

榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌的临床研究

王义胜

通山县人民医院, 湖北 通山 437600

摘要: **目的** 探讨榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2016年2月在通山县人民医院接受治疗的晚期肺癌患者86例,按照治疗方法的不同分成对照组(43例)和治疗组(43例)。两组患者均给予必要的基础治疗。对照组静脉滴注注射用培美曲塞二钠,0.5 mg/m²;同时静脉滴注注射用奈达铂,75 mg/m²,每21 d给药1次,21 d为一个疗程。治疗组在对照组基础静脉滴注榄香烯注射液,0.6 g加入5%葡萄糖溶液500 mL,1次/d,21 d为一个疗程,休息1周后进行下一疗程。两组患者均连续治疗2个疗程。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后生存质量、免疫功能和血清基质金属蛋白酶(MMP)水平的改善情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组客观缓解率(ORR)分别为55.81%和76.74%,两组临床获益率(CBR)分别为65.12%和83.72%,两组近期临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组生存质量改善率分别为81.40%和95.35%,两组患者改善率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均明显升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组升高的更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清MMP-2和MMP-9水平均较同组治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组降低的更显著($P < 0.05$)。**结论** 榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌具有很好的临床疗效,可以提高患者免疫能力及改善生活质量,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 榄香烯注射液;注射用培美曲塞二钠;注射用奈达铂;晚期肺癌;临床疗效;客观缓解率;临床获益率;生存质量;免疫功能;基质金属蛋白酶

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)07-1040-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.027

Clinical study on Elemene Injection combined with pemetrexed and nedaplatin in treatment of advanced lung cancer

WANG Yi-sheng

The People's Hospital of Tongshan, Tongshan 437600, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Elemene Injection combined with pemetrexed and nedaplatin in treatment of advanced lung cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced lung cancer in the People's Hospital of Tongshan from February 2014 to February 2016 were divided into control group (43 cases) and treatment group (43 cases) according to the different treatments. All patients were given necessary basic treatment. The patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection, 0.5 mg/m²; And they were iv administered with Nedaplatin for injection, 75 mg/m², once every 21 d, and 21 d for a course of treatment. The patients in the treatment group were iv administered with Elemene Injection on the basis of control group, 0.6 g added into 5% glucose solution 500 mL, once daily, 21 d for a course of treatment, and were repeated the next course of treatment after 1 week's rest. All patients were treated for two courses of treatment. After treatment, the clinical short-term effect was evaluated, and the improvement of survival quality, immune function, and serum MMP levels in two groups were compared. **Results** After treatment, ORR in the control group and treatment group were 55.81% and 76.74%, respectively, and CBR in two groups were 65.12% and 83.72%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates of survival quality in the control group and treatment group were 81.40% and 95.35%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2016-02-03

作者简介: 王义胜, 本科, 副主任医师, 研究方向是肺及食管疾病外科治疗的临床基础研究。Tel: 13307242609 E-mail: wys4376@163.com

same group ($P < 0.05$), and the treatment group increased more significantly, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum MMP-9 and MMP-2 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the treatment group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Elemene injection combined with pemetrexed and nedaplatin has a good clinical curative effect in treatment of advanced lung cancer, can enhance the immune function and improve the survival quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Elemene Injection; Pemetrexed Disodium for injection; Nedaplatin for injection; advanced lung cancer; clinical effect; ORR; CBR; survival quality; immune function; MMP

世界第一的总体吸烟率和严重的空气污染等因素使得肺癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因,且发病率和死亡率仍在继续迅速上升^[1]。对肺癌治疗的最好方式就是早期发现、早期治疗。因肺癌早期缺乏特异性表现,使多数患者在就诊时病情已处于晚期,失去了手术根治的机会,对于这类患者的首选治疗措施则是化疗^[2]。化疗方案有多种,选择既可改善患者生活质量又能延长患者生存时间的方案是广大医务人员所关注的重点。培美曲塞为多靶点抗叶酸药物,可干扰细胞代谢过程中叶酸途径而发挥抗肿瘤活性^[3]。奈达铂是新一代铂类抗癌药,其水溶性高,进入细胞后其结构中的醇性氧与铂之间的键断裂,铂就会与水结合,形成的离子型活性物质与肿瘤细胞DNA结合,并抑制DNA复制,最终发挥抗肿瘤的作用^[4]。榄香烯注射液具有降低肿瘤细胞有丝分裂能力,诱发肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长等作用^[5]。本研究采用榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌,取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年2月—2016年2月在通山县人民医院接受治疗的86例晚期肺癌患者为研究对象,所有患者均符合晚期肺癌诊断标准^[6]。其中男45例,女41例;年龄55~70岁,平均年龄(62.38±6.49)岁;临床分型:腺癌33例,腺鳞癌29例,鳞癌24例;临床分期:IIIB期57例,IV期29例。排除标准:合并严重感染者;对研究药物过敏者;凝血功能异常者;伴有精神障碍及不配合治疗者;伴有其他恶性肿瘤者;预计生存期超过6个月者;未签署知情同意书者。

