

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

杨卫京

保定市第三中心医院 内科, 河北 保定 071051

摘要: **目的** 探讨康莱特注射液联合埃克替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 4 月—2015 年 8 月保定市第三中心医院收治的非小细胞肺癌患者 86 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组口服盐酸埃克替尼片, 125 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注康莱特注射液, 200 mL/次, 1 次/d。两组患者均治疗 3 个疗程, 1 个疗程 21 d, 疗程间隔 3~5 d。观察两组的临床疗效, 比较两组生存质量和免疫功能的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组有效率分别为 34.88%、60.47%, 临床获益率分别为 69.77%、88.37%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的改善率分别为 34.88%、58.14%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 和 NK 明显高于治疗前, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 康莱特注射液联合埃克替尼治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可改善患者的生活质量, 提高机体免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康莱特注射液; 盐酸埃克替尼片; 非小细胞肺癌; 生存质量; 免疫功能

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-1984-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.027

Clinical study on Kanglaite Injection combined with icotinib in treatment of non-small cell lung cancer

YANG Wei-jing

Department of Medicine, the Third Central Hospital of Baoding, Baoding 071051, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Kanglaite Injection combined with icotinib in treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (86 cases) with non-small cell lung cancer in the Third Central Hospital of Baoding from April 2013 to August 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Icotinib Hydrochloride Tablets, 125 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Kanglaite Injection on the basis of the control group, 200 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 courses, 1 course of 21 d, treatment interval of 3 — 5 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life and immune function in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 34.88% and 60.47%, respectively, the clinical benefit rates in the control and treatment groups were 69.77% and 88.37%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates in the control and treatment groups were 34.88% and 58.14%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , and NK in the treatment group were higher than those before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanglaite Injection combined with icotinib has clinical curative effect in treatment of non-small cell lung cancer, can improve quality of life, and increase immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Kanglaite Injection; Icotinib Hydrochloride Tablets; non-small cell lung cancer; quality of life; immune function

在所有肺癌患者中, 有超过 80% 的患者属于非小细胞肺癌, 而绝大多数患者于就诊时就已处于中

晚期, 很难采取手术治疗。而化疗等姑息性治疗方法常会引起骨髓抑制, 具有较重的毒副反应, 且临

收稿日期: 2016-04-28

作者简介: 杨卫京, 男, 本科, 副主任, 研究方向为肿瘤内科。Tel: 18342987654 E-mail: ywj1835@163.com

床疗效也较差^[1]。近年来,伴随表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在临床上的不断应用,使得治疗非小细胞肺癌的临床疗效明显提高。埃克替尼作为我国首个自主研发的小分子EGFR-TKI,经过相关临床试验表明,对于非小细胞肺癌的治疗是安全、可行的。而近年来,埃克替尼与中药联合应用已成为研究热点。康莱特注射液具有诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫、抗恶病质等功效^[2]。本研究对非小细胞肺癌患者采用康莱特注射液与埃克替尼相联合进行治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2013年4月—2015年8月在保定市第三中心医院进行治疗的非小细胞肺癌患者86例临床资料进行分析,所有患者均符合非小细胞肺癌的诊断标准^[3]。其中男47例,女39例;年龄36~80岁,平均(65.56±7.88)岁;45例为IIIB期,41例为IV期;47例为鳞癌,27例为腺癌,12例为腺鳞癌。

入选标准:(1)年龄超过35岁者;(2)经肺穿刺活检或手术病理检测明确诊断,国际抗癌联盟临床分期^[4]为IIIB~IV期;(3)患者肺内有超过1个可评价病灶;(4)Karnofsky(KPS)评分在60分以上,而经评估患者生存期在3个月以上者;(5)存在EGFR基因突变者;(6)经医院伦理委员会批准并签署知情同意书者。

排除标准:(1)患有其他原发性肿瘤或严重感染者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)伴有严重肝肾功能不全者;(4)骨髓造血功能异常者;(5)近期应用过免疫抑制剂者;(6)伴有精神障碍及不配合治疗者。

