

阿帕替尼联合紫杉醇对非小细胞肺癌患者的疗效及血清因子的影响

文 慧¹, 彭彦才², 艾葆春³, 郝光军¹, 李小峰¹

1. 榆林市第一医院 肿瘤诊疗中心, 陕西 榆林 719000

2. 榆林市第一医院 胸心外科, 陕西 榆林 719000

3. 榆林市食品药品监督管理局 药品科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 研究甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液对非小细胞肺癌患者的疗效及血清因子的影响。**方法** 选择2013年3月—2018年3月在榆林市第一医院肿瘤诊疗中心治疗的80例非小细胞肺癌患者为研究对象,按照随即数字法分为对照组和观察组,每组各40例。对照组患者给予紫杉醇注射液单药化疗,按175 mg/m²将紫杉醇溶于生理盐水中稀释,静脉滴注3 h,每周1次。观察组在对照组的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片,850 mg/次,1次/d。3周为1个疗程,两组均治疗3个疗程。观察两组化疗后的临床疗效,比较两组化疗前后的血清因子水平,包括血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白(MMP-9)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和血清癌胚抗原(CEA)和化疗期间不良反应发生情况。**结果** 化疗后,观察组患者的总有效率为82.5%,显著高于对照组的62.50%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后,两组患者VEGF、MMP-9、CYFRA21-1和CEA水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),且观察组血清学指标水平显著低于对照组($P < 0.05$)。两组在化疗期间均出现白细胞减少、血小板减少、关节痛等不良反应,且无显著差异,给予对症治疗后均缓解。**结论** 甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液化疗对非小细胞肺癌疗效较好,能有效改善患者血清学指标,值得在临床应用和推广。

关键词: 紫杉醇注射液; 甲磺酸阿帕替尼片; 非小细胞肺癌; 疗效; 血清学指标

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)09-1810-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.019

Effect on clinical effect and serum factor in treatment of NSCLC patients by using paclitaxel combined with apatinib

WEN Hui¹, PENG Yancai², AI Baochun³, HAO Guangjun¹, LI Xiaofeng¹

1. Cancer Center, The First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

2. Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

3. Department of Pharmaceutical, Yulin Food and Drug Administration, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To investigate effect on clinical effect and serum factor in treatment of NSCLC patients by using Paclitaxel Injection combined with Apatinib Mesylate Tablets. **Methods** Selected 80 cases of patients with NSCLC who were treated in the cancer center of The First Hospital of Yulin from March 2013 to March 2018, divided into control (40 cases) and observation (40 cases) groups randomly. The control group was given Paclitaxel Injection single drug chemotherapy. 175 mg/m² paclitaxel was dissolved in normal saline, and intravenously dripped for 3 h, once a week. The observation group were *po* administered with Apatinib Mesylate Tablets on the basis of control group, 850 mg/time, once daily. 3 weeks is a course of treatment, both groups were treated for 3 courses. After chemotherapy, the clinical effect was evaluated, and serum factor levels (VEGF, MMP-9, CYFRA21-1 and CEA) and adverse reactions in two groups before and after chemotherapy were compared. **Results** After chemotherapy, the total effective rate of the observation group was 82.50%, significantly higher than 62.50% in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After chemotherapy, the VEGF, MMP-9, CYFRA21-1 and CEA levels in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the serological indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Both groups showed adverse reactions such as leukopenia, thrombocytopenia, and joint pain during chemotherapy, and were relieved after symptomatic treatment without significant difference. **Conclusion** Paclitaxel Injection combined with Apatinib

收稿日期: 2019-02-16

第一作者: 文 慧(1985—),女,陕西榆林人,本科,主治医师,研究方向为肿瘤放化疗。E-mail: wenhui_198503@163.com

Mesylate Tablets is effective in treatment of NSCLC. It can effectively improve the serological indexes of patients, and is worthy of clinical application and promotion.

Key words: Paclitaxel Injection; Apatinib Mesylate Tablets; NSCLC; clinical effect; serological indexes

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,卫生统计年鉴显示,肺癌致死率在我国恶性肿瘤中居首位^[1]。非小细胞肺癌包括鳞癌、腺癌、大细胞癌,占肺癌类型的80%左右^[2]。临床缺乏有效的早期诊断非小细胞肺癌的手段,且早期病情隐匿不易被发现,因此多数患者在就诊时已经处于肺癌晚期,5年生存率仅为20%^[3]。晚期肺癌已经丧失手术的机会,因此只能通过放化疗延缓病情进展为患者争取生存时间。临床治疗中最常用的是以铂类为基础的化疗方案,由于患者体质不同,使用一段时间后化疗药物的敏

