

参一胶囊联合羟基喜树碱和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

康军英, 李复红, 韩 蓓*

渭南市中心医院 呼吸科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探讨参一胶囊联合羟基喜树碱氯化钠注射液和顺铂注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究。**方法** 选择2017年6月—2018年6月渭南市中心医院收治的68例非小细胞肺癌患者为研究对象,依据随机数表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各34例。对照组患者静脉滴注顺铂注射液,75 mg/d,1次/3周;第1~5天静脉滴注羟基喜树碱氯化钠注射液,10 mg/d;治疗组患者在对照组治疗的基础上口服参一胶囊,2粒/次,2次/d。3周为1个周期,两组患者均治疗2个周期。观察两组的临床疗效,比较两组的生活质量、免疫指标和不良反应。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的临床总缓解率(RR)分别为32.35%、55.88%,疾病控制率(DCR)分别为67.65%、85.29%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的生活质量提高率分别为47.06%、67.65%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者免疫指标均明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组血细胞降低、恶心呕吐发生情况明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 参一胶囊联合羟基喜树碱氯化钠注射液和顺铂注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果较好,可提高患者生活质量,调节免疫功能,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参一胶囊;羟基喜树碱氯化钠注射液;顺铂注射液;晚期非小细胞肺癌;生活质量;免疫功能

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)01-0133-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.028

Clinical study on Shenyi Capsules combined with hydroxycamptothecin and cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer

KANG Jun-ying, LI Fu-hong, HAN Pei

Department of Respiration, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Shenyi Capsules combined with Hydroxycamptothecin and Sodium Chloride Injection and Cisplatin Injection in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (68 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Weinan Central Hospital from June 2017 to June 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. Patients in the control group were iv administered with Cisplatin Injection, 75 mg/d, once every 3 weeks. And at the first to fifth day, patients in the control group were also iv administered with Hydroxycamptothecin and Sodium Chloride Injection, 10 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenyi Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. A cycle had 3 weeks, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, immune indexes, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the RR in the control and treatment groups were 32.35% and 55.88%, respectively, and the DCR in the control and treatment groups were 67.65% and 85.29%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates of quality of life in the control and treatment groups were 47.06% and 67.65%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the occurrence situation of hemocytopenia and nausea and vomiting in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyi Capsules combined with

收稿日期: 2019-10-13

作者简介: 康军英(1972—),女,副主任医师,硕士,研究方向为肺癌、哮喘,慢阻肺。E-mail: pkdsdi14885@sina.com

*通信作者 韩 蓓

Hydroxycamptothecin and Sodium Chloride Injection and Cisplatin Injection has clinical curative effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can improve the quality of life, and regulate the immune function, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenyi Capsules; Hydroxycamptothecin and Sodium Chloride Injection; Cisplatin Injection; advanced non-small cell lung cancer; quality of life; immune function

目前,肺癌仍旧是临床上常见的恶性肿瘤,致死率非常高。其中 80% 的肺癌患者属于非小细胞肺癌。通常情况下,大部分非小细胞肺癌患者确诊时病情已经发展到晚期,失去手术治疗的最佳时机,因此,放疗、化疗仍旧是目前治疗非小细胞肺癌主要的手段。但是全身化疗往往不能取得理想的治疗效果,毒副作用大,对患者的血液系统、消化系统造成很大的损害,因而探索高效的治疗办法,减缓病程发展,提升患者的生存质量是临床研究的目标。近几年,克唑替尼、吉非替尼等分子靶向药物虽然疗效高、毒性低,但是往往只适用于少数特定基因突变的非小细胞肺癌患者,治疗数月后通常会产生耐药,临床应用范围相对比较局限。羟基喜树碱是从喜树中分离得到的天然抗肿瘤药物,能够杀伤 S 期细胞,抑制脱氧核糖核酸(DNA)复制、合成,可以与其他抗癌药合用,无交叉耐药,抗癌谱广,疗效高,毒副反应低^[1]。参一胶囊是由人参皂苷 Rg₃ 单一成分组成的国家一类中药新药,可以抑制肿瘤细胞增殖生长、诱导其凋亡,提高患者的免疫功能,降低化疗毒性反应^[2-3]。顺铂是目前临床上应用比较多的金属类铂类络合物,其中的铂原子能够与脱氧核糖核酸相结合,影响脱氧核糖核酸、核糖核酸、蛋白的结合,阻止癌细胞的分裂,起到抗肿瘤的作用,是典型的广谱抗癌药物^[4]。但癌细胞合成速度较快,单药无法实现预期的疗效,且患者长期使用铂类药物会提高自身的耐药性,导致癌细胞对药物的敏感性降低。因此,本研究选择渭南市中心医院收治的 68 例非小细胞肺癌患者为研究对象,采用参一胶囊联合羟基喜树碱氯化钠注射液和顺铂注射液进行治疗,观察临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 6 月—2018 年 6 月渭南市中心医院收治的 68 例非小细胞肺癌患者为研究对象。其中男 36 例,女 32 例;年龄 43~73 岁,平均(64.3±5.9)岁;TNM 分期:IIIb 期 43 例,IV 期 25 例;其中腺鳞癌 4 例,腺癌 22 例,鳞癌 38 例。所有患者无化疗禁忌症,在入组前 1 个月并没有接受过任何

