

华蟾素注射液联合吉西他滨与顺铂治疗 非小细胞肺癌 109 例临床研究

马金丽* 陆 明

新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路 116,830000

* 通讯作者: kuailideyinian@163.com, 13899875118

[摘要] 目的 观察华蟾素注射液配合吉西他滨与顺铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法 将 217 例 NSCLC 患者随机分为治疗组 109 例和对照组 108 例,对照组治疗第 1、8 天予吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,顺铂 $80\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 分 2~3 天静脉滴注;治疗组在对照组的基础上静脉滴注华蟾素 20ml。28 天为 1 个周期,治疗 3 个周期后对临床疗效、受益率、生存率、肿瘤进展时间、生活质量以及不良反应进行评估。结果 治疗组与对照组的有效率分别为 55.96% 和 37.96%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组和对照组的中位肿瘤进展分别为 30 周和 24 周,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,治疗组患者 6 个月、1 年、2 年的生存率明显上升($P<0.05$)。两组治疗后患者生活质量评分明显提高($P<0.05$),但治疗后治疗组和对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,治疗组不良反应发生率明显下降($P<0.05$)。结论 华蟾素注射液配合吉西他滨与顺铂疗法有助于 NSCLC 患者临床症状的改善和临床疗效、生活质量的提高。

[关键词] 华蟾素;吉西他滨;顺铂;非小细胞肺癌;生存率;生活质量

Clinical Research on 109 Cases of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Cinobutacini Injection plus Gemcitabine and Cisplatin
MA Jinli, LU Ming

(The TCM Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Ürümqi 830000)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of cinobutacini injection plus gemcitabine and cisplatin on non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 217 NSCLC patients were randomized into treatment group, 109 cases, and control group, 108 cases. The control group was treated with cinobutacini $1000\text{mg}/\text{m}^2$ on the first and 8th day; cisplatin $80\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ on the second and the third day; based on which, the treatment group was treated with cinobutacini injection 20ml via intravenous drip. One period of treatment was of 28 days. After 3 periods of treatment, the therapeutic effect, benefit rate, survival rate, time of tumor progression, quality of life, and adverse reactions were evaluated. **Results** The effective rate of the treatment group and the control group was 55.96% and 37.96% respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The median tumor progression of the treatment group and control group was 30 weeks and 24 weeks respectively, and the statistical difference was found between groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the survival rate of the treatment group in six months, one year, and two years was increased significantly with statistical difference ($P<0.05$). In comparing respectively with before treatment, the quality of life of both groups was significantly improved ($P<0.05$), but the comparison between the two groups after treatment showed no statistical difference ($P>0.05$). To compare with the control group, the adverse reactions of the treatment group were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** The cinobutacini injection plus gemcitabine and cisplatin is helpful in alleviating clinical symptoms and improving life quality of NSCLC patients.

Key Words cinobutacini; gemcitabine; cisplatin; non-small cell lung cancer (NSCLC); survival rate; quality of life

肺癌是目前全球范围内死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。肺癌当中绝大多数为非小细胞肺癌(NSCLC),化疗是针对这部分患者的主要治疗方法^[2]。GP 方案是治疗 NSCLC 的有效方案之一^[3-4]。近年来,中医药作为整合疗法治疗肿瘤已获得国外权威机构的认可和立项研究。华蟾素注射液是中华大蟾蜍皮的水化萃取制剂,主要含有蟾毒

内酯等有效成分,具有抗肿瘤作用^[5-6]。我们于 2005~2010 年将华蟾素与 GP 方案联合使用治疗 NSCLC,报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照国际抗癌协会(UICC)1997 年最新修订的 TNM 分期标准^[7]。中医辨证标准参

考文献[8]中脾虚证标准:①大便溏泄;②食后腹胀、喜按;③面色萎黄;④食欲减退;⑤肌瘦无力。凡具备 3 项即可诊断。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者 Karnofsky 评分 ≥ 60 分;预计生存期 >3 个月;可经 CT 或 MRI 等测量或观察的病灶;患者白细胞计数 $\geq 4 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 100g/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$;患者肝、肾功能以及心电图均正常;患者知情同意。

