

鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[△]

曾勇^{1*}, 王赤华², 徐立军¹, 汪校¹(1.黄冈市中医医院肿瘤科, 湖北黄冈 438000; 2.黄冈市疾病预防控制中心检验科, 湖北黄冈 438000)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1945-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.20

摘要 目的:观察鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床效果及安全性。方法:选取黄冈市中医医院2014年2月—2016年1月收治的晚期NSCLC患者131例,按照随机数字表法分为观察组(71例)和对照组(60例)。对照组患者给予注射用盐酸吉西他滨(第1、8天)+顺铂注射液(第2天),每21 d重复1次,连续2次为1个疗程;观察组患者在此基础上给予鸦胆子油口服乳液20 mL, po, 2~3次/d,连续14 d(于每次化疗前3 d开始给药)。两组患者均治疗87 d,并随访至2016年6月1日。观察两组患者临床疗效、T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平和生存时间,对生存时间进行单因素和多因素分析,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(32.39%)高于对照组(25.00%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者CD3⁺、CD4⁺水平较治疗前明显升高,CD8⁺水平明显降低,且与同期对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者失访4例,对照组失访3例。观察组患者生存时间[(14.02±4.10)个月]较对照组[(13.21±5.22)个月]长,但差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析结果显示,<70岁患者的生存时间明显长于≥70岁患者,合并胸腔积液患者的生存时间明显短于无胸腔积液患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析结果显示,是否合并胸腔积液和年龄是晚期NSCLC患者生存时间的影响因素(比值比分别为1.685、0.647, P 分别为0.012、0.043)。观察组患者的不良反应发生率(50.70%)与对照组(53.33%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂治疗晚期NSCLC,虽不能明显提高疗效,但能提高机体免疫功能。是否合并胸腔积液和年龄是晚期NSCLC患者生存时间的影响因素。

关键词 鸦胆子油口服乳液;吉西他滨;顺铂;非小细胞肺癌;T细胞亚群;细胞免疫;因素分析

Clinical Observation on Brucea Javanica Oil Combined with Gemcitabine and Cisplatin in the Treatment of Advanced NSCLC

ZENG Yong¹, WANG Chihua², XU Lijun¹, WANG Xiao¹ (1. Dept. of Oncology, Huanggang Hospital of TCM, Hubei Huanggang 438000, China; 2. Clinical Laboratory, Huanggang Center for Disease Control and Prevention, Hubei Huanggang 438000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of Brucea javanica oil combined with gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** Totally 131 advanced NSCLC patients selected from Huanggang Hospital of TCM during Feb. 2014 to Jan. 2016 were divided into observation group (71 cases) and control group (60 cases) according to random number table. Control group was given Gemcitabine for injection (1st and 8th day)+Cisplatin injection (2nd day), every 21 days, twice as a treatment course. Observation group was additionally given Brucea javanica oil oral emulsion 20 mL, po, 2-3 times/d, for consecutive 14 d (3 days before chemotherapy). Both groups received treatment for 87 d and followed up until Jul. 1, 2016. Clinical efficacy, the levels of T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), survival time were observed in 2 groups. Single factor and multiple factor analysis was conducted for survival time. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** The total response rate of observation group (32.39%) was higher than that of control group (25.00%), without statistical significance ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺ and CD4⁺ in observation group were increased significantly, while CD8⁺ level was decreased significantly; there was statistical significance compared to control group at corresponding period ($P<0.05$). Four patients withdrew from the study in observation group and 3 patients in control group. The survival time of observation group [(14.02±4.10) months] was longer than control group [(13.21±5.22) months], without statistical significance ($P>0.05$). Single factor analysis showed that the survival time of patients aged <70 were significantly longer than those of patients aged ≥70; those of patients with pleural effusion were significantly shorter than those of patients without pleural effusion; there was statistical significance ($P<0.05$). Multiple factor analysis showed that with or without pleural effusion, age were influential factors for survival time of patients with advanced NSCLC (OR=1.685 and 0.647, $P=0.012$ and 0.043). There was no statistical

△ 基金项目:湖北省科学技术厅科技成果项目(No.EK2014D-210006000852)

* 主任医师。研究方向:肿瘤。电话:0713-8357175。E-mail: 342411644@qq.com

significance in the incidence of ADR between observation group (50.70%) and control group (53.33%) ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Brucea javanica oil combined with gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced NSCLC patients, although not significantly improve the therapeutic effect, but can significantly improve the cellular immune function. With or without pleural effusion and age are influential factors for survival time of advanced NSCLC patients.

