

鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

刘志华¹, 陈晓燕², 袁磊³, 王刚⁴, 王麒麟¹, 马文祥^{1*}

1. 太仓市中医医院 药学部, 江苏 苏州 215400

2. 太仓市中医医院 肿瘤科, 江苏 苏州 215400

3. 太仓市中医医院 神经内科, 江苏 苏州 215400

4. 浙江省立同德医院 内科, 浙江 杭州 310012

摘要: **目的** 探讨鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 12 月—2022 年 1 月在太仓市中医医院就诊的 80 例晚期非小细胞肺癌患者, 按照随机数字表法将 80 例患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者给予 AP 方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m², 第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液, 25 mg/m²。治疗组在对照组基础上静脉滴注鸦胆子油乳注射液, 20 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 1 次/d, 连续治疗 14 d 后停止 7 d。21 d 为 1 个疗程, 两组患者连续治疗 3 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的肺功能指标、生活质量、血清中基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、细胞角蛋白 21-1 片段 (CYFRA21-1) 水平以及药物不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组的有效率 82.50% 明显高于对照组的有效率 62.50%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气的容积占预计值的百分比 (FEV1% pred)、一秒用力呼气容积 (FEV1) 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 FVC、FEV1% pred、FEV1 均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的生命质量测定量表 (QLQ-LC43) 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 并且治疗组 QLQ-LC43 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组消化道反应、肾毒性、骨髓抑制、肝功能异常发生例数少于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案可提高晚期非小细胞肺癌的临床疗效, 改善患者的肺功能和生活质量, 调节血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平, 安全性较好。

关键词: 鸦胆子油乳注射液; AP 方案; 注射用培美曲塞二钠; 顺铂注射液; 晚期非小细胞肺癌; 用力肺活量; 生命质量测定量表评分; 基质金属蛋白酶 2; 细胞角蛋白 21-1 片段

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)11-2551-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.021

Clinical study on Javanica Oil Emulsion Injection combined with AP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer

LIU Zhi-hua¹, CHEN Xiao-yan², YUAN Lei³, WANG Gang⁴, WANG Qi-lin¹, MA Wen-xiang¹

1. Department of Pharmacy, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215400, China

2. Department of Oncology, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215400, China

3. Department of Neurology, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215400, China

4. Department of Internal Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Javanica Oil Emulsion Injection combined with AP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2019 to January 2022 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given AP regimen. At the first day, patients were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection, 500 mg/m², and at the first to third day, patients were iv administered with Cisplatin Injection, 25

收稿日期: 2022-06-16

基金项目: 太仓市科技计划项目 (TC2019 JCYL14)

作者简介: 刘志华 (1985—), 女, 主管中药师, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: yxinyiyi2006@163.com

*通信作者: 马文祥 (1977—), 男, 副主任药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: mawenxiang1982@sina.com

mg/m². Patients in the treatment group were iv administered with Javanica Oil Emulsion Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL. After 14 d of continuous treatment, it stopped for 7 d. A course of treatment had 21 d, and patients in two groups were consecutive treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the pulmonary function indexes, quality of life, the levels of MMP-2, bFGF, and CYFRA21-1, and adverse drug reactions in two groups were compared.

Results After treatment, the effective rate of 82.50% in the treatment group was significantly higher than 62.50% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the FVC, FEV1% pred, and FEV1 in the treatment group were significantly increased ($P < 0.05$), and FVC, FEV1% pred, and FEV1 in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-LC43 score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the QLQ-LC43 score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-2, bFGF, and CYFRA21-1 in two groups were decreased ($P < 0.05$). The serum levels of MMP-2, bFGF, and CYFRA21-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of digestive tract reaction, nephrotoxicity, bone marrow suppression, and abnormal liver function in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Javanica Oil Emulsion Injection combined with AP regimen can improve the clinical efficacy of advanced non-small cell lung cancer, improve the lung function and quality of life of patients, and regulate the levels of serum MMP-2, bFGF, CYFRA21-1, with good safety.

