

紫龙金片联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究

于法明, 姜东亮*

濮阳市油田总医院 呼吸内科, 河南 濮阳 457001

摘要: **目的** 探究紫龙金片联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2017 年 12 月濮阳市油田总医院收治的非小细胞肺癌患者 80 例为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组给予 GP 化疗方案: 第 1、8 天静脉滴注注射用盐酸吉西他滨, 1.0 g/m²; 第 1 天静脉滴注顺铂注射剂, 60 mg/m², 4 周为 1 个周期, 2 个周期为 1 个疗程。治疗组在对照组的基础上口服紫龙金片, 4 片/次, 3 次/d, 连续治疗 4 周为 1 个周期, 2 个周期为 1 个疗程。两组患者均治疗 1 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的生活质量、血清肿瘤标记物和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率 (RR) 分别为 30.0%、45.0%, 疾病控制率 (DCR) 分别为 67.5%、87.5%, 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 Karnofsky (KPS) 评分提高率分别为 37.5%、55.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组细胞角蛋白-19 片段 (Cyfra21-1)、鳞癌相关抗原 (SCC-Ag) 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清肿瘤标记物水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组白细胞减少发生率分别为 70.00%、50.00%; 红细胞减少发生率分别为 52.50%、32.5%; 血小板下降发生率分别为 45.00%、30.00%; 恶心呕吐发生率分别为 82.50%、40.00%; 腹泻发生率分别为 37.50%、27.50%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 紫龙金片联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生活质量, 降低 Cyfra21-1 和 SCC-Ag 水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 紫龙金片; GP 方案; 注射用盐酸吉西他滨; 顺铂注射液; 非小细胞肺癌; 生活质量; 血清肿瘤标记物; 细胞角蛋白-19 片段; 鳞癌相关抗原

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1184-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.040

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

YU Fa-ming, JIANG Dong-liang

Department of Respiratory Medicine, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical study of Zilongjin Tablets combined with GP chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (80 cases) with non-small cell lung cancer in Puyang Oilfield General Hospital from February 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given GP chemotherapy: intravenously injected Gemcitabine Hydrochloride for injection at the first and eighth day, 1.0 g/m², intravenously injected Cisplatin Injection at the first day, 60 mg/m², 4 weeks were 1 cycle and 2 cycles were 1 course. Patients in the treatment group were *po* administered with Zilongjin Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/ time, three times daily, 4 weeks were 1 cycle and 2 cycles were 1 course. Patients in two groups were treated for 1 course. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life, serum tumor markers, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the RR in the control and treatment groups were 30.0% and 45.0%, respectively, the DCR in the control and treatment groups were 67.5% and 87.5%, respectively, and there were difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores in the control and treatment groups were 37.5% and 55.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Cyfra21-1 and SCC-Ag in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And serum tumor marker levels in the treatment group were significantly lower

收稿日期: 2018-02-23

作者简介: 于法明, 男, 山东人, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为肺癌 (呼吸方面)。E-mail: wx115608070633@163.com

*通信作者 姜东亮, 主任医师, 濮阳市油田总医院业务副院长。

than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of leukopenia in the control and treatment groups were 70.00% and 50.00%, respectively; the red blood cells decreased incidence in the control and treatment groups were 52.50% and 32.5%, respectively; the incidence of thrombocytopenia in the control and treatment groups were 45.00% and 30.00%, respectively, the incidence of nausea and vomiting in the control and treatment groups were 82.50% and 40.00%, respectively, the incidence of diarrhea in the control and treatment groups were 37.50% and 27.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zilongjin Tablets combined with GP chemotherapy has clinical curative effect in treatment of non-small cell lung cancer, can improve the quality of life, decrease the levels of Cyfra21-1 and SCC-Ag, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Zilongjin Tablets; GP chemotherapy; Gemcitabine Hydrochloride for injection; Cisplatin Injection; non-small cell lung cancer; quality of life; serum tumor marker; Cyfra21-1; SCC-Ag

