消癌平口服液联合贝伐珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究

宋慧琴, 张君娜

河南大学第一附属医院, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 研究消癌平口服液联合贝伐珠单抗注射液治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2019年1月河南大学第一附属医院收治的128例中晚期非小细胞肺癌患者, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各64例。患者入院后均给予TC方案(卡铂+紫杉醇)基础治疗, 对照组患者第1天静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 7.5 mg/kg; 治疗组患者在对照组基础上口服消癌平口服液, 10 mL/次, 3次/d。21 d为1个疗程, 两组患者持续治疗4个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原125(CA125)水平、Karnofsky(KPS)评分、无进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率(DCR)(78.12% vs 67.19%)和客观缓解率(ORR)(64.06% vs 51.56%)显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CA125、CEA、NSE水平显著降低($P < 0.05$); 并且治疗组血清CA125、CEA、NSE水平降低较多($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者KPS评分显著升高($P < 0.05$); 并且治疗组KPS评分升高较多($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者OS和PFS显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗过程中, 治疗组胃肠道反应、血小板降低、白细胞降低和肝功能异常发生显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 消癌平口服液联合贝伐珠单抗注射液治疗中晚期非小细胞肺癌具有较好的治疗效果, 能够提高患者生活质量, 降低血清肿瘤标志物水平, 值得在临床上推广应用。

关键词: 消癌平口服液; 贝伐珠单抗注射液; 中晚期非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; KPS评分; 生存时间

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-0877-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.011

Clinical study on Xiaoaiping Oral Liquid combined with bevacizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer

SONG Hui-qin, ZHANG Jun-na

the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Xiaoaiping Oral Liquid combined with Bevacizumab Injection in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (128 cases) with advanced non-small cell lung cancer in the First Affiliated Hospital of Henan University from January 2016 to January 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients were treated with TC regimen (carboplatin + paclitaxel). Patients in the control group were iv administered with Bevacizumab Injection at the first day, 7.5 mg/kg. Patients in the treatment group were po administered with Xiaoaiping Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. A course had 21 days, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum levels of CEA, NSE, and CA125, KPS score, progression-free survival time (PFS), total survival time (OS), and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, DCR (78.12% vs 67.19%) and ORR (64.06% vs 51.56%) in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CEA, NSE and CA125 in the two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). And the tumor markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the KPS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PFS and OS in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction, thrombocytopenia, leukopenia and liver dysfunction in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoaiping Oral

收稿日期: 2020-01-27

基金项目: 开封市科技发展计划项目(1806005)

作者简介: 宋慧琴(1975—), 女, 河南开封人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为肿瘤病理。E-mail: safddrgt@sina.com

Liquid combined with Bevacizumab Injection has clinical curative effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can improve the quality of life of patients and reduce the serum levels of tumor markers, which is worthy of clinical application.

Key words: Xiaoaiping Oral Liquid; Bevacizumab Injection; Carboplatin Injection; Paclitaxel Injection; advanced non-small cell lung cancer; survival time; tumor marker

非小细胞肺癌是一种常见的肺部恶性肿瘤，而多数患者在最初诊断时已经进展到中晚期^[1-2]。目前临床上多采用化疗治疗中晚期非小细胞肺癌^[3]。贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子的单克隆抗体，可有效中和非小细胞肺癌患者血清中的血管内皮生长因子，抑制肿瘤生长^[4-5]。消癌平口服液的主要组分为乌骨藤，内含乌骨总碱和硒、C₂₁-甾体苷等，具有促进肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤作用^[6]。本研究选取河南大学第一附属医院收治的 128 例中晚期非小细胞肺癌患者，探讨消癌平口服液联合贝伐珠单抗注射液治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。

1 研究对象和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月河南大学第一附属医院收治的 128 例中晚期非小细胞肺癌患者。其中男 71 例，女 57 例；年龄 41~75 岁，平均年龄 (65.67±5.37) 岁；病理类型：59 例鳞癌，69 例腺癌；肿瘤 TNM 分期：51 例 IV 期，77 例 III 期。

纳入标准：患者均符合非小细胞肺癌的诊断标准^[7]，均经病理学或影像学检查确诊；患者预计生存期 > 3 个月；Karnofsky (KPS) 评分 ≥ 60 分；TNM 分期为 III~IV 期；所有患者均签订知情同意书。

