

康艾注射液联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的临床研究

周红¹, 高亚洲²

1. 西安交通大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 陕西 西安 710061

2. 西安交通大学第一附属医院 急诊科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨康艾注射液联合注射用盐酸吉西他滨治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取西安交通大学医学院第一附属医院 2013 年 1 月—2015 年 1 月就诊的非小细胞肺癌患者 100 例, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予注射用盐酸吉西他滨 1 200 mg/m², 加入 100 mL 生理盐水中, 第 1、8 天静脉滴注。治疗组在对照组基础上静脉滴注康艾注射液 50 mL/m², 加入 250 mL 生理盐水中, 连续使用 14 d。两组均连续治疗 21 d。观察两组的临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者的免疫功能指标、蛋白表达和毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的客观有效率分别为 48.0%、66.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组疾病控制率比较差异无显著性。治疗后, 两组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显上升, CD⁸⁺ 明显下降, 其改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 Ki67 蛋白、bcl-2 蛋白表达水平明显降低, bax 蛋白表达水平明显升高, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血小板减少、白细胞下降、红细胞减少发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但两组 ALT 异常升高、恶心呕吐的发生率比较差异无统计学意义。**结论** 康艾注射液联合注射用盐酸吉西他滨治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 能够增强患者免疫功能, 改善蛋白表达, 降低毒副反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康艾注射液; 注射用盐酸吉西他滨; 非小细胞肺癌; 免疫功能; 蛋白表达; 毒副反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)07 - 1050 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.029

Clinical study on Kang'ai Injection combined with gemcitabine in treatment of non-small cell lung cancer

ZHOU Hong¹, GAO Ya-zhou²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China

2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Kang'ai Injection combined with Gemcitabine Hydrochloride for injection in treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (100 cases) with non-small cell lung cancer in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University Medical College from January 2013 to January 2015 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride for injection of 1 200 mg/m², added into normal saline 100 mL, given on days 1 and 8. The patients in treatment group were iv administered with Kang'ai Injection on the basis of control group, 50 mL/m² Kang'ai Injection added into normal saline 250 mL, and treated for 14 d. The patients in two groups were treated for 21 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function indexes, protein expression, and side effect in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, objective response rate (ORR) in the control group and treatment group were 48.0% and 66.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). But there were no differences on disease control rates (DCR) between two groups. After treatment, CD⁴⁺ and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in the treatment group were significantly increased, CD⁸⁺ was significantly decreased, the observational indexes were significantly better than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2016-04-02

作者简介: 周红 (1983—), 男, 住院医师, 本科, 研究方向: 呼吸与危重症医学。Tel: 17791840262 E-mail: wo201512@163.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, protein expression of Ki67 and bcl-2 in two groups was significantly decreased, protein expression of bax was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence rates of thrombocytopenia, leucopenia, and oligocythemia in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). But there were no differences on incidence of ALT abnormalities and nausea and vomiting between two groups.

Conclusion Kang'ai Injection combined with Gemcitabine Hydrochloride for injection has clinical curative in treatment of non-small cell lung cancer, can significantly improve the immune function, and improve protein expression, reduce the adverse reactions of chemotherapy, which has a certain clinical application value.

Key words: Kang'ai Injection; Gemcitabine Hydrochloride for injection; non-small cell lung cancer; immune function; protein expression; adverse reactions

非小细胞肺癌相比小细胞癌恶性程度低, 主要包括腺癌、鳞癌等, 占有肺癌病例的 4/5 左右。目前临床治疗非小细胞肺癌首选手术, 且术前常辅助化疗, 以缩小病灶, 减少分期, 降低术后局部复发率, 改善患者预后。吉西他滨属于脱氧胞苷类似物, 因其抗癌活性强在中晚期非小细胞肺癌中应用较多; 但临床受到患者年龄(中老年)、免疫功能下降等的影响, 单纯化疗的毒副反应大^[1], 不仅影响手术疗效, 而且可能导致患者生存质量低下。康艾注射液为中药制剂, 具有益气扶正的功效, 能有效提高机体免疫功能, 适用于肺癌等多种恶性肿瘤辅助治疗。吉西他滨作为新型抗肿瘤药物, 主要通过 G1/S 期作用达到抗肿瘤的目的, 其抗癌活性较好^[2]。研究表明, 康艾注射液能明显减少吉西他滨化疗毒副反应, 显著提高患者生存质量^[3]。因此本研究采取康艾注射液联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌, 探讨其疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取西安交通大学医学院第一附属医院 2013 年 1 月—2015 年 1 月就诊的非小细胞肺癌患者 100 例, 其中男 69 例, 女 31 例; 年龄 45~76 岁, 平均 (62.4±3.2) 岁; 其中鳞癌 53 例, 腺癌 47 例。本次研究经伦理委员会批准, 患者知情同意。

