

仙蟾片联合 GP 化疗方案治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究

康 婷, 刘 敏, 鲍 慧, 段 伟, 孙晓东*

延安大学附属医院 肿瘤科, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 观察仙蟾片联合 GP 化疗方案治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取延安大学附属医院 2014 年 5 月—2016 年 5 月收治的老年中晚期 NSCLC 患者 114 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 57 例。对照组患者在第 1、8 天静脉注射注射用盐酸吉西他滨, $1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; 同时于第 1~5 天静脉注射顺铂氯化钠注射液, $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。治疗组在对照组的基础上口服仙蟾片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 个疗程, 每个疗程 21 d。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者免疫功能指标、血清神经特异性烯醇化酶 (NSE)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 和鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC) 水平以及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组的客观缓解率 (ORR) 和临床获益率 (CBR) 分别为 61.40%、82.46%, 治疗组的 ORR 和 CBR 分别为 77.19%、85.96%, 两组 ORR 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组 IgG、IgA、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{8+} 等免疫功能指标显著降低, 而治疗组上述免疫功能指标水平则明显增高, 且均明显高于对照组, 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 NSE、CEA、CYFRA21-1 和 SCC 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 仙蟾片联合 GP 化疗方案可有效提高老年中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 仙蟾片; 注射用盐酸吉西他滨; 顺铂氯化钠注射液; GP 方案; 非小细胞肺癌; 神经特异性烯醇化酶; 癌胚抗原
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-1980-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.038

Clinical study on Xianchan Tablets combined with GP chemotherapy in treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer

KANG Ting, LIU Min, BAO Hui, DUAN Wei, SUN Xiao-dong

Department of Oncology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of Xianchan Tablets combined with GP chemotherapy in treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (114 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Yan'an University Affiliated Hospital from May 2014 to May 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 57 cases. Patients in the control group were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride Injection at first and eighth day, $1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$. And at the same time, they were iv administered with Cisplatin and Sodium Chloride Injection from the first to the fifth day, $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$. Patients in the treatment group were *po* administered with Xianchan Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 courses of treatment, and each course was 21 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the immune function indexes, serum NSE, CEA, CYFRA21-1, and SCC levels, and adverse actions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 61.40% and 82.46%, the ORR and CBR in the treatment group were 77.19% and 85.96%, and there were differences in ORR between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the IgG, IgA, CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{8+} level in the control group was significantly decreased, and the levels of immune function indexes in the treatment group were obviously increased and higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum NSE, CEA, CYFRA21-1, and SCC level in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum level in the treatment group was obviously lower than that the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with

收稿日期: 2017-02-08

作者简介: 康 婷 (1979—), 女, 副主任医师, 研究方向为肿瘤综合治疗。Tel: 18992110037 E-mail: kangting1979@163.com

*通信作者 孙晓东, 工作于延安大学附属医院肿瘤科。

significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianchan Tablets combined with GP chemotherapy can promote the immune function in treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly, which has a certain clinical application value.

Key words: Xianchan Tablets; Gemcitabine Hydrochloride Injection; Cisplatin and Sodium Chloride Injection; GP chemotherapy; non-small cell lung cancer; NSE; CEA

肺癌是我国发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的最主要类型,约占全部肺癌的70%^[1-2]。由于NSCLC早期阶段常无明显症状,故多数老年患者确诊时多已处于中晚期阶段,无法接受手术治疗^[3]。针对该部分老年中晚期NSCLC患者,临床则主要采用吉西他滨联合顺铂(GP方案)进行治疗,尽管该化疗方案具有一定的效果,但仍存在老年患者疗效不佳及毒副作用过大等不足,还需优化治疗^[4]。随着现代中医药的不断发展,中西医结合已成为中晚期NSCLC的主要治疗方法之一^[5]。仙蟾片具有化痰散结、益气止痛等功效,临床常用于食道癌、胃癌、肺癌等癌症的治疗^[6]。本研究采用仙蟾片联合GP方案化疗对老年中晚期NSCLC进行治疗,并检测患者血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)水平,期望为该疾病的治疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年5月—2016年5月延安大学附属医院肿瘤科收治的114例老年中晚期NSCLC患者作为研究对象,其中男64例,女50例;患者年龄61~76岁,平均年龄 (68.01 ± 7.65) 岁;临床分期主要包括IIIb期81例,IV期33例;癌症类型主要包括腺鳞癌9例、腺癌41例、鳞癌64例。

