

康艾注射液联合贝伐珠单抗和 DP 方案治疗非小细胞肺癌的临床研究

张亚年, 仲 宁, 张 璐

昆山市第一人民医院 心胸外科, 江苏 苏州 215300

摘要: **目的** 探讨康艾注射液联合贝伐珠单抗注射液和 DP 方案(多西他赛注射液+注射用顺铂)治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2010 年 1 月—2013 年 1 月昆山市第一人民医院收治的 60 例非小细胞肺癌患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组(28 例)和治疗组(32 例)。对照组患者给予 DP 化疗方案, 即第 1 天静脉滴注多西他赛注射液 75 mg/m², 维持 1 h; 静脉滴注注射用顺铂 75 mg/m², 平均分 2 天连续使用, 维持 2~6 h; 然后静脉滴注贝伐珠单抗注射液 15 mg/kg, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注康艾注射液, 40 mL 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d。3 周为 1 个周期, 两组患者治疗两个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组的生存质量、免疫功能指标、血小板指标、血管内皮生长因子(VEGF)水平、生存时间。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 46.43%、78.13%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者生理状况、社会家庭状况、情感情况、功能状况评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组生理状况、社会家庭状况、情感情况、功能状况评分均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清中 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有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组患者免疫功能指标水平均明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血小板(PLT)水平显著升高, 血小板分布宽度(PDW)、血小板大细胞比率(P-LCR)、VEGF 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些指标均明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者生存时间明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 康艾注射液联合贝伐珠单抗注射液和 DP 方案治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 能改善患者凝血功能与免疫功能, 降低 VEGF 水平, 延长生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康艾注射液; 贝伐珠单抗注射液; 多西他赛注射液; 注射用顺铂; DP 方案; 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(2019)12-3690-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.042

Clinical study on Kangai Injection combined with bevacizumab and DP regimen in treatment of non-small cell lung cancer

ZHANG Ya-nian, ZHONG Ning, ZHANG Lu

Department of Cardiothoracic Surgery, the First People's Hospital of Kunshan, Suzhou 215300, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of Kangai Injection combined with Bevacizumab Injection and DP regimen in treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (60 cases) with non-small cell lung cancer in the First People's Hospital of Kunshan from January 2010 to January 2013 were randomly divided into the control group (28 cases) and the treatment group (32 cases). Patients in the control group were given DP regimen: patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection 75 mg/m², maintained for 1 h, and patients in the control group were iv administered with Cisplatin for injection, continuous use in 2 days on average, maintained for 2—6 h, then patients in the control group were iv administered with Bevacizumab Injection 15 mg/kg, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Kangai Injection on the basis of the control group, 40 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. One cycle had three weeks, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life, the immune function indexes, the platelet indexes, the VEGF levels, and the survival time in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 46.43% and 78.13%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the scores of physiological status, social and family status, emotional status, and functional status in two groups were significantly

收稿日期: 2019-07-29

作者简介: 张亚年(1979—), 男, 副主任医师, 硕士, 从事肺癌的胸腔镜治疗。E-mail: nianzh996@qq.com

increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the quality of life indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly increased, but the levels of $CD8^+$ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PLT in two groups were significantly increased, but the levels of PDW, P-LCR and VEGF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the survival times in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kangai Injection combined with Bevacizumab Injection and DP regimen has clinical curative effect in treatment of non-small cell lung cancer, can coagulation function and immune function, reduce VEGF level, and prolong survival time, which has a certain clinical application value.

Key words: Kangai Injection; Bevacizumab Injection; Docetaxel Injection; Cisplatin for injection; non-small cell lung cancer; quality of life; immune function

作为临床上一种较常见肿瘤,肺癌在我国恶性肿瘤发病率中处于前列,且发病率呈逐年升高趋势。非小细胞肺癌在肺癌患者中占有绝对比重,具有血管生成依赖性,患者血清中血管内皮生长因子(VEGF)水平明显升高^[1]。因此针对非小细胞肺癌治疗主要以抗血管治疗为主,降低肿瘤细胞增殖、转移,抑制肿瘤生长。贝伐珠单抗能明显抑制血管内皮生长因子,治疗非小细胞肺癌具有较好的疗效。VEGF 抑制剂配合中药应用于肺癌的治疗能使患者无进展生存期一定程度延长^[2]。康艾注射液具有增强机体免疫,抑制肿瘤生长的作用,与化疗联用,有增效减毒作用,可以作为化疗的重要辅助用药^[3]。多西他赛能使微管异常聚合并保持其稳定,从而抑制细胞有丝分裂时纺锤体形成以及微管的其他功能;顺铂为细胞周期非特异性药物,主要作用于 S 期。因此,二者联用的 DP 方案有利于抗肿瘤效果的明显增强^[4]。本研究选取昆山市第一人民医院收治的 60 例非小细胞肺癌患者为研究对象,探讨康艾注射液联合贝伐珠单抗注射液和 DP 方案治疗非小细胞肺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月—2013 年 1 月昆山市第一人民医院收治的 60 例非小细胞肺癌患者为研究对象。其中男 38 例,女 22 例;年龄 46~77 岁,平均年龄(61.43 ± 5.43)岁;平均患病时间(6.32 ± 2.14)年;其中周围性肺癌患者 24 例,中心型肺癌患者 36 例。按照病理类型进行分类:大细胞癌患者 32 例,腺癌患者 28 例。按照临床分期进行分类:IV 期 22 例,IIIB 期 15 例,IIIA 期 23 例。

