

鸦胆子油乳联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 *

任英红¹ 刘海洋² 全卫涛³

(1 陕西省商洛市中心医院肿瘤科 陕西 商洛 726000 2 陕西省商洛市中心医院核磁共振室 陕西 商洛 726000 ;

3 陕西省商洛市中医院普外科 陕西 商洛 726000)

摘要 目的 观察鸦胆子油乳联合 NP 方案化疗与单纯 NP 方案化疗对晚期肺小细胞癌患者的疗效、生活质量等因素的影响。方法 将 154 例患有晚期非小细胞肺癌患者随机分为两组 治疗组 在 NP 方案化疗基础上使用鸦胆子油乳治疗 对照组 单纯接受 NP 方案化疗。对 154 例患者追踪 3 个月 观察并比较患者的疗效、体质量、生活质量、毒副反应等方面的差异。结果 在 NP 方案化疗基础上使用鸦胆子油乳治疗在患者疗效评价方面与单纯 NP 方案化疗相比不具有统计学差异($P > 0.05$) ;在提高患者体质量、改善患者临床症状和生活质量等方面均优于单纯 NP 方案化疗($P < 0.05$) ;在化疗所引发的白细胞、血红蛋白和血小板降低等部分毒副反应发生率方面低于单纯 NP 方案化疗组($P < 0.05$)。结论 鸦胆子油乳联合 NP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌不仅可以起到化疗增效的作用 ,而且能够明显提高患者生活质量 ,有效的改善临床症候 ,降低化疗引发的毒副反应 ,这一联合治疗方案可以在临床治疗中广泛推广。

关键词 鸦胆子油乳 NP 非小细胞肺癌 临床疗效

中图分类号 R734.2 R285.5 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)21-4079-04

Effect of Fructus Brucea Oil Emulsion Combined with Chemotherapy of NP Regimen in Patients with Advanced NSCLC*

REN Ying-hong¹, LIU Hai-yang², QUAN Wei-tao³

(1 The Department of Oncology, Shangluo City Central Hospital, Shaanxi Province, Shangluo, 726000, China;

2 The Department of MRI, Shangluo City Central Hospital, Shaanxi Province, Shangluo, 726000, China;

3 The Department of Surgery, Shangluo City Chinese Medicine Hospital, Shaanxi Province, Shangluo, 726000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the differences between pure chemotherapy and Fructus Brucea Oil emulsion (FBE) combination with chemotherapy of NP regimen treatment for therapeutic effect and the quality of life with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** 154 cases advanced NSCLC patients were randomly divided into chemotherapy group and FBE combination with chemotherapy group. Chemotherapy group was treated with NP scheme (vinorelbine, NVB and cis-platinum, DDP). At the same time the other group was treated with FEB and NP regimen. All patients were observed for three months and the differences were analyzed in the therapeutic effect score, body quality score, quality of life score and toxic effect. **Results:** FBE combination with NP regimen was superior to NP regimen in the improvement of body quality score, quality of life score and the decrease of toxic effect ($P < 0.05$). But the combined regimen was not better than NP regimen in the improvement of therapeutic effect score ($P > 0.05$). **Conclusion:** FBE combination with NP regimen could improve the life quality and body quality of the patients and decrease the incidence of toxic effect induced by chemotherapy.

Key words: Fructus Brucea Oil emulsion; NP; Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Therapeutic Effect

Chinese Library Classification (CLC): R734.2 R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4079-04

前言

肺癌是目前临床上最常见的恶性肿瘤之一。在我国肺癌的发病率逐年攀升,每年死于癌症的男性病人中肺癌已跃居首位^[1-3]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌患者总数中占到了近 80%~85%,其中大部分 NSCLC 患者在确诊时已属于病程晚期,并且伴有局部扩散和远处转移^[4-7]。以紫杉醇、长春瑞滨为主的第三代化疗药和顺铂联合的一线化疗方案很大程度上延长了晚期 NSCLC 患者的生存期。但是对于这部

分患者如何在常规抗癌治疗的同时做到以人为本,提高自身免疫力,改善生活质量是临床医生需要解决的问题。近年来,祖国医学在肿瘤治疗方面发挥的作用越来越受到关注和认可,并且从天然药材中筛选提炼抗癌药已成为肿瘤研究的热点。我们在化疗同时联合中药鸦胆子油乳注射液,观察该联合化疗方案对晚期 NSCLC 的临床疗效。笔者于 2008 年 8 月至 2011 年 10 月共入组了 154 例晚期 NSCLC 患者,分为鸦胆子油乳联合 NP 方案化疗组 78 例,单纯 NP 方案化疗组 76 例,现将结果总结报告如下:

