

艾迪注射液联合吉非替尼对非小细胞肺癌患者 肿瘤标志物的影响*

汪桃利, 欧阳郴生, 杨丽娜, 陈 钟, 古宏晖

(广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033)

摘要:目的 探讨艾迪注射液联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及对血清肿瘤标志物的影响。方法 选取2016年6月至2017年9月医院肿瘤内科收治的NSCLC患者103例,随机分为对照组(51例)和观察组(52例)。对照组患者单纯给予吉非替尼口服治疗,观察组患者给予艾迪注射液联合吉非替尼治疗。结果 治疗后,观察组疾病控制率及有效率均明显优于对照组($P < 0.05$);观察组炎症因子[白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素12(IL-12)和 γ 干扰素(IFN- γ)]水平均明显高于对照组($P < 0.05$),肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、肿瘤抗原125(CA125)及血管内皮生长因子(VEGF)]水平均明显低于对照组($P < 0.05$);两组均无严重不良反应,组间不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 艾迪注射液联合吉非替尼治疗NSCLC疗效明显,对肿瘤标志物影响较大,能提高治疗有效率及患者的免疫功能。

关键词:艾迪注射液;吉非替尼;非小细胞肺癌;疗效;肿瘤标志物;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0032-04

Effect of Aidi Injection Combined with Gefitinib on Tumor Markers in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Wang Taoli, Ouyang Chensheng, Yang Lina, Chen Zhong, Gu Honghui

(The Fourth Clinical Medicine College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong, China 518033)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Aidi Injection Combined with gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) and its effect on serum tumor markers. **Methods** Totally 103 NSCLC patients admitted to our hospital from June 2016 to September 2017 were randomly divided into the control group($n=51$) and the observation group($n=52$) according to the random number table method. The control group was treated with gefitinib alone, while the observation group was treated with Aidi Injection combined with gefitinib. **Results** After treatment, The disease control rate and effective rate in the observation group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$). The levels of inflammatory factors(IL-2, IL-12, IFN- γ) in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), while the levels of CEA, CA125 and VEGF in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no serious adverse reaction in the two groups, and there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Aidi Injection combined with gefitinib in the treatment of NSCLC has obvious curative effect on tumor markers, which can improve the effective rate of treatment and immune function of patients.

Key words: Aidi Injection; gefitinib; non-small cell lung cancer; curative effect; tumor markers; immune function

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的组织学类型,目前的标准化治疗方案多为用含铂类化学治疗(简称化疗)药物治疗,虽可改善大部分患者生存状况,但毒性反应较大,使患者免疫功能下降,化疗后效果与预期存在较大差距,不利于延长患者的生存期^[1]。因此,在分子水平上探寻不良反应更少、更高效的治疗药物,同时利用综合治疗理念作为指导,是治疗NSCLC的新途径。靶向药物吉非替尼适应NSCLC治疗的新需求,具有不良反应小、患者耐受性高等特点,可有效抑制癌组织生长转移,加速癌细胞凋亡,但单用效率不高,原发性耐药等问题始终存在^[2]。大量

的临床数据证明,中西医结合对大多数肿瘤的治疗行之有效,可减毒增效,可提高患者免疫功能,能明显改善患者生存质量^[3]。本研究中观察了中药艾迪注射液联合吉非替尼治疗NSCLC的疗效及对肿瘤标志物的影响^[4],现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医参照《临床疾病诊断与疗效判定标准》^[1]中肺癌的诊断标准;有低热、气促、咳嗽、血痰、食欲不振、体质量减轻等症状;X线摄片检查阳性;癌细胞学检查发现癌细胞。中医辨证参照《中国原发性肺癌诊

*基金项目:广东省科技计划项目[2017A020213017];2015年广东省深圳市科技研发资金知识创新计划第二批基础研究项目[220]。

第一作者:汪桃利(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为恶性肿瘤的诊治,(电子信箱)wupeng2017515@126.com。

疗规范(2015年版)》,主要症状为刺激性干咳、胸痛、原有呼吸道症状加重等;次要症状有尿短赤、口苦等;观察舌脉,舌苔黄腻、舌质发暗、脉象弦、数;凡是符合主要症状2项及以上且符合次要症状1项,基本符合舌苔脉象者即可诊断^[5]。