KEYWORDS Brucea javanica oil oral emulsion; Gemcitabine; Cisplatin; Non small cell lung cancer; T cell subsets; Cellular immunity; Factor analysis

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床常见的恶性肿瘤,大部分患者确诊时已为Ⅲb或Ⅳ期,临床多采用吉西他滨联合顺铂(GP)方案治疗,疗效较好,且能延长患者生存时间,是晚期非选择性NSCLC患者的常用治疗方案^[1]。但是,GP方案具有严重的骨髓抑制和胃肠道不良反应,使患者不能耐受并中断治疗^[2]。近年来,临床逐渐将中药制剂用于NSCLC的治疗方案,具有增强化疗效果、减轻不良反应的作用。鸦胆子油的主要成分为不饱和脂肪酸,与肿瘤细胞有特异性的亲和力,可直接进入肿瘤细胞并破坏其质膜系统和线粒体,使肿瘤细胞凋亡。鸦胆子油用于NSCLC治疗,具有改善患者生存质量、增强免疫力等功效^[2]。本研究考察了鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂治疗晚期NSCLC的临床效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合Ⅲb~Ⅳ期NSCLC诊断标准^[3]者;(2)诊断经病理组织学或细胞学证实;(3)未接受过放、化疗或手术。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)存在精神障碍,不能配合治疗或脑转移无自制力的患者;(3)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取黄冈市中医医院2014年2月—2016年1月收治的晚期NSCLC患者131例,按照随机数字表法分为观察组(71例)和对照组(60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,详见表1。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别 (男/女),例	年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	合并胸腔 积液,例	病理类型,例		临床分期,例	
					鳞癌	腺癌	Ⅲb期	Ⅳ期
观察组	71	38/33	59.43±7.87	25	28	43	22	49
对照组	60	40/20	60.22±9.16	27	19	41	17	43

1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用盐酸吉西他滨[南京正大天晴制药有限公司,批准文号:国药准字H20093403,规格:0.2 g(以吉西他滨计)]1 000 mg/m²,ivgtt(第1、8天)+顺铂注射液(Hospira Australia Pty Ltd,注册证号:H20140372,规格:50 mL:50 mg)75 mg/m²,ivgtt(第2天),每21 d重复1次,连续2次为1个疗程。观察组患者

在此基础上给予鸦胆子油口服乳液(广州白云山明兴制药有限公司,批准文号:国药准字Z44022858,规格:每支装10 mL)20 mL,po,2~3次/d,连续14 d(于每次化疗前3 d开始给药)。两组患者均治疗87 d。

1.4 疗效判定标准和观察指标

(1)根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版^[4]对临床疗效进行判定——完全缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶缩小 $\geq 50\%$;疾病稳定(SD):病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;疾病进展(PD):出现新病灶,或病灶增大 $> 25\%$ 。总有效=CR+PR。(2)观察两组患者治疗前后T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平。分别于治疗前后抽取两组患者静脉血4 mL,以离心半径4 cm、转速3 000 r/min离心15 min,分离血清后采用Coulter Epics XL流式细胞仪(美国Coulter公司)及配套CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺试剂盒进行检测,按照试剂盒操作说明进行。(3)比较两组患者生存时间(随访至2016年6月1日),并对生存时间进行单因素和多因素分析。(4)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。采用Cox回归模型先进行单因素与生存时间的相关性分析,然后用Cox比较风险回归模型逐项筛选。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(32.39%)高于对照组(25.00%),但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	71	2(2.82)	21(29.58)	38(53.52)	10(14.08)	23(32.39)
对照组	60	0(0)	15(25.00)	25(41.67)	20(33.33)	15(25.00)

2.2 两组患者治疗前后T细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者CD3⁺、CD8⁺水平升高,CD4⁺水平降低,但与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者CD3⁺、CD4⁺水平较治疗前明显升高,CD8⁺水平明显降低,且与同期对照组比较,差异均有统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 两组患者生存时间比较

表3 两组患者治疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 3 Comparison of T cell subsets levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	71	67.01±8.02	83.41±8.20**	42.72±5.71	53.02±5.61**	35.01±6.04	25.08±5.41**
对照组	60	66.45±7.66	70.22±9.57	43.05±6.87	42.72±7.07	35.27±5.16	37.44±6.20

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

至随访结束时,观察组患者死亡54例,存活13例,失访4例;对照组患者死亡50例,存活7例,失访3例。观察组患者生存时间[(14.02±4.10)个月]虽较对照组[(13.21±5.22)个月]长,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 生存时间的单因素和多因素分析