所有患者诊断均按照《临床肿瘤内科手册》非小细胞肺癌诊断标准、病理诊断确认^[5]。其临床表现均可见咳痰,刺激性干咳与胸痛、胸闷,同时肺部 CT 检查可见占位性病变。

1.2 分组方法

将所有患者随机分为对照组(28 例)和治疗组(32 例)。其中对照组男 18 例,女 10 例;年龄 47~77 岁,平均年龄(61.56 ± 6.43)岁;平均患病时间(6.31 ± 2.22)年;其中周围性肺癌患者 11 例,中心型肺癌患者 17 例;按照病理类型进行分类:大细胞癌患者 15 例,腺癌患者 13 例;按照临床分期进行分类:IV 期患者 10 例,IIIB 期患者 7 例,IIIA 期患者 11 例。其中治疗组男 20 例,女 12 例;年龄 46~76 岁,平均年龄(60.98 ± 5.35)岁;平均患病时间(6.28 ± 2.01)年;其中周围性肺癌患者 13 例,中心型肺癌患者 19 例;按照病理类型进行分类:大细胞癌患者 17 例,腺癌患者 15 例;按照临床分期进行分类:IV 期 12 例,IIIB 期 8 例,IIIA 期 12 例。两组患者基本资料间无统计学差异,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组患者给予 DP 化疗方案,即第 1 天静脉滴注多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 0.5 mL:20 mg,产品批号 20100521、20110703、20120218),75 mg/m²,维持 1 h(在应用多西他赛前给予地塞米松预处理);静脉滴注注射用顺铂(齐鲁制药有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 20100726、20110909、20120513),75 mg/m²,平均分 2 天连续使用,维持 2~6 h;然后静脉滴注贝伐珠单抗注射液(德国罗氏诊断股份有限公司生产,规格 4 mL:100 mg,产品批号 10101212、

10110919、10120823), 15 mg/kg, 1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注康艾注射液(长白山制药股份有限公司生产, 规格 20 mL/支, 产品批号 20100612、20110809、20120416), 40 mL 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL 中, 1次/d。3周为1个周期, 两组患者治疗两个周期后观察效果。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR): 经X线片或/和纤支镜检查, 病灶全部吸收, 并维持4周以上者; 部分缓解(PR): 病灶缩小 $\geq 50\%$, 并维持4周以上者; 稳定(NC): 病灶缩小不到50%或扩大不足25%; 进展期(PD): 病灶较治疗前扩大25%。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生存质量 采用国际专用生存质量量表由患者自行测定生存质量, 该量表分为生理状况、社会家庭情况、情感情况、功能状况4个方面, 共36个条目^[7]。

1.5.2 血清因子 采集患者清晨5 mL空腹静脉血, 2 500 r/min离心20 min, 取其上清, 使用全自动流式细胞仪检测患者血清中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等T细胞亚群水平, 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)方法检测血清中VEGF水平, 使用全自动血常规分析仪检测血小板(PLT)、血小板分布宽度(PDW)和血小板大细胞比率(P-LCR)水平。上述所有操作均按照试剂盒操作说明严格执行。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中药物不良反应发生情况, 如恶心呕吐、肝肾损害、骨髓抑制、腹泻、黏膜炎等。

1.7 生存时间分析

对两组患者治疗后进行60个月定期随访, 最后使用SPSS 18.0软件制作生存分析曲线。

1.8 统计学处理分析

采用SPSS 18.0软件处理本次研究结果, 计量

资料 $\bar{x} \pm s$ 分析采用t检验, 计数资料分析采用 χ^2 检验。

2 结果与分析

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解7例, 部分缓解6例, 稳定7例, 进展期8例, 总有效率为46.43%; 治疗组完全缓解15例, 部分缓解10例, 稳定5例, 进展期2例, 总有效率为78.13%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后, 两组患者生理状况、社会家庭状况、情感情况、功能状况评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组生理状况、社会家庭状况、情感情况、功能状况评分均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者血清中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有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者免疫功能指标水平均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血小板指标、VEGF水平比较