1.2 药物

注射用培美曲塞二钠由江苏豪森药业股份有限公司生产,规格0.2 g/瓶,产品批号140109;注射用奈达铂由南京先声东元制药有限公司生产,规格

10 mg/支,产品批号:140105;榄香烯注射液由大连华立金港药业有限公司生产;规格20 mL:0.1 g,产品批号20131107。

1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法的差别分成对照组(43例)和治疗组(43例)。其中,对照组男23例,女20例;年龄56~70岁,平均年龄(62.37±6.49)岁;临床分型:腺癌16例,腺鳞癌14例,鳞癌13例;临床分期:IIIB期28例,IV期15例。治疗组男22例,女21例;年龄55~70岁,平均年龄(62.35±6.47)岁;临床分型:腺癌17例,腺鳞癌15例,鳞癌11例;临床分期:29例为IIIB期,14例为IV期。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组均给予叶酸、维生素B₁₂及地塞米松等基础治疗。对照组患者静脉滴注注射用培美曲塞二钠,0.5 mg/m²;同时静脉滴注注射用奈达铂,75 mg/m²,两种药物均为21 d给药1次,休息1周后进行下一疗程。治疗组在对照组基础静脉滴注榄香烯注射液,0.6 g加入5%葡萄糖溶液500 mL,1次/d,21 d为一个疗程,休息1周后进行下一疗程。两组患者均连续治疗2个疗程。

1.4 疗效评价^[7]

完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失;部分缓解(PR):靶病灶两径之和较基线水平减少30%以上;进展(PD):以在治疗过程中全部测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,靶病灶两径之和相对增加20%以上,并且两径之和的绝对值至少增加5 mm,或有新病灶出现;稳定(SD):靶病灶减小的程度未达到PR,增加的程度也未达到PD水平。

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

用Karnofsky(KPS)评分法来评价患者生存质量^[8]:治疗后KPS较治疗前增加10分以上者为改

善，减少在10分以内者为稳定，减少10分以上者为下降。利用全自动流式细胞仪检测淋巴细胞免疫分型：CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺细胞。采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清基质金属蛋白酶-2（MMP-2）和MMP-9水平的变化；

总改善率=（改善+稳定）/总例数

1.6 不良反应

不良反应评定参照美国国立癌症研究所（NCI）不良事件常用术语评定（CTCAEv4.0）^[9]。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对所得研究数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，连续变量分析使用t检验；计数资料以率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后，对照组CR 8例，PR 16例，SD 4例，则ORR为55.81%，CBR为65.12%；治疗组CR 13例，PR 20例，SD 3例，则ORR为76.74%，CBR

为83.72%，两组患者近期疗效比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后，对照组改善17例，稳定18例，改善率为81.40%；治疗组改善25例，稳定16例，改善率为95.35%，两组生存质量改善情况之间比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者免疫功能比较

治疗后，两组患者血清CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均较治疗前明显升高，同组治疗前后差异比较具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；与对照组相比，治疗组患者升高的更明显，两组差异比较具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 两组患者血清MMP-2和MMP-9水平比较

治疗后，两组患者血清MMP-2和MMP-9水平均比治疗前显著降低，同组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组患者MMP-2和MMP-9水平降低幅度更明显，两组患者比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

表1 两组患者临床近期疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical short-term clinical effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	43	8	16	4	15	55.81	65.12
治疗	43	13	20	3	7	76.74*	83.72*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者生存质量改善情况的比较

Table 2 Comparison on the improvement rate of survival quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	43	17	18	8	81.40
治疗	43	25	16	2	95.35*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者免疫功能比较（ $\bar{x} \pm s, n = 43$ ）

