

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.014

鸦胆子油乳联合多西紫杉醇+顺铂方案治疗非小细胞肺癌临床评价*

黎 鹏, 肖志伟, 林丽珠[△]

(广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心, 广东 广州 510000)

摘要:目的 探讨鸦胆子油乳注射液联合多西紫杉醇+顺铂(DP)化学治疗方案治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法 将医院2015年6月至2017年7月收治的NSCLC患者67例随机分为对照组(33例)和观察组(34例),对照组患者采用DP方案,3周为1个周期,重复4个周期;观察组患者在对照组治疗基础上静脉滴注鸦胆子油乳注射液30 mL+0.9%氯化钠注射液250 mL,1次/日,连用15 d,3周为1个周期,重复4个周期。结果 观察组患者的治疗总有效率为73.53%,明显高于对照组的42.42% ($P<0.05$)。治疗后,两组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著升高($P<0.05$),且明显高于对照组($P<0.05$); CD_8^+ 水平明显低于治疗前,且显著低于对照组($P<0.05$);观察组患者的生活质量改善率为85.29%,明显高于对照组的60.61% ($P<0.05$);观察组与对照组不良反应发生率分别为8.82%和18.18%,差异显著($P<0.05$)。结论 鸦胆子油乳联合DP方案治疗NSCLC疗效确切,可提高患者免疫力,减轻药物毒副作用,值得临床推广。

关键词: 鸦胆子油乳;非小细胞肺癌;疗效

中图分类号:R2-031;R734.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0043-03

Clinical Evaluation on Brucea Javanica Oil Emulsion Combined with DP Chemotherapy Regimen in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Li Peng, Xiao Zhiwei, Lin Lizhu

(Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Brucea Javanica Oil Emulsion combined with Docetaxol and Cisplatin(DP) chemotherapy regimen in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Totally 67 patients with NSCLC admitted to our hospital from June 2015 to July 2017 were randomly divided into the control group(33 cases) and the observation group(34 cases). The control group was given DP chemotherapy regimen, 3 weeks were a cycle, and the 4 cycles were repeated, on this basis, the observation group was given intravenous infusion of Brucea Javanica Oil Emulsion 30 mL+0.9% Sodium Chloride Injection 250 mL, once a day for 15 d, 3 weeks were a cycle, and the 4 cycles were repeated. **Results** The total effective rate of the observation group was 73.53%, which was significantly higher than 42.42% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly increased, which were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower than that before treatment, which was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The improvement rate of quality of life in the observation group was 85.29%, which was significantly higher than 60.61% in the control group ($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions in the observation group and the control group were 8.82% and 18.18%, respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Brucea Javanica Oil Emulsion combined with DP chemotherapy regimen is effective in the treatment of NSCLC, it can improve patients' immunity and reduce the side effects of drugs, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Brucea Javanica Oil Emulsion; non-small cell lung cancer; curative effect

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,目前的标准化治疗方案多用含铂类药物化学治疗(简称化疗),可改善大部分患者生存状况,但其毒性反应较大,使接受治疗患者的免疫能力下降,多数患者不能耐受规范化疗程^[1-2]。标准化疗后的效果与预期存在较大差距,并不利于延长患者的生存期,且部分患者化疗效果不佳,病情继续进展^[3]。目前,NSCLC的治疗已进入综合治疗时期,大量临床研究证明,中西医结合治疗方案大多数肿瘤行之有效,中医药在治疗过程中起到了减毒增效的作用,对提高NSCLC患者的免疫功能效果显著,能明显

改善患者生存质量^[4]。鸦胆子油乳可减轻化疗药物对骨髓的抑制,延长患者的生存期,提高生活质量,具有改善骨髓造血功能,提高机体免疫力的作用^[5]。本研究采用鸦胆子油乳注射液联合DP化疗方案治疗NSCLC,探讨其疗效,寻找最佳治疗方案,为该领域的研究发展提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:西医诊断参照《临床疾病诊断与疗效判定标准》中肺癌的诊断标准^[6],中医辨证参照《中国原发

*基金项目:广东省中医药管理局科研项目[20151239]。

第一作者:黎鹏(1982-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向为恶性肿瘤的中西医结合治疗,(电子信箱)sfx2008_0808@163.com。

[△]通信作者:林丽珠(1962-),女,博士研究生,主任医师,研究方向为肿瘤的中西医结合治疗,(电子信箱)103064818@qq.com。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	肺癌分期(例)		疾病类型(例)	
				Ⅲ期	Ⅳ期	鳞癌	腺癌
观察组($n=34$)	19/15	54.34 ± 2.18	3.47 ± 0.45	14	20	10	24
对照组($n=33$)	17/16	54.09 ± 2.25	3.20 ± 0.64	15	18	12	21
t/χ^2 值	0.128	0.462	1.992	0.125	0.125	0.367	0.367
P 值	0.720	0.646	0.051	0.724	0.724	0.545	0.545

