

# 紫杉醇化疗联合参一胶囊对晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性

牛朝霞<sup>1</sup> 李宁宁<sup>1</sup> 梁 芳<sup>2</sup>

(1 河南医学高等专科学校病理生理学教研室, 郑州, 451191; 2 郑州大学附属郑州中心医院肿瘤科, 郑州, 450007)

**摘要** 目的:探讨紫杉醇化疗联合参一胶囊对晚期非小细胞肺癌(Non-small-cell Carcinoma, NSCLC)患者的疗效及安全性,为 NSCLC 临床治疗提供可参考依据。方法:选择 2010 年 1 月至 2013 年 3 月 100 例我院初诊为晚期 NSCLC 的患者作为研究对象,根据患者意向性分为观察组与对照组,观察组给予紫杉醇联合参一胶囊治疗,对照组仅给予紫杉醇单独化疗治疗。比较观察 2 组患者的近远期临床疗效及不良反应的发生情况。同时采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)水平。结果:观察组总有效率 67.9% 明显高于对照组 47.7%,2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者 1 年、2 年生存率分别为 42.9%、25.0%,均明显高于对照组 22.7%、9.1%,且观察组平均生存时间亦长于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组 VEGF 水平均有明显降低,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组 VEGF 水平降低更明显( $P < 0.05$ )。结论:紫杉醇化疗联合参一胶囊可以明显增加化疗治疗 NSCLC 的疗效,延长 NSCLC 患者的生存时间,且对降低 VEGF 水平有积极作用,值得临床推广应用。

**关键词** 紫杉醇;参一胶囊;非小细胞肺癌;疗效

**Efficacy and Safety of Shenyi Capsule Combined with Paclitaxel in Treating Patients with Non-small Cell Lung Cancer**

Niu Zhaoxia<sup>1</sup>, Li Ningning<sup>1</sup>, Liang Fang<sup>2</sup>

(1 Department of Pathophysiology, Henan Medical College Zhengzhou 451191, China; 2 Department of Oncology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and adverse reactions of Shenyi capsule combined with paclitaxel in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A hundred patients with NSCLC admitted in the hospital from January 2010 to March 2013 were included. All patients were divided into observation group and control group according to the intention of patients. Patients in observation group were given Shenyi capsule combined with paclitaxel treatment, and patients in control group were given paclitaxel treatment solely. The long term survival and adverse reactions were observed and compared between the two groups. At the same time, the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was detected and compared using enzyme-linked immunosorbent method. **Results:** The total effective rate in observation group was 67.9%, which was higher than that of 47.7% in control group. The difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 1 year, 2 year survival rates in observation group were 42.9% and 25.0%, which were higher than 22.7% and 9.1% in the control group. The difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). The average survival time in observation group was longer than that of the control group, and the differences was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The VEGF levels after treatment in two groups were lower than those before treatment and the difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). The VEGF levels in observation group after treatment were lower than that of the control group, and the difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shenyi capsule combined with paclitaxel can prolong the survival time, improve quality of life to patients with NSCLC. Also, it can low the levels of VEGF, which is worthy of clinical promotion.

**Key Words** Paclitaxel; Shenyi capsule; Non-small cell lung cancer; Curative effect

中图分类号:R242;R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.029

非小细胞肺癌(Non-small-cell Carcinoma, NSCLC)占全部肺癌的 80%~85%,是最常见的肺癌类型,临床上由于 NSCLC 癌细胞生长分裂比较慢,恶性度比较低,常常不易被发现,当患者被确诊时,多数已发生扩散转移,20%~40% 的患者错过手

术最佳时机<sup>[1]</sup>。因此化疗治疗是 NSCLC 的主要治疗方案<sup>[2]</sup>。参一胶囊具有培元固本,补益气血的作用,可改善患者的气虚症状,提高机体免疫功能<sup>[3]</sup>。在此背景下,本研究即探讨紫杉醇化疗联合参一胶囊对晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性,为 NSCLC

