

## 脾多肽注射液联合 AP 方案治疗晚期肺腺癌的临床研究

李洪波<sup>1</sup>, 喻刘杨<sup>2\*</sup>

1. 国药东风总医院 肿瘤科, 湖北 十堰 442000

2. 荆门市第二人民医院 肿瘤内科, 湖北 荆门 448000

**摘要:** **目的** 探讨脾多肽注射液联合 AP 方案(培美曲塞+顺铂)治疗晚期肺腺癌的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 2 月—2018 年 2 月国药东风总医院收治的 80 例晚期肺腺癌患者作为研究对象, 采用随机数表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组给予 AP 方案进行治疗, 第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠 500 mg/m<sup>2</sup>, 30 min 滴完, 第 1~3 天静脉滴注注射用顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注脾多肽注射液, 6 mL/次, 1 次/d。14 d 为 1 个疗程, 两组患者均持续治疗 3 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较两组治疗前后的 Karnofsky 行为状态评分(KPS)、Piper 疲乏量表评分(PFS)、无进展生存时间、平均生存时间、免疫功能指标和毒副反应发生率。**结果** 治疗后, 对照组总有效率(ORR)和肿瘤控制率(DCR)分别为 20.0%、52.5%, 分别显著低于治疗组的 37.5%、87.5%, 两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者情感、行为、认知、感知维度评分和疲乏总分值均有所下降, KPS 评分均显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者的 PFS 评分、KPS 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者无进展生存时间和平均生存时间均明显长于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 细胞水平均显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者免疫功能指标均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组和治疗组的毒副反应发生率分别为 82.5%、45.0%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 脾多肽注射液联合 AP 方案治疗晚期肺腺癌具有较好的临床疗效, 可有效改善患者临床症状, 减轻癌因性疲乏, 增强机体免疫力, 降低患者的骨髓抑制发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 脾多肽注射液; AP 方案; 注射用培美曲塞二钠; 注射用顺铂; 肺腺癌; KPS 评分; PFS 评分; 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(2019)03-0724-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.032

## Clinical study on Lial Polypeptide Injection combined with AP chemotherapy in treatment of advanced lung adenocarcinoma

LI Hong-bo<sup>1</sup>, YU Liu-yang<sup>2</sup>

1. Department of Oncology, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Shiyan 442000, China

2. Department of Oncology, Second People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Lial Polypeptide Injection combined with AP chemotherapy (pemetrexed and cisplatin) in treatment of advanced lung adenocarcinoma. **Methods** Patients (80 cases) with advanced lung adenocarcinoma in Sinopharm Dongfeng General Hospital from February 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, each group had 40 cases. Patients in the control group were treated with AP chemotherapy, and patients were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection at the first day, 500 mg/m<sup>2</sup>, dripped within 30 min. At the same time, they were iv administer with Cisplatin for injection at the first day to the third day, 75 mg/m<sup>2</sup>. Patients in the treatment group were iv administered with Lial Polypeptide Injection on the basis of the control group, 6 mL/time, once daily. A course of treatment had 14 d, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the KPS, PFS, progression-free survival time, mean survival time, immune function indexes, and toxic and side effects in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and DCR in the control group were 20.0% and 52.5%, which were significantly lower than 37.5%

收稿日期: 2019-01-17

作者简介: 李洪波(1973—)男, 吉林辽源人, 主治医师, 主要研究方向为肿瘤学。E-mail: kk06048931@163.com

\*通信作者 喻刘杨, 男, 主治医师, 主要研究方向为肿瘤学。E-mail: 58075503@qq.com

and 87.5% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of emotion, behavior, cognition, perception, and fatigue in two groups were significantly decreased, but KPS in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the KPS and PFS in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the progression-free survival time and mean survival time in the treatment group were significantly longer than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , and NK cell in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the immune function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of adverse reactions in the control group and treatment group were 82.5% and 45.0%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Lialen Polypeptide Injection combined with AP chemotherapy has clinical curative effect in treatment of advanced lung adenocarcinoma, can effectively improve the clinical symptoms of patients, alleviate cancer-induced fatigue, and enhance the body immunity, reduce the incidence of bone marrow suppression, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Lialen Polypeptide Injection; AP chemotherapy; Pemetrexed Disodium for injection; Cisplatin for injection; advanced lung adenocarcinoma; KPS score; PFS score; toxic and side effect