排除标准：患有严重心脑血管疾病、精神疾病等疾病；对本研究所用药物过敏者；伴有化疗禁忌症；哺乳期或妊娠期妇女。

1.2 药物

贝伐珠单抗注射液由德国罗氏诊断有限公司生产，规格 100 mg (4 mL)，产品批号 150424、170624；消癌平口服液由湖北凤凰白云山药业有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 150415、170921；卡铂注射液由齐鲁制药有限公司生产，规格 10 mL：100 mg，产品批号 150623、171215；紫杉醇注射液由扬子江药业集团有限公司生产，规格 16.7 mL：100 mg，产品批号 150615、180119。

1.3 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 64 例。对照组男 35 例，女 29 例；年龄 41~74 岁，平均年龄 (65.61±5.35) 岁；病理类型：29 例鳞癌，35 例腺癌；TNM 分期：26 例 IV 期，38 例 III 期。治

疗组男 36 例，女 28 例；年龄 41~75 岁，平均年龄 (65.73±5.39) 岁；病理类型：30 例鳞癌，34 例腺癌；TNM 分期：25 例 IV 期，39 例 III 期。两组患者年龄、病理分期等一般资料具有临床可比性。

患者入院后均给予 TC 方案 (卡铂+紫杉醇) 基础治疗，第 1 天静脉滴注紫杉醇注射液 135~200 mg/m²；第 2 天静脉滴注卡铂注射液 300 mg/m²。对照组患者第 1 天静脉滴注贝伐珠单抗注射液，7.5 mg/kg；治疗组患者在对照组基础上口服消癌平口服液，10 mL/次，3 次/d。21 d 为 1 个疗程，两组患者持续治疗 4 个疗程。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

完全缓解 (CR)：治疗后，靶病灶均全部消失，持续时间 ≥ 4 周；部分缓解 (PR)：治疗后，所有靶病灶两径之和与基线水平比较减少 30% 以上；进展 (PD)：治疗后，基线病灶长径增加 ≥ 20% 或出现新的病灶；稳定 (SD)：治疗后，基线病灶长径和没有达到 PR 或增加没有达到 PD。

客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤标志物水平 使用赛默飞 Varioskan LUX 全自动酶标仪采用酶联免疫吸附法测定血清癌胚抗原 (CEA)、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、糖类抗原 125 (CA125) 水平。试剂盒均购自上海雅吉生物科技有限公司，操作步骤按照试剂盒说明。

1.5.2 KPS 评分^[9] 两组患者治疗前后采用 KPS 评分评价患者功能状态，总分为 100 分，评分越高患者健康状态越好。

1.5.3 生存时间 对比两组患者无进展生存时间 (PFS)、总生存时间 (OS)。

1.6 不良反应观察

采用世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物毒性反应分级评价两组患者药物毒性反应^[10]，严重程度分级为 0~IV 度，包括胃肠道反应、血小板降低、白细胞降低、皮疹、发热等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较采用 χ^2 检验，计量资料比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组 DCR (78.12% vs 67.19%) 和 ORR (64.06% vs 51.56%) 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 CA125、CEA、NSE 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清 CA125、

CEA、NSE 水平降低较多 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 KPS 评分比较

治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高 ($P < 0.05$); 并且治疗组 KPS 评分升高较多 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 OS 和 PFS 比较

治疗后, 治疗组患者 OS、PFS 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组 DCR 和 ORR 比较

Table 1 Comparison on DCR and ORR between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	PD/例	SD/例	ORR/%	DCR/%
对照	64	13	20	10	21	51.56	67.19
治疗	64	17	24	9	14	64.06*	78.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 CA125、CEA 和 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 2 Comparison on the levels of CA125, CEA and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	CA125/(U·mL ⁻¹)		CEA/(μg·L ⁻¹)		NSE/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	92.54 ± 13.54	52.48 ± 6.45*	8.98 ± 1.74	7.49 ± 1.32*	17.84 ± 2.71	8.39 ± 1.34*
治疗	92.61 ± 13.61	36.75 ± 4.58*▲	8.93 ± 1.72	5.19 ± 1.03*▲	17.79 ± 2.68	5.21 ± 0.81*▲

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 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 3 Comparison on KPS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	KPS 评分	
	治疗前	治疗后
对照	65.48 ± 4.26	75.78 ± 6.29*
治疗	65.52 ± 4.18	82.53 ± 7.84*▲

