

## 消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂治疗ⅢB和Ⅳ期非小细胞肺癌的临床评价

胡晓琳<sup>1</sup>, 刘喜松<sup>2</sup>, 陈细定<sup>3\*</sup>

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)药学部, 湖北 黄石 435000
2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)肿瘤科, 湖北 黄石 435000
3. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)医疗部, 湖北 黄石 435000

**摘要:** **目的** 观察消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂治疗ⅢB和Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。**方法** 选择鄂东医疗集团黄石市中心医院2013年2月—2015年1月治疗的ⅢB和Ⅳ期NSCLC患者106例,随机分为吉西他滨和卡铂化疗对照组与消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂化疗观察组,每组53例。比较两组近远期临床疗效以及不良反应。**结果** 治疗4个周期后,观察组的治疗有效率和控制率分别为39.6%和77.4%;对照组的有效率和控制率分别为35.8%和75.5%,两组比较差异无统计学意义。观察组白细胞下降、血红蛋白下降和血小板下降率分别为41.5%、37.7%和45.3%,显著低于对照组的64.2%、62.3%和69.8% ( $P < 0.05$ )。观察组肾功能损伤、肝功能损伤、恶心、呕吐、头晕、头痛、腹泻和便秘发生率与对照组比较无显著差异。观察组中位生存时间8.4月,肿瘤进展时间5.3个月,1年生存率26.4%;对照组中位生存时间7.7月,肿瘤进展时间4.2个月,1年生存率为11.3%,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂治疗ⅢB和Ⅳ期NSCLC,可以降低化疗药的血液学毒性,提高远期临床疗效。

**关键词:** 消癌平注射液; 吉西他滨; 卡铂; 非小细胞肺癌; 临床疗效

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)02-0262-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.026

## Clinical effect of Xiaoaiping Injection combined with gemcitabine and carboplatin in treatment of IIIB and IV non-small cell lung cancer

HU Xiao-lin<sup>1</sup>, LIU Xi-song<sup>2</sup>, CHEN Xi-ding<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China
2. Department of Oncology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China
3. Department of Medicine, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Xiaoaiping Injection combined with gemcitabine and carboplatin in the treatment of IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 106 NSCLC patients from Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group were selected in this study. The patients were divided into gemcitabine and carboplatin control group ( $n = 53$ ) and Xiaoaiping Injection combined with gemcitabine and carboplatin observation group ( $n = 53$ ). The clinical efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After four cycles of treatment, the effective rate and control rate in observation group were 39.6% and 77.4%, and those in control group were 35.8% and 75.5%. There was no significant difference between the two groups. The decline rates of white blood cells, hemoglobin, and platelet in observation group were 41.5%, 37.7%, and 45.3%, which were significantly lower than those of 64.2%, 62.3%, and 69.8% in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference of renal function injury, liver function damage, nausea, vomiting, dizziness, headache, diarrhea, and constipation between two groups. In observation group, the median survival time was 8.4 months, time to tumor progression was 5.3 months, and 1 year survival rate was 26.4%. In control group, the median survival time was 7.7 months, time to tumor progression was 4.2 months, and 1 year survival rate was 11.3%. There was significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xiaoaiping Injection combined with gemcitabine

收稿日期: 2016-10-16

作者简介: 胡晓琳, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 15897791981 E-mail: gongjiane1972@163.com

\*通信作者 陈细定, 女, 副主任医师, 研究方向为内科临床。E-mail: 182519421@qq.com

and carboplatin can reduce the hematologic toxicity of chemotherapy drug in the treatment of IIIB and IV NSCLC, and improve long-term clinical outcomes. combined with gemcitabine and carboplatin can reduce the hematologic toxicity of chemotherapy drug in the treatment of IIIB and IV NSCLC, and improve long-term clinical outcomes.

**Key words:** Xiaoaiping Injection; gemcitabine; carboplatin; non-small cell lung cancer; clinical effect

肺癌是我国发病率和死亡率居第一位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~85%<sup>[1]</sup>,70%~80%NSCLC患者就诊时已属晚期,丧失了手术根治的机会,因此姑息性化疗是晚期NSCLC的主要治疗手段<sup>[2]</sup>。化疗的目的是延长患者生存期及提高生活质量,中药注射剂联合化疗是我国治疗恶性肿瘤的常用方法<sup>[3]</sup>。消癌平注射液是中药乌骨藤的提取物制剂,药理研究表明其具有高度抑制及杀伤肿瘤细胞作用<sup>[4]</sup>。李清林等<sup>[5]</sup>使用消癌平注射液联合吉西他滨和顺铂治疗NSCLC,结果认为可以提高患者免疫力,具有提高患者生活质量和临床疗效的趋势。以铂类为基础的联合用药方案是NSCLC的一线临床治疗方法<sup>[6]</sup>,本研究探讨了消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂治疗IIIB和IV期NSCLC的临床疗效及不良反应,为寻找有效的中西药联合疗法提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择鄂东医疗集团黄石市中心医院2013年2月—2015年1月治疗的IIIB和IV期NSCLC患者106例,所有患者均经病理检查确诊,诊断和临床分期参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》<sup>[7]</sup>。其中男66例、女40例,年龄32~74岁、平均(60.8±11.4)岁,临床分期为IIIB期63例,IV期43例,病理类型鳞癌39例、腺癌54例、大细胞13例。

