

• 论 著 •

紫龙金片联合化疗对晚期肺癌的临床疗效*

马惠文¹, 方 骏^{2△}, 王思雄¹, 王东林¹, 王 婷¹, 王恩文¹

(1. 重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院/重庆市癌症中心肿瘤内科 400030;

2. 重庆康华众联心血管病医院心外一科 400023)

摘要:目的 研究紫龙金片联合化疗对晚期肺癌的临床疗效与不良反应。方法 选取收治的 78 例晚期肺癌患者,按随机双盲法分为联合组(39 例)与对照组(39 例),联合组患者接受吉西他滨加顺铂(GP)方案联合紫龙金片治疗,对照组患者接受 GP 方案联合安慰剂治疗。在连续接受 2 个周期治疗后,分别监测与对比各组患者的客观有效率、生命质量、免疫功能变化及不良反应发生情况。结果 联合组与对照组的客观有效率分别为 43.6%、38.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);2 组控制率分别为 82.1%、64.1%,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组生命质量提高例数分别为 19 例、15 例,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合组 CD4 与 CD4/CD8 变化均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率方面,联合组较对照组有明显优势。结论 晚期肺癌化疗方案中联合使用紫龙金片,可在提升疗效的同时改善患者的生命质量,降低化疗不良反应的发生率,其机制或与紫龙金片抗肿瘤作用及调节免疫功能相关。

关键词:晚期; 非小细胞肺癌; 紫龙金; 联合化疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.015 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3318-03

Clinical efficacy of Zilongjin Tablets combined with chemotherapy in advanced lung cancer*

MA Huiwen¹, FANG Jun^{2△}, Wang Sixiong¹, Wang Donglin¹, WANG Ting¹, Wang Enwen¹

(1. Department of Medical Oncology, Chongqing Municipal Tumor Institute/Chongqing Municipal Tumor Hospital/Chongqing Cancer Center, Chongqing 400030, China; 2. First Department of Cardiothoracic Surgery, Chongqing Kanghua Zhonglian Cardiovascular Hospital, Chongqing 400023, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of Zilongjin Tablets combined with chemotherapy in the patients with advanced lung cancer. **Methods** Seventy-eight cases of advanced lung cancer treated in this hospital were selected and divided into the combined group(39 cases)and control group(39 cases)according to the random double blind method. The combined group received the regimen(GP)of gemcitabine plus cisplatin combined Zilongjin Tablets, while the control group received the GP regimen combined with placebo treatment. After 2 consecutive cycles of treatment, the objective effective rate, quality of life, changes of immune function and adverse reactions were monitored and compared between the two groups. **Results** The objective effective rates in the combined group and control group were 43.6% and 38.5% respectively, there was no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$); the control rates in the two groups were 82.1% and 64.1% respectively, there was statistically significant difference($P<0.05$); the cases of living quality improvement in the two groups were 19 cases and 15 cases, the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$); the CD4 and CD4/CD8 changes in the combined group were better than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the combined group had the advantages in the aspect of adverse reaction occurrence rate than the control group. **Conclusion** The combined use of Zilongjin Tablets in the chemotherapeutic regimens of advanced lung cancer can improve the curative effect, meanwhile can improve the quality of life of patients and reduces the incidence rate of chemotherapy adverse reactions, its mechanism may be related with the anti-tumor effect and immune regulation function of Zilongjin Tablets.

Key words: advanced; non-small cell lung cancer; chemotherapy; Zilongjin

非小细胞肺癌是临床中最常发生的恶性肿瘤之一,因其早期症状隐匿或不典型,多数患者在确诊时已处于晚期,错失行根治手术的机会,化疗或化疗联合放射/手术治疗成为目前的主要治疗方法^[1]。近年来,吉西他滨等化疗药物与铂类配伍的第 3 代化疗方案在非小细胞肺癌的治疗中起到明显作用,但与此同时,化疗带来的不良反应对患者生命质量的影响却不容忽视。本研究将紫龙金片联合应用于晚期非小细胞肺癌患者的吉西他滨加顺铂(GP)方案中,最终在提高患者治疗效果、生命质量,降低不良反应发生等方面取得良好效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者选取重庆市肿瘤医院 2011 年 1 月至 2016 年 1 月收治的晚期非小细胞肺癌患者,共 78 例,所有患者均符合纳入标准,按随机数表法随机分为 GP 方案联合紫龙金片组(联合组)及 GP 方案联合安慰剂组(对照组),2 组患者在性别、年龄、分型、分期方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)经细胞学检查确诊,临床分期为 III b 或 IV 期;(2)具有客观可测量病灶;(3)无其他器质性病变;(4)一般情况卡氏评分大于或等于 60 分;(5)预计生存期大于

