

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.031

康莱特注射液辅助治疗在晚期非小细胞肺癌患者中的效果研究

刘 磊,舒诚荣[△]

(湖北省咸宁市中心医院肿瘤内科 437100)

摘要:目的 观察康莱特注射液辅助治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗患者的效果。方法 选择收治的晚期 NSCLC 化疗患者 64 例为研究对象,依据患者是否同意使用康莱特注射液辅助化疗分为 KLT 组(在 TP 方案上加用康莱特注射液辅助化疗)和常规组(仅接受 TP 方案进行常规化疗),每组 32 例,比较两组患者的客观疗效、肿瘤标志物、基质金属蛋白酶相关因子及不良反应的差异。结果 KLT 组客观疗效总有效率明显高于常规组($P<0.05$);干预后,两组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、神经烯醇化酶(NSE)水平均明显下降($P<0.05$),且 KLT 组 CEA、CA125、NSE 水平均低于常规组($P<0.05$);干预后,两组基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2、MMP-9、基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1、TIMP-2 水平均明显降低($P<0.05$),且 KLT 组 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 水平均低于常规组($P<0.05$);KLT 组的不良反应总发生率(50.00%)明显低于常规组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 康莱特辅助化疗可降低肿瘤标志物和基质金属蛋白酶相关指标,疗效明显,不良反应少。

关键词:康莱特注射液; 非小细胞肺癌; 化疗; 糖类抗原 125; 基质金属蛋白酶-9

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0825-03

Influence of Kanglaite injection adjuvant therapy on effect of patients with advanced non-small cell lung cancer

LIU Lei, SHU Chengrong[△]

(Department of Medical Oncology, Xianning Municipal Central Hospital, Xianning, Hubei 437100, China)

Abstract: Objective To observe the influence of Kanglaite (KLT) injection adjuvant therapy on the effect in the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty-four cases of NSCLC chemotherapy treated in the hospital were selected as the study subjects and divided into the KLT group ($n=32$, adding KLT adjuvant chemotherapy based on TP regimen) and routine group ($n=32$, only receiving the TP regimen for conducting the routine chemotherapy) according to whether the patients agreed to use KLT injection adjuvant chemotherapy. The objective efficacy, tumor markers, matrix metalloproteinase-related factors and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of objective efficacy in the KLT group was significantly higher than that in the routine group ($P<0.05$). After intervention, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and neuronolase (NSE) in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), moreover the levels of the above tumor markers in the KLT group were lower than those in the routine group ($P<0.05$). After intervention, the levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in the two groups significantly decreased ($P<0.05$), moreover the levels of the above indicators in KLT group were lower than those in routine group ($P<0.05$). The total incidence rate of adverse reactions in the KLT group was significantly lower than that in the routine group (50.00% vs. 75.00%, $P<0.05$). **Conclusion** The KLT adjuvant chemotherapy can reduce the levels of tumor markers and matrix metalloproteinase-related indicators with obvious efficacy and few adverse reactions.

Key words: Kanglaite injection; non-small cell lung cancer; chemotherapy; carbohydrate antigen; matrix metalloproteinase-9

非小细胞肺癌(NSCLC)起病隐匿,发展迅速,是肺癌组织学类型中最普遍的类型,确诊后通常已进入中晚期,普遍失去手术的最佳时机,放化疗是其主要的治疗手段^[1]。对于 NSCLC 患者而言,化疗效果因其体质弱等原因,灵敏度低,耐受性差,不良反应大,

单纯化疗生存时间少,寻找安全、有效的药物辅助化疗尤为重要^[2]。康莱特注射液(KLT)主要成分是薏苡仁油、大豆磷脂等,临床上有报道称,KLT 联合化疗有明显增效减毒之功能^[3]。本研究将 KLT 辅助化疗应用于 NSCLC 晚期患者,取得满意疗效,现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年4月至2018年4月本院收治的晚期NSCLC患者64例为研究对象,纳入标准:具有可测量病灶,经细胞学、病理学等检查确诊为NSCLC晚期;无法进行手术或主观接受化疗;预估生存时间大于6个月;年龄18~65岁;卡氏评分(KPS)60分以上;患者及其家属均知情同意本研究,且经医院伦理委员会批准。排除标准:对本研究涉及的药物有禁忌证、过敏或不耐受;过敏体质;合并精神分裂症等精神疾病;正接受或近期已接受其他可能影响本研究结果的治疗者。向患者详细介绍KLT后,根据其意愿将其分为KLT组和常规组,每组32例。KLT组患者中男20例,女12例;年龄37~65岁,平均(53.67±8.09)岁;国际抗癌联盟(UICC)分期中Ⅲ期15例,Ⅳ期17例;病理类型中鳞癌12例,腺癌14例,鳞腺癌6例。常规组患者中男15例,女17例;年龄41~65岁,平均(56.04±7.91)岁;国际抗癌联盟(UICC)分期中Ⅲ期19例,Ⅳ期13例;病理类型中鳞癌15例,腺癌12例,鳞腺癌5例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者于化疗前进行血常规、肝肾、CT等常规检查,研究周期内要求患者每周进行一次检查。化疗开始前,肌肉注射中枢止呕剂、异丙嗪,正式治疗前1d开始,以8 mg/d,每天2次的剂量连服3d地塞米松。在此基础上,常规组患者接受TP方案治疗,即多西他赛注射液(TAX,深圳万乐药业有限公司,国药准字H20060127,2011-03-01,1.0 mL:40 mg)+注射用顺铂[DDP,齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20073652,2012-07-24,10 mg],用法:第1天,多西他赛注射液75~85 mg/m²,第1~3天;25 mg/m²的DDP,从第2天开始,以常规分割治疗法放射治疗,每次1.8~2.0 Gy,每周5次。KLT组在常规组基础上加用KLT(浙江康莱特药业有限公司,国药准字Z10970091,2010-04-22,100 mL:10 g),用法:第1~15天,每天每次200 mg的KLT静脉滴注。两组患者1个化疗周期均为3周,连续治疗2个周期,研究周期同为2个周期。