按性别、年龄、临床分期、病理类型、合并胸腔积液和吸烟史等因素对生存时间进行单因素分析,<70岁患者的生存时间明显长于≥70岁患者,合并胸腔积液患者的生存时间明显短于无胸腔积液患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 生存时间的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Analysis of single factor of survival time($\bar{x} \pm s$)

因素	类别	例数	生存时间,月	t	P
性别,例	男	74	14.52±5.20	0.741	0.460
	女	50	13.87±4.11		
年龄,岁	<70	89	15.17±6.82	-2.057	0.042
	≥70	35	12.02±4.48		
临床分期,期	Ⅲb	38	14.81±7.11	1.020	0.310
	Ⅳ	86	13.52±6.20		
病理类型,例	鳞癌	44	13.88±6.81	-0.260	0.795
	腺癌	80	14.22±7.06		
合并胸腔积液,例	有	52	12.87±7.22	2.291	0.024
	无	72	15.10±5.20		
吸烟史,例	有	91	14.06±4.32	-0.158	0.875
	无	33	14.21±5.52		

对患者生存时间进行多因素分析,以生存时间为因变量,以患者的性别、年龄、临床分期、病理类型、合并胸腔积液和吸烟史等因素作为自变量,采用Cox比例风险回归模型进行分析。结果显示,是否合并胸腔积液和年龄是晚期NSCLC患者生存时间的影响因素[比值比(OR)分别为1.685、0.647, P 分别为0.012、0.043]。

2.5 不良反应

两组患者治疗期间的不良反应主要为恶心、呕吐和骨髓抑制等。观察组患者的不良反应发生率(50.70%)与对照组(53.33%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

肺癌是发生率及病死率均较高的恶性肿瘤,且呈逐年上升趋势,以NSCLC为主要病理类型^[5]。其发病隐匿,早期难以发现,多数患者确诊时已为晚期,癌细胞发生转移并错过手术的最佳时机,故临床多采取化疗以延长患者生存时间^[6-7]。一线的化疗方案与中药联合的治

疗方案已逐渐用于晚期NSCLC患者,故本研究考察了鸦胆子油联合常用化疗药物的疗效及安全性。

吉西他滨通过作用于DNA合成期和G₁期,阻滞细胞由G₁期进入S期^[6]。顺铂通过在DNA链间及链内交链发生作用,阻滞DNA复制和转录,达到抑制肿瘤细胞分裂的目的^[8]。顺铂具有疗效确切、抗癌谱广等特点,临床上常与吉西他滨联用^[9]。苦木科植物鸦胆子的种子含有丰富的脂肪油,具有清热解毒、截疟、杀虫之功效。鸦胆子油靶点位于拓扑异构酶Ⅱ,通过影响DNA复制、转录和重组,发挥抗癌作用^[10-11]。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率高于对照组,其生存时间长于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),可见联用鸦胆子油并不能显著提高该治疗方案的疗效。

化疗药物对机体的免疫功能造成一定影响,晚期肿瘤患者出现以T淋巴细胞比例失调、自然杀伤细胞活性减弱为表现的免疫功能降低。CD3⁺、CD4⁺细胞亚群为辅助性T淋巴细胞,能够促进效应细胞发挥抗肿瘤作用;CD8⁺细胞亚群具有免疫抑制作用,与辅助T淋巴细胞亚群相互抑制,维持机体免疫平衡;CD4⁺/CD8⁺是反映机体免疫状态和细胞免疫功能的重要指标^[12-13]。鸦胆子油作用于细胞膜上的P-糖蛋白,能够发挥逆转耐药作用,增强抗癌药物的活性,减轻骨髓抑制程度,对延长患者生存时间、提高患者生存质量具有重要意义^[14]。本研究结果显示,观察组患者CD3⁺和CD4⁺较治疗前明显上升,而CD8⁺明显降低,提示鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂能明显提高NSCLC患者机体免疫功能。

本研究通过对治疗方案疗效影响因素的分析显示,不同性别、临床分期、病理类型和吸烟史等因素对患者生存时间的影响比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);<70岁患者生存时间明显长于≥70岁患者;合并有胸腔积液患者生存时间明显短于无胸腔积液患者。多因素分析显示,是否合并胸腔积液和年龄是晚期NSCLC患者生存时间的影响因素。两组患者不良反应发生率均较高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,鸦胆子油联合吉西他滨和顺铂治疗晚期NSCLC,虽不能明显提高疗效,但能提高机体免疫功能。是否合并胸腔积液和年龄是晚期NSCLC患者生存时间的影响因素。但由于本研究样本量相对较少,有待更大样本的研究进行验证。