纳入标准: 影像学、手术病理证实为非小细胞肺癌, TNM 分期 IIIA 期; 年龄 45~76 岁; Karnofsky 评分 60 分以上^[4]; 预期生存期 6 个月以上; 患者知情并同意本研究治疗方案。

排除及剔除标准: 肝肾功能异常、心肺严重障碍; 近期(至少 1 个月)无放化疗史; 精神异常、凝血系统疾病; 过敏体质、用药依从性差; 纳入后发现与本研究不符者; 相关资料不全者。

1.2 分组

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组中男 34 例, 女 16 例; 年龄 47~76 岁, 平均 (62.6±3.3) 岁; 其中鳞癌 25 例, 腺癌 25 例; 治疗组中男 35 例, 女 15 例; 年龄 45~75 岁, 平均 (62.0±3.4) 岁; 其中鳞癌 28 例, 腺癌 22 例。两组年龄、组织学类型等无差异, 具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组给予注射用盐酸吉西他滨[江苏奥赛康药业股份有限公司生产, 规格 0.2 g (以吉西他滨计), 批号 100622] 1 200 mg/m², 加入 100 mL 生理盐水中, 第 1、8 天静脉滴注。治疗组在对照组基础上静脉滴注康艾注射液(长白山制药股份有限公司生产, 规格 10 mL/支, 批号 650151) 50 mL/m², 加入 250 mL 生理盐水中, 连续使用 14 d。化疗期间给予止呕及其他对症处理; 结束后行影像学、血常规等复查。两组均连续治疗 21 d。结束后 1~2 周开始手术治疗。

1.4 临床疗效判定标准

依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST)^[5] 分为完全缓解 (CR, 病灶消失至少 1 个月)、部分缓解 (PR, 肿块缩小 50% 以上, 且时间维持 1 个月以上)、稳定 (SD, 肿瘤缩小 50% 以下或增大 25% 以下)、进展 (PD, 病灶增大 25% 以上或新病灶出现)。计算客观有效率和疾病控制率。

$$\text{客观有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{疾病控制率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

治疗前后于清晨空腹抽取外周静脉血 3 mL, 采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)、间接免疫荧光法测定免疫功能指标 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 水平。

术中采集肺癌标本，通过 10% 甲醛固定，常规石蜡包埋，切片，通过免疫组化染色法测定 Ki67 蛋白、bcl-2 蛋白和 bax 蛋白水平。Ki67、bcl-2、bax 蛋白试剂盒均由北京乐博生物科技有限公司提供。

1.6 不良反应

观察记录两组治疗期间血小板减少、白细胞下降、丙谷转氨酶 (ALT) 异常升高等毒副反应。依据世界卫生组织 (WHO) 相关标准将化疗药物毒副反应分为 0、I、II、III、IV 级 5 个等级^[4]，0 级表示无毒性反应，IV 级表示毒性反应极严重。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据，计数资料以百分数表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组、治疗组的客观有效率分别为 48.0%、66.0%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，

两组疾病控制率比较差异无显著性，见表 1。

2.2 治疗免疫功能指标比较

治疗前两组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 比较差异无统计学意义。治疗后，两组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显上升，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显上升，CD⁸⁺ 明显下降，其改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组蛋白表达比较

治疗后，治疗组 Ki67 蛋白、bcl-2 蛋白表达水平明显降低，bax 蛋白表达水平明显升高，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗后，治疗组血小板减少、白细胞下降、红细胞减少发生率明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，但两组 ALT 异常升高、恶心呕吐的发生率比较差异无统计学意义，见表 4。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical curative effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	PD/例	SD/例	客观有效率/%	疾病控制率/%
对照	50	1	23	24	2	48.0	96.0
治疗	50	5	28	16	1	66.0*	98.0

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	治疗前	58.00 ± 5.34	31.09 ± 4.48	30.13 ± 4.40	1.02 ± 0.26
	治疗后	58.79 ± 7.68	33.80 ± 5.27*	28.57 ± 3.65	1.15 ± 0.30*
治疗	治疗前	58.25 ± 4.92	30.98 ± 5.60	29.98 ± 3.85	1.02 ± 0.22
	治疗后	68.55 ± 7.86*#	45.46 ± 4.13*#	24.90 ± 4.44*#	1.83 ± 0.24*#

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 3 两组蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on protein expression between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	Ki67 蛋白表达	bcl-2 蛋白表达	bax 蛋白表达
对照	33.50 ± 10.23	5.78 ± 1.10	4.72 ± 0.92
治疗	25.16 ± 10.18*	4.55 ± 1.23*	5.69 ± 0.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组不良反应比较 (n = 50)
Table 4 Comparison on side effects between two groups (n = 50)

组别	等级	血小板减少		白细胞下降		ALT 异常升高		恶心呕吐		红细胞减少	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	I~II 级	21		23		7		4		19	
	III~IV 级	7		3		0		1		3	
	合计	28	56.0	26	52.0	7	14.0	5	10.0	22	44.0
治疗	I~II 级	9		8		5		4		7	
	III~IV 级	1		0		0		0		0	
	合计	10*	20.0*	8*	16.0*	5	10.0	4	8.0	7*	14.0*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