在全球范围内,非小细胞肺癌占肺癌患者的80%,主要分为鳞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞癌等,其中晚期患者远期生存率低至10%~15%<sup>[1]</sup>。目前临床用于中晚期非小细胞肺癌的治疗手段主要有全身放化疗、放射性粒子植入术、支气管动脉灌注术、分子靶向治疗、物理消融等手段<sup>[2]</sup>。目前已被NCCN指南推荐用于晚期非鳞癌非小细胞肺癌的一线、二线和维持治疗,相较于其他3代细胞毒药物,其安全性良好、毒副作用较轻,异环磷酰胺、长春瑞滨和顺铂用于治疗非小细胞肺癌的单药有效率均大于15%。研究显示,培美曲塞二钠联合顺铂的AP方案和异环磷酰胺、长春瑞滨联合顺铂的INP方案是治疗非小细胞肺癌有效率较高的化疗方案<sup>[3]</sup>。脾多肽注射液系由健康小牛脾脏提取物制成的,不仅可以抑制肿瘤细胞的生长,同时可以提高患者的免疫功能<sup>[4]</sup>。本研究选取国药东风总医院治疗的80例晚期肺腺癌患者作为研究对象,采用脾多肽注射液联合AP方案进行治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年2月—2018年2月国药东风总医院收治的80例晚期肺腺癌患者为研究对象。男33例,女47例;年龄53~75岁,平均 $(65.01 \pm 3.41)$ 岁;IIIB期36例,IV期44例。

纳入标准:(1)经病理学证实的局部晚期或转移的晚期肺腺癌患者,根据肺癌国际TNM分期标准均为IIIB期或IV期;(2)预计生存期3个月以上;(3)无重大的心、肝、肾等器官疾病,无精神类疾病;(4)所有患者和家属对本研究知情同意,

并签订知情同意书。

排除标准:(1)化疗禁忌和对本研究使用的药物过敏者;(2)临床资料不完善,不配合治疗者。

### 1.2 分组和治疗方法

采用随机数表法将患者分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男15例,女25例;年龄55~75岁,平均 $(65.12 \pm 3.57)$ 岁;其中IIIB期19例,IV期21例。治疗组男18例,女22例;年龄53~72岁,平均 $(64.85 \pm 3.28)$ 岁;其中IIIB期17例,IV期23例。两组患者的一般资料比较无显著差异,具有临床可比性。

对照组给予AP方案进行治疗,第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠(江苏豪森药业股份有限公司生产,规格0.2g/支,产品批号161208、170814), $500 \text{ mg/m}^2$ ,30 min滴完;第1~3天静脉滴注注射用顺铂(齐鲁制药有限公司生产,规格10mg/支,产品批号161124), $75 \text{ mg/m}^2$ ,顺铂避光,同时给予水化保肝等相关措施。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司生产,规格2mL/支,产品批号161019、171009),6mL/次,1次/d。14d为1个疗程,两组患者均持续治疗3个疗程。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

完全缓解(CR):肿瘤全部消失;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上;疾病稳定(SD):肿瘤面积减少不到50%或增大未超过25%;疾病进展(PD):肿瘤增大超过25%或出现新发病灶。

总有效率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

肿瘤控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

## 1.4 观察指标

**1.4.1 Karnofsky 行为状态评分 (KPS)**<sup>[6]</sup> KPS 评分表有 20 个条目, 以 100 分计算, 以打钩的形式填写条目, 由患者或家属在出院前评定。

**1.4.2 Piper 疲乏量表评分 (PFS)**<sup>[7]</sup> 采用 PFS 评价癌因性疲乏, 分别从行为、情感、感知和认知 4 个维度进行测量, 每项 0~10, 疲乏分值=总分/22, 分值与癌因性疲乏程度呈正比。

**1.4.3 无进展生存时间和平均生存时间** 比较两组患者无进展生存时间和平均生存时间。

**1.4.4 免疫功能指标** 所有患者于治疗前后分别空腹抽取肘中静脉血 5 mL, 经抗凝处理后使用流式细胞仪测定细胞免疫功能指标 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 细胞的变化。

## 1.5 毒副作用<sup>[8]</sup>

毒副作用包括心脏毒性、消化系统反应、骨髓抑制、严重组织坏死或药物外渗引起的静脉炎等。

## 1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布者采用  $t$  检验, 不符合者采用非参数检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 PR 8 例, SD 13 例, PD 19 例, ORR 为 20.0%, DCR 为 52.5%; 治疗组 PR 15 例,