1.2 纳入标准

(1)由MRI等影像学及病理学检查结果,并结合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]中相关标准,确诊为中晚期(IIIb期及IV期)NSCLC的患者;(2)卡氏评分 >60 分,预期生存时间 >3 个月,且年龄 >60 岁的老年患者;(3)本项目治疗前半年内未进行过放化疗治疗的患者;(4)由延安大学附属医院伦理委员会批准,本人及其直系亲属均一致同意参与本研究,且签署知情同意书的患者。

1.3 排除标准

(1)同时患有肝癌、结肠癌等其他类型恶性肿瘤的患者;(2)同时患有严重心血管疾病、精神病、

严重肝肾损伤等疾病的患者;(3)无法采用手术治疗,且应进行GP方案进行治疗的患者;(4)药物过敏的患者。

1.4 药物

注射用盐酸吉西他滨由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格1.0 g/瓶,产品批号2014021109、2015121124;顺铂氯化钠注射液由贵州汉方制药有限公司生产,规格100 mL:顺铂100 mg与氯化钠900 mg,产品批号2013110945、2015041408;仙蟾片由陕西东科制药有限责任公司生产,规格0.25 g/片,产品批号2014032645、2015031108。

1.5 分组及治疗方法

随机将上述患者分为对照组和治疗组,每组各57例。其中对照组男33例,女24例;年龄62~75岁,平均年龄 (67.16 ± 7.69) 岁;IIIb期41例,IV期16例;腺鳞癌4例、腺癌20例、鳞癌33例。治疗组男31例,女26例;年龄61~76岁,平均年龄 (68.23 ± 7.72) 岁;IIIb期40例,IV期17例;腺鳞癌5例、腺癌21例、鳞癌31例。两组患者性别、年龄、临床分期和癌症类型等一般资料间比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者在第1、8天静脉注射注射用盐酸吉西他滨,1 g/(m²·d);同时于第1~5天静脉注射顺铂氯化钠注射液,20 mg/(m²·d)。治疗组在对照组的基础上口服仙蟾片,4片/次,3次/d。两组患者一个疗程均为21 d,连续治疗4个疗程。

1.6 疗效评价标准^[8]

完全缓解(CR):治疗后,患者的所有病灶均完全消失,且其持续时间 >4 周;部分缓解(PR):治疗后,患者的病灶长径总和降低 $\geq 30\%$,且持续时间 >4 周;稳定(SD):治疗后,患者病灶长径总和降低 $<30\%$ 或增大 $\leq 20\%$;进展(PD):治疗后,患者病灶长径总和增大 $>20\%$,并计算治疗后临床获益率(CBR)及客观缓解率(ORR)。

$$CBR = (CR + PR + SD) / \text{总例数}$$

$$ORR = (CR + PR) / \text{总例数}$$

1.7 观察指标

1.7.1 检测两组患者免疫功能指标水平 治疗前

后,分别取两组患者肘静脉血 5 mL,采用单向琼脂扩散法检测其中免疫球蛋白(IgG 和 IgA)水平,采用流式细胞仪检测其中 T 细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺及 CD⁸⁺)水平。

1.7.2 检测两组患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 及 SCC 水平 治疗前后,分别取两组患者肘静脉血 5 mL,分离血清,采用酶联免疫法检测其中 NSE、CEA、CYFRA21-1 及 SCC 水平。

1.8 不良反应

采用世界卫生组织(WHO)关于肿瘤化疗药物的毒性反应标准^[9]对两组毒副作用进行评价,其严重程度分为 0~IV 度,主要观察指标包括胃肠道反应、白细胞降低、血小板降低、发热及皮疹等。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对本研究数据进行分析,以百分率表示计数资料,采用秩和检验进行 ORR 比较,采用 χ^2 检验进行毒副作用发生率比较,用

$\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 15 例,PR 20 例,ORR 为 61.40%,CBR 为 82.46%;治疗组 CR 19 例,PR 25 例,ORR 为 77.19%,CBR 为 85.96%,两组 ORR 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组免疫功能指标比较