放疗、化疗,Karnofsky(KPS)评分均高于 60。治疗之前,所有患者的心脏功能、肝肾功能均正常,预计患者的生存期超过 3 个月。

纳入标准:(1)经组织或细胞病理学确诊为晚期非小细胞肺癌,并且确诊为 III~IV 期患者;(2)生存期长于 3 个月;(3)研究前 1 个月未接受过抗癌治疗。

排除标准:(1)肝肾功能异常;(2)伴有严重心脏病、高血压和其他严重肿瘤者;(3)哺乳期、妊娠期患者。

1.2 药物

顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司生产,规格 6 mL:30 mg,产品批号 20170521);羟基喜树碱氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司生产,规格 100 mL:10 mg,产品批号 20170429);参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司生产,规格 10 mg/粒,产品批号 20170327)。

1.3 分组和治疗方法

依据随机数表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 34 例。其中对照组男 18 例,女 16 例;年龄 44~72 岁,平均年龄为(64.1±6.2)岁;TNM 分期:IIIb 期 22 例,IV 期 12 例;KPS 评分高于 60 分;预计生存期长于 3 个月。治疗组男 18 例,女 16 例;年龄 43~73 岁,平均年龄为(64.5±5.8)岁;TNM 分期:IIIb 期 21 例,IV 期 13 例;KPS 评分高于 60 分;预计生存期长于 3 个月。对比两组患者的性别、年龄、病理类型、KPS 评分等一般临床资料,无统计学意义,具有可比性。

治疗之前,两组患者均给予恩丹西酮、地塞米松止呕。对照组患者静脉滴注顺铂注射液,75 mg/d,1 次/3 周;第 1~5 天静脉滴注羟基喜树碱氯化钠注射液,10 mg/d;治疗组患者在对照组治疗的基础上口服参一胶囊,2 粒/次,2 次/d。3 周为 1 个周期,两组患者均治疗 2 个周期。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节、非靶结节)短直径必须减少至<10 mm;部分缓解(PR):靶病灶直径之和比

基线水平减少至少 30%；疾病进展 (PD)：以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照，直径和相对增加至少 20% (如果基线测量值最小就以基线值为参照)，除此之外，必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现 1 个或多个新病灶也视为疾病进展)；疾病稳定 (SD)：靶病灶减小的程度没达到 PR，增加的程度也没达到 PD 水平，介于两者之间，研究时以直径之和的最小值作为参考。

$$\text{临床总缓解率 (RR)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{疾病控制率 (DCR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 免疫指标 在治疗前后使用流式细胞仪分别检测患者血清中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺，评估患者用药前后免疫功能的变化。

1.5.2 生活质量^[6] 根据 KPS 评分评价患者的生活质量改善程度。KPS 评分增加超过 20 分，则生活质量明显提高；评分增加 10~20 分，则生活质量提高；评分增加或降低小于 10 分，则生活质量稳定；评分降低达到或超过 10 分，则生活质量降低。

$$\text{生活质量总提高率} = (\text{明显提高} + \text{提高}) / \text{总例数}$$

1.6 不良反应观察

治疗过程中记录两组患者出现的呕吐、皮疹、腹痛腹泻、肝功能异常、肾功能异常等毒副作用的发生情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 18.0 软件分析数据，计数资料以率表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组 PR 为 11 例，SD 为 12 例，RR 为 32.35%，DCR 为 67.65%；治疗组患者 PR 为 19 例，SD 为 10 例，RR 为 55.88%，DCR 为 85.29%，两组 RR 和 DCR 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，对照组患者的 KPS 评分明显提高为 5 例，提高为 11 例，生活质量提高率为 47.06%；治疗组患者的 KPS 评分明显提高为 10 例，提高为 13 例，生活质量提高率为 67.65%，两组生活质量总提高率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

