

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

许恩健¹, 陆国军^{2*}

1. 南京扬子医院 呼吸科, 江苏 南京 210048

2. 南京市胸科医院 呼吸科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 研究康艾注射液联合注射用盐酸伊立替康和注射用卡铂治疗广泛期小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 6 月—2017 年 4 月在南京市胸科医院呼吸科收治的广泛期小细胞肺癌患者 100 例为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者静脉滴注注射用盐酸伊立替康, 350 mg/m² 溶于生理盐水 100 mL 中, 60 min 给药完毕; 同时静脉滴注注射用卡铂, 剂量按照 5 × (肌酐清除率 + 25), 溶于 5% 葡萄糖 250 mL 中, 60 min 给药完毕。治疗组在对照组治疗的基础上静滴康艾注射液, 40 mL 溶于生理盐水 250 mL 中。疗程为 10 d, 每 21 天重复 1 次, 两组患者均进行 6 个疗程。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后免疫功能和毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(CBR)分别为 60.0%、68.0%, 90.0%、96.0%, 两组 ORR 和 CBR 比较差异无统计学意义。治疗后, 对照组 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平显著升高, 治疗组 B 细胞、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 B 细胞、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平平均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组毒副反应发生率为 32%, 显著低于对照组的 62%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 康艾注射液联合注射用盐酸伊立替康和注射用卡铂治疗广泛期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, 降低腹泻和骨髓抑制等毒副作用的发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康艾注射液; 注射用盐酸伊立替康; 注射用卡铂; 广泛期小细胞肺癌; 免疫功能; 毒副反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)10 - 2651 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.040

Clinical study on Kangai Injection combined with irinotecan and carboplatin in treatment of extensive small cell lung cancer

XU En-jian, LU Guo-jun

1. Department of Respiratory, Nanjing Yangzi Hospital, Nanjing 210048, China

2. Department of Respiratory, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kangai Injection combined with Irinotecan Hydrochloride for injection and Carboplatin for injection in treatment of extensive small cell lung cancer. **Methods** Patients (100 cases) with extensive small cell lung cancer in Nanjing Chest Hospital from June 2012 to April 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given Irinotecan Hydrochloride for injection, 350 mg/m² added into normal saline 100 mL, intravenous drip within 60 min, and patients in the control group were also given Carboplatin for injection with dosage of 5 × (creatinine clearance + 25), added into 5% glucose solution 250 mL, intravenous drip within 60 min. Patients in the treatment group were iv administered with Kangai Injection on the basis of the control group, 40 mL added into normal saline 250 mL. The course was 10 d, repeated every 21 d, and patients in two groups were treated for 6 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, the immune function and toxic reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control and treatment groups were 60.0% and 68.0%, 90.0% and 96.0%, respectively, but there was no difference between two groups. After treatment, the levels of CD4⁺/CD8⁺, NK cells in control group were significantly increased, and the levels of B cells, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of B cells, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK

收稿日期: 2018-04-11

作者简介: 许恩健 (1979—), 男, 主治医师, 研究方向为呼吸系统疾病的临床诊疗。E-mail: xuejsky@sina.com

*通信作者 陆国军, 副主任医师, 研究方向为肺癌的基础与临床研究。

cells in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the toxic reaction (32%) in the treatment group was significantly lower than 62% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kangai Injection combined with Irinotecan Hydrochloride for injection and Carboplatin for injection has clinical curative effect in treatment of extensive small cell lung cancer, can improve immune function of patients and reduce the incidence of toxic effects such as diarrhea and bone marrow suppression, which has a certain clinical application value.

Key words: Kangai Injection; Irinotecan Hydrochloride for injection; Carboplatin for injection; extensive small cell lung cancer; immune function; toxic reaction

原发性肺癌是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤,其中小细胞肺癌占 15%^[1]。小细胞肺癌恶性程度高、转移快,往往在确诊时即有 2/3 以上的患者伴有远处转移,预计生存期短^[2]。对于广泛期小细胞肺癌,化疗是最主要的治疗手段,也是广泛期一线标准治疗方案。对于未经治疗广泛期小细胞肺癌患者,国内外临床试验表明伊立替康联合铂类方案可有效控制病灶、改善症状,疗效不劣于传统的依托泊苷联合铂类方案^[3]。伊立替康已普遍用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗,但伊立替康存在迟发性腹泻、骨髓抑制等毒副反应。研究表明,约有 20% 的小细胞肺癌患者经伊立替康联合化疗后出现严重的腹泻^[4]。伊立替康的毒副反应限制了其临床应用。康艾注射液具有益气扶正、增强机体免疫等作用,与化疗药物联用可有效减低毒副反应^[5]。因此本研究选取南京市胸科医院呼吸科收治的 100 例广泛期小细胞肺癌患者,考察康艾注射液联合注射用盐酸伊立替康和注射用卡铂治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 6 月—2017 年 4 月在南京市胸科医院呼吸科收治的广泛期小细胞肺癌患者 100 例为研究对象。其中男 59 例,女 41 人;年龄 31~78 岁,平均 (59.0 ± 16.3) 岁。

