

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.042

鸦胆子油乳联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌淋巴结转移临床研究*

任丽坤¹, 王 瑜¹, 韩慧芳¹, 庞世杰², 范立华¹

(1. 河北省邯郸市第二医院, 河北 邯郸 056001; 2. 邯郸钢铁集团有限责任公司职工医院, 河北 邯郸 056002)

摘要:目的 探讨鸦胆子油乳注射液联合化学药物治疗非小细胞肺癌淋巴结转移的效果及对患者血清肿瘤标志物的影响。方法 选取邯郸市第二医院2016年1月至2018年12月收治的非小细胞肺癌淋巴结转移患者92例,按入院顺序奇偶数编号,分别纳入观察组和对照组,各46例。两组患者均行GP方案(吉西他滨+顺铂)治疗,观察组患者加用鸦胆子油乳注射液。两组均持续治疗4周期。结果 观察组有效率为82.61%,显著高于对照组的63.04% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的CD3⁺和CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺均显著升高,CD8⁺、表皮生长因子(EGFR)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)水平均显著降低,且观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为15.22%,显著低于对照组的34.78% ($P < 0.05$)。结论 鸦胆子油乳注射液联合化学药物治疗非小细胞肺癌淋巴结转移,能增强患者的免疫功能,降低肿瘤标志物水平和不良反应发生率。

关键词:非小细胞肺癌;淋巴结转移;GP方案;顺铂;鸦胆子油乳;免疫功能;肿瘤标志物

中图分类号:R969.4;R2-031;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0139-03

Brucea Javanica Oil Emulsion Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Lymph Node Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer

REN Likun¹, WANG Yu¹, HAN Huifang², PANG Shijie², FAN Lihua¹

(1. Handan Second Hospital, Handan, Hebei, China 056001; 2. Hangang Hospital, Handan, Hebei, China 056002)

Abstract: Objective To investigate the application of *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with chemotherapy in the treatment of lymph node metastasis of non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on the serum tumor markers. **Methods** Ninety-two patients with lymph node metastasis from non-small cell lung cancer admitted to the hospital from January 2016 to December 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to parity number in admission order, 46 cases in each group. The control group was treated with gemcitabine + cisplatin (GP) chemotherapy alone, while the observation group was added with *Brucea javanica* oil emulsion combined with the chemotherapy. Both groups were treated for 4 cycles. **Results** The effective rate of the observation group was 82.61%, which was significantly higher than 63.04% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ cells and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased, and the levels of CD8⁺, epidermal growth factor (EGFR), squamous cell carcinoma antigen (SCC) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the two groups were significantly reduced, and the improvements of the above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 15.22%, which was significantly lower than 34.78% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with chemotherapy in the treatment of lymph node metastasis of non-small cell lung cancer has a good effect, which can improve the immunity of patients, reduce the levels of EGFR, SCC, CEA and the incidence of adverse reactions.

Key words: non-small cell lung cancer; lymphatic metastasis; GP chemotherapy; cisplatin; *Brucea javanica* oil emulsion; immune function; tumor markers

*基金项目:河北省重点研发计划自筹项目[182777144]。

第一作者:任丽坤,女,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤的综合治疗,(电子信箱)deke9183191@163.com。

- [10] 李 俊,雷 迈,朱林平,等. 肌内效贴治疗对脑卒中后肩手综合征患者上肢静脉的影响[J]. 广西医学,2017,39(6):779-781.
- [11] 孙 辉. 针灸推拿联合治疗中风后肩-手综合征的临床研究[J]. 中医药信息,2012,29(4):134-137.
- [12] 范 江. 脑卒中后肩手综合征的中医康复治疗[J]. 中国中医急症,2015,24(12):2206-2208.
- [13] 林红霞,叶关泉,廖辉雄,等. 针刺联合康复训练治疗脑卒中后肩手综合征的疗效观察[J]. 世界中医药,2014,9(1):84-85.
- [14] 袁艳辉. 温针灸治疗缺血性脑卒中后肩手综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(4):100-101.
- [15] 吕素珍,许玉刚. 中药泡洗与针灸推拿相结合的综合方案对脑梗死后肩手综合征的实效性对照探究[J]. 世界中医药,2015,10(11):1719-1722.
- [16] 尤 阳. 针刺推拿康复结合中药泡洗治疗脑梗死后肩手综合征的临床疗效及对患者生活质量的影响[J]. 针灸临床杂志,2018,34(8):8-11.
- [17] 赵超蓉,郑超英,周 芸,等. 中药泡洗治疗中风病恢复期肩手综合征疗效观察[J]. 中国中医急症,2014,23(1):39-41.
- [18] 王 欣. 加味蠲痹汤联合综合康复治疗中风后风痰瘀阻证肩手综合征疗效及对 CGRP、BK 及内皮细胞功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(8):853-856.

