

消癌平片联合 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

骆许静, 马耀先, 孙 桢, 方晓瑞, 申晓燕

许昌市中心医院 肿瘤内科, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 探讨消癌平片联合 PC 方案(培美曲塞+顺铂)治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月—2015 年 5 月许昌市中心医院收治的 86 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 43 例。对照组患者给予 PC 方案治疗, 在第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m² 溶于 100 mL 生理盐水中, 滴注时间为 30 min, 并在静注结束后 30 min 静脉滴注注射用顺铂(冻干型), 75 mg/m² 溶于 500 mL 生理盐水中, 且滴注时间为 200 min。治疗组在对照组治疗的基础上口服消癌平片, 8 片/次, 3 次/d。21 d 为 1 个周期, 两组患者均治疗 1 个周期。观察两组患者的近期疗效, 比较两组的免疫功能指标、毒副作用和远期疗效。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的疾病控制率分别为 74.4%、90.7%, 客观缓解率分别为 60.5%、83.7%, 两组近期临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM) 均明显降低, 而治疗组明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组胃肠道反应、心脏毒性、神经毒性、骨髓抑制、肾功能异常、肝功能异常、口腔黏膜炎和皮疹发生率均明显低于对照组, 两组毒副作用发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 1 年生存率、3 年生存率、无进展生存期 (PFS) 和总生存时间 (OS) 均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 消癌平片联合 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效较好, 可明显改善患者免疫功能, 降低化疗所致毒副作用, 延长患者生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 消癌平片; PC 方案; 晚期非小细胞肺癌; 免疫功能; 毒副作用; 无进展生存期; 总生存时间

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)02-0424-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.033

Clinical study on Xiao'aiping Tablets combined with PC regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer

LUO Xu-jing, MA Yao-xian, SUN Zheng, FANG Xiao-rui, SHEN Xiao-yan

Department of Internal Medicine-Oncology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiao'aiping Tablets combined with PC regimen (pemetrexed + cisplatin) in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Xuchang Central Hospital from May 2014 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were given PC regimen, and iv administered with Pemetrexed Disodium for injection at the first day, 500 mg/m² added into normal saline 100 mL, the infusion time was 30 min. And Cisplatin for injection was infused intravenously 30 min after the end of Pemetrexed Disodium for injection infusion, 75 mg/m² was added into 500 mL normal saline, the infusion time was 200 min. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiao'aiping Tablets on the basis of the control group, 8 tablets/time, three times daily. A course had 21 days, and patients in two groups were treated for one course. After treatment, the short-term effects were evaluated, and immune function indexes, toxic and side effects, and long-term effects in two groups were compared. **Results** After treatment, the DCR in the control and treatment groups were 74.4% and 90.7%, respectively, and ORR in the control and treatment groups were 60.5% and 83.7%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, IgA, IgG, and IgM in the control group were significantly decreased, while those in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, immune function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2018-05-02

作者简介: 骆许静 (1987—), 女, 主治医师, 硕士, 从事实体瘤化疗。E-mail: yangliya1919@163.com

groups ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of gastrointestinal reaction, cardiotoxicity, neurotoxicity, myelosuppression, renal dysfunction, liver dysfunction, oral mucositis and rash in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 1-year survival rate, 3-year survival rate, PFS, and OS in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiao'aiping Tablets combined with PC regimen has good curative effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can significantly improve the immune function, reduce the toxic and side effects caused by chemotherapy, prolong the survival time of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiao'aiping Tablets; PC regimen; advanced non-small cell lung cancer; immune function; toxic and side effects; PFS; OS