SD 20 例, PD 5 例, ORR 为 37.5%, DCR 为 87.5%, 两组 ORR 和 DCR 比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 KPS、PFS 评分比较

治疗后, 两组患者情感、行为、认知、感知评分和疲乏总分值均有所下降, KPS 评分均显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者的 PFS 评分和 KPS 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组无进展生存时间和平均生存时间比较

治疗后, 治疗组患者无进展生存时间和平均生存时间均明显长于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者免疫功能指标比较

治疗后, 治疗组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 细胞水平均显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组患者免疫功能指标水平均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组患者毒副作用比较

两组患者在经过治疗后均出现不同程度的毒副作用。对照组不良反应发生率为 82.5%, 治疗组不良反应发生率均为 45.0%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	40	0	8	13	19	20.0	52.5
治疗	40	0	15	20	5	37.5*	87.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者 PFS 和 KPS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 40$ )

Table 2 Comparison on KPS and PFS between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 40$ )

组别	观察时间	PFS 评分					KPS 评分
		情感	行为	认知	感知	疲乏总分值	
对照	治疗前	6.12 ± 1.10	6.12 ± 1.25	4.67 ± 1.74	6.29 ± 1.42	5.49 ± 1.85	70.23 ± 8.17
	治疗后	5.23 ± 1.20*	5.03 ± 1.36*	3.12 ± 1.12*	5.27 ± 1.31*	4.71 ± 1.51*	75.56 ± 6.85*
治疗	治疗前	6.13 ± 1.03	6.46 ± 1.98	4.71 ± 1.28	6.27 ± 1.11	5.52 ± 1.79	69.88 ± 7.26
	治疗后	4.03 ± 1.34*▲	4.16 ± 1.27*▲	2.68 ± 1.13*▲	4.51 ± 1.38*▲	4.10 ± 1.47*▲	85.45 ± 7.42*▲

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 两组患者无进展生存时间和平均生存时间比较

Table 3 Comparison on progression-free survival time and mean survival time between two groups

组别	n/例	无进展生存时间/d	平均生存时间/d
对照	40	102.48±10.85	235.98±32.78
治疗	40	162.74±14.48*	289.54±35.85*

与对照组比较: \* $P<0.05$ \* $P<0.05$  vs control group表 4 两组患者免疫功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=40$ )Table 4 Comparison on immune function indexes between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=40$ )

组别	观察时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK/%
对照	治疗前	60.12±8.12	34.12±5.95	1.24±0.42	21.74±3.59
	治疗后	62.23±8.60	35.27±6.36	1.41±0.46	24.63±3.98
治疗	治疗前	60.25±8.16	34.46±5.98	1.25±0.41	21.87±3.66
	治疗后	66.48±9.34* <sup>▲</sup>	40.16±7.17* <sup>▲</sup>	1.53±0.48* <sup>▲</sup>	29.76±4.11* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P<0.05$ \* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组毒副作用比较

Table 5 Comparison on toxic and side effects between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	胃肠道反应/例	心脏毒性/例	口腔炎/例	总发生率/%
对照	40	10	8	8	7	82.5
治疗	40	6	4	5	3	45.0*

与对照组比较: \* $P<0.05$ \* $P<0.05$  vs control group

### 3 讨论

培美曲塞是一种抗叶酸制剂,其结构核心主要是吡咯嘧啶基团,主要是通过抑制甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶、二氢叶酸还原酶、胸苷酸合成酶等叶酸依赖性酶,进而使细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程遭到破坏,可以于代谢过程中多个靶点阻止细胞复制,抑制肿瘤生长<sup>[7]</sup>。顺铂属于细胞周期的非特异性药物,广谱抗癌作用较强,主要通过 DNA 链发生交叉连接,无法进行模板的复制功能,损伤细胞膜上的结构,发挥细胞毒性作用,由于癌细胞的增殖速度更快,故顺铂的细胞毒性作用对于癌细胞更为敏感,与培美曲塞联合具有良好的抗癌协同作用<sup>[9]</sup>。

脾多肽注射液系由健康的小牛脾脏提取物制成的相对分子质量小于 6 000 的游离氨基酸、多肽、总糖、核酸的无菌水溶液,可以纠正机体紊乱的免疫功能,对机体免疫功能进行双向调节,不仅可以增强机体非特异性免疫功能作用,同时促进 T 细胞成熟,活化机体的淋巴细胞,提高机体的特异性免疫功能,还可以活化 NK 细胞,增强细胞毒活性<sup>[10]</sup>。