感性下降^[4]。因此需寻找不含铂的化疗方案用于临床治疗。本文探讨阿帕替尼联合紫杉醇对非小细胞肺癌患者的疗效及血清因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性总结研究方法,选择2013年3月—2018年3月在榆林市第一医院肿瘤诊疗中心治疗的80例非小细胞肺癌患者为研究对象,所有患者按照随机数字法分为对照组和观察组,每组各40例,两组患者一般资料具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	平均年龄/岁	病理类型/例		TNM分期/例	
		男	女			鳞癌	腺癌	IIIB	IV
对照	40	21	19	52~66	58.33±3.45	25	15	17	23
观察	40	22	18	51~66	58.01±3.20	23	17	16	24

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)病理学检查显示为非小细胞肺癌,符合NSCLC的诊断标准^[5];(2)心电图检查未见异常;(3)治疗前一个月未做过其他抗肿瘤治疗;(4)同意本研究并签订知情同意书。

排除标准:(1)并发其他恶性肿瘤、癫痫等其他神经系统疾病者;(2)预计生存期小于3个月;(3)对化疗药物严重过敏者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予紫杉醇注射液单药化疗(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001,规格5 mL:30 mg,生产批号13051102、14070211、15112603、16122401、17101203),按175 mg/m²将紫杉醇溶于生理盐水中稀释,静脉滴注3 h,每周1次。观察组在对照组的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片化疗(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格0.25 g,生产批号13040701、14052001、15080756、16091348、17032502),850 mg/次,1次/d。

两组患者在静滴紫杉醇前30 min静滴西咪替丁0.2 g,肌肉注射盐酸苯海拉明20 mg,化疗前12、6 h口服醋酸地塞米松10 mg。3周为1个疗程,两组均治疗3个疗程评价效果。

1.4 评价指标

1.4.1 临床疗效 按照实体瘤疗效标准(RECIST)进行评价^[6],完全缓解(CR)为靶病灶全部消失,维持4周以上;部分缓解(PR)为靶病灶最大直径之和减少≥50%,无新病灶出现,维持4周以上;疾病稳定(SD)为靶病灶最大直径之和<50%,无新病灶出现;疾病进展(PD)为靶病灶最大直径之和至少增加25%,或出现新病灶。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.4.2 血清因子指标 清晨空腹抽取静脉血3 mL,静置30 min,2 000 r/min离心15 min分离血清。采用酶联免疫吸附法检测两组患者的基质金属蛋白(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和血清癌胚抗原(CEA)水平。

1.4.3 不良反应 观察并记录观察组患者化疗期间不良反应发生情况。

1.5 数据分析

使用SPSS 22.0软件,计数资料以%表示,采用卡方检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

化疗后,观察组患者的总有效率为82.50%,显

著高于对照组的62.50%，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	总有效率/%
对照	40	12	13	8	7	62.50
观察	40	16	17	5	2	82.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清学指标比较

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	762.34±74.25	1 701.35±214.36	22.24±6.87	129.79±31.65
		治疗后	420.79±49.45*	1 413.56±122.85*	9.52±2.67*	90.34±28.96*
观察	40	治疗前	756.82±70.23	1 715.47±223.25	21.14±6.34	127.47±30.45
		治疗后	286.34±42.64**	1 098.24±87.15**	5.65±1.15**	67.89±17.13**

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

表4 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	血小板减少/例	关节痛/例	肝功能损害/例	恶心呕吐/例
对照	40	17	12	14	8	12
观察	40	15	10	13	6	11

3 讨论

非小细胞肺癌在我国城市人口死亡的恶性肿瘤中排首位，吸烟、电离辐射、既往肺部慢性感染、遗传因素、大气污染等均是发病因素。早期患者可能出现胸部肿胀、痰血、低热、咳嗽等症状，晚期时多出现体质量减轻、食欲下降、呼吸困难等症状^[7]。放化疗治疗有利于控制疾病进展和减少远端转移，提高患者的生存率^[8]。多数研究认为以顺铂和卡铂为代表的化疗方案是临床最佳方案，但是患者在使用一段时间后会失去作用效果。阿帕替尼作为一种抗血管生成的小分子靶向药物，由我国自主研发成功，近些年在肺癌的治疗中受到广泛关注^[9]。

机体发挥生理活动依赖于细胞内的微管网，细胞生命周期和分裂活动也取决于微管动力^[10]。紫杉醇是一种广谱抗癌药，通过被动扩散进入细胞作用于细胞微管网，与微管蛋白N端第31位和第217~231位氨基酸结合，抑制微管蛋白解聚，稳定和诱导其聚合，导致微管束无法与微管中心连接，