治疗后,对照组 IgG、IgA、CD³⁺、CD⁴⁺和 CD⁸⁺等免疫功能指标显著降低,而治疗组上述免疫功能指标水平则明显增高,且均明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清血指标比较

治疗后,两组患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 和 SCC 水平均明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的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 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	57	15	20	12	10	61.40	82.46
治疗	57	19	25	5	8	77.19*	85.96

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 ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

组别	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%
对照	治疗前	7.25 ± 0.95	1.25 ± 0.16	42.59 ± 7.26	32.64 ± 4.45	26.33 ± 3.34
	治疗后	4.95 ± 1.12*	0.66 ± 0.27*	27.70 ± 3.38*	21.41 ± 2.84*	15.53 ± 2.23*
治疗	治疗前	7.14 ± 0.98	1.35 ± 0.15	41.27 ± 7.25	32.31 ± 4.44	26.14 ± 3.51
	治疗后	12.76 ± 1.33*▲	2.83 ± 0.27*▲	67.88 ± 9.34*▲	45.62 ± 6.45*▲	37.16 ± 4.83*▲

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 两组患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 和 SCC 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

Table 3 Comparison on serum NSE, CEA, CYFRA21-1 and SCC levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 57$)

组别	观察时间	NSE/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(μg·L ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	SCC/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	17.25 ± 1.97	10.64 ± 1.05	7.04 ± 0.80	11.59 ± 2.26
	治疗后	9.95 ± 1.14*	8.43 ± 0.84*	5.62 ± 0.37*	6.16 ± 1.08*
治疗	治疗前	17.18 ± 1.98	10.32 ± 1.01	7.06 ± 0.81	11.27 ± 2.25
	治疗后	5.76 ± 0.49*▲	5.63 ± 0.56*▲	3.36 ± 0.23*▲	2.88 ± 0.38*▲

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 两组患者不良反应比较

治疗期间，所有患者均未出现严重不良反应。治疗组胃肠道反应、白细胞降低、血小板降低、发

热和皮疹等各项毒副作用的发生率均明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 两组不良反应比较
Table 4 Comparison on adverse actions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应				
		I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
对照	57	18	7	4	0	50.9
治疗	57	13	6	2	0	36.8*
组别	n/例	白细胞降低				
		I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
对照	57	13	7	2	0	38.6
治疗	57	8	4	1	0	22.8*
组别	n/例	血小板降低				
		I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
对照	57	10	3	1	0	24.6
治疗	57	6	1	1	0	14.0*
组别	n/例	发热				
		I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
对照	57	4	4	1	0	15.8
治疗	57	2	2	0	0	7.0*
组别	n/例	皮疹				
		I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
对照	57	9	6	1	0	28.1
治疗	57	5	2	1	0	14.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

临床上常将肺癌分为 NSCLC 和小细胞肺癌，其中 NSCLC 主要包括大细胞癌、鳞癌及腺癌等类型。与小细胞肺癌相比较，NSCLC 的癌细胞扩散与转移时间相对较晚，且生长分裂速度较慢，其常见病因包括环境接触史、吸烟、职业、既往肺部慢性感染、电离辐射和遗传等^[10]。由于 NSCLC 的早期阶段常无明显症状，患者确诊时已处于中晚期阶段，故常无法接受手术治疗^[11]。目前，临床对于上述无法进行手术治疗的老年中晚期 NSCLC 患者常采用 GP 方案进行治疗，尽管该方法具有一定的治疗效果，但仍存在部分患者毒副作用较大，疗效不足等诸多缺陷^[12-13]。因此，如何在 GP 方案的基础上，采用更加安全有效的方法对老年中晚期 NSCLC 进行治疗是医学界亟需解决的重要课题。仙蟾片是一

种由仙鹤草、蟾酥、马钱子粉、半夏、人参、当归、黄芪、补骨脂及郁金等药材所组成的现代化中药制剂，具有扶正固本、和中益气、止痛及化痰散结的功效^[14]。研究证实，仙蟾片可进一步消除 NSCLC 患者化疗后体内残余的癌细胞，改善患者饮食睡眠，升高血小板及白细胞，提高机体免疫能力，改善化疗所致毒副作用，有效控制肿瘤的转移^[15]。