排除标准:严重心、肝、肾功能障碍,不能耐受2个周期以上的化疗者,出现中枢神经系统的广泛性转移者,生存期预计小于6个月者,伴发其他肿瘤者。

106例患者使用随机数字法分为吉西他滨和卡铂化疗方案对照组和消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂化疗方案观察组,每组53例。其中对照组男34例、女19例,年龄32~73岁、平均年龄(61.4±11.5)岁,临床分期IIIB期31例、IV期22例,病理类型鳞癌20例、腺癌26例、大细胞7例;观察组男32例、女21例,年龄33~74岁、平均年龄(60.2±11.4)岁,临床分期IIIB期32例、IV期21

例,病理类型鳞癌19例、腺癌28例、大细胞6例。两组患者在性别、年龄、临床分期以及病理类型方面的差异无统计学意义,具有可比性。所有操作均符合本院伦理委员会的规定,所有患者均知晓本实验,并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组使用吉西他滨和卡铂化疗方案:化疗前1天及当天给予地塞米松(4mg/次,3次/d)、维生素B12(1mg/d)、叶酸(0.5mg/d),第1、8、15天静脉滴注用吉西他滨(江苏豪森药业有限公司产品,产品批号121014,规格200mg/支)1000mg/m<sup>2</sup>、30min内完成,第1、8天静脉滴注卡铂(山东齐鲁制药公司产品,产品批号121207,规格100mg/支)400mg/m<sup>2</sup>,4周为1个化疗周期,共治疗4个周期。观察组在对照组的基础上加用消癌平注射液(南京圣和药业有限公司产品,产品批号20121122,规格20mL/支)20mL,5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注,1次/d,连用15d为1个周期,共治疗4个周期。

### 1.3 临床疗效判定

按世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评定标准<sup>[8]</sup>。完全缓解(CR):目标病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶体积至少减少30%;稳定(SD):病灶体积减少不到30%,增加也不到20%;进展(PD):病灶体积增大20%以上或出现新病灶。治疗期间根据WHO抗癌药物不良反应评价标准评价不良反应。疗程结束后所有患者采用电话随访或者门诊随访1年,计算1年生存率<sup>[9]</sup>。

有效率=(CR+PR)/总例数

控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1年生存率=随访满1年尚存活的病例数/开始随访的病例数

### 1.4 统计学处理

应用SPSS 16.0软件进行统计分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,生存资料分析采用Kaplan-Meier方法估算,组间检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组近期临床疗效的比较

治疗 4 个周期后, 观察组的有效率和控制率分别为 39.6% (21/53) 和 77.4% (41/53); 对照组的有效率和控制率分别为 35.8% (19/53) 和 75.5% (40/53), 两组比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 治疗 4 个周期后两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of clinic efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	控制率/%
对照	53	2	17	21	13	35.8	75.5
观察	53	3	18	20	12	39.6	77.4

表 2 两组患者不良反应比较

Table 2 Comparison of clinic adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞下降/例		血红蛋白下降/例		血小板下降/例		肾功能损伤/例	
		I~II期	III~IV期	I~II期	III~IV期	I~II期	III~IV期	I~II期	III~IV期
对照	53	18	16	19	14	20	17	4	2
观察	53	12*	10*	11*	9*	13*	11*	6	1

  

组别	n/例	肝功能损伤/例		恶心/例	呕吐/例	头晕/例	头痛/例	腹泻/例	便秘/例
		I~II期	III~IV期						
对照	53	11	3	17	16	4	5	2	3
观察	53	13	2	15	15	3	4	3	5

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 两组治疗不良反应的比较

### 2.2 两组治疗不良反应的比较

观察组白细胞下降、血红蛋白下降和血小板下降率分别为 41.5% (22/53)、37.7% (20/53) 和 45.3% (24/53), 显著低于对照组的 64.2% (34/53)、62.3% (33/53) 和 69.8% (37/53) ( $P < 0.05$ )。观察组肾功能损伤、肝功能损伤、恶心、呕吐、头晕、头痛、腹泻和便秘发生率与对照组比较无显著性差异。见表 2。