Key words: Javanica Oil Emulsion Injection; AP regimen; Pemetrexed Disodium for injection; Cisplatin Injection; advanced non-small cell lung cancer; FVC; QLQ-LC43 score; MMP-2; CYFRA21-1

肺癌是临床呼吸系统常见的恶性肿瘤,居人类恶性肿瘤死亡原因的第1位,其中非小细胞肺癌是肺癌中最主要的类型^[1]。化疗是晚期非小细胞肺癌最常用的治疗方式,常以顺铂为基础,联合培美曲塞、多西他赛、长春瑞滨、吉西他滨等化疗药物^[2]。AP方案(培美曲塞联合顺铂)是目前临床治疗晚期非小细胞肺癌的主要治疗方式,其中培美曲塞能多靶点竞争性抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶的活性,使细胞分裂阻止于S期,有效阻断恶性肿瘤细胞的生长^[3],而顺铂是金属铂类抗癌药物,具有广谱抗癌作用,广泛用于多种癌症的治疗^[4]。鸦胆子油乳注射液是由鸦胆子中提取有效成分组成的中药针剂,具有良好的抗肿瘤作用,能促使肿瘤细胞凋亡,增强机体免疫力,提高化疗耐受能力,发挥减毒增效的作用^[5]。本研究对晚期非小细胞肺癌患者使用鸦胆子油乳注射液联合AP方案治疗,以期获得满意的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年12月—2022年1月在太仓市中医医院就诊的80例晚期非小细胞肺癌患者。男性51例,女性29例;年龄50~79岁,平均(62.10±4.90)岁;病程1~4年,平均(2.12±0.71)年;临床TNM分期IIIA期26例、IIIB期33例、IV期21例;病理类型腺癌46例、鳞25例、腺鳞癌9例。

纳入标准:(1)满足非小细胞肺癌的临床诊断标准^[6],临床TNM分期为III、IV期;(2)预计生存

期>6个月,KPS评分>60分;(3)未伴有化疗禁忌证;(4)至少1个可测量病灶,每个器官最多2个;(5)获得患者签订的知情同意书。

排除标准:(1)其他部位原发性恶性肿瘤;(2)肿瘤远处转移;(3)既往放化疗治疗史;(4)对鸦胆子油乳、培美曲塞、顺铂过敏;(5)严重水、电解质、酸碱紊乱;(6)主要器官严重功能不全;(7)精神异常,不配合治疗。

1.2 药物

鸦胆子油乳注射液由江苏九旭药业有限公司生产,规格20 mL/支,产品批号20190607、20200607、20210606。注射用培美曲塞二钠由四川汇宇制药股份有限公司生产,规格0.1 g/支,批号1190806200、0611911042、0612101042、0612110024。顺铂注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格6 mL:30 mg,批号601190806、601200308、601210305、601211108。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将80例患者分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组中男性24例,女性16例;年龄52~78岁,平均(62.02±4.71)岁;病程1~4年,平均(2.06±0.73)年;临床分期IIIA期14例、IIIB期16例、IV期10例;病理类型腺癌22例、鳞13例、腺鳞癌5例。治疗组中男性27例,女性13例;年龄50~79岁,平均(62.18±4.90)岁;病程1~4年,平均(2.18±0.69)年;临床分期IIIA期12例、IIIB期17例、IV期11例;病理类

型腺癌 24 例、鳞 12 癌、腺鳞癌 4 例。两组患者的资料未见明显差异, 存在可比性。

对照组患者给予 AP 方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m², 第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液, 25 mg/m²。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注鸦胆子油乳注射液, 20 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 1 次/d, 连续治疗 14 d 后停止 7 d。21 d 为 1 个疗程, 两组连续治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效评价标准

参考 RECIST 实体瘤疗效标准拟定^[7]。完全缓解 (CR): 病灶完全消失, 持续不低于 4 周; 部分缓解 (PR): 病灶最长径总和降低 ≥ 30%, 持续不低于 4 周; 疾病稳定 (SD): 不满足 PR 或疾病进展 (PD); PD: 病灶最长径总和增加 ≥ 20%, 或出现新病灶。

客观缓解率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

有效率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能指标 在治疗前后, 使用捷斯特 chest 801 型肺功能检测仪测定患者的肺功能指标的变化, 包括用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气的容积占预计值的百分比 (FEV1% pred)、一秒用力呼气容积 (FEV1)。

1.5.2 生活质量 使用肺癌患者生命质量测定量表 (QLQ-LC43) 评估患者的生活质量。QLQ-LC43 分为躯体功能、认知功能、社会功能、角色功能、总健康状况、疲倦、疼痛、便秘、气促、脱发、咳嗽、