入组标准:所有患者均确定病理为小细胞肺癌;影像学提示肺部有可测量病灶;分期为广泛期,伴有恶性胸腔积液或骨、肝、脑等处转移;体力状态(PS)评分 0~2 分,能耐受全身化疗。

1.2 药物

注射用盐酸伊立替康由江苏恒瑞医药公司生产,规格 100 mg/支,产品批号 11082511、14021915;注射用卡铂由齐鲁制药有限公司生产,规格 0.1 g,产品批号 1080082ES、WB2J1401005;康艾注射液由长白山制药股份有限公司生产,规格 20 mL/支,产品批号 111012、01140627。

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 50 例。其中对照组男 31 例,女 19 例,年龄 33~74 岁,平均 (58.6 ± 15.8) 岁;治疗组男 31 例,女 19 例,年龄 31~78 岁,平均 (59.2 ± 18.3) 岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用盐酸伊立替康, 350 mg/m² 溶入生理盐水 100 mL 中, 60 min 给药完毕;同时静脉滴注注射用卡铂,剂量按照 $5 \times (\text{肌酐清除率} + 25)$, 溶入 5% 葡萄糖 250 mL 中, 60 min 给药完毕。治疗组在对照组治疗的基础上静滴康艾注射液, 40 mL 溶于生理盐水 250 mL 中。疗程为 10 d, 每 21 天重复 1 次, 两组患者均进行 6 个疗程。

1.4 疗效评估标准

每化疗 2 个疗程复查胸部 CT, 评估肺部肿瘤变化。按 WHO 标准进行疗效评价^[6]。完全缓解(CR): 所有目标病灶消失;部分缓解(PR): 目标病灶缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定(SD): 目标病灶有缩小但未达到 PR 或有增加但未达到疾病进展(PD); PD: 出现新病灶或目标病灶增加 $\geq 20\%$ 。

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

使用贝克曼库尔特公司淋巴亚群试剂盒(流式细胞术)检测免疫功能指标外周血淋巴细胞表面分子 B 细胞、CD4⁺、CD8⁺ 和 NK 细胞, 比较两组化疗前及化疗 6 个疗程后的变化。

1.6 毒副反应观察

观察两组患者治疗中的药物不良反应, 包括骨髓抑制、胃肠道反应(腹泻)。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理和统计分析, 定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验。两组的疗效、毒副反应比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组、治疗组 ORR、CBR 分别为 60.0%、68.0%, 90.0%、96.0%, 两组 ORR 和 CBR 比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组免疫功能比较

治疗后, 对照组患者 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平显著升高, 治疗组患者 B 细胞、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平均显著升高, 同组治疗前后比较差

异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 B 细胞、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组毒副反应比较

两组患者对治疗耐受性尚可, 均未出现严重的毒副反应。治疗组毒副反应发生率为 32%, 显著低于对照组的 62%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	50	10	20	15	5	60.0	90.0
治疗	50	13	21	14	2	68.0	96.0

表 2 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	B 细胞/%	$CD4^+$ /%	$CD8^+$ /%	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞/%
对照	治疗前	3.3 ± 3.1	10.6 ± 3.5	14.8 ± 4.2	0.8 ± 1.3	2.2 ± 2.9
	治疗后	3.6 ± 2.8	15.8 ± 2.9	13.6 ± 3.4	$1.1 \pm 1.5^*$	$3.6 \pm 1.7^*$
治疗	治疗前	3.5 ± 4.6	10.9 ± 4.37	14.5 ± 5.7	0.9 ± 1.1	2.3 ± 3.3
	治疗后	$7.8 \pm 2.6^{*\Delta}$	$29.3 \pm 4.7^{*\Delta}$	12.9 ± 3.8	$1.7 \pm 2.2^{*\Delta}$	$10.5 \pm 2.1^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组毒副反应比较

Table 3 Comparison on toxicity between two groups

组别	n/例	腹泻/例	骨髓抑制/例	发生率/%
对照	50	12	19	62
治疗	50	6	10	32 *

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺癌是我国发病率和死亡率居前列的恶性肿瘤, 其中小细胞肺癌约占 15%。根据美国退伍军人分期标准可分为局限期和广泛期^[7]。由于小细胞肺癌恶性程度高、生长迅速、预后极差, 超过 2/3 的小细胞肺癌患者在就诊时处于广泛期。以化疗为主的治疗是广泛期小细胞肺癌的标准治疗方案。依托泊苷联合铂类依然是目前广泛期小细胞肺癌的一线化疗方案。虽然依托泊苷联合方案有效率高, 患者经 4~6 个疗程依托泊苷联合方案化疗后, 客观缓解率可达 50%~90%, 中位生存期 7~9 个月^[8], 但由

于肿瘤细胞耐药性高, 复发率也很高。

作为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂, 伊立替康可以通过与拓扑异构酶 I、DNA 形成牢固的复合物, 阻止拓扑异构酶 I 链接 DNA, 引起 DNA 单链不可逆性断裂、阻碍 DNA 复制和合成, 最终导致肿瘤细胞死亡^[9]。伊立替康目前已广泛用于直肠癌、胃癌和小细胞肺癌的治疗^[8-12]。卡铂是第 2 代铂类药物, 属于细胞周期非特异性药物, 通过作用于 DNA 的鸟嘌呤, 破坏 DNA 分子进而干扰 DNA 合成, 最终产生细胞毒作用, 骨髓抑制是卡铂的主要毒副作用^[13]。与传统的依托泊苷联合铂类方案相比, 伊立替康联

