

养正消积胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

侯杰, 耿熠, 闫晓红, 杨乔, 董龙科, 汪华, 刘尧, 赵亚宁

宝鸡市中心医院 肿瘤内科, 陕西 宝鸡 721008

摘要: **目的** 评价养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取2015年12月—2017年12月宝鸡市中心医院治疗的90例表皮生长因子受体基因突变阳性的非小细胞肺癌患者作为研究对象, 随机将患者分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组口服盐酸厄洛替尼片, 150 mg/d; 治疗组在对照组基础上口服养正消积胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组的生存情况、肿瘤标志物和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总缓解率分别为22.22%、24.44%, 疾病控制率分别为60.00%、66.67%, 两组比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者肿瘤无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)无显著差异。治疗后, 两组糖类抗原19-9(CA19-9)、细胞角蛋白-19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗组肿瘤标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组恶心呕吐、皮疹、转氨酶升高例数显著少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 可有效降低肿瘤标志物水平, 减轻不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养正消积胶囊; 盐酸厄洛替尼片; 非小细胞肺癌; 癌抗原19-9; 细胞角蛋白-19片段; 癌胚抗原

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2655-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.041

Clinical study on Yangzheng Xiaoji Capsules combined with erlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

HOU Jie, GENG Yi, YAN Xiao-hong, YANG Qiao, DONG Long-ke, WANG Hua, LIU Yao, ZHAO Ya-ning

Department of Oncology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Yangzheng Xiaoji Capsules combined with Erlotinib Hydrochloride Tablets in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (90 cases) with advanced non-small cell lung cancer with positive epidermal growth factor receptor gene mutation in Baoji Central Hospital from December 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were administered with Erlotinib Hydrochloride Tablets, 150 mg/d. Patients in the treatment group were administered with Yangzheng Xiaoji Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and survival situation, tumor markers, and the adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, overall remission rates in the control and treatment groups were 22.22% and 24.44% respectively, disease control rates in the control and treatment groups were 60.00% and 66.67%, respectively, but there were not statistically significant difference between two groups. After treatment, there was no significant difference in PFS and OS between two groups. After treatment, the levels of CA19-9, CYFRA21-1, and CEA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the tumor markers levels 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 numbers of nausea and vomiting, rash, and transaminase elevation in the treatment group was significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangzheng Xiaoji Capsules combined with Erlotinib Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can effectively decrease the tumor markers levels, reduce the adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangzheng Xiaoji Capsules; Erlotinib Hydrochloride Tablets; non-small cell lung cancer; CA19-9; CYFRA21-1; CEA

收稿日期: 2018-06-14

作者简介: 侯杰(1982—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为肿瘤个体化治疗。E-mail: super6668@qq.com

肺癌是全球发病率和病死率居首位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌占肺癌总数85%左右,多数患者确诊时已为晚期,错过了手术最佳时期^[1-2]。因此全身治疗成为治疗非小细胞肺癌的主要手段,以含铂类传统药物化疗是这些晚期患者标准的一线治疗方案,但总有效率仅为30%,且毒副反应较大,患者生存质量受到较严重的影响,部分患者或高龄患者不能耐受^[3-4]。所以寻找更加有效的治疗方案、提高患者生存质量和减轻毒副反应具有重要的现实意义。厄洛替尼是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,可以抑制肿瘤细胞内表皮生长因子受体信号通路来抑制细胞增殖、促进其在体内快速凋亡,达到治疗肿瘤的目的^[5]。养正消积胶囊是根据络病理论创制的中药二类抗肿瘤新药,具有散结通络、扶助正气、解毒抗癌的功效。本研究选取在宝鸡市中心医院治疗的90例非小细胞肺癌患者采用养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片进行治疗,旨在为临床治疗非小细胞肺癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年12月—2017年12月宝鸡市中心医院治疗的90例表皮生长因子受体基因突变阳性的非小细胞肺癌患者作为研究对象。其中男44例,女46例;年龄44.7~78.2岁,平均(67.5±6.0)岁。所有患者均符合《实用肿瘤内科学》中肺癌的诊断标准^[6],并通过影像学、组织病理学确诊为非小细胞肺癌,且所有患者均签订知情同意书。

纳入标准^[7]:(1)研究前1个月未进行其他抗肿瘤治疗;(2)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分;(3)1个及以上的可测病灶;(4)TNM分期为IIIb~IV期;(5)肺部病理诊断结果均为非小细胞肺癌患者,且均存在表皮生长因子受体(EGFR)基因敏感突变;(6)其他脏器功能均正常;(7)生存时间≥3个月。

排除标准:(1)肝肾功能异常;(2)曾使用EGFR-TAI类药物进行治疗的患者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男21例,女24例;年龄45.3~77.1岁,平均(68.2±6.1)岁;ECOG评分:0分,5例;1分,32例;2分,8例。转移部位:脑转移6例,骨转移8例,器官转移16例。治疗组男23例,女22例,年龄44.7~78.2岁,平

