

# 回生口服液、重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效

余嗣崇<sup>1</sup>, 王荣荣<sup>2</sup>, 许新举<sup>1</sup>, 乔冬梅<sup>1</sup>

(1. 焦作市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 河南 焦作 454000; 2. 河南理工大学医学院, 河南 焦作 454000)

**摘要:** **目的** 研究回生口服液、重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效。**方法** 86 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 43 例, 对照组给予 GP 方案, 观察组在对照组基础上加用回生口服液、重组人血管内皮抑制素, 疗程 21 d。检测近期疗效、免疫功能指标 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞)、FACT-L 量表评分、不良反应发生率变化。**结果** 观察组客观缓解率、疾病控制率高于对照组 ( $P<0.05$ ), 不良反应发生率更低 ( $P<0.05$ )。治疗后, 观察组免疫功能指标、FACT-L 量表评分高于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** 回生口服液、重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案有助于增强晚期非小细胞肺癌患者免疫功能, 提升近期疗效, 改善生活质量, 降低化疗毒性。

**关键词:** 回生口服液; 重组人血管内皮抑制素; GP 方案; 晚期非小细胞肺癌

**中图分类号:** R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)07-1971-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.07.056

肺癌属常见肺原发性恶性肿瘤, 在国内癌症谱中其发病率与致死率均处于前列, 临床据其病理特点分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 后者占比高达 80%~85%<sup>[1]</sup>, 其中约 70%~80% 的患者病情进展至中晚期后才被发现。目前, 临床治疗晚期非小细胞肺癌以铂类抗癌药联合第三代化疗药物为主, 但会显著损伤患者免疫系统功能, 而且随着疗程增长可出现胃肠道反应、骨髓抑制、癌性疼痛等表现, 严重影响患者生活质量。文献[2]报道, 仅用化疗对肿瘤生长的控制效果不佳, 易出现复发或转移, 患者 1 年、2 年生存率及总生存时间并无显著提升。因此, 如何提高化疗效果及安全性成为当前学术界研究的重点课题。

重组人血管内制素属新型靶向药物, 可抑制肿瘤新血

管生成, 诱导其细胞凋亡, 有助于增强化疗抗肿瘤效应<sup>[3]</sup>。回生口服液是一种抗癌中成药, 对提高机体免疫细胞活性、减轻化疗毒性、改善肿瘤患者预后的作用确切<sup>[5]</sup>, 临床常用作原发性肝癌、肺癌的辅助治疗药物<sup>[4]</sup>。因此, 本研究考察回生口服液联合重组人血管内皮抑制素对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2016 年 5 月至 2018 年 5 月收治于焦作市第二人民医院的 86 例晚期非小细胞肺癌患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 43 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

表 1 2 组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别  | (男/女)/例 | 年龄/岁  | 平均年龄/岁     | 病理分期/例 |    | 病理分型/例 |    |    |
|-----|---------|-------|------------|--------|----|--------|----|----|
|     |         |       |            | ⅢB 期   | Ⅳ期 | 腺癌     | 鳞癌 | 其他 |
| 观察组 | 24/19   | 48~74 | 65.66±6.73 | 28     | 15 | 11     | 26 | 6  |
| 对照组 | 22/21   | 46~72 | 67.01±6.84 | 20     | 23 | 13     | 23 | 7  |

**1.2 纳入标准** ①参考《中国原发性晚期肺癌诊疗共识(2016 年版)》中的相关诊断标准<sup>[5]</sup>, 并经病理组织学、细胞学、CT、MRI 影像学检查确诊; ②年龄 18~75 岁, 卡氏功能状态评分>60 分; ③患者自愿参加本研究, 签署知情同意书。