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 OS 和 PFS 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 4 Comparison on OS and PFS between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	OS/月	PFS/月
对照	16.31 ± 2.43	9.49 ± 1.42
治疗	19.16 ± 2.75*	11.22 ± 1.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组患者不良反应比较

治疗过程中, 治疗组胃肠道反应、血小板降低、白细胞降低和肝功能异常例数发生显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

肺癌包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌由于远端转移发生时间较晚, 早期阶段患者通常不具有显著症状, 因此患者诊断时往往已处于中晚期阶段, 会错过手术治疗^[11]。目前临床上针对非小细胞肺癌的治疗主要包括化疗、靶向治疗。血管新生是肿瘤增殖和转移的必须条件, 血管生成是一个复杂的过程, 需要血管内皮和脉管系统以及分泌的促生长细胞因子共同参与。其中血管内皮生长因子和其受体是一条重要的信号通路和抗血管生成的药物靶点, 因此血管内皮生长因子的单克隆抗体可以有效抑制血管新生^[12]。贝伐珠单抗可靶向结合血管内皮的血管生长因子受体, 竞争性拮抗血管内皮生长因子与其受体的结合, 阻断血管内皮生长

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例		血小板降低/例		白细胞降低/例		肝功能异常/例	
		I~II	II~III	I~II	II~III	I~II	II~III	I~II	II~III
对照	64	11	6	13	7	10	6	12	7
治疗	64	4*	2*	5*	1*	2*	1*	3*	1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

因子的生理作用,发挥抗肿瘤作用^[13-15]。消癌平口服液的主要组分为乌骨藤,具有促进肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤作用,在临床上治疗非小细胞肺癌^[16-17]。本研究中,治疗后,治疗组 DCR 和 ORR 显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示联用消癌平口服液能够提高临床疗效。治疗组患者 PFS 和 OS 显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示联用消癌平口服液能够延长生存时间。治疗组胃肠道反应、血小板降低、白细胞降低例数均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

肿瘤标志物水平与非小细胞肺癌的发生、发展密切相关,通过监测血清 CEA、NSE、CA125 水平能够判断疾病进展^[18]。本研究中,治疗后两组血清 CEA、NSE、CA125 水平显著降低 ($P < 0.05$);且治疗组肿瘤标志物水平降低较多 ($P < 0.05$)。

综上所述,消癌平口服液联合贝伐珠单抗注射液治疗中晚期非小细胞肺癌具有较好的治疗效果,能够提高患者生活质量,降低血清肿瘤标志物水平,值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] 汪育锦,黄静宇,胡卫东,等. 2403 例肺癌临床流行病学分析 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(8): 460-465.
 [2] 王大志. 非小细胞肺癌四种化疗方案的成本效果分析及流行病学临床评价 [J]. 安徽医药, 2007, 11(2): 174-176.
 [3] 黄金龙. 非小细胞肺癌病因及治疗新进展 [J]. 大理学院学报, 2009, 8(6): 76-79.
 [4] 陈筱玲,方健. 贝伐珠单抗在非小细胞肺癌中应用的研究现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(12): 747-750.
 [5] 毕明宏. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌进展 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10): 1909-1914.
 [6] 李静,张华. 泽菲联合消癌平治疗晚期非小细胞

肺癌 38 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(3): 206.
 [7] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 22.
 [8] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
 [9] 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: 224.
 [10] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社. 2007: 160-164.
 [11] 胡广生,王云启. 非小细胞肺癌的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药导报, 2015, 21(2): 59-61.
 [12] 黄金龙. 非小细胞肺癌病因及治疗新进展 [J]. 大理学院学报: 综合版, 2009, 8(6): 76-79.
 [13] 张宇祥,郝登荣. 培美曲塞联合贝伐珠单抗对非鳞状非小细胞肺癌维持期治疗的有效性分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(8): 567-571.
 [14] 张亚年. 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 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3690-3695.
 [15] 蒋友国,王韬渊,刘军涛,等. 贝伐珠单抗联合埃克替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3259-3263.
 [16] 王文玉,周云,张晓菊,等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(10): 936-938.
 [17] 张瑞星,岳江涛,王天平,等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(5): 438-440.
 [18] 薛珊,查琼芳,赵旭霁,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值 [J]. 山东医药, 2015, 25(25): 8-11.