

回生口服液联合重组人血管内皮抑制素和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

翟建霞, 陈秋生, 董 润

郑州大学附属郑州中心医院 呼吸科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探究回生口服液联合重组人血管内皮抑制素和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。**方法** 选择2015年1月—2017年1月于郑州大学附属郑州中心医院诊治的晚期非小细胞肺癌患者103例, 随机将患者分成对照组(51例)和治疗组(52例)。对照组患者静脉滴注重组人血管内皮抑制素注射液, 第1~14天每次7.5 mg/m²溶于250 mL生理盐水中, 1次/d, 同时静脉滴注注射用奥沙利铂, 85 mg/m²加入250 mL生理盐水, 1次/14 d; 治疗组在对照组基础上口服回生口服液, 3次/d, 10 mL/次。21 d为1个治疗周期, 两组患者均连续治疗3个周期。观察两组患者近期和远期临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、免疫功能指标和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率和疾病控制率分别为19.61%、45.10%, 均分别显著低于治疗组的28.85%、67.31%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组疾病进展时间要明显长, 1年和2年生存率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者血清癌胚抗原(CEA)、CA125、人鳞状细胞癌相关抗原(SCCAg)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者CEA、CA125、SCCAg水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 对照组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组不良反应发生率为27.45%, 显著高于治疗组的9.62%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 回生口服液联合重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效好, 安全性高, 可显著延长患者生存期。

关键词: 回生口服液; 重组人血管内皮抑制素注射液; 注射用奥沙利铂; 晚期非小细胞肺癌; 客观缓解率; 癌胚抗原; 人鳞状细胞癌相关抗原; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1515-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.054

Clinical study on Huisheng Oral Liquid combined with recombinant human endostatin and oxaliplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer

ZHAI Jian-xia, CHEN Qiu-sheng, DONG Run

Department of Respiration, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Huisheng Oral Liquid combined with recombinant human endostatin and oxaliplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (103 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2015 to January 2017 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (52 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Recombinant Human Endostatin Injection, 7.5 mg/m² added into 250 mL normal saline for 1—14 d, once daily. At the same time they were iv administered with Oxaliplatin for injection, 85 mg/m² added into 250 mL normal saline, once every 14 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Huisheng Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. A treatment cycle had 21 d, and patients in two groups were treated for 3 cycles. After treatment, the short-term and long-term clinical efficacy was evaluated, and the tumor marker levels, the immune function indicators and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 19.61% and 45.10%, which were significantly lower than 28.85% and 67.31% in the treatment group, respectively, and there were

收稿日期: 2019-02-22

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(16A320045)

作者简介: 翟建霞, 女, 主治医师, 研究方向为肺癌。E-mail: zjx13721439167@163.com

differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the duration of disease progression in the treatment group was significantly prolonged, 1 year and 2 year survival rate was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum CEA, CA125 and SCCAg levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these tumor marker levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in the control group were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in the treatment group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 27.45%, which was significantly higher than 9.62% in treatment the group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huisheng Oral Liquid combined with recombinant human endostatin and oxaliplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer is effective and safe, which can significantly prolong the survival of patients.

Key words: Huisheng Oral Liquid; Recombinant Human Endostatin Injection; Oxaliplatin for injection; advanced non-small cell lung cancer; objective reaction rate; CEA; SCCAg; adverse reaction

