3.76	34.88 ± 2.75	32.98 ± 3.42	21.42 ± 1.22	24.68 ± 2.77
	治疗后	63.82 ± 5.41*	65.74 ± 4.41*	61.83 ± 4.42*	48.93 ± 3.35*	51.43 ± 4.31*
治疗	治疗前	33.42 ± 3.74	34.86 ± 2.72	32.96 ± 3.45	21.47 ± 1.26	24.65 ± 2.73
	治疗后	78.53 ± 5.47* [▲]	79.46 ± 4.37* [▲]	76.85 ± 4.46* [▲]	62.73 ± 3.57* [▲]	67.25 ± 4.36* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组疾病进展时间和平均生存时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on the time of disease progression and average survival between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	疾病进展时间/d	平均生存时间/d
对照	47	96.58 ± 8.16	164.93 ± 17.38
治疗	47	132.36 ± 8.47*	275.68 ± 23.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		血小板减少/例		中性粒细胞减少/例		转氨酶升高/例		不良反应发生率/%
		I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	
对照	47	2	3	2	2	4	1	3	2	40.43
治疗	47	1	2	2	3	3	2	2	1	34.04

3 讨论

非小细胞肺癌是目前临床发病率最高的恶性肿瘤性疾病之一,早期临床表现不明显,当出现明显刺激性咳嗽、咳血等表现时多已至中晚期。III~IV期非小细胞肺癌的治疗一直是临床研究的重点,而肿瘤发生、发展与血管生成密切相关,且与肿瘤生长因子信号通路的活化有紧密联系,因此可通过阻止相关信号通路、抑制血管生成来控制肿瘤生长。

盐酸厄洛替尼片为 EGFR/HER1 的酪氨酸激酶抑制剂,适用于既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者的治疗,该药可有效抑制细胞内的 EGFR 磷酸化,进而引起细胞生长停滞和/或细胞死亡^[2]。慈丹胶囊是由莪术、人工牛黄、黄芪、山慈菇、蜂房、冰片、丹参、马钱子粉、鸦胆子、僵蚕、当归等制成的中药制剂,具有化痰解毒、消肿散结、益气养血等作用,其既能调整人体阴阳、气血,调动人体内在抗癌因素、提高免疫力的功能,又具有攻坚破瘀、去息肉、蚀腐肉、抗增生,使癌细胞产生退行性改变。从而使

肿瘤逐渐缩小,直至消失^[3]。基于上述药物作用,本研究对非小细胞肺癌患者采用慈丹胶囊联合厄洛替尼进行治疗,取得了满意的效果。

CEA、CA153、CA242 为肿瘤标志物抗原,CEA 能够对病情发展进行评价,但不可单独使用,临床用于评估疾病状况及其他诊断信息^[7]。CA153 为腺体分泌的糖类抗原,在晚期肺癌中呈高水平表达^[8]。CA242 为唾液酸化鞘糖类抗原,其可作为分期依据和早期诊断的血清学指标^[8]。本研究结果显示,治疗后两组患者 CEA、CA153、CA242 水平均显著降低,且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。说明慈丹胶囊联合厄洛替尼可有效降低机体肿瘤标志物水平。

VEGF 为促血管生成因子,可促进肺癌组织内血管生成,促进其侵袭和转移^[9]。MMP-2 可通过降解细胞外基质的胶原蛋白来促进肿瘤的转移,并还具有促进肿瘤血管生长等作用^[10]。sICAM-1 为免疫球蛋白家族成员,其在细胞的识别和黏附中有着重要作用^[11]。S100A4 为 S100 钙离子结合蛋白家族成员,可通过调节细胞周期使细胞发生恶性变化甚至

发生肿瘤^[12]。本研究结果显示,同治疗前相比,治疗后两组血清 VEGF、MMP-2、sICAM-1、S100A4 水平均显著降低,且治疗组降低更显著 ($P<0.05$)。说明慈丹胶囊联合厄洛替尼可有效抑制肿瘤新生血管形成及细胞黏附性。此外,对照组和治疗组 ORR 分别为 27.66%、48.94%, CBR 分别为 74.47%、91.49%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。同治疗前相比,治疗后两组 QLQ-C30 功能领域评分均明显升高,且治疗组升高更明显 ($P<0.05$),同时治疗组疾病进展时间和平均生存时间均优于对照组 ($P<0.05$)。说明慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌效果确切。

综上所述,慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌可有效降低血清肿瘤标志物水平,延长生存时间,降低血清 VEGF、MMP-9、sICAM-1、S100A4 水平,有利于患者生存质量的改善,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 周彩存. NCCN 2008 年非小细胞肺癌临床实践指南更新 [J]. 肿瘤, 2008, 28(3): 183-186.
- [2] 谭芬来, 张力, 赵琼, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼的药理与临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1691-1694.
- [3] 郑伟达. 国家级抗癌新药慈丹胶囊抗肿瘤作用研究概况 [J]. 光明中医, 2004, 19(6): 73.
- [4] 周清华, 王瑾, 许峰. 2005 年美国国家综合癌症网 (NCCN) 非小细胞肺癌临床指南 [J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 332-346.
- [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [6] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [7] 杨兰平, 黄汉生, 陈慧华, 等. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清 CYFRA211、CEA、NSE、CA125、CA199 水平的变化及临床意义 [J]. 实用临床医学杂志, 2014, 18(17): 40-43.
- [8] 刘天舟, 张琳, 王庆芳. 非小细胞肺癌患者血清 CA153、CA242 及 CYFRA21-1 水平测定 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2012, 47(1): 113-115.
- [9] 吕坤聚, 赵统, 蒋悍东. NF- κ B、VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及其与肿瘤血管形成的研究 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(1): 59-62.
- [10] 常延河, 郑素琴, 伊雪, 等. KISS-1 和 MMP-2 在非小细胞肺癌中的表达及其与转移和预后的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(19): 2937-2940.
- [11] 陈彦凡, 陈少贤, 金可可, 等. 非小细胞肺癌患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(9): 616-618.
- [12] 田胜国, 李作生, 王国臣, 等. 非小细胞肺癌患者血清中 S100A4 和 S100A6 表达及其临床意义 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(6): 886-888.