

## 消癌平注射液联合培美曲塞和奥沙利铂治疗晚期肺腺癌的临床研究

张玲玲<sup>1</sup>, 张洪涛<sup>2</sup>

1. 阜阳市第二人民医院 药剂科, 安徽 阜阳 236015

2. 阜阳市第二人民医院 肿瘤科, 安徽 阜阳 236015

**摘要:** **目的** 研究消癌平注射液联合注射用培美曲塞二钠和注射用奥沙利铂治疗晚期肺腺癌的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 11 月—2016 年 11 月在阜阳市第二人民医院治疗的晚期或转移性的肺腺癌患者 130 例, 所有患者按照入组顺序编号, 采用序列号随机法分为对照组和治疗组, 每组各 65 例。对照组第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠 500 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间大于 10 min; 且第 1 天还静脉滴注注射用奥沙利铂, 500 mg/m<sup>2</sup> 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 滴注时间 2~6 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注消癌平注射液, 40 mL 加入到 5% 葡萄糖 250 mL 中, 1 次/d, 治疗 14 d。两组患者均以 21 d 为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的缓解率分别为 46.15%、66.15%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组总有效率比较差异无统计学意义。治疗后, 对照组糖类抗原 125 (CA125) 和癌胚抗原 (CEA) 水平下降, 治疗组神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、CA125 和 CEA 水平下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 NSE 和 CA125 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> 和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 明显降低, 而治疗组 CD<sup>3+</sup> 和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 明显提高, 同组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** 消癌平注射液联合注射用培美曲塞二钠和注射用奥沙利铂治疗晚期肺腺癌具有较好的临床疗效, 可调节肿瘤标志物, 改善 T 淋巴细胞亚群水平, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 消癌平注射液; 注射用培美曲塞二钠; 注射用奥沙利铂; 晚期肺腺癌; 肿瘤标志物; T 淋巴细胞亚群

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)08-1560-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.039

## Clinical study on Xiaoaiping Injection combined pemetrexed and oxaliplatin in treatment of advanced lung adenocarcinoma

ZHANG Ling-ling<sup>1</sup>, ZHANG Hong-tao<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, No. 2 People's Hospital of Fuyang City, Fuyang 236015, China

2. Department of Oncology, No. 2 People's Hospital of Fuyang City, Fuyang 236015, China

**Abstract: Objective** To study the clinical effect of Xiaoaiping Injection combined with Pemetrexed Disodium for injection and Oxaliplatin for injection in treatment of advanced lung adenocarcinoma. **Methods** Patients (130 cases) with advanced lung adenocarcinoma in No. 2 People's Hospital of Fuyang City from November 2014 to November 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 65 cases. Patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection with 500 mg/m<sup>2</sup> at the first day of treatment, infusion time more than 10 min. And they also were iv administered with Oxaliplatin for injection at the first day of treatment, 500 mg/m<sup>2</sup> added into 5% glucose solution 250 mL, infusion time 2—6 h. Patients in the treatment group were iv administered with Xiaoaiping Injection on the basis of the control group, 40 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily, treated for 14 d. Patients in two groups were treated for 2 courses, 21 d as a course. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and tumor marker and T lymphocyte subset in two groups were compared. **Results** After treatment, the remission rates in the control and treatment groups were 46.15% and 66.15%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). But there were no differences of clinical efficacy between two groups. After treatment, the levels of CA125 and CEA in the control group were significantly decreased, but the levels of NSE, CA125, and CEA in

收稿日期: 2017-05-02

作者简介: 张玲玲 (1976—), 女, 安徽阜阳人, 本科, 主管药师, 研究方向: 医院药学。Tel: 13965574899 E-mail: 1520667628@qq.com

the treatment group were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the levels of NSE and CA125 in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$ , and  $CD^{4+}/CD^{8+}$  in the control group were significantly decreased, but  $CD^{3+}$  and  $CD^{4+}/CD^{8+}$  in the treatment group were significantly increased, 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** Xiaoaiping Injection combined with Pemetrexed Disodium for injection and Oxaliplatin for injection has clinical curative effect in treatment of advanced lung adenocarcinoma, can regulate tumor marker, and improve T lymphocyte subset levels, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Xiaoaiping Injection; Pemetrexed Disodium for injection; Oxaliplatin for injection; advanced lung adenocarcinoma; tumor marker; T lymphocyte subset