(收稿日期:2019-07-07)

表1 两组患者一般资料比较($n=46$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶直径 ($\bar{X} \pm s$,cm)	TNM分期(例)		病理分型(例)		
				Ⅱ期	Ⅲ期	鳞癌	腺癌	大细胞癌
观察组	24/22	52.98 ± 10.17	4.09 ± 1.56	21	25	14	16	16
对照组	27/19	51.34 ± 10.41	4.20 ± 1.31	25	21	11	18	17
χ^2/t 值	0.396	0.764	0.366	0.696		0.508		
P 值	0.529	0.447	0.725	0.401		0.776		

非小细胞肺癌是肺癌常见分型(约占80%),与小细胞癌相比,其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚,早期无明显症状,确诊时多为中晚期,多数并发淋巴结转移^[1-2]。临床多应用相关化学药物治疗(简称化疗)方案治疗中晚期非小细胞肺癌。由于化疗药物均具有细胞毒性,在抑制杀灭癌细胞的同时也对机体正常的组织细胞有较强的杀灭作用,引起强烈副作用,同时还会损伤免疫功能^[3-4]。鸦胆子油乳注射液是抗癌辅助药物,已初步应用于肺癌、胃癌、肠癌等的临床治疗^[5-6]。本研究中观察了鸦胆子油乳联合GP方案(吉西他滨+顺铂)治疗非小细胞肺癌淋巴结转移的效果及对血清肿瘤标志物水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为非小细胞肺癌;伴有淋巴结转移;预计生存期超过6个月;经初步评估,能耐受本研究拟用药物。本研究遵守《世界医学协会赫尔辛基宣言》,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:纳入本研究前2周内已接受类似药物治疗;对本研究拟用药物有严重不良反应;存在意识障碍,不能配合疗效观察评估过程;由于自身原因放弃治疗或中途退出。

病例选择与分组:选取邯郸市第二医院2016年1月至2018年12月收治的非小细胞肺癌淋巴结转移患者92例。按入院顺序进行编号,奇数号纳入观察组,偶数号纳入对照组,各46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

两组患者均予GP方案治疗:于第1天、8天予注射用盐酸吉西他滨(哈药集团生物工程有限公司,国药准字H20113397,规格为每瓶200 mg)1 000 mg/m²,加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,持续30 min;第1~3天予注射用顺铂(德州德药制药有限公司,国药准字H20023236,规格为每瓶20 mg)40 mg/m²,加入500 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴

注,持续60 min。观察组患者在第1~14天加用鸦胆子油乳注射液(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加入250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每天1次。两组患者均以21 d为1个治疗周期,连续治疗4个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离得血清。采用Attune NxT型流式细胞仪(美国GE公司)检测血清CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺细胞的阳性率,计算CD4⁺/CD8⁺。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤标志物表皮生长因子(EGFR)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)水平。试剂盒购于罗氏诊断产品(苏州)有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定:完全缓解(CR),转移病灶消失,并持续4周以上;部分缓解(PR),病灶缩小大于50%,并持续4周以上;稳定(SD),病灶缩小小于50%,持续4周以上;进展(PD),病灶增大超过25%。有效=CR+PR。

安全性:观察治疗过程中患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SAS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=46$]

组别	CR	PR	SD	PD	有效
观察组	21(45.65)	17(36.96)	5(10.87)	3(6.52)	38(82.61)*
对照组	16(34.78)	13(28.26)	10(21.74)	7(15.22)	29(63.04)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.449$,* $P=0.035<0.05$ 。

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=46$)

组别	EGFR		SCC		CEA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36.97 ± 5.98	15.87 ± 3.02*	14.33 ± 3.12	4.39 ± 1.71*	18.24 ± 4.65	6.98 ± 3.19*
对照组	37.60 ± 5.76	18.63 ± 3.82*	13.90 ± 3.21	5.98 ± 2.32*	19.21 ± 4.85	8.85 ± 3.23*
t 值	0.515	3.844	0.652	3.742	0.979	2.794
P 值	0.608	0.000	0.516	0.000	0.330	0.006

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4同。

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

表4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=46$)

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	46.97 ± 5.98	52.87 ± 6.02*	42.33 ± 5.12	48.39 ± 5.71*	34.24 ± 4.65	28.91 ± 3.19*	1.23 ± 0.16	1.71 ± 0.23*
对照组	45.60 ± 5.76	48.03 ± 5.82*	41.90 ± 6.21	44.98 ± 5.32*	34.89 ± 4.85	31.85 ± 3.23*	1.21 ± 0.15	1.49 ± 0.19*
t 值	1.367	3.920	0.363	2.963	0.656	4.392	0.618	5.002
P 值	0.175	0.000	0.718	0.004	0.513	0.000	0.538	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=46]