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	治疗前	48.43 ± 8.64	27.78 ± 8.59	0.94 ± 0.06
	治疗后	57.78 ± 8.63*	32.58 ± 8.26*	1.35 ± 0.28*
治疗	治疗前	48.42 ± 8.61	27.74 ± 8.56	0.92 ± 0.04
	治疗后	72.92 ± 8.67* [▲]	39.91 ± 8.65* [▲]	1.74 ± 0.45* [▲]

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4 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)
Table 4 Comparison on serum levels of MMP-2 and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	MMP-2/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	116.89±10.42	114.96±11.42
	治疗后	66.37±8.13*	67.57±7.62*
治疗	治疗前	118.43±10.36	115.74±11.37
	治疗后	31.18±8.34*▲	34.37±7.45*▲

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

2.5 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中, 对照组患者发生 5 例恶心呕吐, 4 例粒细胞减少, 4 例转氨酶升高和 1 例血小板减少, 不良反应发生率为 32.56%; 治疗组患者出现 4 例恶心呕吐, 3 例粒细胞减少, 3 例转氨酶升高, 2 例血小板减少, 不良反应发生率为 27.91%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

超过 3 亿的吸烟人数以及空气质量下降等因素, 使得我国肺癌的患病率呈逐年升高的趋势, 严重影响人们的生命健康^[1]。对于失去了手术根治机会的患者, 如何选择安全有效的化疗方案是广大医务人员所关注的重点。培美曲塞属于抗代谢类的肿瘤药物, 抑制叶酸代谢途径, 进而阻止胸苷酸合成酶和甘氨酸核糖核苷基转移酶等的合成, 最终使肿瘤细胞 DNA 合成受阻, 达到抗肿瘤的目的^[3]。奈达铂属于二代铂类化疗药物, 其结合并抑制肿瘤细胞 DNA 复制, 发挥抗肿瘤的作用^[4]。榄香烯注射液是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分, 是以榄香烯为主的萜烯类化合物, 可降低肿瘤细胞有丝分裂能力, 诱发凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖。药理实验表明, 腹腔注射榄香烯乳对肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成有明显的抑制作用, 该药还能直接作用于细胞膜, 使肿瘤细胞破裂, 可以改变和增强肿瘤细胞的免疫原性, 诱发和促进机体对肿瘤细胞的免疫反应^[5]。

CD³⁺和 CD⁴⁺细胞是介导细胞免疫功能的重要的 T 细胞亚群, CD⁸⁺细胞是细胞毒性 T 细胞, 适当的 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值对维持机体免疫具有重要意义^[10]。内切蛋白酶 MMP 高度依赖于锌离子, MMP-2、MMP-9 可降解肿瘤基底膜和包绕肿瘤的基质, 使肿瘤细胞突破基质屏障, 引起肿瘤的侵袭转移^[11]。

本研究中, 治疗后, 对照组患者 ORR 为 55.81%, CBR 为 65.12%; 相应的治疗组患者 ORR 和 CBR 分别为 76.74%和 83.72%, 两组患者近期疗效比较差异比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组与治疗组患者生存质量改善率分别为 81.40%和 95.35%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均较治疗前明显升高, 但治疗组升高的更明显。治疗后, 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平均较同组治疗前明显降低, 且治疗组降低的更显著。说明榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌, 具有抑制内皮细胞生成血管的能力, 并且能够防止原发性肝癌浸润性转移。

综上所述, 榄香烯注射液联合培美曲塞和奈达铂治疗晚期肺癌具有很好的临床疗效, 可以提高患者免疫能力及改善生活质量, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李瑞娜, 郝元涛. 肺癌流行病学和病因学研究 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(11): 1904-1905.
- [2] 栾加强, 杜振宗. 肺癌表观遗传学治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(24): 1570-1572.
- [3] 王蕾, 于明新. 培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 188-191.
- [4] 李广生, 马淑萍. 紫龙金片联合多西他赛和奈达铂治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1506-1510.
- [5] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.
- [6] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016,

- 19(1): 1-15.
- [7] 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.
- [8] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [9] 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.
- [10] 乌兰图雅, 王士勇, 杜微丽, 等. 晚期肺癌患者免疫功能的系统评价及临床意义 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(4): 331-336.
- [11] 陆海军, 郭春宝, 金先庆, 等. 基质金属蛋白酶在肺癌转移中作用的研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(7): 486-490.