

## • 临床评价 •

## 人血管内皮抑制素联合长春瑞滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

徐海鹏, 王强, 许凌, 何志勇, 林根, 胡卉华, 林景辉  
福建省肿瘤医院内科, 福建 福州 350052

**摘要:**目的 探讨重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的近期临床疗效及远期预后效果。方法 采用随机数字表法将福建省肿瘤医院肿瘤科 2010—2013 年收治的 75 例晚期非小细胞肺癌患者分为研究组 37 例和对照组 38 例, 两组均采用长春瑞滨+顺铂进行治疗, 研究组加用重组人血管内皮抑制素治疗, 对两组患者的近期疗效、远期预后进行随访观察比较。**结果** 研究组有一例 III B 期患者达到完全缓解 (CR) 效果, 对照组无患者达到 CR 效果。研究组患者的缓解率达到 54.05%, 显著高于对照组的 31.58% ( $P > 0.05$ ); 研究组的受益率为 78.38%, 高于对照组的 68.42%, 但差异不具有统计学意义。治疗后研究组的生活质量调查表 (QOL)、美国东部肿瘤协作组织 (ECOG) 评分较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ ), 同时优于治疗后的对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者的白细胞减少率为 51.35%、血小板减少率为 10.81%, 均显著的低于对照组白细胞减少率 73.68%、血小板减少率 31.58%, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者的胃肠道反应、肝功能损害毒副反应发生率比较差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。研究组患者经过 1 年随访, 失访 1 例患者, 存活 20 例患者, 存活率为 54.05%; 对照组患者经过 1 年随访, 1 例患者失访, 存活 14 例患者, 存活率为 36.84%, 研究组高于对照组, 但差异不具有统计学意义; 研究组的 1 年中位生存时间为 305 d、对照组为 270 d, 研究组的 1 年中位生存时间显著长于对照组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌可以提高患者的缓解率、降低不良反应, 延长患者的生存时间。

**关键词:** 重组人血管内皮抑制素; 长春瑞滨; 顺铂; 晚期非小细胞肺癌; 远期预后

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2016) 03 - 0408 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.015

## Clinical observation of human endostatin combined with Changchun vinorelbine and cisplatin in treatment of advanced non small cell lung cancer

XU Hai-peng, WANG Qiang, XU Ling, HE Zhi-yong, LIN Gen, HU Hui-hua, LIN Jing-hui  
Department of Medical Oncology, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy and long-term prognosis effect of recombinant human endostatin combined with Changchun vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer. **Methods** Using random number table method, 75 patients with advanced tumor in Fujian Provincial Tumor Hospital hospital from 2010 to 2013 were in patients with non small cell lung cancer were divided into study group (37 cases) and control group (38 cases), the patients in two groups were treated with vinorelbine plus cisplatin in Changchun for treatment, the study group treated with recombinant human endostatin, on the long-term prognosis of curative effect in the near future, two patients were followed up for comparison. **Results** In study group, there was one case of phase III B patient reached the CR effect, the control group had no effect in patients with CR. In the study group, the remission rate of 54.05% was significantly higher than that of the control group 31.58%, the benefit rate of study group was 78.38% higher than 68.42% in the control group but the difference was not statistically significant. The QOL after treatment in research group and ECOG score before treatment were significantly improved ( $P < 0.05$ ), while higher than the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The rate of white blood cells reduction was 51.35%, and the rate of platelet reduction was 10.81%, which were significantly lower than those in the control group (73.68% and 31.58%), with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Gastrointestinal

收稿日期: 2015-05-21

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.14283)

作者简介: 徐海鹏 (1979—), 主治医师, 工作于福建省肿瘤医院内科, 致力于胸部肿瘤研究。Tel: 13675007687 E-mail: 919701973@163.com

reaction and liver function of two groups of patients with damage and adverse reaction was not statistically significant differences. Patients in the study group after 1 year of follow-up, 1 patients were lost to follow-up, 20 patients survived, the survival rate was 54.05%, the control group of patients after 1 year of follow-up, 1 patients were lost to follow-up, 14 patients survived, the survival rate was 36.84%, the study group was higher than the control group but the difference was not statistically significant; the study group of 1 year, the median survival time was 305 d, the control group was 270 d, the research group 1 year survival time was significantly longer than the patients in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Recombinant human endostatin combined with Changchun vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer can improve the remission rate of patients, reduce the adverse reaction, and prolong the survival time of patients.