肺癌是目前全世界发病率、死亡率最高的癌症, 占所有恶性肿瘤死亡的 25%~30%<sup>[1-2]</sup>。肺腺癌属于非小细胞肺癌, 在近 30 年间其在所有肺癌中所占的比例呈增多趋势<sup>[3]</sup>。大多数患者确诊时已属于局部晚期, 或出现远端转移。美国国家综合癌症网络于 2011 年就已明确提出肺腺癌治疗的一线策略: 对于无表皮生长因子受体 (EGFR) 突变的患者或有 EGFR 突变但未选择靶向治疗的患者首选铂二联化疗方案 (铂类联合培美曲塞、吉西他滨、紫杉醇、多西紫杉醇), 优先考虑铂类联合培美曲塞。虽然这些治疗方案能够发挥较为确切的疗效, 但全身化疗常伴随较大的毒性反应。化疗过程中联合中药制剂进行治疗, 在减轻毒副作用、提高疗效方面显示出一定的效果。消癌平注射液临床上常单独使用或联合化疗、放疗用于肝癌、胃癌、食管癌、肺癌等肿瘤的治疗, 可提高机体免疫力, 延长生存期, 改善生存质量<sup>[4]</sup>。因此本研究将消癌平注射液联合培美曲塞和奥沙利铂化疗方案用于治疗晚期肺腺癌, 探讨该化疗方案的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 11 月—2016 年 11 月在阜阳市第二人民医院治疗的晚期或转移性的肺腺癌患者 130 例为研究对象。男 52 例, 女 78 例, 年龄 39~73 岁, 吸烟者 23 例, IIIB 期 68 例, IV 期 62 例。本研究得到伦理委员会的批准, 所有入组患者均签署知情同意书。

纳入标准: 患者经细胞学、组织病理学确诊<sup>[4]</sup>, 入组前血常规、心、肝、肾功能基本正常, 无脑转移, 预测生存期大于 3 个月; 所有入组患者均为初诊, 之前未接受放疗及靶向药物治疗。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按照入组顺序编号, 采用序列号随机

法分为对照组和治疗组, 每组各 65 例。对照组男 27 例, 女 38 例; 年龄 39~73 岁, 平均 (62.13±7.96) 岁; 60 岁以下 42 例, 60 岁以上 (含 60 岁) 23 例; 吸烟患者 13 例; IIIB 期 33 例, IV 期 32 例。治疗组男 25 例, 女 40 例; 年龄 41~70 岁, 平均 (60.81±7.75) 岁; 60 岁以下 40 例, 60 岁以上 (含 60 岁) 25 例; 吸烟患者 10 例; IIIB 期 35 例、IV 期 30 例。两组患者的性别、年龄、期数组成及吸烟情况等比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者在化疗期间予以保肝、护胃、止吐等对症治疗, 据病情给予粒细胞集落刺激因子、抗感染等对症支持治疗。对照组第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠 (礼来公司生产, 规格 500 mg/瓶, 产品批号 20140911) 500 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间大于 10 min; 且第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 100 mg/瓶, 产品批号 20141009), 500 mg/m<sup>2</sup> 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 滴注时间 2~6 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注消癌平注射液 (南京圣和药业股份有限公司生产, 规格 20 mL/支, 产品批号 20140728), 40 mL 加入到 5% 葡萄糖 250 mL 中, 1 次/d, 治疗 14 d。两组患者均以 21 d 为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。两组患者在培美曲塞治疗前 1 周开始每日补充叶酸 400 μg, 至末次用药后 21 d 停止; 用培美曲塞前 1 天、当天和第 2 天均口服地塞米松片 4 mg, 2 次/d, 以减轻皮疹的发生。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

完全缓解 (CR): 肿瘤病变完全消失, 并维持 4 周以上; 部分缓解 (PR): 肿瘤病灶的两径乘积 (即最大横径与最大垂直径的乘积) 减少 50% 以上, 并维持 4 周以上未出现新的病变; 稳定 (SD): 肿瘤病灶的两径乘积缩小 50% 以下或增大 25% 以下, 无新的病变出现; 进展 (PD): 肿瘤病灶的两径乘积

增大 25%以上或出现新病灶。

缓解率 = (CR + PR) / 总例数

总有效率 = (CR + PR + SD) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 血清肿瘤标志物** 患者于治疗前 1 天及 2 个疗程治疗完成后, 分别于清晨空腹抽取外周静脉血 5 mL, 离心, 取血清, 使用罗氏 Cobas E601 电化学发光分析仪及相关试剂盒 (Roche) 测定神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、糖类抗原 125 (CA125) 和癌胚抗原 (CEA) 水平。