治疗后, 两组患者PLT水平显著升高, PDW、P-LCR、VEGF水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些指标均明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组肝肾损害发生率分别为14.29%、6.25%, 骨髓抑制发生率分别为17.86%、9.38%, 两组不良反应发生率比较有统计学意义($P < 0.05$), 而两组恶心呕吐、腹泻、黏膜炎的发生率比较无显著差异, 见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展期/例	总有效率/%
对照	28	7	6	7	8	46.43
治疗	32	15	10	5	2	78.13*

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 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理状况评分	社会家庭状况评分	情感情况评分	功能状况评分
对照	28	治疗前	14.53±3.43	11.43±2.76	10.49±2.87	13.33±2.21
		治疗后	22.62±2.13*	15.74±2.02*	15.27±2.47*	16.76±1.31*
治疗	32	治疗前	14.24±2.34	11.54±2.36	10.56±2.24	13.43±2.09
		治疗后	27.89±2.76*▲	19.45±2.08*▲	20.37±2.53*▲	20.78±1.98*▲

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 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	28	治疗前	56.43±1.65	26.71±1.52	25.53±1.38	1.05±0.31
		治疗后	72.65±1.67*	35.57±3.52*	20.86±1.34*	1.71±0.49*
治疗	32	治疗前	56.51±1.78	26.67±1.43	25.21±1.56	1.06±0.32
		治疗后	76.87±2.11*▲	42.93±2.43*▲	16.54±1.75*▲	2.60±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 两组血小板指标、VEGF水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on platelet indexes and VEGF level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PLT/($\times 10^9 L^{-1}$)	PDW/%	P-LCR/%	VEGF/(mg L^{-1})
对照	28	治疗前	111.34±20.45	25.53±3.36	0.65±0.24	210.36±32.78
		治疗后	132.31±15.21*	16.31±3.87*	0.38±0.08*	168.15±21.69*
治疗	32	治疗前	111.32±20.53	25.46±4.33	0.63±0.21	209.32±33.54
		治疗后	144.14±20.46*▲	12.23±3.12*▲	0.22±0.09*▲	132.63±21.93*▲

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐		肝肾损害		骨髓抑制		腹泻		黏膜炎	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	28	4	14.29	4	14.29	5	17.86	4	14.29	4	14.29
治疗	32	5	15.63	2	6.25*	3	9.38*	6	18.75	3	9.38

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

2.6 两组生存时间比较

治疗后,治疗组患者60个月生存时间明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

3 讨论

作为单克隆抗体之一,贝伐珠单抗能明显抑制血管内皮生长因子活性,阻断细胞内该信号通路下

游信号传导,进而抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,临床上在非小细胞肺癌治疗过程中起到了一定的作用。然而,该化疗药物仍会伴有严重不良反应,不利于预后。另外,中医理论上将化疗表现热毒攻伐,且化疗药物多会致患者发生气血亏虚、阴津亏损、热毒过剩等,进而出现一系列副作用^[8]。因此调理患者气血、纠正祛邪、营卫固本的治疗手段能

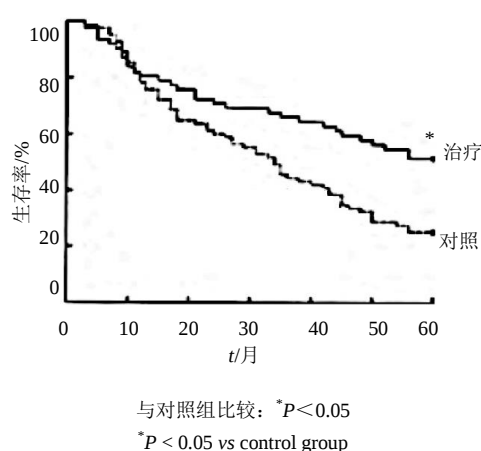


图1 两组患者生存时间的比较

Fig. 1 Comparison on survival time between two groups

有效减轻化疗药物所致副反应。康艾注射液主要组方包含有人参、黄芪、苦参素等, 对非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可有效提高机体免疫功能, 降低毒性作用的发生率^[9]。目前临床上康艾注射液多作为复方抗肿瘤中药进行使用。本研究结果发现, 与对照组进行比较, 经过治疗后治疗组生理状况、社会家庭状况、情感情况、功能状况等生存质量评分明显更高。同时, 在治疗总有效率方面, 治疗组患者更高于对照组, 且该组患者生存时间明显高于对照组, 治疗组肝肾损害、骨髓抑制发生率明显低于对照组, 而两组间其他不良反应发生情况无显著差异, 提示贝伐珠单抗联合康艾注射液靶向治疗非小细胞肺癌能有效改善患者生存治疗, 且治疗效果显著, 同时安全可靠。