组别	恶心呕吐	脱发	消化道出血	骨髓抑制	合计
观察组	3(6.52)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	7(15.22)*
对照组	5(10.87)	4(8.70)	3(6.52)	4(8.70)	16(34.78)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.696, *P=0.030 < 0.05$ 。

3 讨论

中晚期非小细胞肺癌细胞多出现增殖和转移,其中淋巴结部位的转移较严重,由于扩散范围较大,已不适合手术,可采取相应化疗方案进行保守治疗。GP方案主要以吉西他滨、顺铂组合给药,以抑制癌细胞生长^[7]。吉西他滨为二氟核苷类抗代谢物,是核糖核苷酸还原酶抑制剂,破坏肿瘤细胞DNA合成和修复,从而抑制癌细胞复制^[8]。顺铂为金属铂络合物,通过作用于癌细胞的靶点DNA,主要是DNA链间及链内交链,形成顺铂DNA复合物,干扰癌细胞DNA复制^[9]。临床研究显示,单纯GP方案在非小细胞肺癌的治疗中常会导致严重不良反应,包括白细胞减少、骨髓抑制、免疫功能下降等,由此可能导致化疗过程中断,影响疗效和预后^[10]。鸦胆子油乳是化疗辅助药物,可提高患者的免疫功能,减少不良反应,改善生活质量^[11]。

本研究结果显示,观察组临床疗效优于对照组,肿瘤病灶生长得到抑制,表明鸦胆子油乳辅助治疗可改善近期疗效。观察组患者的CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺均高于对照组, CD₈⁺低于对照组,表明鸦胆子油乳能改善患者的免疫功能,与田丽等^[12]的研究结果一致。治疗后,观察组患者的EGFR, SCC, CEA水平均低于对照组,表明鸦胆子油乳能进一步降低机体肿瘤细胞活性。因鸦胆子油乳注射液的活性成分来自鸦胆子石油醚,其作用机制为抑制拓扑异构酶活性,从而抑制细胞DNA的合成及生长,阻断癌细胞的增殖^[13-14]。观察组不良反应发生率低于对照组,表明加用鸦胆子油乳不会增加不良反应。

综上所述,鸦胆子油乳注射液联合GP方案能增强患者的免疫功能,降低肿瘤标志物水平和不良反应发生率。

参考文献:

[1] 赵 锋,高宝安. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J].

海南医学,2016,27(3):438-441.

- [2] 李元明,李 超,刘文博,等. 吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌化疗后脑转移临床研究[J]. 中国药业,2016,25(24):39-41.
- [3] ZHANG Y, ZHANG XT, ZHANG Q, et al. Formulation development and evaluation of gastroretentive floating beads with Brucea javanica, oil using ionotropic gelation technology[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(4):293-301.
- [4] 谭宝利,尚 东,张进儒,等. 鸦胆子油乳、艾迪注射液对非小细胞肺癌化疗效果的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17):3331-3334.
- [5] 汪桃利,欧阳郴生,杨丽娜,等. 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[J]. 中国药业, 2018, 27(12):120-122.
- [6] CHEN C, WANG B. Brucea javanica oil emulsion alleviates cachexia induced by Lewis lung cancer cells in mice[J]. Journal of Drug Targeting, 2017, 26(3):1-9.
- [7] 刘述梅,周益凡,吕书勤,等. 鸦胆子油乳注射液结合GP方案治疗非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 23(7):1245-1252.
- [8] 卫国华,许春明. 不同化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 23(2):167-169.
- [9] DAI F, XIANG G, LI H, et al. Evaluation of efficacy and safety for Brucea javanica oil emulsion in the control of the malignant pleural effusions via thoracic perfusion[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):411-418.
- [10] 田春艳,李馥郁,杨 晋,等. 吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4):25-28.
- [11] 李 晖,陈 俊,徐彩虹,等. 晚期非小细胞肺癌患者65例应用鸦胆子油乳联合GP方案化疗的疗效及免疫机制分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(1):10-13.
- [12] 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.
- [13] ZHOU J, TAN L, XIE J, et al. Characterization of brusatol self-microemulsifying drug delivery system and its therapeutic effect against dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice[J]. Drug Delivery, 2017, 24(1):1667-1679.
- [14] 戴月梅,哈依努尔,王 晶. 鸦胆子油乳对肺癌细胞A549的抑制作用及其机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3):288-290.

(收稿日期:2019-04-23;修回日期:2019-10-16)