**1.3 排除标准** ①妊娠期、哺乳期妇女; ②合并心、肝、肾功能不全或严重神经系统、血液系统疾病; ③对重组人血管内皮抑制素、回生口服液有严重过敏史; ④治疗依从

性较差或预后 3 个月内死亡(已对死亡病例进行排除, 所以未进行数据管理及截尾数据记录)。

**1.4 治疗手段** 对照组给予 GP 方案, 包括静脉滴注 1 000 mg/m<sup>2</sup>吉西他滨(哈药集团生物工程有限公司, 国药准字 H20113398), 第 1、8 天各 1 次, 每次 30 min; 静脉滴注 75 mg/m<sup>2</sup>顺铂注射液(云南植物制药有限公司, 国药准字 H53021740), 第 2~4 天各 1 次, 每次 30 min。观察组在对照组基础上, 加用 7.5 mg/m<sup>2</sup>重组人血管内皮抑制素

收稿日期: 2019-11-27

作者简介: 余嗣崇 (1982—), 男, 硕士, 副主任医师、研究方向为呼吸与危重症医学。Tel: 15538905693

(山东先声麦得津生物制药有限公司, 国药准字 S20050088), 加到 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 每天 1 次, 每次 3 h, 连续 14 d; 全程口服 10 mL 回生口服液 (成都地奥集团天府药业有限公司, 国药准字 Z200205042), 每天 3 次。2 组均以 21 d 为 1 个疗程, 连续 3 个疗程。

1.5 疗效评价 ①完全缓解, 肿瘤病灶完全消失, 并且至少 1 个月以上未见新病灶出现; ②部分缓解, 肿瘤病灶最大直径与最大垂直直径之和减少大于 30%; ③稳定, 肿瘤病灶最大径之和有一定减少或增加, 处于稳定与进展的标准水平之间; ④进展, 肿瘤病灶最大径之和增加大于 20%, 或有新病灶出现。客观缓解率= [ (完全缓解例数+部分缓解例数) /总例数] ×100%, 疾病控制率= [ (完全缓解例

数+部分缓解例数+进展例数) /总例数] ×100%。

1.6 指标检测 ①CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞; ②癌症治疗功能量表 (FACT-L) 生活质量; ③不良发应发生率。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理, 呈正态分布的计量资料以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 组内比较采用重复测量数据资料的方差分析; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 等级资料组间比较采用秩和检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 近期疗效 观察组客观缓解率、疾病控制率高于对照组 (*P*<0.05), 见表 2。

表 2 2 组近期疗效比较 [例 (%), *n*=43]

| 组别  | 完全缓解    | 部分缓解      | 稳定        | 进展       | 客观缓解        | 疾病控制        |
|-----|---------|-----------|-----------|----------|-------------|-------------|
| 观察组 | 1(2.33) | 21(48.84) | 10(23.26) | 8(18.60) | 22(51.16) * | 32(74.42) * |
| 对照组 | 0(0.00) | 11(25.58) | 9(32.50)  | 6(13.95) | 11(25.58)   | 20(46.51)   |

注:与对照组比较, \**P*<0.05。

2.2 免疫功能指标 治疗后, 观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞升高 (*P*<0.05), 也高于对照组

表 3 2 组免疫功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=43)

| 组别  | 时间  | CD3 <sup>+</sup> /%      | CD4 <sup>+</sup> /%      | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | NK 细胞/%                  |
|-----|-----|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 62.82±5.90               | 41.07±4.64               | 1.67±0.72                          | 31.02±2.28               |
|     | 治疗后 | 70.29±5.94* <sup>#</sup> | 46.53±5.07* <sup>#</sup> | 2.35±1.01* <sup>#</sup>            | 39.12±2.75* <sup>#</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 63.11±6.15               | 41.00±4.58               | 1.71±0.65                          | 31.16±2.45               |
|     | 治疗后 | 60.04±5.88*              | 34.84±4.27*              | 1.53±0.67*                         | 29.89±2.17               |