均(67.4±5.8)岁;ECOG评分:0分,4例;1分,34例;2分,7例。转移部位:脑转移7例,骨转移9例,器官转移15例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸厄洛替尼片(上海罗氏制药有限公司分包装,规格150 mg/片,产品批号M1028、M1015),150 mg/d。治疗组在对照组基础上口服养正消积胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产,规格0.39 g/粒,产品批号14000335107、B14001154580),4粒/次,3次/d。两组患者均治疗8周。

1.3 临床疗效评价标准

根据美国国立癌症研究所制定的肿瘤疗效标准评估8周结束后的疗效^[8]。疾病进展(PD):病灶最大径总和增加20%或出现新发病灶;疾病稳定(SD):介于PR和PD;部分缓解(PR):病灶最大径总和缩小30%以上,至少维持4周;完全缓解(CR):全部病灶消失,至少维持4周。

总缓解率(RR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生存情况 治疗8周评价疗效,记录患者肿瘤无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。

1.4.2 肿瘤标志物水平 抽取患者8周后的清晨空腹静脉血,1 000 r/min离心10 min,取上层血清,使用罗氏E601型全自动电化学发光分析仪检测血清糖类抗原19-9(CA19-9)、细胞角蛋白-19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平。

1.5 不良反应观察

观察治疗期间两组患者皮疹、腹泻、消化道反应、肝功能异常等不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后,对照组患者部分缓解10例,稳定17例,进展18例,总缓解率为22.22%,疾病控制率为60.00%;治疗组患者部分缓解11例,稳定19例,进展15例,总缓解率为24.44%,疾病控制率为66.67%,两组患者近期疗效比较差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组生存情况比较

治疗后,两组患者 PFS、OS 无显著差异,两组比较无统计学意义,见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组 CA19-9、CYFRA21-1、CEA 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,治疗组肿瘤标志物水平

明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 不良反应比较

治疗后,两组患者的不良反应主要包括恶心呕吐、血液学毒性、肾功能异常等。治疗组恶心呕吐、皮疹、转氨酶升高例数显著少于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	总缓解率/%	疾病控制率/%
对照	45	0	10	17	18	22.22	60.00
治疗	45	0	11	19	15	24.44	66.67

表 2 两组生存情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on survival situation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PFS/个月	OS/个月
对照	45	12.53 $\pm$ 1.03	23.82 $\pm$ 1.17
治疗	45	13.21 $\pm$ 1.02	22.21 $\pm$ 1.12

表 3 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA19-9/(U·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		CEA/(μg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	59.6 $\pm$ 15.1	19.2 $\pm$ 5.3*	12.5 $\pm$ 5.9	5.5 $\pm$ 0.4*	2.89 $\pm$ 0.56	2.12 $\pm$ 0.32*
治疗	45	58.8 $\pm$ 15.6	12.7 $\pm$ 4.1* [▲]	12.2 $\pm$ 6.1	3.9 $\pm$ 0.4* [▲]	2.91 $\pm$ 0.53	1.75 $\pm$ 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 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

不良反应	对照组		治疗组	
	I ~ II度/例	III ~ IV度/例	I ~ II度/例	III ~ IV度/例
血小板减少	5	2	5	1
中性粒细胞减少	29	6	14	5
周围神经毒性	27	0	19	0
腹泻	3	0	1	0
恶心呕吐	16	0	3	0*
皮疹	9	0	1	0*
转氨酶升高	8	0	2	0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

近年肺癌在我国人群发病率逐步提高,已成为肿瘤患者死亡最主要原因之一,死亡率高居恶性肿

瘤首位,极大地威胁着患者生命健康。而非小细胞肺癌作为肺癌中最常见肿瘤类型之一,患者在确诊为非小细胞肺癌时大多处于癌症的晚期,失去了手

术的最佳治疗时机^[9]。因此及早发现并治疗治愈非小细胞肺癌对于提高患者生存质量、延长患者生存期意义重大。目前临床上治疗非小细胞肺癌方法主要通过传统化疗药物治疗,这种方式大大增加了患者治疗过程的不良反应和毒副作用,导致其生存质量下降,大大地影响患者的治疗效果。因此如何进行有效安全的治疗成为非小细胞肺癌患者治疗的重中之重。