排除标准:合并严重感染者;复治患者在化疗前两个月使用其他化疗药物者;有精神病史者;孕妇或者妊娠期妇女。

1.3 一般资料

选择新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科于 2005 年 9 月至 2010 年 12 月收治的 NSCLC 癌患者 217 例,采用分层区组随机法分为治疗组(109 例)和对照组(108 例)。治疗组中男 59 例,女 50 例;年龄 40~73 岁,平均(44.5 $\pm$ 6.4),中位年龄 47 岁;病程 5 个月~1 年,平均(5.4 $\pm$ 3.7)个月,中位病程 6 个月;其中鳞癌 78 例,腺癌 28 例,其他类型 3 例;临床分期按 UICC 标准:Ⅱ期 56 例,Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 22 例。对照组中男 55 例,女 53 例;年龄 42~72 岁,平均(47.1 $\pm$ 6.8)岁,中位年龄 45 岁;病程 5 个月~1 年,平均(6.1 $\pm$ 3.9)个月,中位病程 5.5 个月;其中鳞癌 72 例,腺癌 33 例,其他类型 3 例;临床分期按 UICC 标准:Ⅱ期 51 例,Ⅲ期 39 例,Ⅳ期 18 例。两组患者性别、年龄、病理类型及临床分期比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:采用 GP 方案进行化疗,治疗第 1、8 天予吉西他滨注射液(美国礼来公司生产,批号:20001105)1000mg/m²,加入 250ml 生理盐水中静脉滴注,30~60min 内滴完,顺铂注射液(每支 30mg,齐鲁制药厂生产,批号:20001219)100mg/m²,分 2~3 天静脉滴注。同时给予水化、利尿,预防性给予注射用盐酸托烷司琼(每支 2mg,加入 100ml 生理盐水中静脉滴注,山东罗欣药业股份有限公司,国药准字 H20061060)、胃复安(5mg/片,上海华氏制药有限公司,国药准字 H31021439)口服止吐治疗。28 天为 1 个周期,治疗 3 个周期。

治疗组:在使用 GP 方案的同时加用华蟾素注射液(安徽金蟾生化股份有限公司,批号:080107

—1,主要成分为干蟾皮提取物,每支 20ml,含有效成分 0.603 μ g/ml)。将 20ml 华蟾素注射液溶于 250ml 的 5%葡萄糖注射液或生理盐水进行静脉滴注,每日 1 次,4 周为 1 个周期,连续治疗 3 个周期。

2.2 观察指标及方法

每次化疗前进行血常规、肝肾功能、胸部 X 线摄片或 CT 和腹部 B 超检查,化疗期间每周查血常规至少 1 次,疗程结束后对其临床有效率、受益率、肿瘤进展时间(TTP)、生存率、生存质量及毒副反应进行评价。TTP:为患者入选治疗开始至病灶出现进展或死亡的时间^[9]。生存质量:参照 Karnofsky 评分标准^[10]。毒性反应:采用 WHO 分级标准^[11],分为 I—IV 度。

2.3 疗效判定标准

参照文献[12]:完全缓解(CR):全部病灶完全消失,维持 4 周以上;部分缓解(PR):各病灶最大径总和减少 30%以上,并维持 4 周以上;稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间;进展(PD):至少有 1 个病灶最大径总和增加超过 20%以上,或出现新病灶。有效率(RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$;受益率(CBR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据处理。计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,治疗组与对照组的 RR 分别为 55.96% 和 37.96%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CBR 分别为 89.90% 和 79.62%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	RD (%)	CBR (%)
治疗组	109	20	41	37	11	55.96	89.91
对照组	108	11	30	45	22	37.96	79.63

3.2 两组患者 TTP 和生存率比较

治疗组和对照组的中位 TTP 分别为 30 周和 24 周,两组患者肿瘤进展时间差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组进展过程缓慢。表 2 示,治疗组和对照组 6 个月、1 年、2 年的生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗后不同时间点生存率比较[例(%)]

组别	例数	6 个月	1 年	2 年
治疗组	109	101(92.66)	59(54.13)	24(22.02)
对照组	108	94(87.04)	30(27.78)	12(11.11)

3.3 两组患者治疗前后生存质量评分比较

表 3 示,两组患者在治疗后生存质量评分有明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后生存质量评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	109	68.44 $\pm$ 7.04	89.41 $\pm$ 6.54*
对照组	108	68.79 $\pm$ 5.43	82.43 $\pm$ 5.32*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.4 两组患者不良反应比较