性肺癌诊疗规范(2015 年版)》^[7];均经细胞病理学或组织病理学证实,确诊为原发性 NSCLC;KPS 评分 > 65 分;遵守医学实验伦理学原则,患者及其家属自愿签署知情同意书。

排除标准:试验前 2 个月进行化疗等特殊治疗或服用对本研究观察产生影响的药物;预计生存期不足 6 个月;合并其他恶性肿瘤、神经系统疾病等;对试验所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院肿瘤中心 2015 年 6 月至 2017 年 7 月收治的 NSCLC 患者 67 例,采用随机数字表法分为观察组(34 例)和对照组(33 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

两组患者均常规予护肝、护胃、水化利尿、止吐等常规治疗。对照组患者采用多西紫杉醇+顺铂(DP)方案,即第 1 天静脉滴注多西紫杉醇注射液(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 J20090104,规格为每支 20 mg)/75 mg/m² + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL,给药前予注射用地塞米松磷酸钠(海南通用康力制药有限公司,国药准字 H20060779,规格为每支 5 mg)5 mg 静脉注射预防过敏反应,第 1,2,3 天静脉滴注顺铂 25 mg/m² + 0.9% 氯化钠注射液 500 mL,3 周为 1 个周期,重复 4 个周期。观察组患者在对照组治疗基础上同时静脉滴注鸦胆子油乳注射液(广州白云山明兴制药有限公司,国药准字 Z44021325,规格为每支 10 mL)30 mL + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL,1 次/日(早餐后 1 h),连用 15 d,间隔 1 周,3 周为 1 个周期,重复 4 个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

T 淋巴细胞亚群表达量:治疗前后早上 9:00 ~ 10:00 采集肘静脉血 5 mL,立即静置离心分离血清,取上层血

清,采用 AU5800 型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司)检测 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ 水平和 CD₄⁺/CD₈⁺,用酶联免疫吸附(ELISA)法检测。

生活质量:采用 KPS 评分评价,0 分表示死亡,100 分表示无症状及体征,评分越高代表生活质量越高。提高,评分增加大于 10 分;稳定,评分减少低于 10 分;下降,评分减少超过 10 分。以前两者合计为改善。

不良反应^[2]:记录抗癌药物毒性表现。

临床疗效^[7]:完全缓解(CR),局部肿瘤病变消失,临床症状及体征恢复明显;部分缓解(PR),肿瘤目标病灶直径总和减少 30% 以上,临床症状及体征有改善;稳定(SD),肿瘤目标病灶直径总和减少 0 ~ 30%,未出现新病灶,临床症状及体征未出现恶化亦未明显改善;恶化(PD),肿瘤目标病灶最大直径总和增长不低于 20%,出现新病灶,临床症状及体征明显加重,预计生存周期缩短。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理。计数资料行 χ^2 检验;计量资料如符合正态性、方差齐性则行 t 检验,如不符合正态分布则行 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组出现 2 例消化道反应,1 例骨髓抑制,未出现脏器功能损害等不良反应;对照组出现 3 例消化道反应,1 例骨髓抑制,2 例肝肾功能损害。两组均无因用药而死亡的病例。观察组与对照组不

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组($n=34$)	9(26.47)	10(29.41)	6(17.65)	9(26.47)	25(73.53)*
对照组($n=33$)	4(12.12)	6(18.18)	4(12.12)	19(57.58)	14(42.42)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.661$, * $P=0.009<0.05$ 。

表 3 两组患者 T 淋巴细胞亚群表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=34$)	52.09 ± 1.81	54.81 ± 2.24 [△]	33.82 ± 1.35	34.30 ± 2.51 [△]	25.56 ± 1.01	22.52 ± 0.84 [△]	1.36 ± 0.81	1.46 ± 0.04 [△]
对照组($n=33$)	52.68 ± 1.39	44.65 ± 1.01 [#]	33.47 ± 1.88	29.52 ± 1.62 [#]	25.03 ± 1.13	25.79 ± 1.53	1.32 ± 0.48	1.01 ± 0.96 [#]
t 值	1.654	4.183	0.873	9.289	2.022	10.799	0.240	2.691
P 值	0.104	<0.001	0.386		0.074		0.811	0.011

注:与本组治疗前比较, $^{\#}P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

不良反应发生率分别为 8.82% 和 18.18%, 差异显著 ($\chi^2 = 4.425, P < 0.05$)。

表 4 两组患者生活质量比较[例(%)]

组别	提高	稳定	降低	改善
观察组($n=34$)	14(41.18)	15(44.12)	5(14.71)	29(85.29)*
对照组($n=33$)	3(9.09)	17(51.52)	13(39.39)	20(60.61)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.195, *P = 0.022 < 0.05$ 。

3 讨论

DP 方案与吉西他滨 + 顺铂(GP 方案)是中晚期肺癌患者常用方案,但长期的化疗使患者机体功能严重损害,如严重的胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制等^[8]。DP 方案虽然疗效佳,对肿瘤的抑制显著,但其毒副作用较大^[9]。长期研究表明,抗癌药物联合应用,靶向治疗肿瘤细胞以减轻对正常细胞的损伤已成为研究热点,中西医结合治疗是目前治疗肿瘤行之有效的方案^[10]。