**1.4.2 免疫细胞水平** 患者于治疗前 1 天及 2 个疗程治疗完成后, 分别于清晨空腹抽取外周静脉血 2 mL, EDTA-K2 抗凝, 使用美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> 及 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 的变化。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗中骨髓抑制、消化道反应及静脉炎等, 并按美国国家癌症中心 (NCI) “抗肿瘤药物毒副反应评价标准” 分为 0~IV 度<sup>[6]</sup>。

### 1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 18.0 统计学软件对其施行统计学处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本的 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料行秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 3 例, PR 为 27 例, SD

为 26 例, 缓解率为 46.15%; 治疗组 CR 为 9 例, PR 为 34 例, SD 为 20 例, 缓解率为 66.15%, 两组缓解率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组总有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

### 2.2 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组 NSE、CA125 和 CEA 水平均无差异。治疗后, 对照组 CA125 和 CEA 水平下降, 而治疗组 NSE、CA125 和 CEA 水平下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 NSE、CA125 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后, 对照组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> 和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 均明显降低, 而治疗组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 均明显提高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> 和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗过程中均无化疗相关的死亡病例出现。两组患者不良反应主要为骨髓抑制 (白细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低)、消化道反应、肝功能损伤以及神经毒性。两组总不良反应发生率比较差异无统计学意义, 但对照组不良反应主要集中在较为严重的 III~IV 度, 而治疗组则多集中在 I~II 度, 两组不良反应严重程度比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR	PR	SD	PD	缓解率/%	总有效率/%
对照	65	3	27	26	9	46.15	86.15
治疗	65	9	34	20	6	66.15*	90.77

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血清肿瘤标志物比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

Table 2 Comparison on serum tumor markers between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	NSE/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )		CA125/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )		CEA/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	18.24 ± 9.89	15.60 ± 8.12	75.70 ± 17.29	50.90 ± 6.35*	19.91 ± 10.48	13.51 ± 7.17*
治疗	17.99 ± 9.70	11.50 ± 6.74*▲	73.59 ± 16.04	44.09 ± 4.98*▲	20.56 ± 11.73	11.25 ± 6.87*

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 T 淋巴细胞亚群比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )  
 Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 65$ )

组别	CD <sup>3+</sup> /%		CD <sup>4+</sup> /%		CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup> /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56.10±5.75	41.32±6.87*	36.60±4.52	24.55±4.33*	1.33±0.35	1.10±0.43*
治疗	55.04±6.81	57.82±5.96*▲	35.79±4.03	36.90±5.16▲	1.29±0.30	1.43±0.26*▲

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 两组不良反应比较 (n = 65)  
 Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups (n = 65)

组别	I ~ II度		III ~ IV度		合计	
	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	20	30.77	18	27.69	38	58.46
治疗	28	43.08*	6	9.23*	34	52.31

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

### 3 讨论

培美曲塞是多靶点抗叶酸制剂, 副作用相对轻微, 近年来与铂类药物联合, 被作为治疗晚期肺癌的首选方案<sup>[7]</sup>。奥沙利铂属第3代铂类抗肿瘤药, 主要用于结直肠癌晚期一二线治疗和术后辅助治疗, 也应用于卵巢癌、乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤等多种实体瘤、非实体瘤的治疗。奥沙利铂水溶性更佳, 与顺铂无交叉耐药<sup>[8]</sup>。与其他大多数铂类化疗药类似, 奥沙利铂在化疗过程中存在许多毒副反应, 包括骨髓抑制、免疫抑制、神经毒性、肝肾毒性, 以及消化道反应、静脉炎、脱发等, 这些毒副反应或轻或重, 不同程度地影响着患者的依从性和耐受性<sup>[9]</sup>。且有研究显示, 奥沙利铂与嘧啶或叶酸类抗代谢药物联合使用时, 比二者单独使用的毒副反应更常见, 也更严重<sup>[10]</sup>。因而, 在化疗过程中, 针对毒副反应进行对症辅助治疗是十分重要的。

目前的临床研究中, 中医药配合放化疗在中西医结合施治领域成为一个热点, 并受到越来越多的认可。消癌平注射液是通关藤的提取液, 主要成分为多糖、皂苷和生物碱, 具有抗炎、平喘、利尿等作用<sup>[4]</sup>。近来的研究表明消癌平注射液具有一定的抗肿瘤作用, 包括直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡, 抑制肿瘤细胞生长的信号分子的释放, 抑制肿瘤的血管生成, 从而抑制转移等<sup>[11-12]</sup>。本研究中研究对象为晚期肺癌患者, 这部分患者常出现疼痛、咳嗽、气喘等症状, 严重影响患者生活