肺癌是临床极为常见的一种恶性肿瘤, 该病较为隐匿, 发现时多数已进入中晚期, 严重影响患者的生命安全和生存质量^[1]。目前临床上对于晚期肺癌的治疗一般都采取保守的放化疗方式, 因此寻找积极有效的治疗药物来延缓疾病的进展, 同时提高患者的生存质量是治疗关键^[2]。重组人血管内皮抑制素是一种多靶点的血管内皮抑制剂, 具有抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡的作用^[3]。奥沙利铂是临床上常用的一种铂类抗癌药, 对大肠癌和卵巢癌效果较好, 对非小细胞肺癌也有很好的治疗效果^[4]。回生口服液属于中成药范畴, 具有消癥化瘀的功效, 临床常用于肝癌或肺癌的治疗^[5]。本研究采用回生口服液联合重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂方案治疗肺癌, 结果取得了一定的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2015年1月—2017年1月在郑州大学附属郑州中心医院就诊并治疗的晚期非小细胞肺癌患者103例进行临床研究, 所有患者均符合《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》中对晚期非小细胞肺癌的诊断^[6], 且所有患者均经过伦理委员会的审查, 并签订了患者知情同意书。其中男69例, 女34例, 年龄47~66岁, 平均年龄(61.38±5.33)岁; 病理显示腺癌76例, 鳞状癌27例; 临床分期IIIB期38例, IV期65例。

1.2 药物

重组人血管内皮抑制素注射液由山东先声麦得津生物制药有限公司生产, 规格15 mg/支, 产品批号20141109、20150911、20160820; 注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格50 mg/瓶, 产品批号1410005、1508012、1611007; 回生口服液

由成都地奥集团天府药业股份有限公司生产, 规格10 ml/支, 产品批号20140918、20151207、20161113。

1.3 分组及治疗方案

103例晚期非小细胞肺癌患者随机分成对照组(51例)和治疗组(52例), 其中对照组男34例, 女17例, 年龄47~65岁, 平均年龄(61.08±5.49)岁; 腺癌37例, 鳞状癌14例; IIIB期18例, IV期33例; 治疗组男35例, 女17例, 年龄48~66岁, 平均年龄(61.57±5.21)岁; 腺癌39例, 鳞状癌13例; IIIB期20例, IV期32例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注重组人血管内皮抑制素注射液, 第1~14天每次取7.5 mg/m²溶于250 mL生理盐水中, 1次/d, 同时静脉滴注注射用奥沙利铂, 85 mg/m²加入250 mL生理盐水, 1次/14 d; 治疗组患者在对照组治疗基础上口服回生口服液, 3次/d, 10 mL/次。两组患者均以21 d为1个治疗周期, 均连续治疗3个周期后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解: 肿瘤病灶消失4周以上, 且未发现新病灶; 部分缓解: 患者靶病灶两径之和较治疗前减少30%以上; 稳定: 治疗后基线病灶长径和未达到部分缓解或增加未达到进展水平; 进展: 治疗后基线病灶长径增加≥20%或出现新病灶。

客观缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疾病进展时间 指治疗开始后至疾病客观进展的时间。

1.5.2 1年和2年生存率 指从治疗第1天开始, 1年和2年内生存患者的比率。

1.5.3 血清癌胚抗原 (CEA)、CA125、人鳞状细胞癌相关抗原 (SCCAg) 水平 采用相应试剂盒对患者血清中 CEA、CA125、SCCAg 水平进行检测, 均采用酶联免疫吸附法, 具体操作方式按照试剂盒说明书进行。

1.5.4 细胞免疫水平 分别于治疗前后采集患者静脉血, 采用流式细胞仪, 应用直接免疫荧光标记全血溶血法对血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平进行检测计算。

1.6 不良反应

对两组患者治疗期间出现的药物不良反应进行观察、统计并分析。

1.7 统计学处理

本次研究所有统计数据均采用 SPSS 22.0 软件包进行处理, 计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 *t* 检验进行, 计数资料采用百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验进行。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后, 对照组部分缓解者 10 例, 稳定 13 例, 进展 28 例, 客观缓解率为 19.61%, 疾病控制率为

45.10%; 治疗组部分缓解 15 例, 稳定 20 例, 进展 17 例, 客观缓解率为 28.85%, 疾病控制率为 67.31%。治疗组患者客观缓解率和疾病控制率均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者远期疗效比较

与对照组相比, 治疗组疾病进展时间要明显长, 1 年和 2 年生存率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肿瘤标志物水平比较