非小细胞肺癌是肺癌的一种常见类型, 主要包括大细胞癌、鳞癌和腺癌。与小细胞癌比较, 非小细胞肺癌恶性肿瘤细胞扩散转移相对较晚、生长分裂相对较慢^[1]。非小细胞肺癌的早期阶段常无明显症状, 或仅伴有血痰、胸痛、咳嗽、发热、气促等不典型症状, 极易与其他类型呼吸道疾病相混淆而延误诊断, 故超过 42% 的患者确诊时已处于晚期阶段, 无法采用手术切除进行治疗^[2]。因此如何对晚期非小细胞肺癌进行有效的治疗是广大临床医师亟需解决的重大课题。PC 方案(培美曲塞+顺铂)是晚期非小细胞肺癌的常用治疗方法, 具有治疗效果好、毒副作用相对较小等优点^[3]。消癌平片具有较好的抗癌、消炎、平喘作用, 临床常用于治疗各类型肺癌、胃癌、大肠癌、子宫内膜癌、食道癌等恶性肿瘤^[4]。本研究选取许昌市中心医院收治的 86 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象, 采用消癌平片联合 PC 方案治疗, 获得了满意的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月—2015 年 5 月许昌市中心医院收治的 86 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象。其中男性 47 例, 女性 39 例; 年龄 32~70 岁, 平均 (52.4 ± 5.6) 岁; 临床分期: IIIb 期 62 例, IV 期 24 例; 基础疾病: 高血压 35 例、冠心病 25 例、骨质疏松症 12 例、老年性变性骨关节病 8 例、高脂血症 6 例。

纳入标准: (1) 符合《2010 中国肺癌临床指南》中标准^[5], 并结合影像学、病理学等检测结果, 诊断为晚期非小细胞肺癌的患者; (2) 年龄 18~75 岁的患者; (3) 由 CT 证实存在可测量病灶的患者; (4) 无法耐受手术治疗, 需进行 PC 方案进行化疗的患者; (5) 经医院伦理委员会批准, 本人同意参与且签订知情同意书的患者。

排除标准: (1) 同时患有乳腺癌、原发性肝癌、胰腺癌、胃癌等其他类型恶性肿瘤的患者; (2) 同

时患有严重自身免疫性疾病、严重心脑血管疾病、严重精神病、严重肝脏疾病的患者; (3) 预计生存时间不足 6 个月的患者; (4) 不愿配合治疗的患者。

1.2 药物

注射用培美曲塞二钠, 由美国礼来公司生产, 规格 0.5 g/支, 产品批号 9100123、9109221、9208931。注射用顺铂(冻干型)由齐鲁制药有限公司生产, 规格 10 mg/瓶, 产品批号 2010110967、2011031308、2013100926。消癌平片, 由四川国康药业有限公司生产, 规格 0.3 g/片, 产品批号 2010051592、2011011224、2013021452。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 43 例。对照组男性 22 例, 女性 21 例; 年龄 32~68 岁, 平均 (52.7 ± 5.7) 岁; 临床分期: IIIb 期 32 例, IV 期 11 例; 基础疾病: 高血压 17 例、冠心病 13 例、骨质疏松症 7 例、老年性变性骨关节病 4 例、高脂血症 2 例。治疗组男性 25 例, 女性 18 例; 年龄 32~70 岁, 平均 (51.9 ± 5.4) 岁; 临床分期: IIIb 期 30 例, IV 期 13 例; 基础疾病: 高血压 18 例、冠心病 12 例、骨质疏松症 5 例、老年性变性骨关节病 4 例、高脂血症 4 例。两组性别、年龄、临床分期和基础疾病一般情况比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者给予 PC 方案治疗, 在第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m^2 溶于 100 mL 生理盐水中, 滴注时间为 30 min, 并在静注结束后 30 min 静脉滴注注射用顺铂(冻干型), 75 mg/m^2 溶于 500 mL 生理盐水中, 滴注时间为 200 min。治疗组在对照组治疗基础上口服消癌平片, 8 片/次, 3 次/d。21 d 为 1 个周期, 两组患者均治疗 1 个周期。在化疗前 7 d 开始口服补充叶酸 $400 \mu\text{g/d}$, 直到化疗结束后 21 d, 并于化疗前 1 周开始肌肉注射维生素 B_{12} , $1000 \mu\text{g/次}$, 每周 1 次, 同时在化疗的前 1 d、当天和第 2 天口服地塞米松 $9000 \mu\text{g/d}$ 。

1.4 近期疗效评价标准^[6]

治疗后,采用CT检测患者病灶的长宽总和,并根据此评价两组患者近期疗效。完全缓解(CR):病灶完全消失且持续28 d以上;部分缓解(PR):病灶长宽和下降 $\geq 30\%$ 且持续28 d以上;无改变(SD):病灶长宽总和下降 $< 30\%$ 或升高 $< 20\%$;进展(PD):出现新病灶,或病灶长宽总和增大 $\geq 20\%$ 。

疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后,分别检测两组患者的免疫功能指标,主要包括T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)。

1.6 毒副作用观察^[7]