注:与同组治疗前比较, \**P*<0.05; 与对照组治疗后比较, <sup>#</sup>*P*<0.05。

2.3 FACT-L 量表评分 治疗后, 观察组身体状况、情感状况、功能状况、社会状况、总体状况评分升高 (*P*<0.05), 也高于对照组 (*P*<0.05), 见表 4。

表 4 2 组 FACT-L 量表评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=43)

| 组别  | 时间  | 身体状况                     | 情感状况                     | 功能状况                     | 社会状况                     | 总体状况                     |
|-----|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 18.73±1.36               | 17.02±1.30               | 16.36±2.24               | 12.84±4.27               | 64.95±5.63               |
|     | 治疗后 | 24.26±1.50* <sup>#</sup> | 21.03±1.54* <sup>#</sup> | 19.64±2.52* <sup>#</sup> | 16.82±4.40* <sup>#</sup> | 81.75±6.28* <sup>#</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 18.64±1.42               | 16.84±1.23               | 16.54±2.47               | 12.90±4.28               | 65.45±6.04               |
|     | 治疗后 | 20.19±1.48               | 13.72±1.20 <sup>#</sup>  | 14.70±1.84 <sup>#</sup>  | 9.13±4.15 <sup>#</sup>   | 57.74±5.75 <sup>#</sup>  |

注:与同组治疗前比较, \**P*<0.05; 与对照组治疗后比较, <sup>#</sup>*P*<0.05。

2.4 不良反应发生率 观察组不良反应发生率低于对照组 (*P*<0.05), 见表 5。

表 5 2 组不良反应发生率比较 [例 (%), *n*=43]

| 组别  | 白细胞下降    | 恶心呕吐    | 红细胞下降   | 皮肤瘙痒    | 肝肾功能受损  | 总发生率/% |
|-----|----------|---------|---------|---------|---------|--------|
| 观察组 | 2(4.65)  | 1(2.34) | 0(0.00) | 1(2.34) | 1(2.34) | 11.63* |
| 对照组 | 5(11.63) | 3(6.98) | 3(6.98) | 2(4.65) | 4(9.30) | 39.53  |

注:与对照组比较, \**P*<0.05。

## 3 讨论

目前, 一线提倡对晚期非小细胞肺癌采取以铂类药物为基石的化疗方案<sup>[6]</sup>, 但长期临床实践表明, 化疗药物细胞毒性普遍较强, 对差异杀伤的选择性欠佳, 具有明显不良反应, 常导致患者无法耐受而被迫终止, 而且整体疗效不佳, 预后生活质量较差, 同时肿瘤有一定的恶性进展及转移风险。近年来随着对精准医疗的探索, 化疗联合用药治疗晚期非细胞肺癌的方案受到临床高度关注<sup>[7]</sup>。

重组人血管内皮抑制素是一种主治晚期非小细胞肺癌的特异性血管内皮抑制剂, 属内源性糖蛋白<sup>[8]</sup>, 常与个体化疗方案联用, 具有良好的生物活性及稳定性, 半衰期也较长, 可有效降低 VEGF 水平和蛋白水解酶活性, 从而