咯血等共计 43 个条目, 分值 0~100 分, QLQ-LC43 评分分值越低表示生活质量越好^[8]。

1.5.3 生化指标 在治疗前后, 采集患者晨起空腹外周血 5 mL, 在普睿博 Porabio 型自动酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、细胞角蛋白 21-1 片段 (CYFRA21-1) 水平, 试剂盒均由上海康朗生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间药物相关不良反应的发生情况。按照 WHO 化疗药物不良反应进行, 分为 I~II 级、III~IV 级, 包括消化道反应、肾毒性、骨髓抑制、肝功能异常等^[9]。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 24.0 分析, 使用 χ^2 检验对组间计数资料进行比较, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组间进行独立 t 检验比较, 组内进行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 两组患者的客观缓解率未见明显差异; 治疗组的有效率 82.50% 明显高于对照组的有效率 62.50%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的肺功能比较

治疗后, 治疗组的 FVC、FEV1% pred、FEV1 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 FVC、FEV1% pred、FEV1 均高于对照组 ($P < 0.05$); 对照组治疗的 FVC、FEV1% pred、FEV1 无明显差异。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	客观缓解率/%	有效率/%
对照	40	1	10	14	15	27.50	62.50
治疗	40	2	13	18	7	37.50	82.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 FVC、FEV1% pred、FEV1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FVC, FEV1% pred, and FEV1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FVC/L	FEV1% pred/%	FEV1/L
对照	40	治疗前	0.52 ± 0.14	58.02 ± 4.96	83.01 ± 4.52
		治疗后	0.50 ± 0.16	57.34 ± 5.01	82.56 ± 5.10
治疗	40	治疗前	0.51 ± 0.13	57.83 ± 4.90	82.49 ± 4.38
		治疗后	0.64 ± 0.15*▲	61.45 ± 5.27*▲	85.93 ± 6.57*▲

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

2.3 两组的生活质量比较

治疗后, 两组患者的 QLQ-LC43 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 并且治疗组 QLQ-LC43 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清生化指标比较

治疗后, 两组患者的血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

治疗组消化道反应、肾毒性、骨髓抑制、肝功

能异常发生例数少于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组 QLQ-LC43 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on QLQ-LC43 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QLQ-LC43 评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	64.10 ± 6.73	57.80 ± 5.25*
治疗	40	64.92 ± 6.48	53.17 ± 4.76*▲

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 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on MMP-2, bFGF, and CYFRA21-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-2/(pg·mL ⁻¹)	bFGF/(ng·L ⁻¹)	CYFRA21-1/(μg·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	37.20 ± 9.46	72.09 ± 6.38	6.03 ± 1.69
		治疗后	26.93 ± 6.82*	65.24 ± 5.90*	3.76 ± 0.92*
治疗	40	治疗前	37.48 ± 9.31	72.18 ± 6.29	6.10 ± 1.57
		治疗后	20.15 ± 5.27*▲	61.37 ± 4.10*▲	2.93 ± 0.84*▲

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 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	消化道反应/例		肾毒性/例		骨髓抑制/例		肝功能异常/例	
		I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级
对照	40	9	4	7	3	10	4	6	2
治疗	40	3*	1*	2*	1*	4*	1*	2*	0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

非小细胞肺癌早期无明显特异性症状, 许多患者就诊时已发展为晚期, 失去最佳治疗时机, 临床使用化疗能延长患者的生存期, 但对机体正常细胞也会造成损伤, 引起多种不良反应^[10]。AP 方案是目前二线治疗晚期非小细胞肺癌的主要方案, 能抑制叶酸代谢关键酶的活性, 阻止嘌呤、胸腺嘧啶的合成, 阻断肿瘤细胞的脱氧核糖核酸 (DNA) 合成, 抑制肿瘤增殖; 还能特异性阻断细胞周期, 阻断 DNA 复制链, 抑制细胞有丝分裂, 发挥广谱抗肿瘤作用^[11]。中医认为, 肺癌患者在化疗后, 机体虚弱, 常气阴虚衰, 其病因包括内伤和外伤两方面, 内伤包括机体正气亏虚, 肺气不足, 久病耗损正气, 外伤包括金刃、化疗药物等, 导致肺失宣降, 气机功能失调, 水津不布, 气滞血瘀或痰凝, 瘀毒聚集成

热, 久则形成包块^[12]。鸦胆子油乳注射液具有清热燥湿、杀虫解毒、止痢的功效, 具有较强的抗癌作用, 不仅可以抑制肿瘤细胞增殖分化, 阻止蛋白质 DNA 的复制, 还能促使肿瘤细胞凋亡, 提高机体抵抗力, 缓解化疗药物的不良反应^[13]。本研究结果显示, 治疗组的有效率、FVC、FEV1% pred、FEV1 比对照组高, 提示鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效确切, 能有效提高患者的肺功能。

bFGF 是具有强效生物活性的促分裂因子, 能刺激血管内皮细胞成纤维细胞上皮细胞增殖、分化, 提高胶原蛋白的合成, 增强肿瘤细胞浸润和转移, 促进新生血管的形成^[14]。MMP-2 是一种基质金属蛋白酶, 能强效降解胶原蛋白, 改变血管通透性, 增强肿瘤细胞的侵袭、转移力, 刺激肿瘤血管的形成