纳入标准:符合上述诊断标准,且均经细胞病理学或组织病理学证实,确诊为原发性 NSCLC;卡氏生活质量(KPS)评分>65分;遵守医学实验伦理学原则,经与患者和家属沟通,自愿签订知情同意书。

排除标准:试验前2个月进行化疗等特殊治疗或服用会对影响观察的药物;预计生存期不足6个月;合并其他恶性肿瘤、神经系统等疾病;对试验所用药物过敏。

病例选择与分组:选取2016年6月至2017年9月我院收治的103例 NSCLC 患者,采用随机号码表法分为观察组(52例)和对照组(51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。

表1 两组患者一般资料比较

项目	观察组($n=52$)	对照组($n=51$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	30/22	27/24	0.235	0.628
平均年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	54.34 $\pm$ 7.18	56.09 $\pm$ 7.25	1.269	0.208
平均病程($\bar{X} \pm s$,年)	3.47 $\pm$ 1.45	3.20 $\pm$ 1.64	1.370	0.174
临床分期(例)	Ⅲ期	14	0.503	0.478
	Ⅳ期	38		
病理分型(例)	鳞癌	10	0.283	0.595
	腺癌	42		

1.2 方法

两组患者均维持吸氧等常规治疗。对照组用温开水送服吉非替尼片(AstraZeneca UK Limited,进口药品注册证号J20140142,规格为每片0.25g)250mg,每天1次(中晚餐后1h),连续使用15d为1个疗程。观察组在对照组治疗基础上同时静脉滴注艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字Z52020236,规格为每支10mL)80mL,加入0.9%氯化钠注射液,每天1次(早餐后1h),15d为1个疗程。两组患者均在2,4,6个疗程时复查病灶变化,治疗至肿瘤有所进展或患者不能忍受而终止。

1.3 观察指标与疗效评价标准

血清肿瘤标志物:治疗前后采集静脉血5mL,静置离心分离血清,如需保存于-20℃冰箱待测。采用电化学发光方法,使用美国贝克曼库尔特UniCelDxl 800化学发光免疫分析仪,测定患者血清癌胚抗原(CEA)、肿瘤抗原125(CA125)表达量。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定血管内皮生长因子(VEGF)表达量,试剂盒由上海纪宁实业公司提供,严格按试剂盒说明操作。

疾病相关症状进展:依据肺癌症状量表(LCSS研究量表)^[6],评分标准,观察相关主要症状如胸痛、气促、体质量等方面的变化,评分增长大于25分视为症状明显改善。

炎症因子表达量:治疗前后早上9:00~10:00采集肘静脉血5mL,静置离心分离血清,取上层血清统一检测,采用ELISA法检测患者白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素12(IL-12)和 γ 干扰素(IFN- γ)表达水平。试剂盒由上海纪宁实业公司提供。

药品不良反应:依据参照世界卫生组织(WHO)药品不良反应评价方法判定,治疗期间进行常规化验检查,记录抗癌药物毒性表现。

临床疗效:参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》实体瘤标准评价疗效。完全缓解,局部肿瘤病变消失,临床症状及体征恢复明显;部分缓解,肿瘤目标病灶直径总和减少30%以上,临床症状及体征恢复有所成效;稳定,肿瘤目标病灶直径总和减少30%以内,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,肿瘤目标病灶最大直径总和增长不小于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。疾病控制=完全缓解+部分缓解+稳定;有效=完全缓解+部分缓解。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。两组均未出现病灶脱落、脏器损伤等严重不良反应,无停止治疗或死亡病例。观察组与对照组各出现1例腹泻反应,不良反应发生率分别为1.90%和1.96%。组间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.941, P>0.05$)。

3 讨论

肺癌中晚期患者被疾病折磨导致自身免疫功能下降,新陈代谢缺乏活力,无论是病症的摧残还是药物的毒副作用都会对患者的预计生存周期造成严重影响^[7]。因此,提高患者免疫力、促进新陈代谢也是治疗必不可少的一环。

随着分子医药学的发展,靶向治疗已成为目前临床研究和治疗的热点^[8]。在晚期 NSCLC 的治疗上,吉非替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)可作用于表皮生长因子受体(EGFR),达到阻滞细胞增殖信号传导,抑制癌细胞分裂增殖的目的,最终实现肿瘤细胞加速凋亡^[9]。虽然吉非替尼的毒副反应并不大,但其高原发耐药性,导致大多数患者对其反应率