1972

抑制肿瘤血管内皮细胞迁移、增殖，最终阻断新生血管长入肿瘤，使其组织生长因营养和氧气不足而受限<sup>[9-10]</sup>，并且肿瘤新生血管正常化可增强化疗药效，诱导血管内皮细胞凋亡，有利于减少肿瘤细胞的侵袭和复发<sup>[8]</sup>。回生口服液是由人参、益母草、川芎、丁香、红花等中药组成的棕褐色液体，具有消癥化瘀、补气益血、培植本元等功效，临床常联合化疗用于治疗中晚期肺癌<sup>[11-13]</sup>，对红细胞、白细胞、血小板、血红蛋白具有较好的保护作用，有助于提升机体免疫力，缓解骨髓抑制，而且具有明显的增效减毒作用，可有效缓解患者化疗不适症状，减轻癌痛，同时还能抑制转移血管形成，阻滞肿瘤转移、粘附、降解<sup>[12-13]</sup>。本研究发现，治疗后观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>±</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞水平明显高于对照组，提示回生口服液联合重组人血管内皮抑制素可显著改善化疗患者免疫系统功能，有助于增强机体抗肿瘤免疫应答；观察组客观缓解率、疾病控制率明显高于对照组，提示联合治疗可通过抑制肿瘤新生血管生成、发生免疫逃逸等机制来增强抗癌疗效，提升近期化疗效果；FACT-L 量表属自评式量表，可用于评定肺癌患者生命质量状况，具有较好的结构效度和内部一致性，观察组该评分明显高于对照组，表明联合治疗可显著提高生活质量，加速预后恢复；观察组不良发应发生率明显低于对照组，表明联合治疗可减轻化疗毒性，使患者处于可耐受范围。

综上所述，回生口服液联合重组人血管内皮抑制素可安全有效地改善晚期非小细胞肺癌患者免疫功能，提升化疗近期疗效，降低化疗毒性，改善生活质量。

参考文献：

[ 1 ] 宋 勇, 高健伟. 精准医学时代的晚期非小细胞肺癌内科治疗进展 [ J ]. 医学研究生学报, 2017, 30 ( 11 ): 1121-1127.

[ 2 ] 李 铭, 胡广原, 梅 齐, 等. 晚期非小细胞肺癌化疗 [ J ]. 实用临床医药杂志, 2017, 21 ( 13 ): 765-767.

[ 3 ] 李 里, 张世军, 姜秋颖. 重组人血管内皮抑制素联合化疗

治疗肺癌的临床研究进展 [ J ]. 癌症进展, 2017, 15 ( 3 ): 234-237.

[ 4 ] 付 娟. 回生口服液的药理作用和临床应用 [ J ]. 山东医药, 2011, 51 ( 11 ): 110-111.

[ 5 ] 石远凯, 孙 燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 ( 2016 年版 ) [ J ]. 中国肺癌杂志, 2016, 19 ( 1 ): 1-15.

[ 6 ] Rotow J, Bivona T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17 ( 11 ): 637-658.

[ 7 ] Manegold C, Dingemans A C, Gray J E, *et al.* The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC [ J ]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 ( 2 ): 194-207.

[ 8 ] Passaro A, Guerini-Rocco E, Pochesci A, *et al.* Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment [ J ]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 406-415.

[ 9 ] Arasada R R, Shilo K, Yamada T, *et al.* Notch3-dependent  $\beta$ -catenin signaling mediates EGFR TKI drug persistence in EGFR mutant NSCLC [ J ]. *Nat Commun*, 2018, 9 ( 1 ): 3198.

[ 10 ] 李 兴, 马丽娜, 王美清, 等. 重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗在晚期非小细胞肺癌患者中的效果研究 [ J ]. 检验医学与临床, 2017, 14 ( 23 ): 3492-3494.

[ 11 ] 赵 璐, 黄治虎, 任 武. TP 方案联合回生口服液治疗中晚期 NSCLC39 例效果观察 [ J ]. 山东医药, 2011, 51 ( 51 ): 114-115.

[ 12 ] 许新华, 苏 进, 付向阳, 等. 回生口服液联合化疗一线治疗中晚期非小细胞肺癌疗效评价 [ J ]. 山东医药, 2011, 51 ( 4 ): 80-81.

[ 12 ] 李 睿, 刘明月. 回生口服液联合托泊替康治疗卵巢癌的临床研究 [ J ]. 现代药物与临床, 2018, 33 ( 5 ): 1168-1171.

[ 13 ] 吴明君, 王向东, 陈 瑜, 等. 回生口服液联合一线化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF, IL-6 和 MMP-9 水平的影响 [ J ]. 临床与病理杂志, 2017, 37 ( 12 ): 2605-2610.