* 基金项目 国家自然科学基金项目(30770823)

作者简介:任英红(1975-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向 肿瘤生物治疗。电话:0914-2986360 E-mail:452131257@qq.com

(收稿日期:2012-02-18 接受日期:2012-03-12)

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

(1)经细胞学或病理学证实为非小细胞肺癌,且符合中医辨证的患者;(2)根据 UICC1997 年肺癌 TNM 分期系统,临床分期定为 Ⅲ期和 Ⅳ期的晚期非小细胞肺癌患者;(3)根据 KPS 在评分标准,评分在 60 分以上并且年龄在 18-75 岁的患者;(4)非妊娠以及哺乳期的妇女,预计其生存期在 3 个月以上的患者;(5)心、肾、肝、骨髓等功能基本正常的患者;(6)停止放疗和化疗时间超过 2 个月的患者;(6)不能手术的肺癌患者(包括经手术探查,未切除肿瘤患者);(7)自愿签署知情同意书。

1.2 排除标准

(1)妊娠期和哺乳期的妇女;(2)没有明确的可测量病灶;(3)有严重的不可控制感染;(4)有心、肝、肾等严重疾病或精神

障碍者;(5)复治患者既往化疗时曾用过长春瑞滨或顺铂个药物者;(6)精神病患者;(7)不符合以上标准,没有按照规定用药并且无法判断疗效或资料不全等影响疗效及安全性判断者。

1.3 终止标准

(1)不能坚持治疗的患者;(2)出现了严重的不良事件或严重的不良反应的患者;(3)没有严格按照治疗方案进行治疗的患者。

1.4 一般资料

2008 年 8 月至 2011 年 10 月在陕西省商洛市中心医院肿瘤科住院的晚期非小细胞肺癌患者 154 例,随机分为治疗组(鸦胆子油乳联合 NP 方案化疗)和对照组(单纯 NP 方案化疗)。两组的性别、年龄、治疗经历、临床分期、基础治疗方法、生活质量各因素及总分均相似,经统计学处理,均无统计学差异($P>0.05$)。病例资料见表 1。

表 1 病例资料(例)
Table 1 The clinical data

Group	n	Gender		Age	The Number of Chemotherapy	Clinical Stage	
		male	female			III	IV
Control Group	76	52	24	52.21±2.72	12.12±2.58	36	40
Treatment Group	78	57	21	51.86±3.26	12.14±3.26	34	44

Note: Compared with control group, $P>0.05$.

1.5 给药方法

(1)对照组:采用 NP 化疗方案,长春瑞滨(NVB) 25 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注,顺铂(DDP) 70 mg/m²,第 1 天静脉滴注,每 3 周为 1 个周期,3 个周期后做疗效评价,按照肿瘤科常规对症支持;(2)治疗组:在 NP 化疗方案基础上,同时给予鸦胆子油乳注射液 40 mL 溶于 250 mL 生理盐水静滴,1 次/日,连续使用 30 天为 1 个疗程,间隔 7 天再进行第 2 个疗程治疗,化疗方案、观察方法、疗程均同对照组。

1.6 疗效评价

近期疗效采用 WHO 推荐的实体瘤疗效评估标准进行疗效评估^[1],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)及总有效率(CR+RR)计算。

1.7 体质量变化评定标准

与治疗前相比,患者治疗结束后体质量增加超过 1 千克以上者记为增加;体质量减少超过 1 千克者记为下降;体质量增加或减少未超过 1 千克者记为稳定。

1.8 生活质量评价

所有入组患者均在化疗前及末次化疗后 3 周应用肺癌症

状量表(LCSS)观察者量表^[12],分别从食欲缺乏、咳嗽、乏力、咯血、呼吸困难及疼痛等 6 个方面进行评分。评分 100 分者记为无症状,评分 75 分者记为轻度,评分 50 分者记为中度,评分 25 分者记为明显,评分 0 分者记为严重。

1.9 毒副反应的评定标准

每组病人治疗过程中观察和记录毒副反应的发生情况,计算各组毒副反应的发生率。

1.10 统计学方法

采用 Stata15.0 软件进行统计分析。计量资料值以均数±标准差表示,样本均数间的两两比较采用 t 检验,计数资料应用 R×C 表的 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

比较两组疗效后我们看到,治疗组 CR 为 8 例,PR 为 36 例,RR 为 56.41%;对照组 CR 为 6 例,PR 为 33 例,RR 为 51.32%。两组间比较无统计学差异($P>0.05$,表 2)。

表 2 两组化疗方案疗效比较(例%)
Table 2 Chemotherapy effects of two groups

Group	n	CR	PR	SD	PD	RR
Control Group	76	6	33	22	15	51.32
Treatment Group	78	8	36	24	10	56.41

Note: Compared with control group, $P>0.05$.