* 基金项目:重庆市科技惠民计划资助项目(cstc2015jcsf10007-2)。

作者简介:马惠文,女,副主任医师,主要从事消化道和呼吸道肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:fffang666@126.com。

或等于 3 个月；(6)心功能、肝肾功能、血常规、骨髓功能均无明显异常；(7)患者此前未接受过化疗、放疗、免疫治疗^[2]。

1.2 方法 2 组患者化疗方案均采用 GP 方案：第 1 日及第 8 日给予盐酸吉西他滨 1 000 mg/m²，加入 100 mL 生理盐水静滴，滴注时长约 30 min；第 1 日至第 3 日每日给予顺铂 25 mg/m²。联合组给予紫龙金片口服 2 周，4 片/次，3 次/日，对照组给予安慰剂。在连续 2 个周期的化疗结束后，对 2 组患者的各项临床指标进行检测。

1.3 指标检测 本研究观察检测的指标包括客观有效率 (RR)、疾病控制率(DCR)、生命质量变化、不良反应发生率及免疫功能影响。(1)客观有效率与疾病控制率：参考世界卫生组织实体瘤客观疗效评定标准，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)，RR 为 CR 与 PR 的总和，DCR 为 CR、PR 及 SD 的总和；对于获得 CR 及 PR 的患者，需 4 周后对病灶进行再次测量以确认其变化程度^[3]。(2)生命质量评价：以临床功能状态为观察指标，依据卡氏评分，治疗后评分提高大于或等于 10 分记为改善，降低大于或等于 10 分记为恶化，前后评分变化小于 10 分记为稳定。(3)不良反应：按美国国立癌症研究所抗癌药物不良事件标准 (CTCAE) 进行记录^[4]。(4)免疫功能：以流式细胞计数法检测患者用药前后的 CD4 与 CD8 细胞计数，并计算其比值变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行统计学处理。计数资料以例数或率表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者接受 2 个周期的疗效 连续 2 个周期治疗后，2 组 RR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，DCR 差异有统计学意义

($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 2 组患者接受 2 个周期的疗效							
组别	<i>n</i>	疗效(<i>n</i>)				RR	DCR
		CR	PR	SD	PD	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]
联合组	39	3	14	15	7	17(43.6)*	32(82.1) #
对照组	39	2	13	10	14	15(38.5)	25(64.1)

注：与对照组比较，* $P > 0.05$ ，# $P < 0.05$

2.2 2 组患者 2 个周期治疗后的生命质量 在完成 2 个周期治疗后，2 组患者卡氏评分变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 2 组患者 2 周期 GP 化疗后的生命质量 [<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	改善	稳定	恶化
联合组	39	19(48.7)*	17(43.6)*	3(7.7)*
对照组	39	15(38.5)	12(30.8)	12(30.8)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

2.3 2 组患者不良反应发生情况 对照 CTCAE 标准分析患者化疗后的相关实验室检测及主观感受结果，2 组患者在血液系统及消化系统Ⅱ～Ⅳ级的不良反应发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。考虑患者个体因素，2 组患者在心脏及肝肾功能损伤、皮肤及附属器损伤方面的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

2.4 2 组患者免疫功能的对比 2 组患者在接受化疗前 CD4 及 CD8 细胞计数差异无统计学意义；而在接受 2 周期化疗后，与对照组比较，联合组患者的 CD4 细胞数及 CD4/CD8 比值均有明显回升，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 2 组患者的毒不良反应发生情况