**Key words:** recombinant human endostatin; Changchun vinorelbine; cisplatin; advanced non-small cell lung cancer; prognosis

非小细胞肺癌 (NSCLC)<sup>[1]</sup>为临床常见的恶性肿瘤之一,具有高发病、高死亡之特性。由于 NSCLC 的早期诊断具有一定困难,大部分患者确诊时已发展为晚期,因此失去了手术根治的机会。目前,临床对于该病的治疗,主要采用化疗为主,然多数化疗药物对 NSCLC 的耐受性较差,且不良反应较多,疗效不甚理想。近年来,生物制剂<sup>[2]</sup>在 NSCLC 化疗中逐渐被推广应用。基于此,笔者选取福建省肿瘤医院肿瘤科 2010—2013 年收治的 75 例晚期非小细胞肺癌患者,采用长春瑞滨联合顺铂及长春瑞滨联合顺铂再加重组人血管内皮抑素 (YH-16) 两种不同方案进行治疗,收集整理并回顾分析其临床资料,为临床推广提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 调查对象

纳入标准<sup>[3]</sup>: (1) 所有入选患者均经过组织病理学检查证实为晚期非小细胞肺癌患者; (2) Karnofsky (KPS) 评分  $\geq 60$  分; (3) 影像学检查至少有一个可测量的客观病灶; (4) 预计生存时间  $> 3$  个月,不能进行手术治疗或拒绝手术治疗的患者; (5) 治疗实施前获得患者的知情同意。

排除标准<sup>[4]</sup>: (1) 近期出现感染性病灶的患者; (2) 心肌梗死病史的患者; (3) KPS 评分  $< 60$  分的患者; (4) 具有严重的肝肾功能障碍、具有化疗禁忌症的患者; (5) 无可测量病灶; (6) 预计生存时间  $< 3$  个月的患者。

选取福建省肿瘤医院肿瘤科 2010—2013 年收治的 75 例晚期非小细胞肺癌患者,采用随机数字表法分为研究组 37 例和对照组 38 例。研究组 37 例患者中,男 24 例、女性 13 例,年龄 48~74 岁,平均年龄  $(65.1 \pm 8.1)$  岁,依据美国 2002 年癌症研究联合会 (AJCC) 的分期标准: III B 期 24 例、IV 期患者 13 例,病理类型: 腺癌 24 例、鳞癌 11 例、腺鳞癌 2 例; KPS 评分  $(65.2 \pm 5.1)$  分。对照组 38 例

患者中,男 24 例、女性 14 例,年龄 45~77 岁,平均年龄  $(64.1 \pm 9.2)$  岁, AJCC 分期: III B 期 24 例、IV 期 14 例,病理类型: 腺癌 24 例、鳞癌 11 例、腺鳞癌 1 例; KPS 评分  $(66.8 \pm 5.5)$  分。两组患者的年龄、性别、病理类型、KPS 评分等资料比较差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

对照组患者给予注射用酒石酸长春瑞滨 (山西普德药业有限公司生产,批号 20091467) 和顺铂注射液 (云南生物谷药业股份有限公司生产,批号 20093888) 进行治疗,取注射用酒石酸长春瑞滨按照给药剂量为  $25 \text{ mg/m}^2$  溶解于 100 mL 的 NaCl 中,静脉滴注 0.5 h,分别在给药第 1 天和第 8 天各给药 1 次; 在第 1~4 天,取顺铂注射液按照给药剂量为  $20 \text{ mg/m}^2$  溶于 500 mL 的 NaCl 中,静脉滴注 2 h。研究组在对照组的基础上给予重组人血管内皮抑素 (YH-16) (山东先声麦得津生物制药有限公司生产,批号 20090088) 进行治疗,取 YH-16 按照给药剂量为  $7.5 \text{ mg/m}^2$  溶于 500 mL NaCl,静脉滴注 4 h,治疗时间为第 1~14 天。上述患者均 21 天为 1 个疗程,共进行 2 个疗程,相邻疗程之间需间隔 1 周。

### 1.3 检测指标

每个化疗周期开始前检查患者肝肾功能 (检测仪器为 iChem-340 全自动生化分析仪,由深圳市库贝尔生物科技有限公司提供) 和心电图 (心电图检测仪由上海伟豪医疗科技有限公司提供),同时每周至少检查血常规 (血常规分析仪由东莞市健威医疗器械有限公司提供) 1 次。

