

小牛脾提取物注射液联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

赵岩¹, 王秀丽¹, 刘萍¹, 邹明磊²

1. 焦作市第二人民医院 静配中心, 河南 焦作 454001

2. 焦作市第二人民医院 肿瘤内科, 河南 焦作 454001

摘要: **目的** 探讨小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2017年12月在焦作市第二人民医院治疗的晚期NSCLC患者368例,随机分为治疗组(184例)和对照组(184例)。对照组患者口服吉非替尼片,250 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注小牛脾提取物注射液,10 mL加入5%葡萄糖注射液500 mL,1次/d。两组均经过12周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物、血清学指标、T淋巴细胞亚群水平和QLQ-C30评分。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)分别为22.28%、47.86%,均分别明显低于治疗组的45.11%、66.85%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清糖抗原153(CA153)、角蛋白19可溶片段(Cy-fra21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCCAg)、热休克蛋白90 α (HSP90 α)、钙结合蛋白A4(S100A4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17(IL-17)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著降低,IL-2和CD8⁺水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述指标水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组QLQ-C30功能领域评分显著升高($P < 0.05$),且治疗组QLQ-C30各评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片治疗晚期NSCLC能够有效降低机体肿瘤标志物水平,提高机体免疫能力,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小牛脾提取物注射液;吉非替尼片;非小细胞肺癌;客观缓解率;临床获益率;角蛋白19可溶片段;鳞状细胞癌抗原;钙结合蛋白A4

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)08-2060-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.044

Clinical study on Calf Spleen Extractive Injection combined with gefitinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

ZHAO Yan¹, WANG Xiu-li¹, LIU Ping¹, ZOU Ming-lei²

1. Pharmacy Intravenous Admixture Services, Jiaozuo Second People's Hospital, Jiaozuo 454001, China

2. Department of Internal Medicine-Oncology, Jiaozuo Second People's Hospital, Jiaozuo 454001, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Calf Spleen Extractive Injection combined with gefitinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (368 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Jiaozuo Second People's Hospital from January 2014 to December 2017 were randomly divided into control (184 cases) and treatment (184 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Gefitinib Tablets, 250 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Calf Spleen Extractive Injection on the basis of the control group, 10 mL added into 5% glucose injection 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers, the serological indexes, the T lymphocyte subsets levels and the QLQ-C30 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR) in the control group were 22.28% and 47.86%, which were significantly lower than 45.11% and 66.85% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CA153, Cy-fra21-1, SCCAg, HSP90 α , S100A4, TNF- α , IL-17, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels in two groups were significantly decreased, IL-2 and CD8⁺ levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2018-03-23

作者简介: 赵岩(1980—), 本科, 主管药师, 主要从事医院药学相关工作。E-mail: 1685900391@qq.com

treatment, the QLQ-C30 scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the QLQ-C30 scores in the treatment group after treatment were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Calf Spleen Extractive Injection combined with gefitinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer can reduce the level of tumor markers, improve immune function and the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Gefitinib Tablets; Calf Spleen Extractive Injection; non-small cell lung cancer; ORR; CBR; Cy-fra21-1; SCCAg; S100A4

非小细胞肺癌(NSCLC)是肿瘤科常见的一种肿瘤,在所有肺癌中占80%~85%,早期多无明显症状,绝大多数在就诊时就已处于晚期,丧失了手术的最佳时机^[1]。所以,寻找能够延长患者生存时间、提高生活质量的治疗措施极为重要。吉非替尼可抑制酪氨酸激酶活性,进而调控表皮生长因子受体激活情况^[2]。小牛脾提取物注射液具有激活机体非特异性免疫功能的作用^[3]。因此,本研究对晚期NSCLC患者采用小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年1月—2017年12月在焦作市第二人民医院进行治疗的368例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,其中男216例,女152例;年龄46~75岁,平均年龄(62.47±3.53)岁。入组标准:符合NSCLC诊断标准^[4];预计生存时间大于3月者;非小细胞肺癌Ⅲ期或Ⅳ期者;未接受研究以外的任何治疗;获得知情同意。排除标准:伴有严重肝肾功能障碍者;伴有意识障碍及精神疾病者;预计生存时间短于3个月者;对研究药物过敏者;中途接受其他治疗方案者;未取得知情同意者。

1.2 药物

吉非替尼片由AstraZeneca UK Limited公司生产,规格250 mg/片,产品批号131007、140913、150806、161104;小牛脾提取物注射液由吉林敖东洮南药业股份有限公司生产,规格2 mL/支,产品批号131012、140806、150903、161012。

1.3 分组及治疗方法

368例患者随机分为对照组(184例)和治疗组(184例),其中对照组男112例,女72例;年龄46~74岁,平均年龄(62.35±3.52)岁。治疗组男104例,女80例;年龄46~75岁,平均年龄(62.56±3.59)岁。两组一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服吉非替尼片,250 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注小牛脾提取物注射