中医对肺癌的理解基于临床表现与发病特点,与此对应的基本原则是认知上的正虚邪实和治疗上的扶正和祛邪^[11]。中医辨证施治从整体上调整身体健康,提高自身免疫力。鸦胆子油乳属于纯中药抗癌药物,用石油醚在鸦胆子中提取,其成分中的代谢性抗癌剂油酸可以靶向针对肿瘤细胞分化的 G_0, G_1, G_2, S, M 期,抑制细胞分化,对肿瘤细胞 DNA, RNA 及蛋白质合成也有显著抑制作用,达到杀伤肿瘤细胞的目的^[12]。鸦胆子油乳在减轻铂类 + 多西紫杉醇化疗的不良反应中效果显著,还可缓解机体的骨髓抑制状态,升高白细胞,增强免疫力^[13-14]。本研究中观察组患者的总有效率明显高于对照组患者。

既往研究显示,正常情况下,机体的 CD_4^+ / CD_8^+ 维持平稳,肺癌患者 $CD_3^+, CD_4^+ T$ 淋巴细胞水平降低, $CD_8^+ T$ 淋巴细胞水平升高,以细胞免疫功能障碍为主, CD_4^+ / CD_8^+ 比值较正常偏低。鸦胆子油乳中的油酸有显著的抗癌活性,可在肿瘤细胞周围黏附较长时间,增加抗癌药物渗入肿瘤细胞的机会,从而杀伤肿瘤细胞,还可增进机体的细胞免疫和体液免疫功能,提高骨髓造血能力。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 CD_3^+, CD_4^+ 和 CD_4^+ / CD_8^+ 表达水平均显著升高,明显高于对照组患者。 CD_8^+ 水平明显低于对照组患者。表明联用鸦胆子油乳较好地保护了机体的 T 淋巴细胞功能,增加机体的抗炎、清除能力,这可能与鸦胆子油乳中的黄芪多糖、刺五加多糖调节机体免疫,降低铂类 + 多西紫杉醇对免疫的增强作用有关。根据 KPS 评分,观察组患者对于二者联用效果较满意,生活质量显著提高 ($\chi^2 = 5.195, P = 0.022$)。本研究结果提示,鸦胆子油乳配合 DP 方案不影响化疗方案,且可减轻毒副作用。

综上所述,鸦胆子油乳联合 DP 方案治疗 NSCLC 疗效确切,可提高自身免疫力,改善患者生存质量,减轻

药物毒副作用,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Liao Y, Oncology DO. The Clinical Effect Observation of Brucea Javanica Combined with NP Chemotherapy in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 18(1): 23-25.
- [2] 周健, 周毅. 鸦胆子油乳注射液联合 DP 化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5C): 43-44.
- [3] 王娜. 鸦胆子油乳注射液联合 TP 化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(7): 215-216.
- [4] Bai W, Li YH. Analysis of Curative Effect of Brucea Javanica Oil Emulsion Combined with TP Chemotherapy in Treatment of Small Cell Lung Cancer[J]. Redox Biol, 2016, 29(15): 324-328.
- [5] 陈妍, 周玟, 李伟兵. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(6): 713-715.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1423-1428.
- [7] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤学杂志, 2015, 37(1): 114-117.
- [8] Tan BL, Shang D, Zhang JR, et al. Clinical Effect of Brucea Javanica Emulsion Oil, Aidi-injection with GP Chemotherapy in Patients with Non Small Cell Lung Cancer[J]. Cancer Lett, 2017, 3(18): 304-308.
- [9] Xu W, Jiang X, Xu Z, et al. The Efficacy of Brucea Javanica Oil Emulsion Injection as Adjunctive Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 2016(3): 1-11.
- [10] 田丽, 王翠英. 鸦胆子油乳注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(3): 339-341.
- [11] Rong LX, Hai LH, Tang J, et al. Meta-analysis on Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Aidi Injection in Combination with Radiotherapy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 17(5): 274-283.
- [12] Iberkleid I, Sela N, Miyara SB. Meloidogyne javanica, fatty acid- and retinol-binding protein(Mj-FAR-1) regulates expression of lipid-, cell wall-, stress- and phenylpropanoid-related genes during nematode infection of tomato[J]. Value Health, 2015, 16(1): 272.
- [13] Acuña UM, Zi J, Orjala J, et al. Ambiguine I Isonitrile from Fischerella ambigua Induces Caspase-Independent Cell Death in MCF-7 Hormone Dependent Breast Cancer Cells[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 49(1): 1655.
- [14] Yang LH, Zhang F, Wang LZ. The inhibitory effect of temozolomide combined with Brucea Javanica oil on glioma SKMG-4 cell[J]. Radiat Oncol, 2015, 6(12): 174-181.

(收稿日期: 2017-12-28)