### 1.4 观察指标及疗效标准

比较两组患者治疗 2 个疗程后的近期临床疗效情况、生活质量评分、美国东部肿瘤协作组织 (ECOG) 评分的变化情况; 两组患者化疗过程中发生的不良反应情况,两组患者的 1 年生存率比较。

近期疗效: 参照 WHO RECIST 实体瘤疗效评

价标准分为：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD）。CR：可见病灶完全消失，维持 1 个月以上；PR：肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到 50% 以上；SD：肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小 < 50%，增大 < 25%；PD：患者出现一个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积 > 25%。

缓解率 = (CR + PR) / 本组样本量

受益率 = (CR + PR + SD) / 本组样本量

毒副反应参照 WHO 毒副反应 5 级分级标准：0 度为无毒副作用；I 度为轻度反应；II 度为中度毒副反应；III 度为毒副反应重度；IV 度为有严重的并发症。

生活质量测量，采用生活质量调查表（QOL）对患者进行测量，测量人员均经过培训，统一调查标准。QOL 主要包括 12 项评测指标，食欲、睡眠、疼痛、日常生活状况、面部表情、不良反应、疲劳、精神状态、对癌症的认识、对家庭的态度、家庭及同事的理解与配合，各个项目根据实际情况积分 1~5 分，满分 60 分，得分 < 20 分为极差、20~30 分为差、30~40 分为一般、40~50 分为较好、50~60 分为良好。

体能状况评分标准采用 ECOG 评分标准进行评分，得分越高表示体力状况越差。

#### 1.4 统计学分析

所有统计分析在 SPSS17.0 统计软件中进行。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，计数资料采用百分率表示，两

组间近期疗效缓解率、受益率、毒副反应率比较采用卡方检验，两组患者的 QOL、ECOG 评分组间比较采用两组独立样本的 *t* 检验、治疗前后组内比较采用配对 *t* 检验；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，组间比较采用 log-rank 法。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的近期疗效比较

研究组有一例 III B 期患者达到 CR 效果，对照组无患者达到 CR 效果。研究组患者的缓解率达到 54.05%，显著高于对照组的 31.58% ( $P < 0.05$ )，研究组的受益率为 78.38%，高于对照组的 68.42%，但差异不具有统计学意义。见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后的 QOL、ECOG 评分变化情况

研究组和对照组治疗前的 QOL、ECOG 评分差异不具有统计学意义，治疗后研究组的 QOL、ECOG 评分较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ )，同时显著的优于治疗后的对照组 ( $P < 0.05$ )，对照组患者治疗后的 QOL、ECOG 评分较治疗前无明显的改善。见表 2。

### 2.3 两组患者化疗中的毒副反应情况

研究组患者的白细胞减少率 (51.35%)、血小板减少率 (10.81%) 均显著的低于对照组 (白细胞减少率 73.68%、血小板减少率 31.58%)，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者的胃肠道反应、肝功能损害毒副反应发生率比较差异不具有统计学意义，见表 3。

表 1 两组患者的近期疗效比较

Table 1 Comparison on recent curative effect between two groups

组别	n	CR		PR		SD		PD		缓解率/%	受益率/%
		例	%	例	%	例	%	例	%		
对照	38	0	0	12	31.58	14	36.84	12	31.58	31.58	68.42
研究	37	1	2.70	19	51.35	9	24.32	8	21.62	54.05*	78.38

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者治疗前后的 QOL、ECOG 评分变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Changes of QOL and ECOG scores in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	QOL 评分/分		ECOG 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	44.5±4.6	45.7±3.1	1.47±0.34	1.39±0.30
研究	37	43.8±4.1	49.6±2.8*#	1.51±0.32	1.16±0.28*#

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 两组患者化疗中的毒副反应情况

Table 3 Adverse drug reactions in two groups of patients with chemotherapy

组别	n	白细胞减少						血小板减少					
		0度	I度	II度	III度	IV度	发生率/%	0度	I度	II度	III度	IV度	发生率/%
对照	38	10	20	6	2	0	73.68	26	8	3	1	0	31.58
研究	37	18	14	5	0	0	51.35*	33	2	1	1	0	10.81*

组别	n	胃肠道反应						肝功能损害					
		0度	I度	II度	III度	IV度	发生率/%	0度	I度	II度	III度	IV度	发生率/%
对照	38	28	7	3	0	0	26.32	7	19	8	4	0	81.58
研究	37	31	4	2	0	0	16.22	10	18	6	3	0	72.97