2.2 两组血清因子指标比较

治疗前，两组各项血清因子指标无统计学差异；化疗后，两组患者VEGF、MMP-9、CYFRA21-1和CEA水平较治疗前均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，且观察组各项血清因子指标水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.3 不良反应比较

两组在化疗期间均出现白细胞减少、血小板减少、关节痛等不良反应且无显著差异，给予对症治疗后均缓解，见表4。

使细胞分裂周期被破坏，停滞于G₂/M期，阻断癌细胞的分裂最终死亡^[11-12]。研究证实紫杉醇对多种恶性肿瘤均具有良好的疗效，目前被广泛应用于乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌、食道癌、肺癌等治疗中^[13]。

血管生长是肿瘤的生长和转移的重要环节，血管生长的过程十分复杂包括内皮细胞激活、增生、迁移、血管基底膜破坏，新的血管和血管网生成与已经存在的血管网络连接。研究发现当实体瘤长到1~2 mm时必须先有血管生成才能生长，否则无法继续^[14]。因此减弱血管生成介质，用抗血管生成物质阻止肿瘤的生长是目前抗肿瘤生长的研究热点。肿瘤组织中酪氨酸激酶血管生长因子受体-2(VEGFR-2)的表达是正常组织中的5倍，负责调控肿瘤血管生长^[15]。阿帕替尼是一种口服的VEGFR-2生长抑制剂，能高度选择性竞争VEGFR-2的ATP结合位点抑制酪氨酸激酶活性，阻断下游信号转导，抑制肿瘤血管的生成^[16-17]，达到抗肿瘤目的。本研究结果显示，化疗后观察组患者的总有效率显著

高于对照组,化疗后两组患者各项血清学指标较治疗前均显著降低,且观察组显著低于对照组。说明紫杉醇联合阿帕替尼化疗对非小细胞肺癌疗效优于单纯使用紫杉醇,且能有效改善血清因子指标。两组患者在化疗期间均出现白细胞减少、血小板减少、关节痛等不良反应,这是紫杉醇化疗期间常出现的不良反应,只要及时采取有效措施,均可缓解患者症状不会影响治疗。

综上所述,紫杉醇联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌疗效较好,能有效改善患者血清因子指标,值得在临床应用和推广。

参考文献

- [1] 陆舜,虞永峰,纪文翔. 2015年肺癌诊疗指南:共识和争议[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(1): 1-6
- [2] 李旭,张翠翠,谭红叶,等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016(2): 91-93.
- [3] 李莉,王友群,孙蔚莉,等. 含铂方案治疗晚期乳腺癌临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 657-662.
- [4] Rotow J, Bivona T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(11): 637-658.
- [5] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [6] 徐晓鸿,陈家斌,夏银稳,等. 沙利度胺联合吉非替尼新辅助化疗对非小细胞肺癌的临床价值[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(1): 65-68.
- [7] 张卉,张树才. 非小细胞肺癌EGFR基因靶向治疗研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 61-65.
- [8] Manegold C, Dingemans A M C, Gray J E, et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC [J]. J Thor Oncol, 2017, 12(2): 194-207.
- [9] 王永莎,范娟,傅少志,等. 阿帕替尼联合紫杉醇不同时序给药治疗肺癌的实验[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(7): 560-565.
- [10] 李玲璐,李霞. 基于微管靶点的抗肿瘤药物研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 139-143.
- [11] 周艳. 抗肿瘤药紫杉醇的不良反应及临床合理用药分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(9): 138-139.
- [12] Shen X C, Zhi Q M, Wang Y L, et al. Hypoxia induces multidrug resistance via enhancement of epidermal growth factor-like domain 7 expression in non-small lung cancer cells [J]. Chemotherapy, 2017, 62(3): 172-180.
- [13] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇[J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [14] 李玲璐,李霞. 基于微管靶点的抗肿瘤药物研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 139-143.
- [15] 张东梅,卿晨. 血管内皮生长因子家族及其受体与肿瘤血管新生[J]. 医学综述, 2017, 23(3): 417-420, 427.
- [16] 赵婷,姚吉龙,刘庆芝,等. 血管生长因子及其相关受体与原因不明复发性流产潜在发病机制的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018(2): 126-128.
- [17] 刘丹,赵峻峰,史晓宇,等. 新型抗血管生成药阿帕替尼在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2017, 33(10): 42-45, 57.