近年来术前辅助化疗临床应用较多,能有效提高手术效果,降低术后局部复发率或转移率,以延长患者生存期。本研究结果显示单纯吉西他滨化疗客观有效率为 48.00%,比联合康艾注射液治疗的 66.00%低,两组比较差异有统计学意义 (P<0.05)。临床实际中化疗干预效果虽较好,但易发生白细胞下降、血小板减少等毒副作用,可能影响疗效。为此临床肿瘤医师转向利用中药减轻化疗毒副作用,如参麦注射液、康艾注射液等。康艾注射液由黄芪、人参、苦参等中药组成,具有抗肿瘤作用,且能有效减轻白细胞减少症状^[6],这可能是康艾注射液治疗提高非小细胞肺癌化疗效果的原因之一。本研究结果显示,相比单纯吉西他滨化疗,联合康艾注射液治疗能显著降低血小板减少、白细胞下降、红细胞减少发生率,与樊光华等^[7]观点一致。

免疫功能方面,非小细胞肺癌好发于中老年人群,受癌症症状、患者年龄(年龄越大,机体重要器官退化可能性越大)影响,大部分患者处于免疫功能低下状态,而化疗自身可能进一步影响机体免疫功能,为此增强肺癌患者免疫功能至关重要。临床用于免疫功能评价主要指标为 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺等,对非小细胞肺癌中晚期患者来说,多表现出 T 细胞亚群失衡现象,具体为 CD³⁺、CD⁴⁺水平下降,CD⁸⁺水平显著上升,且 CD⁴⁺/CD⁸⁺被认为是机体免疫功能反映的敏感指标。本研究结果表明联合康艾注射液治疗能明显增强非小细胞肺癌患者免疫功能,这与康艾注射液能有效增强机体细胞免疫功能有关^[8]。此外,近年来关于肿瘤分子机制研究较多,如张泽锋等^[9]表明术前化疗能有效抑制

非小细胞肺癌患者 bcl-2 基因,促 bax 基因表达。Ki67 蛋白被认为是肺癌治疗新靶点,正常人群中 Ki67 蛋白表达主要分布于胸腺皮质细胞、未分化精细胞等部位,其他组织细胞基本无表达^[10]。bcl-2 蛋白主要是通过多种细胞凋亡特异性抑制发挥阻断细胞凋亡的目的,其表达过度可能导致肿瘤恶性转化,因此属于癌基因;bax 蛋白作用则与 bcl-2 蛋白基本相反,为促细胞凋亡基因^[11]。本研究结果表明康艾注射液联合吉西他滨治疗能明显抑制 Ki67、bcl-2 蛋白表达,促 bax 蛋白表达,这可能是康艾注射液辅助治疗增强化疗效果的可能机制之一,有利于手术切除。可见通过观察分析 Ki67、bcl-2、bax 蛋白水平能为临床非小细胞肺癌治疗提供新靶点,但由于上述蛋白检测须借助实验室操作完成,对操作有一定的要求,临床难以推广。

综上所述,康艾注射液联合注射用盐酸吉西他滨治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效,能够增强患者免疫功能,改善蛋白表达,降低毒副作用,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 高鹤丽,白春梅.老年肿瘤患者化疗风险评估 [J].中国医学科学院学报,2014,36(5):551-555.
- [2] 袁敬华,刘瑞林,王勇.吉西他滨临床用药分析 [J].中国药业,2009,18(16):60-62.
- [3] 张建群.吉西他滨联合康艾注射液在 30 例非小细胞肺癌化疗中的应用观察 [J].山东医药,2013,53(31):87-88.
- [4] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册 [M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2007:160-164.

- [5] Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumor (RECIST): New guidelines [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 37(1): 1-3.
- [6] 樊慧婷, 林洪生. 康艾注射液治疗肿瘤的临床应用概况 [J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(9): 1045-1048.
- [7] 樊光华, 刘敏知, 朱凤飞. 康艾注射液联合吉西他滨治疗老年非小细胞肺癌临床分析 [J]. *安徽医学*, 2012, 33(10): 1371-1374.
- [8] 孙成宏, 李云霞, 张英. 康艾注射液临床研究进展及不良反应 [J]. *临床误诊误治*, 2013, 26(5): 100-102.
- [9] 张泽峰, 高峰, 王涛, 等. 单疗程化疗治疗ⅢA期非小细胞肺癌的可行性及对肺癌细胞凋亡的影响研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(34): 4286-4288, 4293.
- [10] 李军, 王晓敏, 宋张骏, 等. 非小细胞肺癌中 Ki-67 和 BCL-2 表达的临床意义及预后价值 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(8): 921-924.
- [11] 刘瑞芬, 蒋军广, 张晓燕, 等. 凋亡相关基因 bax 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(9): 2002-2003.