2.2 体质量变化情况

经过体质量变化评定标准统计后我们发现,治疗组中,体

质量增加为 28 例,下降为 8 例;对照组中,体质量增加为 16 例,下降为 13 例。两组间比较有统计学差异($P<0.05$,表 3)。

表3 两组化疗方案体质量变化比较(例)

Table 3 Body quality of two groups

Group	n	Increase	Stable	Decrease
Control Group	76	16	47	13
Treatment Group	78	28	42	8

Note: Compared with control group, $P > 0.05$.

2.3 生活质量和症状变化情况

根据肺癌症状量表(LCSS)观察者量表的评分显示,无论是对照组还是治疗组,治疗后乏力、食欲减退、疼痛等不适症状均有好转。这些指标治疗前后的评分均具有统计学差异($P <$

0.05)。而且根据统计结果可以看出,与对照组相比,治疗组的患者在呼吸困难和咯血方面的治疗效果明显,而对照组在这些方面治疗效果不显著($P > 0.05$,表4)。

表4 两组患者治疗前后 LCSS 观察者量表评分比较

Table 4 Quality of life of two groups

Symptom	Control Group (n=76)		P	Treatment Group (n=78)		P
	BT	AT		BT	AT	
Fatigue	68± 12	60± 11	0.031	71± 16	60± 17	0.013
Loss of Appetite	73± 11	61± 10	0.019	74± 18	58± 17	0.012
Cough	48± 17	39± 15	0.039	49± 11	38± 12	0.026
Difficulty in Breathing	85± 15	83± 17	0.137	86± 13	79± 16	0.027
Hemoptysis	84± 19	78± 16	0.068	86± 19	76± 14	0.012
Pain	69± 12	61± 13	0.019	68± 15	57± 12	0.008

Note: BT represents Before Treatment; AT represents After Treatment.

2.4 毒副反应情况

治疗组中白细胞、血红蛋白和血小板的下降较对照组有所

减轻,具有显著差异,其他毒副反应检测指标两组之间没有明显差异(表5)。

表5 两组 2-4 度毒副反应比较(例%)

Table 5 Toxic effect of two groups

Adverse Effects	Control Group	Incidence (%)	Treatment Group	Incidence (%)
Decrease of WBC	47	61.8%	33	42.3%*
Decrease of HB	44	57.9%	31	39.7%*
Decrease of Plt	26	34.2%	21	26.9%*
Liver Damage	5	6.58%	4	5.13%
Renal Damage	0	0	0	0
Nausea and Vomiting, Diarrhea	35	46.1%	33	42.3%
Arrhythmia	1	1.32%	1	1.28%
Hair Loss	11	14.5%	10	12.8%

Note: Compared with control group, $P > 0.05$.

3 讨论

肺癌在世界范围内以其每年 0.5%增长速度堪称目前发病率最高的恶性肿瘤之一,尤其是在发展中工业国家,其发病率和死亡率逐年增加。非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌占到了约 80%,其五年生存率仅为 15%^[8-11]。临床上针对 NSCLC 的治疗

手段有手术、化疗及放疗,手术治疗仍旧是 NSCLC 的首选治疗。但是在众多 NSCLC 患者中,很大部分病人由于疾病分期较晚或身体不可耐受而丧失了手术机会,这使得可手术切除的病例不超过 20%,而手术病人中约一半以上术后复发或远处转移^[12-15]。目前以铂类为基础 NP(长春瑞滨联合顺铂)化疗方案已成为目前治疗晚期 NSCLC 的标准一线方案,它不仅能提高

NSCLC 的临床缓解率、改善患者的临床症状,而且能够延长患者的中位生存期。但是在治疗疾病的同时,由于化疗所引起的毒副反应成为临床医生所面临的又一问题^[16-19]。因此,能否在有效化疗方案治疗的同时减轻患者毒副反应,增加其治疗效果,成为当前治疗需要解决的问题。