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	34	0	11	12	11	32.35	67.65
治疗	34	0	19	10	5	55.88*	85.29*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KPS 评分比较 (n = 34)

Table 2 Comparison on KPS scores between two groups (n = 34)

组别	明显提高/例	提高/例	稳定/例	下降/例	总提高率/%
对照	5	11	11	7	47.06
治疗	10	13	7	4	67.65*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组免疫指标比较

治疗后，两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗后，两组患者均出现血细胞降低、血小板降低、恶心呕吐等不良反应。治疗组血细胞降低、恶心呕吐发生情况明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，血小板降低无显著差异，见表 4。

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 34$)

Table 3 Comparison on immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 34$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	57.21 ± 3.54	31.97 ± 2.21	27.03 ± 3.21	1.01 ± 0.12
	治疗后	61.46 ± 1.91*	37.14 ± 3.11*	33.24 ± 3.62*	1.31 ± 0.14*
治疗	治疗前	57.34 ± 3.21	31.08 ± 2.18	26.98 ± 2.14	1.04 ± 0.13
	治疗后	66.01 ± 2.62* [▲]	41.68 ± 3.31* [▲]	38.52 ± 3.81* [▲]	1.72 ± 0.21* [▲]

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 ($n = 34$)

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups ($n = 34$)

组别	血细胞降低		血小板降低		恶心呕吐	
	I ~ II 度/例	III ~ IV/例	I ~ II 度/例	III ~ IV/例	I ~ II 度/例	III ~ IV/例
对照	26	6	4	2	23	1
治疗	16*	2*	3	1	15*	4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

胸痛、咯血、乏力、咳嗽是晚期非小细胞肺癌主要的临床症状,因此大部分非小细胞肺癌确诊时病情已经十分严重,发展至IIIb 期或IV期,错失手术的最佳时机。因此,化疗是目前维持治疗晚期非小细胞肺癌的主要方法。但是,目前的化疗药物往往比较昂贵,给患者带来很大的痛苦,严重的毒副作用会弱化患者的免疫系统,使用几个月之后表现出耐受性,影响治疗效果。因而探索高效、安全的治疗方法是非小细胞肺癌治疗的关键。

顺铂是一类非特异性的广谱抗癌药物,具有细胞毒性,可以与 DNA 相互作用,无需载体就能够穿过细胞膜,造成癌细胞的 DNA 损伤,还可以阻止细胞内蛋白质与 RNA 的合成,具有明显的抗癌作用^[7]。羟基喜树碱为我国特有的珙桐科植物喜树中分离得到的天然抗肿瘤药物,主要作用于 S 期细胞,作用靶点是 DNA 拓扑异构酶 I,参与调节 DNA 的拓扑构象,涉及 DNA 复制、修复和 RNA 转录,导致双链 DNA 断裂和不可逆的 DNA 复制停滞,最后致细胞死亡^[8]。研究证实,羟基喜树碱主要对增殖细胞敏感,属细胞周期特异性药物,作用于 S 期,并对 G2、M 期边界有延缓作用,阻止细胞进入分裂期,从而达到治疗肿瘤作用^[9]。研究表明,羟基喜树碱能使 HL160 细胞产生典型的凋亡变化,还能促进 HL160 细胞和 U937 细胞向成熟方向分化,说