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，且发病率和病死率逐年增高，严重危害人民健康，近年来已成为造成我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第1位。非小细胞肺癌约占肺癌的80%，而超过70%的非小细胞肺癌患者发现时已处于中晚期，5年生存率很低^[1]。非小细胞型肺癌可以分为鳞状细胞癌（鳞癌）、腺癌和大细胞癌。与小细胞癌比较，非小细胞型肺癌具有生长分裂较慢、扩散转移较晚的特点。化疗仍然是目前治疗非小细胞肺癌的主要手段之一。数十年来，随着化疗药物的不断发现和临床应用，化疗的临床疗效有所提高，GP方案是目前公认的一线治疗方案^[2]。但由于化疗毒副作用大，患者生活质量、生存期未见明显改善。研究表明中医药能够显著改善肿瘤患者病情、提高患者的生活质量^[3-5]。紫龙金片具有抑制肿瘤细胞、增强机体免疫力、减轻化疗引起的多种不良反应的作用，能够提高疗效、减轻毒副作用，提高生活质量^[6]。本研究选取2015年2月—2017年12月濮阳市油田总医院收治的80例非小细胞肺癌患者，观察紫龙金片联合GP方案对于非小细胞肺癌患者的临床疗效，指导临床上对于非小细胞肺癌的治疗。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2015年2月—2017年12月濮阳市油田总医院收治的非小细胞肺癌患者80例为研究对象，所有患者均经病理学或细胞学检查被确诊为非小细胞肺癌，估计生存期 >3 个月，Karnofsky (KPS) 评分为60分以上^[2]。患者平均年龄 (60.9 ± 7.6) 岁，组织学分型为：鳞癌43例、腺癌26例、腺鳞癌11例；临床III期49例、IV期31例；病情无转移66例，有转移14例。所有患者均签署知情同意书。

诊断标准：非小细胞肺癌的诊断依据为WHO关于肺癌的病理学和遗传学的方案^[7]；国际抗癌联

盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)第7次修订方案为本次研究的病理分型、临床分析依据^[8]。

排除标准：不接受中药制剂治疗者和依从性差者；合并严重的重要脏器功能不足者；合并感染性疾病者；伴有血液疾病或造血系统障碍者；妊娠期妇女、哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各40例。其中对照组男21例，女19例；年龄45~77岁，平均 (60.4 ± 7.9) 岁；组织学分型为：鳞癌22例、腺癌14例、腺鳞癌4例；临床III期23例、IV期17例；病情无转移31例，有转移9例。在治疗组中男23例，女17例；年龄46~79岁，平均 (61.8 ± 7.7) 岁；组织学分型为：鳞癌21例、腺癌12例、腺鳞癌7例；临床III期26例、IV期14例；病情无转移35例，发生转移5例。两组患者的一般资料无统计学差异，具有可比性。

为预防患者的胃肠道不良反应，方案实施前给予地塞米松7.5 mg，2次/d，连服3 d。对照组给予GP化疗方案：第1、8天静脉滴注注射用盐酸吉西他滨（南京正大天晴制药有限公司生产，规格1 g/瓶，产品批号20150122、20160315）， 1.0 g/m^2 ，第1天静脉滴注顺铂注射液（江苏豪森药业股份有限公司生产，规格20 mL：20 mg，产品批号20141230、20151129）， 60 mg/m^2 ，4周为1个周期，2个周期为1个疗程。治疗组在对照组的基础上口服紫龙金片（天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂生产，规格0.65 g/片，产品批号DF35599、EJ35645），4片/次，3次/d，连续治疗4周为1个周期，2个周期为1个疗程。两组患者均治疗1个疗程。