表 4 示,主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应。骨髓抑制以白细胞下降、中性粒细胞和血小板减少为主,多在化疗后 20 天左右发生。通过使用粒细胞集落刺激因子,对症治疗可恢复。胃肠道反应以恶心呕吐、便秘和腹泻为多。另外还有脱发、肾功能和肝功能异常等症状的出现。治疗组和对照组的上述不良反应大部分出现在Ⅰ~Ⅱ度。治疗组的不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	治疗组(109 例)		对照组(108 例)	
	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ
白细胞减少	37(33.94)	24(22.02)	45(41.67)	35(32.41)
粒细胞减少	31(28.44)	22(20.18)	51(47.22)	32(29.63)
血小板减少	45(41.28)	17(15.60)	65(60.19)	35(32.41)
恶心呕吐	43(39.45)	27(24.77)	67(62.04)	43(39.81)
便秘	23(21.11)	16(14.68)	39(36.11)	28(25.93)
脱发	46(42.20)	40(36.70)	79(73.15)	50(46.30)
腹泻	50(45.87)	38(34.86)	62(57.41)	45(41.67)
肾功能异常	30(27.52)	15(13.76)	48(44.44)	27(25.00)
肝功能异常	29(26.61)	24(22.02)	52(48.15)	33(30.56)

4 讨论

NSCLC 的治疗目前主要以化疗为主,常用药为吉西他滨和顺铂。吉西他滨是新一代的抗代谢类的抗肿瘤药物,其主要作用于 S 期(DNA 合成)的细胞,且竞争性掺入 DNA 双链,在一定条件下可阻止细胞增殖由 G 期向 S 期过渡的过程,使 DNA 链复制终止,从而引发细胞凋亡^[12]。吉西他滨与顺铂联合治疗具有协同和叠加作用,其机制可能为吉西他滨可促进顺铂与 DNA 的结合,同时增强顺铂与

DNA 嵌合的稳定性以及抑制顺铂损伤后 DNA 的修复^[13]。虽然这种协同作用部分缓解了顺铂的毒副作用,但还是远远超出了人体的耐受范围。

探索应用新的药物和治疗方法提高疗效,是中西医结合治疗肺癌临床研究的重要方向。华蟾素是我国传统中药材中华大蟾蜍皮经科学方法提取加工制成的水溶性制剂,其有效活性成分主要是蟾蜍二烯羟酸内酯,具有解毒消肿、活血化瘀、软坚散结、化毒定痛等作用^[14]。蟾蜍在我国很早就被作为药物治疗疾病,关于其药性理论的记载,最早出现于《神农本草经》:“蝦蟆,味辛、寒,主邪气,破癥坚血,痈肿,阴疮,服之不患热病”。蟾皮单独作为药物则最早出现于《本经逢原》:“蟾皮,辛、凉,微毒”^[15]。当代本草学关于蟾蜍的记载为:“味辛、性凉,有毒。归心、肝、脾、肺经”,能“解毒散结,消积利水,杀虫消痞。主治痈疽,疔疮,发背,瘰癧,恶疮,癰疽癰积,臃胀,水肿,小儿疳积,破伤风,慢性咳嗽”,同时也提到蟾皮具有抗肿瘤活性,对胃癌、食管癌、膀胱癌、肝癌、白血病具有很好的疗效^[16]。近年来临床上采用华蟾素治疗原发性肝癌、中晚期肺癌等恶性肿瘤,取得了较好的疗效^[17]。现代药理学研究表明,华蟾素对多种肿瘤细胞具有直接杀伤或抑制作用,有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡的功效;同时华蟾素还能增强巨噬细胞的吞噬功能以及血清溶菌酶,抑制淋巴细胞的分裂增殖,增进免疫功能^[18]。

本研究采用华蟾素、吉西他滨和顺铂联合治疗 NSCLC,结果显示该方案可明显提高治疗效果,提高患者生活质量,同时降低了化疗引起的毒副作用,有减毒增效的作用,是一种安全有效的治疗方法。

参考文献

- [1]刘联,王秀问,黎莉,等.含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J].癌症,2006,25(8):990-994.
- [2]卢进,尹序德,陈萍,等.吉西他滨联合奥沙利铂与联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的随机研究[J].现代预防医学,2008,35(13):2561-2564.
- [3]Akcali Z, Calikusu Z, Sakalli H, et al. Gemcitabine and cisplatin treatment of advanced-stage non-small-cell lung cancer in patients given cisplatin on day 8[J]. Tumori, 2008,94(4):474-480.
- [4]Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-