NSE 在临床小细胞肺癌的诊断中具有较高的特异性和敏感性。目前有研究显示其在 NSCLC 的疾病进展中亦扮演着重角色^[16-17]。诸多研究结果表明，NSCLC 患者血清中 SCC 和 CEA 水平均明显高于普通肺病患者及健康人群，且随肿瘤负荷显著性的递增，上述指标的含呈明显增加趋势，对该疾病的诊断及分期，疾病治疗效果评价等方面均具有重要意义^[18-19]。CYFRA21-1 作为肺部上皮细胞骨

架的重要组成部分,广泛分布于肺部上皮细胞内。在 NSCLC 的疾病进展过程中,由于肺部上皮细胞的大量死亡可使 CYFRA21-1 释放入血循环,故对其进行检测能够有效反映 NSCLC 的进展情况^[20]。因此,检测 NSCLC 患者血清 NSE、Cyfra21-1、SCC 及 CEA 等肿瘤标记物水平可有效反映疾病过程,对于评价疾病药物治疗的效果亦具有重要意义。

本研究中,治疗组患者 ORR 明显高于对照组,且各类毒副作用的发生率均明显低于对照组,提示仙蟾片可有效提高治疗效果,改善患者的毒副作用。此外,治疗后治疗组 NSE、Cyfra21-1、SCC 及 CEA 含量均明显低于对照组,提示仙蟾片对于促进老年 NSCLC 患者的恢复具有一定作用,同时在实验室指标检测上证实了疗效评价结果的准确性。进一步研究结果显示,治疗后治疗组患者 IgG、IgA、CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺水平均明显高于对照组,提示仙蟾片能够有效提高 NSCLC 患者的免疫力。

参考文献

- [1] Wood S L, Pernemalm M, Crosbie P A, *et al.* Molecular histology of lung cancer: from targets to treatments [J]. *Cancer Treat Rev*. 2015, 41(4): 361-375.
- [2] Shi Y K, Sun Y. Medical management of lung cancer: Experience in China [J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(1): 10-16.
- [3] Feng B, Zhang K, Wang R, *et al.* Non-small-cell lung cancer and miRNAs: novel biomarkers and promising tools for treatment [J]. *Clin Sci (London)*, 2015, 128(10): 619-634.
- [4] 宁四清, 詹波涛, 徐海声. 艾迪注射液联合 GP 方案治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(6): 691-695.
- [5] 吴依芬, 徐 舒, 贾 筠, 等. 诱导化疗后参一胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的生存影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(1): 40-43.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 181-182.
- [7] 鲍云华, 李俭杰. 介绍新的实体瘤治疗反应评价标准 (RECIST) [J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(1): 77-78.
- [8] 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 323.
- [9] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 22.
- [10] 王加保, 唐成武, 冯文明. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(13): 105-108.
- [11] in X R, Ye M, Cai Z Z, *et al.* Standardized transbronchial needle aspiration procedure for intrathoracic lymph node staging of non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(Suppl 4): S266-S271.
- [12] Zhang F L, Gao E Y, Shu R B, *et al.* Human recombinant endostatin combined with cisplatin based doublets in treating patients with advanced NSCLC and evaluation by CT perfusion imaging [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15): 6765-6768.
- [13] 郑 健. 庞德湘自拟肺金生方治疗肺癌经验 [J]. *北京中医药*, 2012, 31(9): 666-668.
- [14] 朱海洪, 李贻文, 杨 婷, 等. 仙蟾片对肺癌患者 TNF- α 和 NK 活性的影响分析 [J]. *陕西中医*, 2014, 35(5): 569-572.
- [15] 陈 晓, 刘 良, 周 华, 等. 扶正抗癌方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者血浆差异蛋白比较分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(14): 1487-1490.
- [16] Chen F, Wang X Y, Han X H, *et al.* Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11295-11300.
- [17] Zhao W, Yu H, Han Z, *et al.* Clinical significance of joint detection of serum CEA, SCCA, and bFGF in the diagnosis of lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9506-9511.
- [18] Wang B, He Y J, Tian Y X, *et al.* Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [19] 舒 媚, 吴振兴, 朱振亮, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(6): 1019-1021.
- [20] 冯 炜. 联合检测血清 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 对肺癌的诊断价值 [J]. *广西医学*, 2011, 33(3): 306-308.