与对照组相比, 治疗后治疗组患者血清 CEA、CA125、SCCAg 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CEA、CA125、SCCAg 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 两组患者免疫功能指标比较

治疗后, 对照组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	51	0	10	13	28	19.61	45.10
治疗	52	0	15	20	17	28.85*	67.31*

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

表 2 两组远期疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on long-term efficacy between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	疾病进展时间/d	1 年生存率/%	2 年生存率/%
对照	51	94.86 ± 9.13	39.22	15.69
治疗	52	138.97 ± 11.38*	61.54*	36.54*

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

表 3 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on tumor marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		CA125/(U·L ⁻¹)		SCCAg/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	3.08 ± 0.88	2.35 ± 0.67*	66.91 ± 8.13	53.72 ± 6.24*	1.52 ± 0.47	1.05 ± 0.28*
治疗	52	3.13 ± 0.84	1.64 ± 0.52* [▲]	67.38 ± 7.92	46.72 ± 5.64* [▲]	1.45 ± 0.51	0.47 ± 0.13* [▲]

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

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者均出现了一系列药物不良反应,如恶心、呕吐,胸闷、心慌,腹泻,皮肤瘙痒,

肝功能异常等,与对照组 27.45% 的不良反发生率相比,治疗组不良反应发生率仅为 9.62%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

表 4 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	66.21 ± 8.09	56.73 ± 6.18*	39.03 ± 4.81	30.37 ± 5.13*	1.59 ± 0.58	1.23 ± 0.47*
治疗	52	65.87 ± 8.37	63.37 ± 7.26 [▲]	38.79 ± 4.98	36.85 ± 4.39 [▲]	1.63 ± 0.54	1.55 ± 0.51 [▲]

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	胸闷、心慌/例	腹泻/例	皮肤瘙痒/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	51	4	4	3	2	1	27.45
治疗	52	2	1	1	1	0	9.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

据相关部门统计显示,肺癌是我国 60 岁以上人群死亡的主要原因,且到 2025 年我国即将成为世界肺癌第一大国,严重威胁着人们的生命安全。肺癌在临床上可以分成非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类,其中非小细胞肺癌约占所有肺癌的 85%,若不能够早期诊断、早期治疗,患者 5 年生存率极低^[8]。目前临床上对于非小细胞肺癌的治疗主要依靠手术切除为主,但绝大多数患者发现时已处于中晚期,错过了最佳的手术治疗期,因此临床上采用化疗者也不在少数。

重组人血管内皮抑制素注射液是世界首款重组人血管内皮抑制素,该药主要通过抑制微血管内皮细胞的迁移并诱导其凋亡,进而达到抑制血管生成、肿瘤生长的目的,常与其他化疗药物联合应用,对非小细胞肺癌具有较好的治疗效果^[9]。奥沙利铂属于第 3 代铂类抗肿瘤药物,其抗癌机制主要是通过铂原子嵌入肿瘤 DNA 碱基上,进而破坏 DNA 的复制和转录过程,进而诱导肿瘤细胞的凋亡^[10]。回生口服液是一种中药制剂,其主要组分包括益母草、三棱、鳖甲、川芎、延胡索、干漆、水蛭、虻虫、乳香、桃仁、红花、没药等,中医临床认为其具有消癥化瘀的功效,药理研究表明回生口服液具有提升机体免疫力、抑制肿瘤增殖和转移以及镇痛的作用,

对肝癌、肺癌等均具有较好的辅助治疗效果^[11]。本研究结果发现,治疗组患者的客观缓解率和疾病控制率均要明显高于对照组,组间相比较均具有显著性差异,说明回生口服液可以在重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂的基础上提升患者的客观缓解率和疾病控制率,延缓疾病的进展。另外,与对照组相比较,治疗组疾病进展时间要明显长于对照组,1 年和 2 年生存率要明显高于对照组,说明回生口服液可以在重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂的基础上延缓疾病的进展,同时还能够提升患者的生存率,效果显著。