在祖国中药材抗肿瘤药物中,鸦胆子油乳越来越引起关注。鸦胆子是从苦木科植物鸦胆子的成熟果实中提取加工而成。研究发现,鸦胆子油乳对肿瘤细胞有较明显的亲和力,其单独使用具有抑制肿瘤细胞,扶正固本的作用,其联合放化疗能发挥增效减毒的作用^[20]。实验研究提示,鸦胆子油乳的抗肿瘤作用主要是通过作用于拓扑异构酶而影响肿瘤细胞的 DNA 复制和转录,并且其作用与肿瘤细胞膜上的 P-糖蛋白而逆转对化疗药物的耐药性^[21]。近些年,鸦胆子油乳作为临床抗癌辅助药广泛的应用于肺癌、肝癌、胃癌等肿瘤治疗中。有临床报道,鸦胆子油乳配合化疗在 NSCLC 患者治疗中能够有效的提高机体的免疫功能,减轻毒副反应^[22]。本研究通过观察鸦胆子油乳联合 NP 方案化疗治疗晚期 NSCLC 的临床相关指标,证实了鸦胆子油乳配以 NP 方案,可以协同化疗能够提高 NSCLC 患者的体质量,改善呼吸困难、咯血等临床症状,减轻化疗引起的骨髓抑制等毒副反应。因此,在晚期 NSCLC 患者进行化疗的同时给予鸦胆子油乳联合治疗,不但可以减轻肿瘤本身及其化疗所引发的免疫抑制,而且能够较好的提高患者的免疫系统功能,改善其生活质量,减轻化疗毒副作用,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Hirsch FR. The role of genetic testing in the prediction of response to EGFR inhibitors in NSCLC[J]. *Oncogene*, 2009, 28(Suppl 1):1-3
- [2] Ellis J. The impact of lung cancer on patients and carers [J]. *Chron Respir Dis*, 2012, 9(1):39-47
- [3] Zembutsu H. Association study between SNPs in the regulator of G-protein signaling genes and survival in non-small-cell lung cancer [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(11):1517-1518
- [4] Hasturk S, Hatabay N, Ece F, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and Cis-platin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(3):280-285
- [5] Mellstedt H, Vansteenkiste J, Thatcher N. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: investigational approaches and clinical experience[J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(1):11-17
- [6] Claassens L, van Meerbeeck J, Coens C, et al. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodologic issues in randomized controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2104-2120
- [7] Partridge M, Ramos M, Sardaro A, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer: analysis and modelling of published literature[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(1):6-11
- [8] Heigener DF. Non-small cell lung cancer in never-smokers: a new disease entity?[J]. *Onkologie*, 2011, 34(4):202-207
- [9] Bonanno L, Jirillo A, Favaretto A. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and new therapeutic perspectives in non small cell lung cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(6):922-933
- [10] Garces YI, Yang P, Parkinson J, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis[J]. *Chest*, 2004, 126(6):1733-1741
- [11] Carr LL, Finigan JH, Kern JA. Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(6):1041-1054
- [12] Skarda J, Uberall I, Tichý T, et al. News in the classification of pulmonary adenocarcinomas and potential prognostic and predictive factors in non-small lung cancer[J]. *Cesk Patol*, 2011, 47(4):168-172
- [13] Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(1):55-63
- [14] Lal R, Enting D, Kristeleit H. Systemic treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (Suppl 3):S375-377
- [15] Dediu M. Controversies in the management of advanced non-small cell lung cancer: maintenance therapy [J]. *J BUON*, 2011, 16 (3):431-433
- [16] De Marinis F, Ricciardi S. Second-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (Suppl 3):S258-271
- [17] Daly BD, Cerfolio RJ, Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2011, 20(4):721-732
- [18] Wang X, Huang Z, Li H, et al. The short-term observation of Shenqifuzheng injection combined with NP chemotherapy in treating elder patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2007, 10(3):234-236
- [19] Murphy M, Stordal B. Erlotinib or gefitinib for the treatment of relapsed platinum pretreated non-small cell lung cancer and ovarian cancer: a systematic review [J]. *Drug Resist Updat*, 2011, 14 (3):177-190
- [20] 石修璞,赵浩如. 鸦胆子油的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2010, 25 (3):240-243
Shi Xiu-pu, Zhao Hao-ru. The research progress of Fructus Brucea Oil emulsion[J]. *Northwest Pharmacy*, 2010, 25(3):240-243
- [21] Yin X, Luan H, An C, et al. The foundation and mechanism of Fructus Brucea Oil emulsion on Hela cells [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2008, 15(4):393-395
- [22] Mo S. Effect of Fructus Bruceae Oil Emulsion Combined with Chemotherapy on Immune Function in Patients with Advanced NSCLC [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2010, 19(9):1098