不良反应	联合组						对照组					
	0 级(<i>n</i>)	I 级(<i>n</i>)	Ⅱ级(<i>n</i>)	Ⅲ级(<i>n</i>)	Ⅳ级(<i>n</i>)	Ⅱ～Ⅳ级总和(%)	0 级(<i>n</i>)	I 级(<i>n</i>)	Ⅱ级(<i>n</i>)	Ⅲ级(<i>n</i>)	Ⅳ级(<i>n</i>)	Ⅱ～Ⅳ级总和(%)
白细胞减少	13	19	5	2	0	17.9*	7	14	13	4	1	46.2
血小板减少	17	16	4	2	0	15.4*	12	13	11	3	0	35.9
血红蛋白减少	19	15	4	1	0	12.8*	12	14	9	3	1	33.3
心律失常	35	3	1	0	0	2.6	34	3	2	0	0	5.1
肝功能损伤	32	4	3	0	0	7.7	29	5	5	0	0	12.8
肾功能损伤	35	4	0	0	0	0.0	32	7	0	0	0	0.0
恶心呕吐	15	18	7	2	0	23.1*	5	15	13	6	0	48.7
腹泻/便秘	31	6	2	0	0	5.1	28	8	3	0	0	7.7
脱发	22	13	4	0	0	10.3	17	14	5	1	0	15.4
皮疹瘙痒	34	4	1	0	0	2.6	33	5	1	0	0	2.6

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

表 4 2 组患者免疫功能的对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4(%)		CD8(%)		CD4/CD8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	39	34.5 ± 6.7 #	47.3 ± 7.7 * △	27.2 ± 5.3 #	25.7 ± 6.2 * △	1.3 ± 0.2 #	1.8 ± 0.4 * △
对照组	39	33.7 ± 7.3	38.1 ± 6.4 ▽	27.6 ± 7.1	28.9 ± 6.9 ▽	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3 ▽

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，# $P > 0.05$ ；与化疗前比较，△ $P < 0.05$ ，▽ $P > 0.05$

3 讨 论

非小细胞肺癌是严重影响患者生存的恶性疾病，其发病率和病死率在男性患者恶性肿瘤中的排名均为第 1，在女性患者恶性肿瘤中的排名分别为第 4 及第 2^[5]。由于非小细胞肺癌恶性程度高且早期症状不典型，患者常在确诊时已出现远位转

移，故在治疗上以化疗为主，辅以多种对症支持治疗^[6]。对于晚期非小细胞肺癌患者，常以铂类等细胞周期非特异性药物联合吉西他滨、多西紫杉醇等细胞周期特异性药物化疗方案。2 组药物联合能加强治疗效果，但会抑制机体免疫，出现全身性不良反应，严重降低晚期非小细胞肺癌患者的生命质量，影响

治疗的最终效果^[7]。因此,在提高化疗疗效的同时,减轻患者临床症状,改善患者生命质量,是目前非小细胞肺癌化疗研究的热点。

中医理论认为,虚证是肿瘤发生、发展的重要原因和机制。正气不足,气血虚弱,导致脏腑功能失调,因而出现气滞、血瘀、湿聚、痰结等一系列病理变化,最终形成肿瘤。对于中晚期肺癌,目前中医学的主要认知是本虚标实,在治疗上虽各有侧重,但多以扶正与祛邪相结合,以期减少患者的痛苦,提高患者生命质量。研究表明,传统中药配合化疗的综合方案疗效明显,已在缓解患者发病后出现的失眠盗汗、头晕气促、咳嗽胸痛、食欲不振及精神萎靡等方面取得了良好效果^[8-9]。

本研究结果提示,与对照组患者比较,联合组患者的不良反应发生率明显降低、卡氏评分明显提高。免疫系统监测结果表明,在 2 个周期化疗后,联合组患者 CD4 细胞数较化疗前明显升高,CD4/CD8 比值升高,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者的 CR 及 PR 例数差异无统计学意义($P>0.05$),但联合组的稳定患者例数多于对照组,2 组 DCR 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

紫龙金片主要由黄芪配合龙葵、白英、郁金等多种中药成分组成。相关研究提示,紫龙金片能够起到调节免疫、影响癌基因表达及诱导肿瘤细胞凋亡的作用。黄芪可诱导白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- β 、干扰素(IFN)- γ 等免疫相关细胞因子的产生,影响淋巴细胞各亚群的增殖与转化,调节免疫功能。有研究表明,郁金可通过影响 FasL 和 TNF-R1 等通路,发挥祛瘀化痰的作用,而上述通路也与阻断 DNA 异常合成、阻止癌细胞增殖扩散有关。白英、龙葵、紫杉等成分也有较好的抗癌活性及增强非特异性免疫反应的功能。