- small-cell lung cancer; AVAIL[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1227-1234.
- [5] 陈学彰, 沈秋萍, 田华琴, 等. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中医药学报, 2009, 37(4): 89.
- [6] 陈红涛. 华蟾素注射液治疗晚期消化系统恶性肿瘤的临床观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(24): 202.
- [7] Mountain CF. Revisions in the international System for Staging Lung Cancer[J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [8] 陶志广, 周岱翰, 周宜强. 中晚期非小细胞肺癌脾虚证的预后分析[J]. 新中医, 2007, 39(7): 102-103.
- [9] 孙红, 马瑾璐, 秦天洁, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期肝癌的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(12): 1630-1632.
- [10] 王少彬, 陈俊辉, 曹伟华, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 实验医学杂志, 2005, 21(11): 1207-1209.
- [11] 郁皓, 华东. 吉西他滨联合顺铂治疗老年非小细胞肺癌效果观察[J]. 山东医药, 2007, 47(36): 70.
- [12] Manegold C. Gemcitabine (Gemzar) in non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2004, 4(3): 345-360.
- [13] Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer [J]. Cancer, 2006, 106(6): 1339-1346.
- [14] 李新权, 鲍英春. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1): 60-61.
- [15] 左小东, 崔永安. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3): 232-234.
- [16] 胡振斌, 熊静, 荣震, 等. 华蟾素注射液治疗中晚期肿瘤的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 836-837.
- [17] 李戈, 王利. 华蟾素配合 DF 方案治疗晚期鼻咽癌的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(5): 559-560.
- [18] 张红卫, 高红芳, 胡艳, 等. 多西紫杉醇联合华蟾素治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(4): 305-307.

(收稿日期: 2011-03-23; 修回日期: 2011-07-10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 2108 页)

现在 3g, 这种观点对后世影响颇大, 似成官制。二是一两约合 6.969g, 源自 1959 年出版的《伤寒论语译》。三是柯雪帆以现藏于中国历史博物馆的东汉“光和大司农铜权”为依据, 考证经方一两应折合 15.625g。目前, 临床医家多将一两折合 3g 应用经方, 然而在治疗急、危、重证及某些疑难疾病时, 常常出现用经方而无经方疗效的现象, 令医者颇为困惑。因此, 在保证安全的前提下, 探讨药物剂量与疗效的关系具有重要的临床实际意义。临床研究证实, 大黄附子细辛汤可以降低 S_{Cr}、BUN, 延缓 CRF 的进展^[8-10], 但对于其剂量却没有统一的标准, 而且方中大黄为峻药, 附子、细辛为毒性药物, 因此, 临床在保证患者安全性的基础上选择合理用药剂量使其发挥最大效用是亟需研究的问题。初步结果显示, 在一定的剂量范围内, 随着整方药物剂量的增加, 大黄附子细辛汤加减方具有改善中医证候、稳定肾功能及提高患者生存质量的作用, 与小剂量组相比, 大剂量组疗效更明显。由于本研究的观察时间较短, 观察患者病例数较少, 虽取得初步疗效, 但其研究结果有待于进一步证实。

参考文献

- [1] Port FK, Pisoni RL, Bommer J, et al. Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(2): 246-255.
- [2] 李平, 谢院生. 糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 161.
- [3] 谌贻璞. 肾内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 240.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-168.
- [5] 方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 263-267.
- [6] 赵宇, 占永立, 饶向荣, 等. 460 例慢性肾功能衰竭患者中医证候特征分析[J]. 中医杂志, 2009, 50(5): 446-448.
- [7] 郭险峰, 魏清芳. 古今经方剂量差异的探讨[J]. 内蒙古中医药, 2006, 25(4): 4.
- [8] 彭保, 李雄根. 大黄附子汤加味治疗尿毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2000, 1(2): 106-107.
- [9] 徐俊业. 大黄附子汤治疗慢性肾功能不全 46 例[J]. 成都中医药大学学报, 1999, 22(2): 24-25.
- [10] 刘桂芳, 周强. 全小林教授采用温通泄浊法治疗慢性肾衰竭的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(7): 631-633.

(收稿日期: 2011-08-11; 修回日期: 2011-08-25)

[编辑: 侯建春]