研究表明小牛脾提取物注射液可以显著提高小鼠的吞噬指数、脏器指数、血清特异抗羊红细胞的 IgG 水平和 NK 细胞杀伤活性,同时可以升高淋巴细胞和外周血白细胞,增强免疫功能低下小鼠的免疫功能<sup>[11]</sup>。

本研究结果表明,对照组患者的 ORR、DCR 分别为 20.0%、52.5%,而治疗组患者则高达 37.5%、87.5%。经统计学分析,治疗组患者无进展生存时间、平均生存时间均明显长于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后,两组 KPS 评分均显著上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),而与治疗后的对照组比较,治疗组患者的 KPS 评分上升得更明显,两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。PFS 评分结果表明,治疗后,两组患者情感维度、行为维度、认知维度、感知维度和疲乏总分值均有所下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),而与治疗后的对照组比较,治疗组患者的 PFS 评分下降得更多,两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。这就表明脾多肽注射液联合 AP 方案可以有效提高患者的

KPS 评分,改善患者的疲乏程度。两组患者治疗后均出现不同程度的毒副作用,主要为骨髓抑制、胃肠道反应、心脏毒性和口腔炎等,对照组总发生率为 82.5%,而治疗组相比较于对照组而言,各毒副反应的发生率均有所降低,总发生率仅为 45.0%,两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),这就表明联合治疗有利于减轻患者的毒副作用。由此可见脾多肽注射液联合 AP 方案不仅改善患者的临床疗效,降低化疗药物所带来的骨髓抑制作用,同时可以提高 KPS 评分,改善患者的疲乏程度。

目前临床上多认为在非小细胞癌的发生、发展过程中,免疫功能占据很重要的位置,主要是  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 等 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞指标。 $CD3^+$ 存在于所有 T 细胞表面,可反映  $CD8^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞的总体水平, $CD8^+$ 抑制性 T 细胞活化后分泌可溶性抑制因子,增加免疫逃逸,有利于肿瘤的增殖,这主要反映了荷瘤宿主的免疫抑制状态, $CD4^+$ T 细胞数量的变化可反映机体抗肿瘤免疫功能, $CD4^+/CD8^+$ 比率反映了机体的免疫状态;NK 细胞是一种以主要组织相容性复合体非限制性方式,不经致敏可直接识别杀伤肿瘤细胞的非抗原依赖性免疫效应细胞;NK 细胞数目下降提示机体存在免疫抑制<sup>[12]</sup>。本研究结果表明,对照组患者治疗前后  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 等指标的差异较小,不具有统计学意义,而治疗组患者在经过治疗后,与治疗前比较各指标均显著上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ );与对照组比较,治疗组患者免疫功能指标水平均明显提高,经统计学分析,两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),可见脾多肽注射液联合 AP 方案可提高机体的免疫功能。

综上所述,脾多肽注射液联合 AP 方案治疗晚期肺腺癌具有较好的临床疗效,可有效改善患者的

临床症状,减轻癌因性疲乏,增强机体免疫力,降低患者的骨髓抑制发生率,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 王敬慧. 肺腺癌驱动基因研究相关进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(2): 91-96.
- [2] 郝利国, 申宝忠, 李任飞, 等. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3812-3815.
- [3] 刘冬英, 吴海鹰, 曾涌波, 等. INP 和 AP 方案三线治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(21): 1441-1445.
- [4] 许明芳, 杨雪琴. 脾多肽注射液联合化疗治疗广泛期小细胞肺癌临床分析 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(18): 2788-2790.
- [5] 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): 84-86.
- [6] 王 贞. Karnofsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27(9): 827-828.
- [7] Hann D M, Jacobsen P B, Azzarello L M, et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory [J]. *Qual Life Res*, 1998, 7(4): 301-310.
- [8] 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.
- [9] 马汉宸, 隋东昕, 徐少华. 晚期肺腺癌培美曲塞联合顺铂化疗后应用培美曲塞同药维持治疗的临床疗效 [J]. 山东医药, 2016, 56(33): 99-101.
- [10] 魏友芬, 李桂香. 脾多肽注射液治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(3): 208-210.
- [11] 孙 燕, 王冬梅. 小牛脾提取物注射液对免疫功能低下小鼠的免疫调节作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 58-60.
- [12] 叶 环, 郑加永, 施肖红, 等. 非小细胞肺癌免疫指标、癌胚抗原及铁蛋白的相关性分析 [J]. 温州医科大学学报, 2008, 38(6): 510-512.