质量。消癌平注射液有一定的抗肿瘤活性, 能够增强机体的免疫能力, 同时还具有消炎、平喘等治疗作用, 被认为尤其适合于晚期肺癌的治疗。

本研究中结果显示, 治疗组的总体缓解率稍高于对照组, 肿瘤标志物 CEA 也较对照组更低 (差异不显著)。但 CA125 作为肺癌特异性较强的标志物, NSE 作为对于预测“复发”具有指示作用的标志物<sup>[13]</sup>, 治疗组中这两项代表性标志物下降程度明显大于对照组。说明消癌平注射液与化疗方案联用可以起到一定的“增效”作用。这种“增效”现象可能有赖于其免疫调节作用。恶性肿瘤患者的免疫功能, 尤其是细胞免疫功能往往是严重下降的, 表现在 T 细胞亚群失调及自然杀伤细胞 (NK 细胞) 减少, 致使它们在免疫监视、杀伤靶细胞方面的作用受到限制。本研究测试的 T 细胞亚群中, CD<sup>3+</sup>代表了总 T 细胞水平, 反映了总体细胞免疫强弱; CD<sup>4+</sup>可辅助或诱导其他免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用; CD<sup>8+</sup>可抑制 CD<sup>4+</sup>细胞和 B 细胞发挥作用, CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比值降低表明患者细胞免疫功能低下。本研究中, 对照组治疗后由于全身化疗对白细胞整体的损伤作用, CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>均比治疗前进一步下降; 而治疗组 CD<sup>4+</sup>基本维持不变, CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>还有明显的提升。进一步证实了消癌平注射液在免疫调节方面的作用。在不良反应方面, 总体的发生率治疗组稍好于对照组, 但差异不明显; 但就不良反应的严重性来看, 治疗组中轻微的不良反应 (I ~ II度) 较多, 而对照组中较为严重的不良

不良反应(Ⅲ~Ⅳ度)比例明显高于治疗组。证实了消癌平注射液与化疗方案联用还可以起到一定的“减毒”作用。

综上所述,消癌平注射液联合注射用培美曲塞二钠和注射用奥沙利铂治疗晚期肺腺癌具有较好的临床疗效,可调节肿瘤标志物,改善 T 淋巴细胞亚群水平,具一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Márquez-Medina D, Figueiredo A, Ferreira C, *et al.* *Lung Cancer Overview* [M]. New York: Nova Science Publishers. 2015: 283.
- [2] 王丽君, 宇传华, 张志将, 等. 中国居民 1987-2014 年肺癌死亡趋势分析 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33(1): 42-46.
- [3] 杨帆, 李浩, 王俊. 2015 版 WHO 肺腺癌组织学新分类的外科思考 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55(1): 49-53.
- [4] 李迩娜, 王芳, 钦松, 等. 消癌平注射液抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9): 112-113.
- [5] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [6] Palmer M K. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment [J]. *Br J Cancer*, 1982, 45(3): 484-485.
- [7] 姚远兵, 王玲, 金桂兰. 培美曲塞的研究进展 [J]. 中国药房, 2008, 19(4): 301-304.
- [8] 殷婷, 钱晓萍, 刘宝瑞. 奥沙利铂靶向药物投递系统的研究进展 [J]. 江苏医药, 2011, 37(12): 1446-1448.
- [9] 李红英. 奥沙利铂的不良反应及其防治 [J]. 解放军医药杂志, 2006, 18(4): 293-294.
- [10] Bambury R M, Benjamin D J, Chaim J L, *et al.* The safety and efficacy of single-Agent pemetrexed in platinum-resistant advanced urothelial carcinoma: a large single-institution experience [J]. *Oncologist*, 2015, 20(5): 508-515.
- [11] 梁晓华, 高广辉, 周鑫莉, 等. 消癌平注射液抗 C57 小鼠 Lewis 肺癌肿瘤血管生成的研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(8): 689-692.
- [12] 周婧倩, 钦松, 马亮亮, 等. 消癌平注射液及其三大类组分抗肿瘤细胞的迁移能力 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 256-260.
- [13] 戴诗敏, 梁世锋, 谢少娟, 等. 联合检测 5 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 957-958.