[15]。CYFRA21-1 是肺癌的肿瘤标志物,主要由肺上皮细胞释放,可用于评估患者的病情、预后^[16]。本研究结果显示,治疗组的血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平低于对照组,提示鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案有助于抑制晚期非小细胞肺癌新血管的形成,对抑制肿瘤细胞生长具有积极意义。虽然李志路等^[17]研究证实了鸦胆子油乳注射液联合培美曲塞、顺铂在晚期非小细胞肺癌的疗效,但本研究从抑制血管生成的角度探讨了鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案对晚期非小细胞肺癌的作用机制,为临床治疗提供了新思路。

非小细胞肺癌患者常进行常规化疗,虽可延长患者的生存期,但化疗药物的不良反应给患者的生活质量造成严重影响^[18]。本研究结果显示,治疗组的 QLQ-LC43 评分、消化道反应、肾毒性、骨髓抑制、肝功能异常的发生例数均低于对照组,提示鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案有助于降低晚期非小细胞肺癌化疗药物不良反应的发生,可提高患者的生活质量。

综上所述,鸦胆子油乳注射液联合 AP 方案可提高晚期非小细胞肺癌的临床疗效,改善患者的肺功能和生活质量,调节血清 MMP-2、bFGF、CYFRA21-1 水平,安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 葛辰蕾,李醒亚,尚可,等.非小细胞肺癌预后影响因素分析[J].郑州大学学报:医学版,2011,46(2):216-219.
- [2] 刘敏,温成泉,高蕾,等.非小细胞肺癌几种化疗方案的药物流行病学分析[J].中国医刊,2014,49(9):83-85.
- [3] 王立,姜忠于,胡春秀,等.奥希替尼联合培美曲塞、顺铂方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期及总生存期的影响[J].广东医学,2022,43(4):412-415.
- [4] 王恺晨,柳正植,彭煜,等.参赭镇气汤联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(3):785-789.
- [5] 李彬,白辉辉,张一.鸦胆子油乳注射液与吉非替尼联合治疗非小细胞肺癌的疗效及血清指标观察[J].癌症进展,2021,19(10):1011-1014.
- [6] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:89-95.
- [7] 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.
- [8] 张作记.行为医学量表手册[M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:108-109.
- [9] 孙燕.抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J].癌症,1992,11(3):24.
- [10] 迟德财.老年晚期非小细胞肺癌化疗进展[J].实用肿瘤学杂志,2012,26(1):86-91.
- [11] 陈佳,陈希,龙霞,等.培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学系统评价[J].中国药业,2021,30(18):106-111.
- [12] 贺佐梅,黄惠勇,邵文辉,等.非小细胞肺癌病案证素分布规律及不同方法辨证结果的对比研究[J].北京中医药大学学报,2019,42(9):787-792.
- [13] 李传贵,刘晓城,张新慧,等.CT灌注评估NP化疗联合鸦胆子油乳治疗非小细胞肺癌的疗效[J].河北医学,2021,27(9):1508-1512.
- [14] 陈小东,白春学,贾友明,等.非小细胞肺癌 bFGF 表达与微血管密度的意义[J].中国癌症杂志,2000,10(3):202-204.
- [15] 周涛,刘素勤,高亚杰.非小细胞肺癌 MMP-2 和 c-erbB-2 的表达及临床意义[J].肿瘤研究与临床,2006,18(11):736-738.
- [16] 范伟,孙振宇,孟祥宽,等.血清 CEA、CYFRA21-1、VEGF、STK1 及 SF 联合检测在非小细胞肺癌患者诊断中的价值分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(3):480-483.
- [17] 李志路,杨督,何文静,等.鸦胆子油乳注射液联合培美曲塞+顺铂化疗在非小细胞肺癌中的应用效果[J].癌症进展,2022,20(7):672-675.
- [18] 于立娟,侯云霞,吴婷,等.晚期肺癌患者化疗相关性味觉改变与生活质量及应对方式的相关性[J].护理学杂志,2021,36(16):36-38.

[责任编辑 解学星]