本研究表明,紫龙金片经口服消化吸收后,其有效成分通过阻断异常增殖细胞的过度增殖,达到防止癌灶扩大及转移的作用;另一方面,其通过激活自然杀伤细胞(NK 细胞)与 T 细胞亚群的变化,调节免疫系统,减轻化疗患者骨髓抑制、重要脏器损伤等不良反应,缓解患者因化疗引起的不适,在生理及心理上增加患者对基础化疗的耐受,使患者获得更好的综合治疗

效果^[7]。

综上所述,将紫龙金片联合应用于晚期非小细胞肺癌患者的 GP 方案化疗中,可有效调节患者免疫功能,减轻因化疗引起的不良反应,改善患者的生命质量,提升治疗效果。

参考文献

[1] 杜欢,王金桃. 非小细胞肺癌患者化疗后生存期的影响因素分析[J]. 中国医药指南,2012,10(21):180-181.
[2] 湛玉佳. 334 例非小细胞肺癌患者终末期治疗的回顾性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015:42-44.
[3] 支修益,吴一龙,马胜林,等. 原发性非小细胞肺癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 中国非小细胞肺癌杂志,2012,15(12):677-689.
[4] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National cancer institute's Patient-Reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events(PRO-CTCAE)[J]. JAMA Oncol,2015,1(8):1051-1059.
[5] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
[6] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性非小细胞肺癌诊治专家共识(2016 年版)[J]. 中国非小细胞肺癌杂志,2016,19(1):1-15.
[7] 李淑芳,王燕,辛士珍,等. 化疗对非小细胞肺癌患者生活质量及焦虑情绪的影响及分析[J]. 中国非小细胞肺癌杂志,2012,15(8):465-470.
[8] 丁春杰,杨磊. 参芪扶正注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 35 例[J]. 陕西中医,2012,33(1):30-32.
[9] 赵英红,梁军. 芪杞祛痰合剂配合西药治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 陕西中医,2011,32(12):1571-1572.

(收稿日期:2017-05-09 修回日期:2017-07-28)

(上接第 3317 页)

孕妇差异无统计学意义($P>0.05$),可通过检测孕妇孕中期血脂水平早期预测孕妇妊娠高血压疾病的发生和疾病严重程度。

参考文献

[1] 李丽华,周喜友,张修发,等. 妊娠高血压疾病血脂指标的变化[J]. 检验医学与临床,2014,11(9):1208-1209.
[2] 傅向红,夏星璐,夏建妹. 妊娠期高血压疾病凝血指标及血脂变化的临床研究[J]. 中国现代医生,2016,54(7):16-18.
[3] Al-Jameil N, Tabassum H, Ali MN, et al. Lipid profile and its effect on kidney in pregnancy-induced preeclampsia: a prospective case-controlled study on patients of Riyadh, Saudi Arabia[J]. Biomed Res,2014,25(4):515-521.
[4] 信朝霞. 妊娠高血压综合征患者的血脂水平分析[J]. 临床医药实践,2014,23(6):414-416.
[5] 邓松清,刘斌,王子莲. 妊娠期高血压疾病孕妇孕中期血脂代谢研究[J]. 中山大学学报(医学科学版),2016,37(1):100-104.

[6] Charlton F, Tooher J, Rye KA, et al. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease[J]. Heart Lung Circ,2014,23(3):203-212.
[7] Sulaiman WN, Caslake MJ, Delles CA, et al. Does high-density lipoprotein protect vascular function in healthy pregnancy[J]. Clin Sci,2016,130(7):491-497.
[8] 林晓燕,王秀,黄新荣. 妊娠高血压疾病孕妇血脂、脂蛋白、血细胞比容及凝血功能指标检测结果分析[J]. 中国当代医药,2015,22(34):139-141.
[9] 张立军,钟利若,梁训宏. 正常妊娠妇女、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病患者脂类、载脂蛋白、血浆蛋白代谢变化的探讨[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(8):786-788.
[10] Shopen N, Schiff E, Koren-Morag N, et al. Factors that predict the development of hypertension in women with pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Hypertens,2016,29(1):141-143.

(收稿日期:2017-04-30 修回日期:2017-07-19)