相较正常人而言, 恶性肿瘤患者由于肿瘤所致凝血纤溶系统紊乱而出现凝血功能异常, 同时治疗过程中放、化疗等也会引起机体凝血功能紊乱^[10]。贝伐珠单抗能损伤血管内皮细胞, 使促凝因子释放增加, 进而抑制机体纤溶系统功能, 致其长期保持高凝状态甚至发生静脉血栓。在本研究中, 经过治疗后, 与对照组 PLT、PDW、P-LCR 比较, 治疗组 PDW、P-LCR 明显更低, 而 PLT 明显更高, 提示贝伐珠单抗联合康艾注射液靶向治疗非小细胞肺癌患者能有效改善患者凝血功能。

肿瘤血管不仅为肿瘤组织提供丰富营养物质, 同时也为其输出大量癌细胞, 促进肿瘤细胞的远处转移。肿瘤血管形成与体内众多细胞因子调控、肿瘤微环境的改变有关^[11]。VEGF 通过结合其特异性受体, 激活下游信号传导通路, 致细胞因子大量释

放, 诱导血管内皮细胞的增殖、转移, 增加血管形成, 在肿瘤生长过程中发挥调控血管内皮细胞的增殖、血管构建等功能。研究表明, VEGF 是当前促血管形成最强作用因子之一^[12]。在本研究中, 经过治疗后, 与对照组 VEGF 水平进行比较, 治疗组明显更低, 提示贝伐珠单抗联合康艾注射液靶向治疗非小细胞肺癌患者, 能明显减少机体新生血管的形成, 抑制肿瘤细胞的增殖与转移, 促进患者病情的恢复。

T 细胞中淋巴细胞能有效稳定机体免疫内环境, 起到免疫调节作用。其中 $CD4^+$ 是辅助性的 T 细胞标志, $CD3^+$ 是机体细胞免疫状态成熟 T 细胞标志, $CD8^+$ 是抑制性 T 细胞的标志。相比较正常人群, 恶性肿瘤患者 T 细胞分化抗原水平如 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 值较低。因此检测肿瘤患者上述指标值能对患者自身免疫水平进行准确评估^[13-14]。本研究中, 经过治疗后, 与对照组血清中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 进行比较, 治疗组明显更优, 提示贝伐珠单抗联合康艾注射液靶向治疗非小细胞肺癌患者, 能明显提高患者免疫功能水平, 改善患者病情, 提高患者生存率。

综上所述, 康艾注射液联合贝伐珠单抗注射液和 DP 方案治疗非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 能改善患者凝血功能和免疫功能, 降低 VEGF 水平, 延长患者生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 许柯青. 血管内皮生长因子联合肿瘤标记物检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3): 389-391.
- [2] 邱水晶. 贝伐单抗与培美曲塞联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及不良反应 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3): 373-376.
- [3] 宁志强. 康艾联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(30): 277-278.
- [4] 王秋红. DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(6): 176.
- [5] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015, 394.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 220.
- [7] 万崇华. 生命质量测定与评价方法 [M]. 昆明: 云南大学出版社, 1999: 225.
- [8] 曹志成. 癌症患者的中医药治疗与调理 [J]. 中华医药

- 杂志, 2005, 6(12): 34-37.
- [9] 许恩健, 陆国军. 康艾注射液联合伊立替康和卡铂治疗广泛期小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2651-2654.
- [10] 陈文欣, 李 强, 薛赢俊, 等. 恶性肿瘤患者凝血-纤溶系统标志物检测及其临床意义 [J]. 检验医学, 2018, 33(8): 722-726.
- [11] 王冬宇, 路 静. 肿瘤微环境对肿瘤血管生成的影响 [J]. 肿瘤, 2018, 38(4): 379-385.
- [12] 魏 刚. VEGF、TrKB 及 Flt-4 表达水平与老年鼻咽癌患者肿瘤侵袭、转移的相关性分析 [J]. 现代医学, 2016, 44(7): 969-971.
- [13] 胡小倩, 周国芹, 王素霞, 等. 联合检测外周血 T 淋巴细胞及 DNT 细胞在恶性肿瘤早期诊断中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(2): 139-142.
- [14] 张丹阳, 田登梅, 冯 超, 等. 慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞检测的临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 22-25.