临床治疗提供可参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年1月至2013年3月100例我院初诊为晚期NSCLC的患者作为研究对象,诊断符合中华医学会NSCLC诊断标准,其中男68例,女32例,年龄38~72岁,平均年龄(53.12±4.75)岁,平均病程(7.11±1.79)个月;中央型肺癌39例,占39.0%,周围型肺癌61例,占61.0%;体力状况(ECOG)评分:0分59例,占59.0%,1分41例,占41.0%。根据患者意向性分为观察组56例与对照组44例,2组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:有不同程度的咳血、胸部胀痛、低热等表现,胸部X线片或CT检查,并行病理学检查确诊。排除标准:化疗禁忌证,拒绝接受化疗治疗,结缔组织病,凝血异常等。所有患者均签署知情同意书,且经过伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 记录相关信息,完善相关影像学及生化检查,观察组给予紫杉醇联合参一胶囊治疗,给予紫杉醇治疗前12 h口服地塞米松10 mg,治疗前30 min给予苯海拉明肌注20 mg,生理盐水500 mL+紫杉醇(北京协和药厂生产,国药准字H10980069)135 mg/m<sup>2</sup>治疗,21 d为1周期,共4周期;参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司生产,国药准字Z20030044)20 mg/次,2次/d,与紫杉醇联用4周期后继续维持服用,8周为1个疗程,不间断2周继续下1个疗程治疗,至患者复发或出现严重药物不良反应。对照组仅给予紫杉醇单独化疗治疗,治疗方案同观察组,4周期后不给予参一胶囊治疗。

1.3 疗效评价 随访2年(维持治疗开始后计算),定期复查血细胞分析、肝功能、肾功能等生化指标。比较观察2组患者的近远期临床疗效及不良反应的发生情况。同时空腹抽取静脉血2 mL,采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒购自北京韦斯特公司,操作严格按照说明进行。

疗效评价采用WHO实体瘤评价标准进行<sup>[4]</sup>:1)完全缓解:肿瘤完全消失;2)部分缓解:肿瘤的最大直径X最大垂直直径的值缩小≥50%;3)病变稳定:肿瘤缩小≥25%,<50%;4)病变进展:肿瘤缩小

<25%或出现新的病灶。以完全缓解+部分缓解+病变稳定计算总有效率。

1.4 统计学方法 数据处理采用SPSS 17.0软件包进行。采用( $\bar{x} \pm s$ )表示正态分布且方差齐的计量资料,行 $t$ 检验;计数资料以构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或者精确概率法。生存率分析采用kaplan-meier生存曲线进行。 $P<0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较分析 维持治疗8周后比较2组患者近期疗效发现:观察组总有效率67.9%明显高于对照组47.7%,2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 2组患者近期疗效比较分析

| 分组         | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 病变稳定 | 病变进展 | 总有效率(%) |
|------------|----|------|------|------|------|---------|
| 观察组        | 56 | 0    | 10   | 28   | 18   | 67.9    |
| 对照组        | 44 | 0    | 3    | 18   | 23   | 47.7    |
| $\chi^2$ 值 |    |      |      |      |      | 4.127   |
| $P$ 值      |    |      |      |      |      | 0.042   |

2.2 2组患者不良反应发生情况比较 2组患者不良反应比较结果显示:2组患者均无药物相关性死亡发生,且2组出现白细胞降低、贫血、恶心呕吐等不良反应的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

2.3 2组患者远期疗效差异分析 随访2年比较2组患者远期疗效发现:观察组患者1年、2年生存率分别为42.9%、25.0%,均明显高于对照组22.7%、9.1%,且观察组平均生存时间亦长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );6月2组生存率为67.9%、63.6%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