CEA 是临床诊断常用的一种酸性糖蛋白,最早发现于结肠癌和直肠癌组织中,但大量临床研究发现该物质在恶性肿瘤患者体内均有不同程度的升高,因此已成为广谱的肿瘤标志物,在肿瘤的鉴别诊断、病情监测等方面具有重要意义^[12]。CA125 是上皮性卵巢癌中发现的一种糖蛋白,大量临床研究表明 CA125 水平与晚期非小细胞肺癌的疾病进展时间以及预后密切相关^[13]。SCCAg 是一种肿瘤细胞内的糖蛋白,可见于子宫颈、肺、头颈等癌细胞浆中,可用于多种恶性肿瘤的疗效监测、复发或预后的评价^[14]。本研究结果显示,与对照组相比较,治疗后治疗组患者血清 CEA、CA125、SCCAg 水平均较低,两组间比较差异显著,说明回生口服液

可以在重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的基础上改善患者的肿瘤标志物水平,从分子水平上达到治疗疾病的目的。

临床上大多数化疗药物在杀灭癌细胞的同时也对正常细胞进行攻击,因此患者的免疫功能会受到抑制,进而导致疾病的进一步恶化^[15]。T淋巴细胞是指来源于骨髓的淋巴干细胞分化、发育而分布于全身免疫器官或者免疫组织中发挥免疫功能的一组细胞,其中CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺是临床常用于评价患者免疫功能的一组指标^[16]。本研究结果显示治疗后治疗组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较高,与对照组间比较有显著性差异,但与治疗前相比较无显著差异,说明对照组患者免疫功能较治疗前有明显降低,这也从侧面说明回生口服液与重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂的联用可改善患者的免疫功能,提升患者治疗的依从性。

综上所述,回生口服液联合重组人血管内皮抑制素注射液和奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效好,安全性高,可显著延长患者生存期,值得进一步探讨研究。

参考文献

- [1] 姚晓军,刘伦旭.肺癌的流行病学及治疗现状[J].现代肿瘤医学,2014,22(8):1982-1986.
- [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] 秦海峰,高红军.重组人血管内皮抑制素(恩度)治疗非小细胞肺癌研究进展[J].军事医学,2011,35(7):553-55,560.
- [4] 林万隆.奥沙利铂的药理作用及临床应用[J].中国肿瘤临床,2000,27(11):872-874.
- [5] 付娟.回生口服液的药理作用和临床应用[J].山东医药,2011,51(11):110-111.
- [6] 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.
- [7] 周际昌,谢惠民.新编抗肿瘤药物临床治疗手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:237-386.
- [8] 李艳,郭其森.晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):800-804.
- [9] 赵建新,朱晓黎.恩度在中晚期非小细胞肺癌治疗中的应用现状及进展[J].临床医学,2013,33(11):115-117.
- [10] 刘岩峥,田文斌.奥沙利铂的应用研究[J].甘肃医药,2009,28(6):418-419.
- [11] 黄国钧,王宪明.回生口服液抗肿瘤作用实验研究[J].中成药,1998,20(10):37-39.
- [12] 陈建华,欧阳玉林,朱文彪,等.肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)检测在非小细胞肺癌诊治中的临床意义[J].现代肿瘤医学,2005,13(2):199-200.
- [13] 王海燕,朱正学,肖燕,等.非小细胞肺癌血清中CA125、CEA的浓度及意义[J].中国肺癌杂志,2008,11(1):97-100.
- [14] 刘晓玲,汪涛,王雯,等.SCC-Ag、CEA在肺癌患者血清中的表达及临床意义[J].西安交通大学学报:医学版,2004,25(5):468-469,516.
- [15] 陈丽,焦顺昌.化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(9):853-856.
- [16] 莫世发,贾乾斌.细胞免疫功能变化与肝癌的关系研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(4):456-458.