液,10 mL加入5%葡萄糖注射液500 mL,1次/d。两组均经过12周治疗后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):所有靶病灶均全部消失,至少持续4周;部分缓解(PR):靶病灶两径之和较基线水平减少30%以上;进展(PD):基线病灶长径增加≥20%或出现新病灶;稳定(SD):基线病灶长径和未达到PR或增加未达到PD。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤标志物 采用ELISA法测定治疗前后糖抗原153(CA153)、角蛋白19可溶片段(Cy-fra21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCCAg)、热休克蛋白90α(HSP90α)水平。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA检测白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及钙结合蛋白A4(S100A4)水平。

1.5.3 T淋巴细胞亚群水平 采用流式细胞仪(CyFlow@Cube6)检测,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。

1.5.4 QLQ-C30评分 采用QLQ-C30功能领域评分评价患者生活质量^[5]:包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色,满分100分,得分越高表示生活质量越好。

1.6 不良反应

对两组治疗过程中可能发生的腹泻、过敏、瘙痒、皮肤干燥等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理软件为SPSS 18.0,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,ORR和CBR的对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者CR 0例,PR 41例,SD 46例,PD 96例,ORR和CBR分别为22.28%、47.86%,治疗组CR 0例,PR 83例,SD 40例,PD 61例,ORR和CBR分别为45.11%、66.85%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清 CA153、Cy-fra21-1、SCCAg、HSP90α 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后这些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2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 S100A4、TNF-α 和 IL-17 水平均显著降低,IL-2 水平显著升高,同组治疗前后

比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组上述血清学指标明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后,两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高,CD8⁺水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组 T 淋巴细胞亚群水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),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/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	184	0	41	46	96	22.28	47.86
治疗	184	0	83	40	61	45.11*	66.85*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HSP90α/(ng·mL ⁻¹)	CA153/(KU·L ⁻¹)	Cy-fra21-1/(ng·mL ⁻¹)	SCCAg/(μg·L ⁻¹)
对照	184	治疗前	71.43 ± 6.78	46.84 ± 9.65	174.68 ± 14.32	1.39 ± 0.65
		治疗后	45.62 ± 4.34*	30.56 ± 8.48*	84.45 ± 12.23*	1.07 ± 0.09*
治疗	184	治疗前	71.47 ± 6.76	46.87 ± 9.63	173.65 ± 14.36	1.37 ± 0.63
		治疗后	30.15 ± 4.25*▲	22.39 ± 8.42*▲	62.27 ± 12.15*▲	0.52 ± 0.04*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	S100A4/(ng·mL ⁻¹)
对照	184	治疗前	23.42 ± 7.35	1.67 ± 0.16	37.85 ± 5.42	204.75 ± 22.34
		治疗后	18.64 ± 4.52*	2.23 ± 0.22*	19.74 ± 4.74*	86.78 ± 11.53*
治疗	184	治疗前	23.46 ± 7.32	1.63 ± 0.14	37.82 ± 5.47	204.72 ± 22.36
		治疗后	11.53 ± 4.37*▲	3.56 ± 0.27*▲	11.27 ± 4.62*▲	57.92 ± 11.45*▲

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 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the T lymphocyte subsets levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	184	治疗前	34.45 ± 6.29	26.52 ± 4.56	34.58 ± 3.58	0.75 ± 0.12
		治疗后	48.72 ± 7.81*	32.47 ± 5.68*	30.15 ± 2.39*	1.21 ± 0.15*
治疗	184	治疗前	34.42 ± 6.27	26.46 ± 4.52	34.56 ± 3.53	0.77 ± 0.14
		治疗后	65.36 ± 7.85*▲	40.85 ± 5.73*▲	25.37 ± 2.32*▲	1.65 ± 0.16*▲

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

2.5 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组 QLQ-C30 功能领域的躯体、认知、情绪、角色和社会功能各评分项目均显著升高,

同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组 QLQ-C30 各评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on the QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	184	治疗前	34.56±3.63	32.73±2.61	31.49±3.35	23.65±1.43	25.86±2.67
		治疗后	64.52±5.16*	64.38±4.22*	62.65±4.58*	49.86±3.61*	54.62±4.68*
治疗	184	治疗前	34.58±3.65	32.75±2.64	31.47±3.38	23.62±1.47	25.83±2.64
		治疗后	76.47±5.28* [▲]	78.85±4.27* [▲]	77.18±4.53* [▲]	65.48±3.65* [▲]	69.36±4.74* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

肺癌是发病率较高的恶性肿瘤之一, 其中有 85% 为 NSCLC, 其预后极差, 多数患者在发病 5 年内死亡^[6]。临床对 NSCLC 的治疗措施较多, 但对晚期 NSCLC 来说失去了手术治疗时机, 化疗则成为治疗该病的主要方式。