合顺铂/卡铂的联合方案可显著提高疗效、延长无进展生存期,同时降低了患者死亡风险^[8]。迟发性腹泻和中性粒细胞减少是伊立替康的主要不良反应,限制其临床应用。研究表明,伊立替康联合卡铂化疗虽有一定的疗效,但腹泻、白细胞减少等不良反应高,与既往研究一致^[14]。康艾注射液由黄芪、人参、苦参素等组成,可抑制肿瘤细胞的增殖、增强自然杀伤细胞和巨噬细胞的吞噬、杀伤作用,从而起到抗肿瘤的作用。康艾注射液不仅具有益气扶正、增强机体免疫功能的作用,还可以用于各种原因引起的白细胞低下或减少症,作为多种肿瘤的辅助治疗手段^[15]。本研究显示,与对照组比较,治疗组虽然疗效较对照组有增高趋势,但两组疗效比较差异无统计学意义。

细胞免疫在肺癌发生过程中起重要作用,主要效应细胞为自然杀伤细胞(NK细胞)和B细胞^[16]。NK细胞可通过释放淋巴因子调节机体免疫功能,发挥抗肿瘤免疫和限制肿瘤扩散作用。B细胞通过呈递抗原和产生抗体发挥免疫调节作用。CD4⁺T和CD8⁺T分别为辅助T淋巴细胞和抑制T淋巴细胞,二者之间保持动态平衡,CD4⁺/CD8⁺下降则提示机体处于免疫抑制^[17]。本研究结果发现,化疗后肺癌患者血B细胞、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞较前均有增高,提示肺癌化疗可改善免疫功能,与既往研究一致^[18]。治疗组NK细胞等均显著高于对照组,提示康艾注射液可进一步提高免疫功能。此外,与对照组比较,治疗组的腹泻、骨髓抑制发生人数均显著降低,且经对症治疗后均可缓解,提示康艾注射液可有效减轻化疗的不良反应发生率。

综上所述,康艾注射液联合注射用盐酸伊立替康和注射用卡铂治疗广泛期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,降低腹泻和骨髓抑制等毒性作用的发生率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(1): 1-15.
- [2] 邵为朋,王晓伟,刘德若.小细胞肺癌目前治疗的策略与未来方向[J].中国肺癌杂志,2017,20(6): 421-426.
- [3] Chen G, Huynh M, Fehrenbacher L, et al. Phase II trial of irinotecan and carboplatin for extensive or relapsed small-cell lung cancer. [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1401-1404.
- [4] Ready N E, Dudek A Z, Pang H H, et al. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study. [J]. *J Clin Oncol*, 2011 29(33): 4436-4441.
- [5] 宁宇.恩替卡韦联合康艾注射液对中晚期肝癌患者肝功能改善作用及抗病毒疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2017,26(18): 1991-1993.
- [6] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001: 995.
- [7] 张爽,柳菁菁,程颖.小细胞肺癌个体化治疗进展[J].中国肿瘤临床,2017,44(12): 571-576.
- [8] 王慧娟,闫相涛,路平,等.伊立替康联合顺铂与依托泊苷联合顺铂方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的多中心临床研究结果[J].中国癌症杂志,2011,21(10): 783-788.
- [9] 赵文英,陈冬云.伊立替康联合顺铂与吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究[J].中华肿瘤杂志,2012,34(10): 775-779.
- [10] 李建旺,黄春珍,元建华,等.伊立替康联合顺铂对比伊立替康单药二线治疗晚期胃癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2016,21(6): 540-544.
- [11] 张斌,刘慧燕.伊立替康联合顺铂二线治疗晚期转移性结直肠癌临床对照研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(4): 249-251.
- [12] 吴泽幼,包思,梁敬,等.香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(5): 888-891.
- [13] 储大同,罗扬,李峻岭,等.卡铂按AUC给药对小细胞肺癌疗效和毒性的影响[J].中国肿瘤临床,2001,28(1): 28-30.
- [14] 郭麟,蒲兴祥,王倩之,等.伊立替康联合洛铂或卡铂二线治疗广泛期小细胞肺癌94例临床观察[J].肿瘤学杂志,2013,19(11): 872-876.
- [15] 刘希琴,周松.康艾注射液治疗肿瘤临床研究进展[J].医药导报,2009,28(5): 625-626.
- [16] 邹静,刘斌,陈雪华,等.肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群变化特点及临床意义[J].中国免疫学杂志,2010,26(11): 1016-1020.
- [17] 严健,原永明,张舒,等.CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义[J].检验医学,2013,28(10): 901-903.
- [18] 蒋雷,费鲜明,阮建胜,等.化疗对肺癌患者细胞免疫功能的影响[J].浙江实用医学,2013,18(6): 439-442.