1.2 药物

盐酸埃克替尼片由贝达药业股份有限公司生产,规格125 mg/片,产品批号20130306;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130309。

1.3 分组和治疗方法

所有患者采用计算机随机分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组男23例,女20例;年龄37~80岁,平均(65.47±7.88)岁;22例为IIIB期,21例为IV期;24例为鳞癌,14例为腺癌,5例为腺鳞癌。治疗组男24例,女19例;年龄36~78岁,平均(65.46±7.86)岁;23例为IIIB期,20例为IV期;23例为鳞癌,13例为腺癌,7例为腺鳞癌。两

组患者一般临床资料间没有明显差别,具有可比性。

对照组口服盐酸埃克替尼片,125 mg/次,3次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注康莱特注射液,200 mL/次,1次/d。两组患者均治疗3个疗程,1个疗程21 d,疗程间隔3~5 d。

1.4 临床疗效评价标准

1.4.1 近期疗效评价^[5] 完全缓解(CR):治疗后病灶完全消失,且持续超过4周没有新病灶出现;(2)部分缓解(PR):治疗后肿瘤2径相乘结果较治疗前减少超过50%,且持续超过4周没有新病灶出现;(3)疾病稳定(SD):治疗后肿瘤2径相乘结果较治疗前减少低于50%或者增加低于25%,且持续超过4周没有新病灶出现;(4)疾病进展(PD):治疗后肿瘤2径相乘结果较治疗前减少低于50%或者增加低于25%,而持续4周治疗肿瘤2径相乘结果结果增加超过25%,或有新病灶出现。

有效率=(CR+PR)/总例数

临床获益率=(CR+PR+SD)/总例数

1.4.2 生存质量评价^[6] 与治疗前相比,治疗KPS评分增加超过10分为改善;KPS评分减少处于10分以内为稳定;KPS评分减少超过10分者为下降。

改善率=(改善+稳定)/总例数

1.5 观察指标

两组患者治疗前后采用全自动流式细胞仪对淋巴细胞免疫分型进行检测,包括CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺和NK细胞活性。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中可能出现的不良反应情况,并参考CTCAEv4.0来评定^[7]。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,淋巴细胞免疫分型的比较采用*t*检验,有效率、临床获益率、生存质量改善率及不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后,对照组和治疗组有效率分别为34.88%、60.47%,临床获益率分别为69.77%、88.37%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后,对照组改善8例,稳定7例,改善率为34.88%;治疗组改善14例,稳定11例,改善

率为 58.14%，两组改善率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组免疫功能比较

治疗后，治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 和 NK

细胞明显高于治疗前，治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	临床获益率/%
对照	43	7	8	15	11	34.88	69.77
治疗	43	11	15	12	5	60.47*	88.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	生存质量			
		改善/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	43	8	7	28	34.88
治疗	43	14	11	18	58.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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+}	NK/%
对照	治疗前	48.45 ± 8.68	31.84 ± 8.64	1.37 ± 0.58	36.55 ± 9.98
	治疗后	47.78 ± 8.74	30.87 ± 8.68	1.34 ± 0.61	35.78 ± 9.59
治疗	治疗前	48.43 ± 8.65	31.86 ± 8.67	1.36 ± 0.57	36.53 ± 9.96
	治疗后	53.87 ± 8.72* [▲]	35.88 ± 8.45* [▲]	1.72 ± 0.62* [▲]	42.34 ± 9.57* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者在医治过程中均没有发生严重不良反应。对照组有 3 例出现恶心、呕吐，3 例腹泻，2 例皮疹，不良反应发生率为 18.60%；治疗组有 2 例出现恶心、呕吐，2 例腹泻，1 例皮疹，不良反应发生率为 11.63%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

我国在所有肺癌患者中 80% 以上为非小细胞肺癌，且大多数患者在就医时就为中晚期，难以进行手术治疗。而化疗已经成为治疗中晚期非小细胞肺癌的常规疗法^[8]。相关研究认为^[9]，在晚期非小细胞肺癌患者中，对于体力状况较好，且无脑转移的患者采用全身化疗效果较好。单一化疗也具有一定