2.4 治疗前后2组患者VEGF水平比较 治疗前后2组患者VEGF水平比较发现:治疗前2组患者VEGF水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后2组VEGF水平均有明显降低,与治疗前相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组VEGF水平降低更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表2 2组患者不良反应发生情况比较

| 分组         | 例数 | 白细胞降低     | 血小板降低     | 贫血        | 恶心呕吐      | 脱发       | 皮疹      | 其他      |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|---------|---------|
| 观察组        | 56 | 24(42.9%) | 20(35.7%) | 10(17.9%) | 15(26.8%) | 5(8.9%)  | 2(3.6%) | 2(3.6%) |
| 对照组        | 44 | 25(56.8%) | 19(43.2%) | 9(20.5%)  | 9(20.5%)  | 6(13.6%) | 3(6.8%) | 3(6.8%) |
| $\chi^2$ 值 |    | 1.922     | 0.578     | 0.108     | 0.541     | 0.558    | 0.546   | 0.546   |
| $P$ 值      |    | 0.166     | 0.447     | 0.742     | 0.462     | 0.455    | 0.460   | 0.460   |

表 3 2 组患者远期疗效差异分析

| 组别            | 例数 | 6 月生存率    | 1 年生存率    | 2 年生存率    | 平均生存时间(月)    |
|---------------|----|-----------|-----------|-----------|--------------|
| 观察组           | 56 | 38(67.9%) | 24(42.9%) | 14(25.0%) | 10.64 ± 1.66 |
| 对照组           | 44 | 28(63.6%) | 10(22.7%) | 4(9.1%)   | 7.25 ± 1.27  |
| $\chi^2(t)$ 值 |    | 0.196     | 4.449     | 4.225     | 3.092        |
| <i>P</i> 值    |    | 0.658     | 0.034     | 0.040     | 0.001        |

表 4 治疗前后 2 组患者 VEGF 水平比较

| 组别         | 例数 | 治疗前            | 治疗后            | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------------|----|----------------|----------------|------------|------------|
| 观察组        | 56 | 306.64 ± 81.66 | 210.43 ± 51.12 | 3.723      | 0.000      |
| 对照组        | 44 | 307.25 ± 84.27 | 297.55 ± 45.33 | 2.109      | 0.018      |
| <i>t</i> 值 |    | 0.345          | 4.655          |            |            |
| <i>P</i> 值 |    | 0.311          | 0.000          |            |            |

3 讨论

目前吸烟、二手烟等多种因素的影响,同时医学技术水平的提高,NSCLC 的发生率及诊断率日益增高。由于其发展慢,确诊时多数患者已发生转移,化疗治疗及中药辅助治疗成为其主要治疗方法。2009 年《非小细胞肺癌临床实践指南》中建议对于体力状况较好 NSCLC 患者在一线化疗药物治疗 4~6 周的基础上,维持治疗可以使用抗血管生成药物治疗<sup>[4]</sup>。参一胶囊是我国批准上市的第 1 个血管生成抑制剂。

本研究比较维持治疗 8 周后 2 组患者近期疗效发现,观察组总有效率 67.9% 明显高于对照组 47.7%。可见在常规紫杉醇化疗基础上联合参一胶囊可以明显提高患者近期治疗效果<sup>[5-7]</sup>。师彦敏等<sup>[8]</sup>研究亦发现,3 个月时使用参一胶囊患者近期控制率 71.4% 明显高于未使用参一胶囊患者 37.5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。支持本研究结果。分析认为参一胶囊由人参皂苷 Rg3 单一成分组成。亦有研究认为<sup>[9]</sup>,参一胶囊通过抑制新生血管的生成,进而可以起到抑制肿瘤细胞增殖、浸润及转移作用。本研究比较 2 组不良反应未发现统计学意义。可见联合使用参一胶囊不会增加 NSCLC 患者不良反应发生风险,有较好的安全性。

本研究进一步随访发现,观察组患者 1 年、2 年生存率分别为 42.9%、25.0%,均明显高于对照组 22.7%、9.1%,且观察组平均生存时间亦长于对照组。王新强等<sup>[10]</sup>进行类似研究亦发现,参一胶囊组平均疾病无进展生存期为 4.45 个月(95% CI 为 3.86~5.03),优于对照组的 2.47 个月(95% CI 为 2.06~2.88)( $P < 0.01$ )。且参一胶囊组平均生存时间为 10.2 个月(95% CI 为 9.2~11.2),优于对照