治疗期间密切观察患者的毒副作用,主要包括胃肠道反应、心脏毒性、神经毒性、骨髓抑制、肾功能异常、肝功能异常、口腔黏膜炎和皮疹。

1.7 远期疗效

治疗后,对两组患者进行为期3年的随访,随访方式包括电话随访、门诊随访,随访频率为3个月,观察两组患者1年生存率、3年生存率、无进展生存期(PFS)和总生存时间(OS)。

1.8 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计数资料用百分数描述,采用秩和检验、 χ^2 检验;计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对t检验进行组内比较,采用独立样本的t检验进行组间比较。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后,对照组患者CR为12例,PR为14例,SD为6例,DCR为74.4%,ORR为60.5%。治疗组患者CR为14例,PR为22例,SD为3例,DCR为90.7%,ORR为83.7%。两组DCR和ORR比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组免疫功能比较

治疗后,对照组患者CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG和IgM水平均明显降低,而治疗组上述免疫功能指标明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组免疫功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组毒副作用比较

治疗期间,治疗组患者胃肠道反应、心脏毒性、神经毒性、骨髓抑制、肾功能异常、肝功能异常、口腔黏膜炎和皮疹发生率均明显低于对照组,两组患者毒副作用发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组远期疗效比较

治疗后,治疗组1年生存率、3年生存率、PFS和OS均明显高于对照组,两组远期疗效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 effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	DCR/%	ORR/%
对照	43	12	14	6	11	74.4	60.5
治疗	43	14	22	3	4	90.7*	83.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	IgA/(g L ⁻¹)	IgG/(g L ⁻¹)	IgM/(g L ⁻¹)
对照	治疗前	26.16 $\pm$ 2.45	14.25 $\pm$ 1.42	2.46 $\pm$ 0.23	18.46 $\pm$ 1.61	25.45 $\pm$ 2.56
	治疗后	12.15 $\pm$ 1.31*	10.56 $\pm$ 1.02*	1.67 $\pm$ 0.17*	11.45 $\pm$ 1.13*	14.56 $\pm$ 1.47*
治疗	治疗前	25.72 $\pm$ 2.68	14.14 $\pm$ 1.41	2.45 $\pm$ 0.26	18.34 $\pm$ 1.56	24.62 $\pm$ 2.52
	治疗后	48.83 $\pm$ 4.80* [▲]	26.67 $\pm$ 2.52* [▲]	12.35 $\pm$ 1.35* [▲]	34.56 $\pm$ 3.62* [▲]	18.41 $\pm$ 0.89* [▲]

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 两组毒副作用比较 (n = 43)

Table 3 Comparison on toxic and side effect between two groups (n = 43)

毒副作用	对照组					治疗组				
	I 期	II 期	III 期	IV 期	总发生率/%	I 期	II 期	III 期	IV 期	总发生率/%
胃肠道反应	5	1	2	0	18.6	1	2	0	0	6.9*
心脏毒性	16	3	2	0	48.8	9	2	1	0	27.9*
神经毒性	10	2	1	0	30.2	6	1	0	0	16.3*
骨髓抑制	9	2	1	0	27.9	5	1	0	0	14.0*
肾功能异常	3	4	0	0	16.3	2	1	0	0	6.9*
肝功能异常	5	1	1	0	16.3	2	1	0	0	6.9*
口腔黏膜炎	6	1	1	0	18.6	3	1	0	0	9.3*
皮疹	5	1	0	0	13.9	1	1	0	0	4.6*

表 4 两组远期疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on long-term effects between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	1年生存情况		3年生存情况		PFS/月	OS/月
		n/例	生存率/%	n/例	生存率/%		
对照	43	32	74.4	15	34.9	15.12 ± 1.52	18.24 ± 1.86
治疗	43	39	90.7*	21	48.8*	18.34 ± 1.82*	21.56 ± 2.14*

与对照组比较: *P < 0.05

*P < 0.05 vs control group

3 讨论

研究表明,肺癌是全球范围内发病率、死亡率最高的恶性肿瘤,其 5 年生存率不足 25%,严重威胁人类的生命健康^[8]。根据肺癌的病理形态特征,临床上将其分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌包括腺癌、大细胞癌和鳞癌等类型,其发病率约占全部肺癌的 80%^[9]。由于非小细胞肺癌在早期阶段并无明显临床症状,极易被误诊为肺炎、感冒、慢性阻塞性肺疾病和支气管炎等呼吸道疾病,故大多数患者诊断时已处于晚期阶段,无法进行手术治疗^[10]。目前,各大指南对于晚期非小细胞肺癌的治疗方法主要为化疗,其中美国国家综合癌症网络中明确指出,PC 方案是非鳞状细胞非小细胞肺癌局部晚期的首要治疗方法之一,该方法对于提高临床治疗效果、减少瘤细胞的转移、控制肿瘤细胞的增殖具有重要意义^[11]。