明羟基喜树碱对癌细胞有诱导分化作用,具有独特的作用位点,有广谱抗癌作用,不易产生多药抗药性^[10]。研究表明羟基喜树碱与顺铂联用具有协同作用,提升晚期非小细胞肺癌维持治疗效果^[11]。参一胶囊是我国基于肿瘤抗血管生成治疗理论自主研发的口服中药制剂,主要成分为人参皂苷 Rg₃,具有培元固本、补益气血的功效^[12]。实验表明,人参皂苷 Rg₃能够抑制肿瘤生长,而且可与 G2/M 肿瘤细胞增殖周期诱导细胞凋亡,抑制肿瘤新生血管生成,从而达到选择性抑制肿瘤细胞浸润和黏附的效果,具有抑制肿瘤转移的作用^[13]。研究指出,参一胶囊对放化疗有明显增效作用,减轻放化疗的毒副反应、提高机体免疫功能、改善患者临床症状、延长患者带瘤生存期^[14]。本研究在使用顺铂和羟基喜树碱的基础上联合参一胶囊治疗晚期非小细胞肺癌,治疗后,治疗组 RR 为 55.88%, DCR 为 85.29%,而对照组患者的 RR 为 32.35%, DCR 为 67.65%,表明两药联用显著提高维持治疗的效果。两组患者生存质量评分明显提高,但治疗组生存质量总提高率显著高于对照组 ($P < 0.05$),表明两药联用可以提高患者生存质量,改善患者一般状况。

细胞免疫是集体抗肿瘤免疫的主要途径,其中最重要的效应细胞是 T 细胞。根据免疫学的相关理论,CD3⁺表示集体内总 T 细胞的水平,象征着机体总的免疫状态。CD4⁺T 细胞分泌大量的淋巴因子,

增强机体的免疫应答, 辅助诱导其他免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用。在恶性肿瘤的形成过程中, 肿瘤细胞通过生成免疫抑制因子来抑制淋巴细胞的分化和增殖, 使得淋巴细胞表面 CD4⁺抗原减少, CD8⁺细胞反应性增生, 造成 CD4⁺/CD8⁺降低。正常情况下, CD4⁺/CD8⁺比值保持动态平衡, CD4⁺/CD8⁺比值降低表明机体处在免疫抑制状态^[15]。目前, 大部分的研究成果表明中药抗癌药物可以提高非小细胞肺癌患者维持治疗的效果, 减小患者免疫指标的降低程度, 提高患者的生存质量, 在临床上逐渐得到推广。本研究中, 两组患者的免疫指标均明显降低, 但是治疗组患者免疫指标降低的程度显著低于对照组, 表明两药联用可以保护患者免疫机能。

综上所述, 参一胶囊联合羟基喜树碱氯化钠注射液和顺铂注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果较好, 可提高患者生活质量, 调节免疫功能, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王安峰, 徐袁秋, 许会军, 等. 复方丹参联合含羟基喜树碱方案治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 河北医药, 2006, 28(1): 30.
- [2] 刘素勤, 孙亮新, 班丽英, 等. 参一胶囊联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(11): 847-849.
- [3] 王蔚, 王旭, 余苏云, 等. 人参皂苷 Rg₃ 调节免疫检查点 PD-L1 抑制肺癌 Lewis 细胞增殖的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 166-171.
- [4] 薛玉男. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(4): 91.
- [5] Eisenhauer E A, Verweij J. 11 new response evaluation criteria in solid tumors: recist guideline version 1.1 [J]. *EJC Supplements*, 2009, 7(2): 5.
- [6] 麻宏亮, 张洪涛. 化疗联合中药对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和 KPS 评分的影响 [J]. 海南医学, 2014, 25(15): 2271-2272.
- [7] 姜红波. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌的临床疗效评价 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(1): 96-97.
- [8] 吴江, 袁志敏, 林晓辉, 等. 顺铂联合羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(2): 134-135.
- [9] 肖震宇, 熊士忠, 赖景春. 羟基喜树碱联合顺铂治疗 56 例晚期非小细胞肺癌临床报道 [J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(6): 952.
- [10] 吴江, 袁志敏, 林晓辉, 等. 顺铂时辰给药合并羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(11): 877-880.
- [11] 黄金活, 嵇玉峰, 李金昌, 等. 含羟基喜树碱联合方案治疗中晚期非小细胞肺癌 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(4): 344-346.
- [12] 杜岭先. 参一胶囊辅助治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(34): 7.
- [13] 于同月, 崔昊震, 张松男, 等. 参一胶囊对晚期非小细胞肺癌临床化疗效果及免疫功能的影响分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1012-1016.
- [14] 师彦敏, 孙金锋, 王勇, 等. 参一胶囊维持治疗晚期非小细胞肺癌临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(10): 43-44.
- [15] 冯正权, 张祺箐, 王莉. 中药联合化疗对中晚期非小细胞肺癌免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(5): 417-420.