与对照组比较: \*P<0.05

\*P<0.05 vs control group

### 2.4 两组患者的1年生存率及生存时间比较

研究组患者经过1年随访,失访1例患者,存活20例患者,存活率为54.05%;对照组患者经过1年随访,1例患者失访,存活14例患者,存活率为36.84%,研究组高于对照组,差异不具有统计学意义( $\chi^2=2.241, P=0.034>0.05$ );研究组的1年中位生存时间为305d、对照组为270d,研究组的1年中位生存时间显著长于对照组患者,且差异具有统计学意义(Logrank  $\chi^2=3.916, P=0.038<0.05$ )。生存函数图见图1。

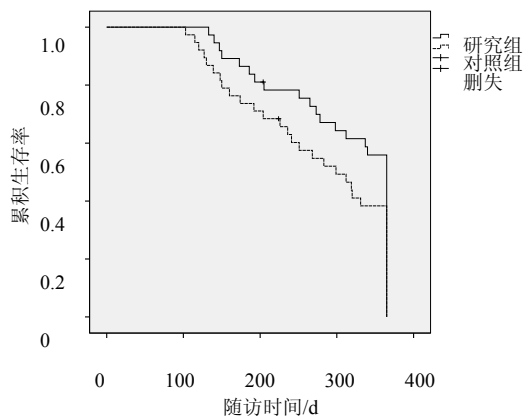


图1 两组患者的生存函数图

Fig.1 Survival function diagram of two groups of patients

### 3 讨论

肺癌是严重危害人类健康的疾病之一,发病率及死亡率均较高,近年来,呈逐年上升趋势<sup>[5]</sup>。NSCLC是肺癌常见的病理类型,由于该病的早期诊断有一定困难,大部分患者确诊时已发展为晚期,因此失去了手术治疗的机会<sup>[6]</sup>。目前,临床对于该病的治疗,主要采用化疗,尽管化学治疗取得了一定的进步,但多数化疗药物对NSCLC的耐受性较

差,且不良反应较多,NSCLC患者的长期生存率未得到明显改善。顺铂被认为是用于NSCLC的最重要药物之一<sup>[7]</sup>,然单独用药疗效较低。研究表明<sup>[8]</sup>,以铂类为基础的化疗药物,两药联合的有效率及生存率均优于单药,但三药联合并不优于两药联合,且不良反应增加。目前,顺铂最常见的合用药物是长春瑞滨<sup>[9]</sup>,是人工合成的长春碱类抗癌衍生物,能够抑制微管蛋白聚合形成微管,使细胞分裂停滞在有丝分裂中期,最终导致癌细胞凋亡。研究显示,长春瑞滨与顺铂联合对于晚期NSCLC临床疗效较好,然而由于其免疫功能抑制、胃肠道毒副作用及骨髓抑制等毒副作用的存在<sup>[10]</sup>,因此使得患者对化疗的耐受程度明显降低,此种现象引起了医学界的广泛关注。因此,在对NSCLC化疗过程中,寻找一种有效、安全、低毒同时能提高患者机体免疫功能的综合治疗方案显得尤为重要。

近年来,生物制剂对NSCLC化疗作用逐渐凸显,其中,YH-16<sup>[11]</sup>逐渐受到人们的推崇。YH-16为内源性的血管抑制剂,可以通过对肿瘤血管内皮细胞的细胞毒作用,有效的抑制肿瘤微血管内皮细胞的增殖、迁移乃至生长,可加快肿瘤内皮细胞的凋亡,使肿瘤细胞的增殖通路被阻断,进一步阻断肿瘤新生血管的生长,抑制其远处转移;另外,YH-16还能调节血管内皮生长因子的水平及蛋白水解酶的活性<sup>[12]</sup>,从多靶点发挥抑制肿瘤新生血管生成的作用,间接引起肿瘤细胞的休眠或退缩。研究发现<sup>[13]</sup>,YH-16与化疗药物的联合应用能够较好地改善患者的预后,临床价值较高。研究表明<sup>[14]</sup>,YH-16与化疗药物联合可以提高NSCLC患者的临床效果,延长其生存期。有专家通过采用YH-16与NP联合的方案对晚期NSCLC进行治疗<sup>[15]</sup>,结果显