近年来, 随着医疗水平的不断进步, 越来越多医护人员提倡靶向治疗晚期 NSCLC, 其中应用最多的靶向药物为吉非替尼, 该药是一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 其进入机体后可抑制酪氨酸激酶活性, 进而对表皮生长因子受体激活情况进行调控, 抑制其生长和转移等, 有效缩短细胞生长周期, 控制疾病进展^[2]。小牛脾提取物注射液是一种从健康胎牛脾脏提取而制成的高活性低分子量多肽及核糖, 有着激活机体非特异性免疫功能的作用, 并可抑制肿瘤细胞的糖原聚集和分解^[3]。

CA153 为腺体分泌的糖类抗原, 在晚期肺癌中呈高水平的表达^[7]。Cy-fra21-1 是诊断肺癌的主要标记物, 其特异度高达 89%^[8]。SCCAg 是一种鳞状细胞癌表面糖蛋白, 临床主要用于对鳞癌的诊断, 在肺癌患者血清中常呈现高表达水平^[9]。HSP90 α 是一种新型肿瘤标记物, 有研究显示, 在早期肺癌中该指标阳性率明显高于其他肿瘤标志物, 可作为筛查早期肺癌的一个指标^[10]。本研究中, 治疗后治疗组血清 CA153、Cy-fra21-1、SCCAg、HSP90 α 水平显著低于对照组。说明小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片可有效降低晚期 NSCLC 患者机体肿瘤标志物水平。S100A4 能够通过调节细胞周期使细胞发

生恶性变甚至发生肿瘤^[11]。TNF- α 是一种主要由单核巨噬细胞分泌的具有多种生物活性的细胞因子, 可促进肿瘤细胞生长和转移等^[12]。IL-2 由 Th1 分泌, 可有效抑制肿瘤细胞增殖^[13]。IL-17 是由 Th17 分泌的一种促炎因子, 具有促进肿瘤细胞恶性进展的作用^[14]。本研究中, 治疗后治疗组血清 S100A4、TNF- α 、IL-17 水平均降低, IL-2 水平显著增高, 且明显好于对照组。说明小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片可有效改善晚期 NSCLC 患者机体内细胞因子水平。治疗后, 治疗组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著增高, CD8⁺ 水平显著降低, 且治疗组明显好于对照组。治疗后, 两组 QLQ-C30 功能领域评分均显著升高, 但治疗组升高程度更明显。说明小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片治疗晚期 NSCLC 效果明确。

综上所述, 小牛脾提取物注射液联合吉非替尼片治疗晚期 NSCLC 能够降低机体肿瘤标志物水平, 提高机体免疫能力, 改善血清 S100A4、TNF- α 、IL-2、IL-17 水平, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 周彩存. NCCN 2008 年非小细胞肺癌临床实践指南更新 [J]. 肿瘤, 2008, 28(3): 183-186.
- [2] 张建波, 王祥麒, 于庆凯, 等. 吉非替尼对非小细胞肺癌的疗效与 T 细胞亚群变化分析 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 298-300.
- [3] 刘杰, 吴格怡. 小牛脾提取物注射液对肺癌患者免疫功能的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(11): 1638-1639.
- [4] 周清华, 王瑾, 许峰. 2005 年美国国家综合癌症网 (NCCN) 非小细胞肺癌临床指南 [J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 332-346.

- [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] 侯恩存, 陈杰, 甘露, 等. 康莱特联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效的系统评价 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(7): 960-965.
- [7] 王海明, 李志彬, 齐学红, 等. CA125, CA153 及 CEA 肿瘤标志物联合检测对非小细胞肺癌早期诊断的临床意义 [J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(5): 103-104.
- [8] 刘连红, 罗建祥, 徐月君, 等. 不同病理类型肺癌患者血清肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 水平的比较 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2015, 36(4): 533-535.
- [9] 董瑞兰. CYFRA21-1、NSE、CEA、SCCAg 肿瘤标志物检测在肺癌中的诊断价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1): 87-89.
- [10] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 杨静, 艾力·赛丁. Ang-2、HSP90 α 在老年非小细胞肺癌患者血清中的表达及与 TNM 分期的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2344-2346.
- [11] 田胜国, 李作生, 王国臣, 等. 非小细胞肺癌患者血清中 S100A4 和 S100A6 表达及其临床意义 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(6): 886-888.
- [12] 李高, 蔡仁中, 蔡用清. 肺癌患者血清中 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、NKG2D 的表达及临床意义 [J]. 海南医学, 2015, 26(12): 1728-1731.
- [13] 戴春, 周永春, 黄云超, 等. 非小细胞肺癌患者血清中细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10) 的含量与临床分期的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(6): 779-781.
- [14] 王胜, 张蕊, 王俊凤, 等. Th17 细胞及 IL-17 在非小细胞肺癌患者外周血的表达及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 34-36.