表2 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	恶化	疾病控制	有效
观察组($n=52$)	3(5.77)	18(34.62)	23(44.23)	8(15.38)	44(84.62)*	21(40.38)*
对照组($n=51$)	1(1.96)	10(19.61)	20(39.22)	20(39.22)	31(60.78)	11(21.57)

注:与对照组比较, $\chi^2=7.387, 4.257, *P=0.007, 0.039$ 。

表3 两组患者治疗前后炎症因子表达水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-2		IL-12		IFN- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	61.82 $\pm$ 7.35	71.30 $\pm$ 7.51*	51.77 $\pm$ 6.88	67.52 $\pm$ 6.62*	52.76 $\pm$ 6.81	73.46 $\pm$ 8.04*
对照组($n=51$)	62.09 $\pm$ 7.81	67.81 $\pm$ 7.24*	51.28 $\pm$ 6.39	58.65 $\pm$ 7.01*	53.22 $\pm$ 6.48	55.01 $\pm$ 5.96
t 值	0.725	2.900	0.846	7.000	0.351	13.782
P 值	0.470	0.005	0.399	0.000	0.726	0.268

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	141.91 $\pm$ 18.13	177.30 $\pm$ 16.51*	21.56 $\pm$ 7.02	13.62 $\pm$ 5.72*	33.85 $\pm$ 3.28	6.04 $\pm$ 1.64*
对照组($n=51$)	143.61 $\pm$ 17.99	167.81 $\pm$ 17.24*	22.36 $\pm$ 6.53	22.15 $\pm$ 6.87	34.24 $\pm$ 3.40	15.54 $\pm$ 1.76*
t 值	0.579	3.073	0.779	7.010	1.691	46.782
P 值	0.563	0.003	0.438	0.000	0.094	0.268

不足20%,降低了其利用率与有效治疗率^[10]。长期研究表明^[11],中西医结合治疗是目前治疗肿瘤的有效方案。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。艾迪注射液具有明显逆转人体多药耐药性的作用,同时成分中的人参、黄芪等可提高人体免疫能力,人参、斑蝥更是可刺激白细胞增多,提高患者生存质量^[12]。

本研究结果显示,艾迪注射液联合吉非替尼治疗对肿瘤标志物的表达水平有明显影响,观察组肿瘤标志物表达水平明显低于治疗前与对照组。肿瘤标志物是衡量肿瘤疾病发展的主要指标,其中CEA存在于肿瘤细胞膜表面,显著降低意味着肿瘤细胞的转移与增殖得到抑制;CA125多为浆液性肿瘤的标志物,在正常组织中并不存在,显著降低意味着肿瘤细胞的凋亡;VEGF是最有效的促血管生长因子,它为肿瘤细胞的生长与转移提供了营养环境,显著降低意味着断绝了肿瘤细胞的生长空间,使肿瘤细胞不能形成有效扩散^[13]。免疫功能的执行主要依赖白细胞,人体内IL-2, IL-12, IFN- γ 可以刺激白细胞的灭癌活性,因此可以作为免疫功能检测的指标。观察组IL-2, IL-12, IFN- γ 水平均明显高于对照组和治疗前,说明艾迪注射液联合吉非替尼对肿瘤患者具有提高免疫力、修复自身免疫功能的作用。

综上所述,艾迪注射液联合吉非替尼能对NSCLC的治疗增效,提高患者自身免疫力及生存质量。

参考文献:

- [1] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013, 21(12): 22-27.
- [2] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial[J]. Lancet, 2016, 355(9209): 1041.
- [3] Atmaca A, Albatran SE, Werner D, et al. A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel/soxaliplatin/docetaxel as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. British Journal of Cancer, 2013, 108(2): 24-27.
- [4] 侯金兰, 张文艳, 刘英宇. 吉非替尼片联合艾迪注射液治疗老年非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 17(20): 64-66.
- [5] Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, et al. Elevation of soluble interleukin-2 receptor in patients with non-small cell lung cancer treated with gefitinib[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 132(11): 719-725.
- [6] 宋丽丽, 李楠, 段丽铭. 艾迪注射液联合靶向药物治疗非小细胞肺癌[J]. 医学信息, 2014, 126(22): 457-459.
- [7] Chen MJ, Zhong W, Zhang L, et al. Recurrence patterns of