组的 7.7 个月(95% CI 为 6.9~8.5)( $P < 0.01$ )。可见参一胶囊可以明显提高化疗的疗效,延长患者的生存时间。研究认为<sup>[11]</sup>,肿瘤新生血管形成可以破坏血管壁结构并发生浸润,而参一胶囊可以通过促进一氧化氮的生成阻止肿瘤细胞发生黏附,进而抑制粘连蛋白的增殖及肿瘤新生血管形成。此外有研究发现<sup>[6]</sup>,参一胶囊中人参皂苷 Rg3 还可以基因水平抑制细胞生长因子及血管内皮生长因子表达,进而抑制肿瘤生长。因此对延长 NSCLC 患者生存时间有积极作用。

VEGF 是一种重要的血管内皮细胞有丝分裂素,与及受体结合参与了肿瘤组织的血管生成及调控<sup>[12]</sup>。本研究比较 2 组患者 VEGF 水平发现,治疗后 2 组 VEGF 水平均有明显降低,且观察组 VEGF 水平降低更明显。可见参一胶囊明显降低了 VEGF 的生成。分析认为 VEGF 是惟一参与胚胎组织血管生成及调节血管生理功能的因子,主要参与新生血管的形成。其作用方式可以为两者结合后的自分泌方式,亦可以通过旁分泌方式作用于肿瘤组织中血管的内皮细胞,最终可以引起肿瘤组织新生血管的生成及促进其发生转移<sup>[13]</sup>。亦有研究发现<sup>[14]</sup>,VEGF 与其受体互结合后可使其受体本身发生磷酸化,进而促进血管内皮细胞增生,血管发生增生及扩张,与此同时其激活 Ras 轴,通过蛋白激酶信号转导发挥有丝分裂的作用,引起内皮细胞增生。

综上所述,本研究显示,紫杉醇化疗联合参一胶囊可以明显增加化疗治疗 NSCLC 的疗效,延长 NSCLC 患者的生存时间,且对降低 VEGF 水平有积极作用,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 戴宏宇,夏春伟,陈文萍,等. 培美曲塞或多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肺科杂志,2013,18(4):696-697.

[2] 姜新,辛颖,罗景华,等. 参一胶囊联合放疗对晚期非小细胞肺癌疗效的临床观察[J]. 中华放射医学与防护杂志,2012,32(2):196-198.

[3] Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-smallcell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902 [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(2):271-276.

[4] 李代蓉,李启英,王莉,等. 紫杉醇联合奈达铂治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(10):2060-2062.

[5] 张斌,肖寒,李蔚,等. 益气养阴中药联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌 23 例临床研究[J]. 江苏中医药,2013,57(5):21-23.

[6] 李蕊仙,王翠峰. 紫杉醇化疗同步三维适形放疗对非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和 MMP-9 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2014,22(18):1942-1944,1947.

(下接第 1271 页)

反应部位<sup>[13-15]</sup>。IL-2 与淋巴 T 细胞表面的 IL-2 受体相结合后可以促进 T 细胞的活化以及增强 NK 细胞的活性, 研究中我们发现观察组及常规组患者治疗前 IL-2 浓度分别为  $(27.51 \pm 7.36)$  pg/mL 及  $(26.22 \pm 8.35)$  pg/mL, 明显低于文献资料所记载的正常人群的数值, 这表明慢性子宫附件炎发生时患者 IL-2 浓度下调, 机体处于免疫抑制状态, 增大了致病菌侵袭的风险。在治疗结束后我们发现 2 组患者的 TNF- $\alpha$  浓度下调而 IL-2 表达增强, 这说明干预措施抑制了 TNF- $\alpha$  的促炎效应, 减轻组织免疫损伤, 改善了慢性子宫附件炎患者机体免疫抑制状态, 使病情得到恢复, 其中加用红花如意丸的患者上述改善更为明显, 因此我们认为红花如意丸可以增强患者对病原微生物反复上行感染的防御能力。