的局限性，在杀灭癌细胞的同时对正常的组织细胞液具有损害，会导致机体免疫力低下^[10]，对治疗效果带来影响，同时还具有较大的毒副反应。而肺癌在发现时一般都处于中晚期，因患者患病时间较长，机体的生理功能也不断减退，使得免疫功能不断下降，在接受化疗时，身体一般难以承受，进而影响疗效。所以，探索安全有效的治疗方案，对于非小细胞肺癌患者的生存质量改善有着重要意义。

随着分子靶向药物的不断研究，将非小细胞肺癌的治疗带向了一个新的领域。而 EGFR-TKI 是最早应用到临床中的，其具有安全性高、特异性高和耐受性好等优点。盐酸埃克替尼是我国首个自主研发的小分子 EGFR-TKI，EGFR 为酪氨酸激酶受体的一种，其与癌细胞的增值、生长和转移等密切相

关, 阻断 EGFR 的信号转导通路, 就可抑制肿瘤细胞增殖和侵袭肿瘤血管^[11]。康莱特注射液可阻滞癌细胞有丝分裂过程及抑制癌细胞增殖和促进癌细胞凋亡等作用^[12], 此外在提高机体免疫能力及提高患者生存治疗等方面也有着积极作用^[2]。其与化疗相配合具有减轻毒副作用、增强疗效等作用^[13]。研究表明, 康莱特注射液可激活机体 NK 细胞活性以及促进分泌白细胞介素-2 (IL-2) 等细胞因子, 来提高机体免疫能力^[14]。

T 淋巴细胞是一种能直接介导细胞免疫功能的细胞群体, 其中 CD³⁺和 CD⁴⁺细胞被认为是重要的细胞亚群, CD⁸⁺细胞是细胞毒性 T 细胞, 稳定的 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值对维持机体免疫功能具有重要意义, 机体免疫功能下降时其比值降低。NK 细胞为机体重要免疫细胞, 不仅参与抗肿瘤、抗病毒感染及免疫调节, 还参与超敏反应和自身免疫性疾病。本研究中, 治疗后治疗组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺和 NK 细胞活性明显高于对照组 ($P < 0.05$), 说明莱特注射液联合埃克替尼可明显提高非小细胞肺癌患者免疫能力。除此之外, 治疗组和对照组治疗的有效率分别为 60.47%、34.88%, 临床获益率分别为 88.37%、69.77%, 两组差异比较均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组患者生存质量改善率分别为 58.14%、34.88%, 两组差异比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。说明康莱特注射液联合埃克替尼治疗非小细胞肺癌疗效确切。

综上所述, 康莱特注射液联合埃克替尼治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可改善患者的生活质量, 提高机体免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 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.
- [3] 周纪昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 28-41.
- [4] 孙燕, 汤钊猷. 临床肿瘤学手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 396-400.
- [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] 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.
- [7] 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.
- [8] 李艳, 郭其森. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(10): 800-804.
- [9] 叶斌, 赖瑞楠, 王升晔, 等. 晚期肺癌患者预后因素分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9): 2327-2379.
- [10] Wang J, Liang J, Wang W, *et al.* Malignant thrombosis of the superior vena cava caused by non-small-cell lung cancer treated with radiation and erlotinib: a case with complete and prolonged response over 3 years [J]. *Oncotargets Ther*, 2013, 6: 749-753.
- [11] 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.
- [12] 李瑛, 石延章. 康莱特诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(12): 869-873.
- [13] Guo H Y, Cai Y, Yang X M, *et al.* Randomized phase II trial on mitomycin-C/cisplatin +/- KLT in heavily pretreated advanced breast cancer [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(4): 665-674.
- [14] 李德怀. 康莱特注射液联合顺铂与单药博来霉素胸腔注射治疗癌性胸水疗效比较 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(9): 691-692.