示,联合用药患者较单用 NP 方案患者生存期延长,临床受益率得以提高。本组研究结果显示,研究组仅有 1 例 IIIb 期患者达到 CR 效果,对照组则无;研究组患者的近期疗效与对照组相比差异不具有统计学意义。结果提示,是否采用联合用药对近期疗效影响不大。有学者<sup>[16]</sup>通过 YH-16 联合 NP 方案治疗对晚期 NSCLC 的疗效研究显示,患者化疗 2 个周期后的有效率为 38.46%,临床受益率为 80.77%,中位疾病进展时间为 6.2 个月。文献报道显示<sup>[17]</sup>,患者的年龄、性别、ECOG 评分、QOL 评分等对有效率影响较大,并且既往治疗情况和 ECOG 评分对临床受益率也有影响。本组研究结果显示,治疗后,研究组患者 QOL、ECOG 评分与治疗前相比改善较为明显 ( $P < 0.05$ ),且优于对照组 ( $P < 0.05$ );研究组患者 1 年的中位生存时间与对照组相比明显延长,且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),与文献报道基本一致。本组研究结果显示,研究组患者白细胞减少率、血小板减少率均与对照组相比均明显降低,差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但两组患者的胃肠道反应、肝功能损害毒副反应发生率比较差异不具有统计学意义,与文献报道基本一致<sup>[18]</sup>。

综上所述,YH-16 与长春瑞滨、顺铂联合用于晚期 NSCLC 的治疗,临床效果较好,可以使患者的症状得以缓解,生存时间得到延长,且安全性较高,具有临床应用推广价值。然而,由于本次研究样本量有限,有望在后期做进一步深入研究。

#### 参考文献

[1] Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-institution experience in 600 patients [J]. *Cancer*, 2011, 117(13): 2995-3003.

[2] 朝宝惠,修清玉,王慧敏,等.紫杉醇片铂联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及生活质量分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(11): 854-859.

[3] 邢宏建.艾迪们注射液联合多西他赛治疗老年复发性非小细胞肺癌 [J]. *中国基层医药*, 2011, 18(21): 2949-2951.

[4] 李珍,张华.多西他赛联合艾迪们注射液治疗老年非小细胞肺癌的疗效及耐受性分析 [J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(2): 141-143.

[5] 赵玲娣,李峻岭,石远凯,等.影响表皮生长因子受体

酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的临床因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(3): 217-221.

- [6] Wang T, Nelson R A, Bogardus A, et al. Five-year lung cancer survival: which advanced stage non-small cell lung cancer patients attain long-term survival? [J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1518-1525.
- [7] Chang Y C, Yu C J, Chen C M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line bevacizumab, gemcitabine, and cisplatin [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(2): 387-396.
- [8] Momm F, Kaden M, Tannock I, et al. Dose escalation of gemcitabine concomitant with radiation and cisplatin for non-small cell lung cancer: a phase 1-2 study [J]. *Cancer*, 2010, 116(20): 4833-4839.
- [9] 邢世江,邓婉芳,罗翔宇,等.重组人血管内皮抑素联合长春瑞滨二线治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(5): 431-433.
- [10] 熊德明,任必勇,朱川,等.重组人血管内皮抑素联合长春瑞滨和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(6): 678-680.
- [11] 徐德祥,张春玲,陈霞,等.低分子肝素治疗对 IIIb 期非小细胞肺癌化疗效果的影响 [J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(12): 265-269.
- [12] 田洪刚,唐友明. IIIb-IV 期非小细胞肺癌小同治疗方案疗效的比较 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(12): 2713-2714.
- [13] 曹德东,戈伟,王慧敏,等.重组人血管内皮抑素联合化疗与单纯化疗在晚期非小细胞肺癌中疗效比较的系统评价 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(11): 404-413.
- [14] 程丽,张幸平,杨鸿捷,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案对人乳腺癌裸鼠移植瘤作用的实验研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(14): 546-549.
- [15] 陈冰,杨卫兵.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(12): 869-870.
- [16] 付蕾,樊青霞,王留兴,等.重组人血管内皮抑制素联合含铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(15): 60-64.
- [17] 戴月娣,陶莉,李安琪,等.重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨和顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *肿瘤*, 2011, 31(5): 448-452.
- [18] Li N, Zheng D, Wei X, et al. Effects of recombinant human endostatin and its synergy with cisplatin on circulating endothelial cells and tumor vascular normalization in A549 xenograft murine model [J]. *J cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(17): 1131-1144.