总之, 红花如意丸可以减轻免疫损伤, 进一步减轻子宫附件炎患者的症状, 为临床提供了治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] 朱兰, 赵煜, 刘军, 等. 慢性盆腔炎国内外的研究现状[J]. 西南国防医药, 2011, 17(3): 376.
- [2] 刘玉兰, 时菁静, 徐鸿雁, 等. 曲洪彬盆腔炎方内服联合蒲地方保留灌肠对慢性盆腔炎症状及细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 3(1): 789-792.
- [3] 中华医学会妇产科分会感染协作组. 中国盆腔炎症性疾病诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(7): 556-558.
- [4] 刘朝晖, 廖秦平, 薛凤霞, 等. 康妇消炎栓治疗盆腔炎性疾病后慢性盆腔痛疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(8): 666-668.

- [5] 刘谷雨, 刘丽坤. 丹黄祛瘀胶囊辅助慢性盆腔炎的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2013, 11(13): 24-25.
- [6] Chao H R, Shy C G, Wang S L, et al. Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive age females[J]. Environ Int, 2010, 36(7): 728-735.
- [7] 梁旭东, 张静, 王建六, 等. 康妇炎胶囊治疗盆腔炎性疾病的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4): 274-277.
- [8] 李丽萍, 高峻, 蒋春梅, 等. 红花如意丸治疗月经不调的临床观察[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(3): 313-314.
- [9] 李鑫, 郭建生, 师振宇. 妇科千金片对慢性盆腔炎模型大鼠子宫组织辅助性 T 细胞 1/2 型细胞因子表达的影响[J]. 转化医学杂志, 2013, 6(6): 99-101.
- [10] 刘海龙, 李晓强, 李智琴, 等. 红花如意丸对雌、孕激素负荷大鼠雌二醇、黄体酮、催乳素的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 9(30): 15-16.
- [11] 张樱山, 李文雅, 赵晖, 等. 红花如意丸治大鼠慢性盆腔炎的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 180-184.
- [12] 齐江宁, 胡广林, 庞京团, 等. 含朱砂口服中成药中汞的生物利用性及安全性评价[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2749-2751.
- [13] 李娟, 张学顺, 傅春升. 中药抗菌作用的研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(2): 90-93.
- [14] 张秀娥, 冯书娟. 李瑛五味消毒饮加减对急性盆腔炎患者 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响及疗效观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 869-870.
- [15] 袁建菱, 郭建生, 左之文, 等. 妇科千金片对盆腔炎模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 含量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(7): 150-152.

(2015-11-22 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1267 页)

- [7] 郑积华, 林金容, 谢波, 等. 培美曲塞与多西他赛二线随机分组治疗晚期非小细胞肺癌对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 368-370.
- [8] 师彦敏, 孙金锋, 王勇, 等. 参一胶囊维持治疗晚期非小细胞肺癌临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 10(4): 43-44.
- [9] Hirai F, Seto T, Inamasu E, et al. Feasibility of cisplatin/pemetrexed with 15 mg/kg bevacizumab for the treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 9(6): 2577-2582.
- [10] 王传岱, 刘霞. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(12): 1322-1324.
- [11] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the MCC Can-

- er Staging Manual; esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724.
- [12] 吴依芬, 徐舒, 贾筠, 等. 诱导化疗后参一胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的生存影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 40-43.
- [13] Khromova N, Kopnin P, Rybko V, et al. Downregulation of VEGF-C expression in lung and colon cancer cells decelerates tumor growth and inhibits metastasis via multiple mechanisms[J]. Oncogene, 2012, 31(11): 1389-1397.
- [14] Trotsenko SD, Solodky VA, Sotnikov VM, et al. Results of surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer with postoperative hypofractionated radiotherapy: overall and disease-specific survival[J]. Vopr Onkol, 2015, 61(1): 71-76.

(2015-11-17 收稿 责任编辑: 徐颖)