1.3 观察指标 (1)客观疗效^[4]:参照世界卫生组织

抗肿瘤药物客观疗效标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、好转(MR)、稳定(SD)、进展(PD),总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。(2)肿瘤标记物:分别在干预前与干预结束后1d,采集患者空腹静脉血,离心得血清,分别检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)和神经烯醇化酶(NSE)的水平,选择全自动电化学发光分析仪检测。(3)基质金属蛋白酶(MMPs)相关因子:分别在干预前与干预结束后1d,采集两组患者静脉血,离心后取其血清检测IBL公司和Sigma公司的试剂盒,按照说明书检测基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1和TIMP-2)。(4)不良反应:观察周期内,观察并记录两组患者出现的不良反应情况,包括血液学毒性(粒细胞、血小板、红细胞、血红蛋白减少等)及消化道反应(恶心、呕吐、口腔黏膜发炎、便秘、腹泻等)。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0软件分析。计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验和秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组客观疗效比较 KLT组客观疗效总有效率明显高于常规组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组客观疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效
KLT组	32	9(28.12)	14(43.75)	7(21.88)	2(6.25)	23(71.88)
常规组	32	4(12.50)	11(34.38)	13(40.63)	4(12.50)	15(46.88)
Z/χ^2				2.12		4.15
<i>P</i>				0.034		0.042

2.2 两组肿瘤标记物比较 干预后,两组CEA、CA125、NSE水平均明显下降($P<0.05$),且KLT组上述肿瘤标记物水平均低于常规组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组基质金属酶相关因子比较 干预后,两组MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2水平均明显降低($P<0.05$),且KLT组上述基质金属蛋白酶相关因子水平均低于常规组($P<0.05$)。见表3。

表2 两组肿瘤标记物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		NSE(U/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
KLT组	32	25.22±4.02	19.34±3.64 [△]	43.98±8.59	36.54±5.11 [△]	24.68±4.37	19.58±3.02 [△]
常规组	32	26.12±3.49	21.79±3.98 [△]	45.68±9.25	39.94±4.32 [△]	25.90±4.05	22.36±4.05 [△]
<i>t</i>		0.96	2.57	0.76	2.87	1.16	3.11
<i>P</i>		0.342	0.013	0.449	0.006	0.251	0.003

注:与组内干预前比较,△ $P<0.05$

表 3 两组基质金属酶相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	MMP-2(mg/L)	MMP-9(pg/mL)	TIMP-1(pg/mL)	TIMP-2(mg/L)
KLT 组	32	干预前	79.68±12.85	592.23±56.24	600.21±67.82	69.59±11.02
		干预后	64.85±9.21 ^{△★}	534.22±41.08 ^{△★}	416.26±51.23 ^{△★}	55.49±8.90 ^{△★}
常规组	32	干预前	77.52±11.03	594.10±49.48	598.28±63.39	70.13±10.26
		干预后	69.91±10.21 [△]	551.13±46.32 [△]	453.06±47.78 [△]	61.34±9.93 [△]

注:与组内干预前比较,[△] $P < 0.05$;与常规组比较,[★] $P < 0.05$

2.4 两组不良反应比较 KLT 组发生血液毒性反应 12 例,其中粒细胞降低 8 例,血小板降低 4 例;发生消化道反应共 4 例,其中恶心呕吐 3 例,便秘 1 例;发生不良反应共 16 例,总发生率为 50.00%。常规组发生血液毒性反应和消化道反应分别是 14 例和 10 例,其中性粒细胞降低 11 例,红细胞降低 2 例,血小板降低 1 例,恶心呕吐 6 例,腹泻 1 例,便秘 1 例,发生不良反应共 24 例,总发生率为 75.00%。KLT 组不良反应总发生率明显低于常规组($\chi^2 = 4.27, P = 0.039$)。