### 2.3 两组远期临床疗效的比较

观察组中位生存时间是 8.4 个月, 肿瘤进展时间为 5.3 个月, 1 年生存率为 26.4% (14/53); 对照组中位生存时间是 7.7 个月, 肿瘤进展时间为 4.2 个月, 1 年生存率为 11.3% (6/53), 两组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

中医药辅助治疗在改善恶性肿瘤患者临床症状、提高生存质量、延长生存时间、增加化学药的化疗疗效, 以及配合化疗减毒方面取得了肯定的疗效。消癌平注射液是以乌骨藤为原料, 采用“低温提取”、“生物分离”及“高科技离子交换萃取”等现代中药制取工艺, 完整保留了药物的活性成分, 具有清热解毒、软坚散结的功效<sup>[5]</sup>。受精鸡胚实验显示消癌平注射液可以抑制血管生成<sup>[10]</sup>, 荷瘤小鼠模型也显示其可以抑制肿瘤血管生成, 发挥抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。本研究显示治疗 4 个周期后, 消癌平注射液观察组的治疗有效率和控制率与对照组均无显著性差异, 说明消癌平注射液对 IIIB 和 IV 期 NSCLC 的近期疗效无显著影响, 本研究没有观察联合治疗

对患者生活质量的影响, 有待以后设计评分量表做进一步的研究。

吉西他滨属于二氟核苷类抗癌药<sup>[12]</sup>, 卡铂属于细胞周期非特异性类药物<sup>[13]</sup>, 两药联用是治疗晚期 NSCLC 的一线常用方案<sup>[14]</sup>。但化疗药物的毒性往往会导致正常细胞的损伤, 常常阻碍了临床疗效的发挥, 或使患者不耐受, 特别是对血液学的毒性作用<sup>[15]</sup>。本研究观察到消癌平注射液观察组对患者白细胞、血红蛋白和血小板的影响显著小于对照组, 非血液学毒性, 如肾功能损伤、肝功能损伤、恶心、呕吐、头晕、头痛、腹泻和便秘, 两组间无显著性差异, 说明消癌平注射液对晚期 NSCLC 化疗患者外周血象可以起到保护作用。本研究显示两组的近期疗效无显著性差异, 但远期疗效分析显示观察组的中位生存时间、肿瘤进展时间和 1 年生存率均优于对照组。这可能与消癌平注射液降低了化疗药物的毒副作用有关, 是否还有其他机制进而提高远期临床疗效还有待于进一步研究。至于消癌平是否可以逆转肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 韩淑燕等<sup>[4]</sup>的体外细胞学研究已经发现了消癌平对一些耐药的

肺癌细胞也可以发挥致凋亡作用,这方面需要开展更多的临床和机制研究。

总之,本研究显示消癌平注射液联合吉西他滨和卡铂治疗IIIB和IV期NSCLC,可以减低化疗药物的血液学毒性,提高远期临床疗效,具有一定的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] Gandara D R, Hammerman P S, Sos M L, et al. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2236-2243.
- [2] Jeon J H, Kim M S, Moon D H, et al. Prognostic differences in subgroups of patients with surgically resected T3 non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(5): 1630-1637.
- [3] Wang S F, Wang Q, Jiao L J, et al. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(3): e188-e195.
- [4] 韩淑燕, 郑文献, 何曦冉, 等. 消癌平注射液联合吉非替尼对耐药非小细胞肺癌 H460 和 H1975 裸鼠移植瘤的抑制作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(1): 44-52.
- [5] 李清林, 程 斌. 消癌平注射液联合 GP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(4): 785-787.
- [6] 董秋萍, 蒋湘俐, 张连民, 等. 晚期非小细胞肺癌的内科一线及维持治疗 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4): 314-318.
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 69-78.
- [8] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] Tanvetyanon T, Lee J H, Fulp W J, et al. Use of adjuvant cisplatin-based versus carboplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer: findings from the Florida initiative for quality cancer care [J]. *J Oncol Pract*, 2015, 11(4): 332-337.
- [10] 王美鉴, 牡丹玉, 范 薇, 等. 消癌平注射液抗血管生成作用及其机制研究 [J]. *药学学报*, 2016, 51(2): 309-315.
- [11] 李迩娜, 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.
- [12] 冯 江, 陈立军. 培美曲塞或吉西他滨联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 13: 1230-1232.
- [13] Dingemans A M, Bootsma G, van Baardwijk A, et al. A phase I study of concurrent individualized, isotoxic accelerated radiotherapy and cisplatin-vinorelbine-cetuximab in patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(5): 710-716.
- [14] Kim Y H, Ahn S J, Kim Y C, et al. Predictive factors for survival and correlation to toxicity in advanced Stage III non-small cell lung cancer patients with concurrent chemoradiation [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(2): 144-151.
- [15] 高 雯, 束永前. 晚期非小细胞肺癌内科治疗的新进展 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(18): 8102-8110.