目前研究发现,厄洛替尼作为肺癌分子靶向治疗药物可以选择性地抑制表皮生长因子酪氨酸激酶,从而阻断非小细胞肺癌细胞增殖信号转导通路达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[10]。国外研究发现,非小细胞肺癌患者口服厄洛替尼可稳定控制肺癌的临床症状,保持其病情稳定,抑制疾病进展^[11-12]。岳养军等^[13]研究亦发现厄洛替尼对非小细胞肺癌治疗失败的晚期患者具有较好的治疗效果,且很少出现不良反应。养正消积胶囊作为抗癌中成药,是中医络病理论指导下研发而成,组方包括灵芝、半枝莲、女贞子、炒白术、茵陈蒿、人参、黄芪、土鳖虫、白花蛇舌草等,具有散结通络、扶助正气、解毒抗癌的功效^[14]。养正消积胶囊可有效改善晚期非小细胞肺癌患者治疗产生的毒副反应,配合介入治疗,提高疗效,改善患者生活质量,近年来,许多学者将其用于肺癌、胃癌、食管癌等多种肿瘤的辅助治疗中,均取得较好的临床疗效^[15-16]。因此本研究对养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片治疗非小细胞肺癌进行研究。本研究发现,治疗组患者治疗后的总缓解率和疾病控制率分别 24.44%、66.67%,对照组患者的总缓解率和疾病控制率为 22.22%、60.00%,两组比较差异无统计学意义。此外,治疗组不良反应例数明显低于对照组,尤其在恶心呕吐、皮疹、转氨酶升高等方面,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);但是两组患者的 PFS、OS 比较差异不具有明显差异,说明非小细胞肺癌患者采用养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片治疗安全性较好,可有效改善患者不良反应。

通过检测患者体内肿瘤标志物以判断患者病情发展,而目前肺癌的肿瘤标志物主要有 CA19-9、CYFRA21-1、CEA 等^[17]。研究表明,CA19-9 是一种糖抗原,是在晚期肺癌中阳性率较高^[18];CYFRA21-1 是来源于肿瘤细胞溶解和坏死过程中细胞内的细胞角蛋白 19 的可溶性片段,是非小细胞肺癌的血清肿瘤标志物^[19];CEA 是一种血清糖蛋

白,目前多项研究已证实 CEA 检测在肺癌的临床诊断中具有重要意义^[20]。CA19-9、CYFRA21-1、CEA 在临床肺癌分期越晚,血清中的水平和阳性表达率越高。因此将血清 CA19-9、CYFRA21-1、CEA 水平作为判断非小细胞肺癌患者病情发展、近期情况的检测指标。本研究中,治疗后治疗组患者 CA19-9、CEA、CYFRA21-1 水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),说明联合治疗能显著降低非小细胞患者检测的指标 CA19-9、CYFRA21-1、CEA 在体内的水平。

综上所述,养正消积胶囊联合盐酸厄洛替尼片治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的临床疗效,可有效降低肿瘤标志物水平,减轻不良反应,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 程婷婷,杨 谨.晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(20): 1651-1655.
- [2] Gridelli C, Langer C, Maione P, *et al.* Lung cancer in the elderly [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(14): 1898-1907.
- [3] 乐胜兵,吴密璐.非小细胞肺癌靶向治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(5): 840-843.
- [4] 任素蓉,张 羽,冯 岗.老年晚期非小细胞肺癌常规放疗联合适形放疗的临床研究 [J]. 川北医学院学报, 2005, 20(4): 373-374.
- [5] 占 美,刘 潇,卢 静,等.厄洛替尼治疗老年非小细胞肺癌的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(9): 1084-1089.
- [6] 周纪昌.实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版.北京:人民卫生出版社, 2006: 28-41.
- [7] 中国肿瘤防治办公室.中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1990: 1-20.
- [8] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [9] 刘莲花,杨晓峰,贺方学,等.肺癌脑转移瘤放疗方案比较临床疗效及预后分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(2): 143-146.
- [10] 李麦冬,吉兆宁.厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌 36 例临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6): 1094-1095.
- [11] Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond L A, *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3238-3247.

- [12] Ettinger D, Akerley W, Borghaei H. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Nonsmall cell lung cancer, V. 2.2010, *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6), 645-653.
- [13] 岳养军, 李韵笙, 李莎, 等. 厄洛替尼及化疗同步配合放疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(20): 1628-1631.
- [14] 张丽丽, 贾彦焘, 赵娜, 等. 养正消积胶囊联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌对照观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(15): 21-23.
- [15] 孙利, 任君霞, 田野, 等. 养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌随机双盲多中心临床研究 [J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 688-691.
- [16] 束家和, 周荣耀, 王文海. 养正消积胶囊结合化疗治疗原发性肝癌临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(6): 30-31.
- [17] 卢兴兵, 刘波, 杨舒羽, 等. 血清标志物联合检测对非小细胞肺癌临床诊断的意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(7): 958-962.
- [18] 梁惠碧, 陈映慧, 刘建辉. 血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag 在肺癌筛查的价值 [J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(6): 669-670.
- [19] 黄芳, 薛丽, 宋琳岚, 等. 胸水和血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 Pro-GRP 联合检测对肺癌的诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2054-2058.
- [20] 吕剑. 血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌患者治疗中的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1322-1328.