3 讨论

以铂类药物为基础的联合化疗是晚期 NSCLC 患者治疗的基石,基于患者本身免疫功能受损及化疗药物耐药性增强的现实,化疗在杀伤癌细胞的同时对机体免疫功能、造血功能造成伤害,以及 NSCLC 疾病本身恶性程度高、易转移等特点,可见此类治疗方案疗效欠佳,需要寻找更为经济、可靠的治疗方案以满足临床需求^[5-6]。

基于上述治疗背景的阐述,本文在 TP 方案上加以 KLT 辅助治疗,发现其客观疗效明显提高,CA125 等肿瘤标记物水平下降明显。KLT 注射液中的有效成分源于中药薏苡仁,中医认为其入肺脾经,能补中益气,有祛风渗湿之功效;现代医学认为其是双相广谱抗癌药,既可抑制癌细胞增殖、转移,同时具有增强免疫、止泻镇痛、保护肝脏等广泛药理作用^[7]。注射 KLT 后,肿瘤移行、浸润的主要细胞系 BEL-7404 和增殖细胞核抗原等多种肿瘤细胞生长、转移相关因子的表达、增殖受到抑制,降低癌细胞繁殖能力、侵袭力、转移速度等,同时促进机体 Fas 等的表达,促进癌细胞凋亡^[8]。表 2 显示,肺癌患者肿瘤标记物均高于正常值,CA125 作为一种糖蛋白抗原,在癌细胞破坏组织和细胞时显著提升,联合检查患者 CA125、CEA 等肿瘤因子,对评估患者病情、治疗效果和预后具有重要意义^[9]。从表 2 可见,干预前后,两组患者肿瘤标记物指标均得到明显控制,说明患者癌细胞对机体的破坏得到一定控制,TP 化疗具有一定效果,而 KLT 组患者客观疗效更佳,上述指标改善更显著的原因在于,KLT 在抗肿瘤的同时,通过调节机体相关蛋白的表达增加化疗效果,二者效果相加更为突出,提示 KLT 辅助或可改善化疗效果较差患者的治疗效果。

在 NSCLC 发展过程中,癌细胞移行和浸润贯穿始终,其中细胞外基质(ECM)和基底膜(BM)是肿瘤

浸润、扩散的天然屏障,其能否成功降解是决定癌细胞能否转移的关键,MMPs 和 TIMPs 酶系是其中主要的参与因子,MMPs 可调节细胞黏附因子,降解 ECM 和 BM,以利于肿瘤转移、浸润,而 TIMPs 则是对抗这一过程的主要酶系^[10-11]。本研究检测 MMP-2、MMP-9 及其对应抑制酶发现,两者水平偏高且存在不平衡现象,干预后上述指标得到改善,KLT 组改善更佳且不良反应更少,可能与 KLT 增强免疫作用相关,提示 KLT 或能加强 TIMPs 酶系效果,或对抗 MMPs,阻碍癌细胞扩散,关于其机制本文未进行深入研究,这是本文不足之处。

综上所述,KLT 辅助化疗可明显改善 NSCLC 疾病进程,降低不良反应,值得推广。

参考文献

- [1] 陈闽江,王孟昭.非小细胞肺癌免疫治疗进展[J].国际呼吸杂志,2016,36(18):34-41.
- [2] 麻宏亮,张洪涛.化疗联合中药对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和 KPS 评分的影响[J].海南医学,2014,25(15):2271-2272.
- [3] 徐晓卫,林观祥,袁拯忠,等.康莱特联合化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价[J].中华中医药学刊,2014,32(4):733-739.
- [4] 吴锡林.香菇多糖联合化疗应用于晚期肺癌治疗的临床分析[J].中华中医药学刊,2015,32(2):456-458.
- [5] 李艳,郭其森.晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):800-804.
- [6] 胡毅,陶海涛.晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J].中国药物应用与监测,2014,11(6):329-333.
- [7] 邓新娜,赵淑芳,赵海静,等.康莱特注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(34):3767-3769.
- [8] 张海英.康莱特注射液对非小细胞肺癌的辅助治疗效果分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(9):997-999.
- [9] 彭东旭,方晓娟,杜均详,等.培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响[J].临床肺科杂志,2016,21(7):1306-1309.
- [10] 杨勳航,臧远胜,李兵.肺癌新生血管生成机制研究进展[J].第二军医大学学报,2013,34(4):434-439.
- [11] 张慧丰,左萍萍.肺癌转移机制研究进展[J].医学研究杂志,2013,42(10):4-6.