1.3 临床疗效评价标准

根据《抗肿瘤药对实体瘤客观疗效评定标准》制定疗效标准^[9]。完全缓解(CR)，即病灶完全消

失; 部分缓解(PR), 即病灶最大单径减幅高于 30%; 疾病稳定 (SD), 即病灶最大单径减幅低于 30%或增幅低于 20%; 疾病进展 (PD), 即病灶最大单径增幅高于 20%或有新病灶生成。

有效率 (RR) = (PR+CR) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 KPS 评分 采用 KPS 评价生活质量, 治疗前后 KPS 评分增加大于 10 分为提高, 降低大于 10 分为下降, 其余为稳定^[10]。

提高率 = KPS 评分提高例数 / 总例数

1.4.2 血清肿瘤标志物水平 取患者静脉血 3 mL, 高速离心分离血清后, 分别采用电化学发光法检测细胞角蛋白 19 片段 (Cyfra21-1) 水平, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测人鳞状细胞癌相关抗原 (SCC-Ag) 水平。

1.5 不良反应观察

根据 WHO 化疗急性及亚急性毒性分级标准进行评价^[11]。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用率来表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 1 例, PR 为 11 例, SD 为 15 例, RR 为 30.0%, DCR 为 67.5%; 治疗组 CR 为 2 例, PR 为 16 例, SD 为 17 例, RR 为 45.0%,

DCR 为 87.5%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 对照组 KPS 评分提高 15 例, 提高率为 37.5%; 对照组 KPS 评分提高 22 例, 提高率为 55.0%。两组 KPS 评分提高率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组 Cyfra21-1、SCC-Ag 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清肿瘤标志物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。

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 对照组和治疗组白细胞减少发生率分别为 70.00%、50.00%; 红细胞减少发生率分别为 52.50%、32.5%; 血小板减少发生率分别为 45.00%、30.00%; 恶心呕吐发生率分别为 82.50%、40.00%; 腹泻发生率分别为 37.50%、27.50%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

肺癌是一类危害人类的主要疾病, 晚期肺癌患者的平均生存期只有 6 个月。非小细胞肺癌病情发展缓慢、早期症状不明显, 不容易被发现。此病病死率居肺癌之首, 应该给予高度重视^[12]。GP 化疗方案是目前公认的一线治疗方案之一^[13]。美国肿瘤研究中心通过大量的临床试验奠定了吉西他滨等第 3 代化疗药物联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌的地

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
对照	40	1	11	15	13	30.0	67.5
治疗	40	2	16	17	5	45.0*	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	提高率/%
对照	40	15	14	11	37.5
治疗	40	22	16	4	55.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Cyfra21-1/(ng·mL ⁻¹)	SCC-Ag/(ng·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	16.43±5.32	3.19±1.11
		治疗后	11.42±1.17*	1.23±0.54*
治疗	40	治疗前	16.51±5.46	3.22±1.12
		治疗后	6.58±1.22* [▲]	0.77±0.43* [▲]

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=40)

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups (n=40)

组别	白细胞减少					红细胞减少				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	16	11	1	0	70.00	11	8	2	0	52.50
治疗	13	7	0	0	50.00*	8	5	0	0	32.50*

组别	血小板减少					恶心呕吐				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	9	6	3	0	45.00	16	10	6	1	82.50
治疗	8	3	1	0	30.00*	11	4	1	0	40.00*

组别	腹泻				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	11	3	1	0	37.50
治疗	7	4	0	0	27.50*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