参考文献

- [1] Zhang Q, Wang DQ, Wu YF. Sodium glycididazole enhances the efficacy of combined iodine-125 seed implantation and chemotherapy in patients with non small-cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5):2335-2340.
- [2] Chen C, Chen Z, Chen D, et al. Suppressive effects of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy on regulatory T cells in nonsmall-cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(2):180-187.
- [3] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W. NCCN guidelines in-

不同剂量瑞舒伐他汀治疗急性脑梗死的临床观察^Δ

李真^{1*}, 李伟¹, 陈琦², 孙锡波¹, 李炳选¹(1.潍坊市益都中心医院神经内一科, 山东潍坊 262500; 2.青州市人民医院神经外一科, 山东青州 262500)

中图分类号 R543.1+3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1948-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.21

摘要 目的:观察不同剂量瑞舒伐他汀在急性脑梗死患者治疗中的有效性及安全性。方法:选取2014年1月—2015年12月潍坊市益都中心医院收治的急性脑梗死患者120例,按照入院先后顺序分为观察组和对照组,各60例。两组患者均给予舒血宁注射液10 mL, iv, 每日1~2次(或者20 mL加至5%葡萄糖注射液250~500 mL中, ivgtt, qd)+阿司匹林肠溶片0.1 g, po, qd等基础治疗;对照组和观察组在基础治疗方案上分别给予瑞舒伐他汀钙片10 mg和20 mg, po, qd(晚餐后)。两组患者均治疗30 d。观察两组患者治疗前后血清炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6]和血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平、神经功能和日常生活能力评分,以及临床疗效和不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者hs-CRP、TNF- α 、IL-6、TC、TG、LDL-C水平以及美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分和日常生活活动力量表(BI)评分等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者hs-CRP、TNF- α 、IL-6、TC、TG、LDL-C水平和NIHSS评分均显著降低, BI评分显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者总有效率(93.33%)显著高于对照组(86.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良反应发生率(23.33%)显著高于对照组(6.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:瑞舒伐他汀可显著降低急性脑梗死患者的炎症反应和血脂水平,抑制动脉粥样硬化斑块的形成,改善患者预后。较大剂量的瑞舒伐他汀治疗急性脑梗死疗效更好,可明显改善患者的神经功能缺损症状,并提高其日常生活能力。

关键词 瑞舒伐他汀;动脉粥样硬化;急性脑梗死;疗效;炎症因子

Clinical Observation of Different Doses of Rosuvastatin in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

LI Zhen¹, LI Wei¹, CHEN Qi², SUN Xibo¹, LI Bingxuan¹(1. Dept. One of Neurology, Weifang Yidu Central Hospital, Shandong Weifang 262500, China; 2. Dept. One of Neurosurgery, Qingzhou Municipal People's Hospital, Shandong Qingzhou 262500, China)

- sights: non-small cell lung cancer, version 4, 2016[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(3):255-264.
- [4] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2):85-90, 111.
- [5] 聂弘, 杨骏, 高从荣, 等. CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(12):1506-1508.
- [6] 彭宇, 李峥, 熊艳丽, 等. 晚期非小细胞肺癌不同含铂两药方案一线化疗预后因素的分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(16):1703-1708.
- [7] Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11):1845-1851.
- [8] 韩冰, 顾铂, 紫杉醇对肺癌细胞A549, H520中癌基因mdig表达的影响[D]. 沈阳:中国医科大学, 2015.
- [9] Chang SS. An open-label, single-arm, non-randomised, phase 2 trial of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in combination with sunitinib as first-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma[J]. *J Urology*, 2015, 194(6):1583-1584.
- [10] 柳慧楠, 秦宝丽, 宿朦, 等. 鸦胆子油乳联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中医药导报, 2015, 21(7):35-38.
- [11] Ji ZQ, Huang XE, Wu XY, et al. Safety of Brucea javanica and cantharidin combined with chemotherapy for treatment of NSCLC patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(20):8603-8605.
- [12] 王海荣. 中药配合GP方案对非小细胞肺癌晚期患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(1):140-142.
- [13] 何敏, 周浴, 卞军, 等. 鸦胆子油乳联合艾迪注射液对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(7):47-50.
- [14] 孙秀红, 高平, 何义凤, 等. 鸦胆子油结合GP方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(7):302-302.

^Δ 基金项目:潍坊市科学技术发展计划项目(No.2015ws109)
* 主治医师, 硕士。研究方向:脑血管病的预防及治疗。电话:0536-3275622。E-mail:LZ188166@163.com

(收稿日期:2016-06-20 修回日期:2017-03-30)
(编辑:陶婷婷)