PC 方案由培美曲塞、顺铂所组成,其中培美曲塞是一种多靶点抗代谢药,主要作用机制为阻断嘧啶、嘌呤合成酶的表达,使恶性肿瘤细胞分裂停止在 S 期,从而阻滞瘤细胞的增长^[12]。顺铂则是临床常用的抗肿瘤药物,其药理作用与双功能烷化剂类似,能够有效抑制恶性肿瘤细胞的 DNA 复制,而对癌细胞的蛋白质 RNA 合成作用产生较好的抑

制活性,临床多用于非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌和恶性淋巴瘤等实体肿瘤的治疗^[13]。消癌平片主要组分为乌骨藤,具有较好的抗癌、消炎等活性,临床主要用于治疗各种类型肺癌、大肠癌、食道癌、子宫内膜癌、大肠癌和胃癌^[14]。研究表明,乌骨藤水提取物可有效抑制恶性肿瘤细胞生长、提高机体免疫力、诱导癌细胞凋亡;而乌骨藤总生物碱可在体外显著抑制肺癌细胞增殖,促进肺癌细胞凋亡^[15]。本研究结果表明,治疗组疾病控制率、客观缓解率均明显高于对照组,且胃肠道反应、心脏毒性、神经毒性、骨髓抑制、肾功能异常、肝功能异常、口腔黏膜炎、皮疹发生率均明显低于对照组,而 1 年生存率、3 年生存率、PFS 和 OS 均明显高于对照组,提示消癌平片可有效提高晚期非小细胞肺癌的抗肿瘤效果,降低化疗所致毒副作用,延长患者生存时间。

研究结果表明,化疗药物因其毒副作用而可影响恶性肿瘤患者免疫力,不仅易引起患者耐受性降低,还可降低患者的生活质量,故提高肺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG 和 IgM 等免疫功能指标的水平具有非常重要的临床意义^[16]。本研究结果表明,治疗后,对照组 CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG 和 IgM 水平均明显降低,而治疗组的免疫指标均明显增高

($P<0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P<0.05$), 提示消癌平片可明显提高晚期非小细胞肺癌患者的免疫力。

综上所述, 消癌平片联合 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效较好, 可明显改善患者免疫功能, 降低化疗所致毒副作用, 延长患者生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 夏冰, 江洪, 王利民, 等. 肺癌30年临床研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(4): 296-300.
- [2] 朱丽华, 陈尚雅, 李和根, 等. 晚期非小细胞肺癌中医药联合外治法的临床研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 34-41.
- [3] 孙红, 张彦, 陈岩. 培美曲塞联合顺铂方案二线治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. 海南医学, 2011, 22(8): 59-60.
- [4] 李娟娟, 张云, 韩利文, 等. 消癌平药理作用与不良反应研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(2): 223-225.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31.
- [6] 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.

- [7] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统-通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [8] 赵铎, 高宝安. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展 [J]. 海南医学, 2016, 27(3): 438-441.
- [9] 温珍平, 韩雅玲. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(2): 148-151.
- [10] 杨衿记, 吴一龙. 2016 年肺癌临床研究重大进展与展望 [J]. 循证医学, 2017, 17(1): 5-8.
- [11] 潘莹, 龚五星, 梁翠微, 等. 晚期非小细胞肺腺癌维持化疗临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(7): 1130-1132.
- [12] 张燕, 王哲海. 培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(1): 52-53.
- [13] 杨一昆, 普绍平, 高文桂. 顺铂的应用及铂族金属抗癌药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 797-800.
- [14] 李迺娜, 王芳, 钦松, 等. 消癌平注射液抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9): 111-112.
- [15] 姜成, 郑全英, 肖何. 消癌平抗肿瘤药理实验与临床研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 78-79.
- [16] 赵林. 化疗对肺癌患者免疫功能影响的研究 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(2): 65-65.