位, 有效率可以高达 50%, 该化疗方案已经成为近年来临床肺癌治疗指南。其中吉西他滨联合顺铂的方案是治疗非小细胞肺癌最有效的方案之一。吉西他滨主要作用于肿瘤细胞 DNA 合成期。吉西他滨属于细胞周期特异性药物, 作用机制为阻止肿瘤细胞由 G1 期向 S 期过渡的增殖进程。顺铂为含铂类金属络合物, 属于细胞周期非特异性药物, 通过干扰 DNA 复制或与增殖相关蛋白结合, 达到抑制细胞增殖的目的, 是治疗晚期非小细胞肺癌的一线用药^[14]。因此, GP 化疗方案中的吉西他滨、顺铂对抗肿瘤具有协同作用, 具有良好的临床疗效, 但由于化疗的不良反应大, 导致患者生活质量下降, 治疗中断^[15]。紫龙金片是由黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、蛇莓、郁金组成, 可使肿瘤细胞 DNA 合成受阻, 从而抑制肿瘤细胞增殖; 紫龙金片的另一重要作用是通过调控细胞动力学达到阻止肿瘤细胞转移的目的; 紫龙金片还可以通过调控信号传导

通路, 阻止正常细胞发生癌变; 同时紫龙金片有助于增加机体免疫功能, 减轻化疗引起的多种毒副作用, 提高疗效^[16]。

相关肿瘤标志物水平检测对癌症的早期诊断、预后判断具有重要临床价值, 可以反映病情进展和预后^[17]。Cyfra21-1 为细胞骨架标记物, 是由细胞角质蛋白的单克隆抗体组成, 其血清水平随病情进展而升高。在非小细胞肺癌患者中, 各种病理类型的非小细胞肺癌患者的血清中 Cyfra21-1 浓度均可升高^[18]。SCC-Ag 是一种糖蛋白, 主要存在于鳞状上皮细胞癌的胞质中, 故 SCC-Ag 对肺鳞癌的临床诊断有一定指导意义。又因为 SCC-Ag 浓度与病情进展密切相关, 阳性率随病情的进展而上升^[19], 因此血清中肿瘤标记物 Cyfra21-1 和 SCC-Ag 可以客观反映病情进展和预测预后。

综上所述, 紫龙金片联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生活质量,

降低 Cyfra21-1 和 SCC-Ag 水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(5): 488-493.
- [2] 李 扬, 唐文娟, 张会娟, 等. 非小细胞肺癌化学治疗的进展 [J]. 中国老年学, 2011, 31(8): 1478-1481.
- [3] 廖美琳, 成柏君. 非小细胞肺癌化学治疗的临床进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(7): 480-482.
- [4] 何 流, 钱志英. 含铂类联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2003, 10(6): 523-526.
- [5] 陈 群, 石 琴, 谢 强, 等. 不同方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(8): 998-1000.
- [6] 穆育新. 走在世界研究前列的抗癌天然药物——紫龙金片 [J]. 天津药学, 2002, 14(3): 88-89.
- [7] 滕晓东. 对 WHO 2004 年版肺肿瘤组织学分类的体会 [J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(8): 544-546.
- [8] Edge S B, Compton C C. The American Joint Committee on Cancer: the 7 th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [9] 柳 影, 程 颖. 实体肿瘤疗效评价标准的研究 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(2): 149-152.
- [10] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [11] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准) [J]. 癌症, 1992(3): 254.
- [12] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8): 1982-1986.
- [13] 王利革. GP 方案联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 医学综述, 2012, 18(16): 2687-2688.
- [14] 刘应荣. 西药顺铂的药理作用和临床应用效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(67): 13227-13228.
- [15] 刘国祥, 杨和平, 熊 玮. GP 方案治疗 50 例晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(18): 1656-1658.
- [16] 孙彩萍, 王建芳, 陈遐林, 等. 紫龙金片联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究观察 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1145-1147.
- [17] 陈 钢, 袁应选, 李 丽, 等. 非小细胞肺癌 GP 方案化疗前后肿瘤标志物变化临床意义分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(5): 335-336.
- [18] 龚玉芳, 刘 峰, 杨志胤, 等. 新辅助化疗前后非小细胞肺癌患者血清 CA125、CEA 及 CYFRA21-1 的变化及预后分析 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 91-94.
- [19] 吴 京, 马立雄, 徐淑君, 等. 血清 SCC-Ag 对于非小细胞肺癌的组织特异性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(3): 277-278.