

- in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Med Assoc*, 2018, 10(14): 1485-1496.
- [17] O' Byrne P, Fabbri L M, Pavord I D, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids[J]. *Eur Respir J*, 2019, 18(1): 1900491.
- [18] 张 译, 王 冲, 刘靖雷. 支气管哮喘儿童血清维生素 D 水平与肺功能相关性研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(17): 2265-2268.
- [19] 沙影丽, 姜慧轶, 闫雯雯. 婴幼儿哮喘血清维生素 D 及 T 细胞亚群变化研究[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6): 1142-1145.
- [20] 辜建伟, 李 芸, 杨云凤, 等. 活性维生素 D3 对咳嗽变异型哮喘大鼠气道炎症及骨桥蛋白表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(10): 754-759.

消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者的临床疗效

邓 昆¹, 陈碧君², 陈永东³

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院药学部, 广东 广州 510095; 2. 广州市胸科医院药剂科, 广东 广州 510095; 3. 广州医科大学附属肿瘤医院胸外综合三科, 广东 广州 510095)

摘要: **目的** 探讨消癌平注射液联合吉非替尼对晚期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, 对照组给予吉非替尼, 观察组在对照组基础上加用消癌平注射液, 疗程 3 个月。检测临床疗效、CT 灌注参数 (BV、BF、MTT)、凝血功能指标 (APTT、PT、D-D、FIB)、免疫功能指标 (CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、miR-224、miR-195、生存率变化。**结果** 观察组总有效率及治疗后 1、2 年生存率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 BV、BF、miR-224 低于对照组 ($P<0.05$), MTT 更长 ($P<0.05$), D-D、FIB、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、miR-195 更高 ($P<0.05$), APTT、PT 更短 ($P<0.05$)。**结论** 消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者临床疗效显著, 其机制可能为调节血清 miR-224、miR-195 水平, 改善凝血功能, 调控肿瘤细胞血供, 增强机体抵抗力。

关键词: 消癌平注射液; 吉非替尼; 晚期肺癌

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2069-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.065

流行病学调查显示, 随着环境污染日益加剧、吸烟人群持续扩大、人口老龄化趋势加重, 肺癌发病率与病死率不断增长, 其 5 年生存率在 25.0% 以下^[1-2], 手术切除是首选治疗方案, 但大部分患者确诊时已发展为晚期, 丧失最佳手术时机^[3]。随着肿瘤分子生物学研究的不断深入, 靶向药物为晚期肺癌治疗提供了新途径, 其中吉非替尼作为第 2 代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 现已逐渐成为临床常用抗癌药物^[4], 但它易增加患者静脉血栓栓塞发生危险性。

中医治疗癌症时, 注重抗肿瘤与扶正相结合, 在稳定瘤灶、增强机体免疫功能、延长生存时间方面具有独特疗效^[5-6], 消癌平注射液提取自通关藤, 是临床应用广泛的抗肿瘤中成药, 具有活血祛瘀、清热解毒、利尿软坚等作用。有学者指出^[7], 微小 RNA (miR) 表达异常可能参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移等病理过程中, 包括 miR-224、miR-195。本研究探讨消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者生存获益、CT 灌注参数及血清 miR-224、miR-195 水平的影响, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治于广州医科大学附属肿瘤医院的 86 例晚期肺癌患者, 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审核批准 [批号 (2016) 伦审第 (3) 号]。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[8] 相关标准, 并经组织病理学或细胞学确诊为晚期肺癌; (2) 临床分期 IIIb~IV 期; (3) 预计生存期 > 6 个月; (4) 患者了解本研究, 签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 存在吉非替尼、消癌平注射液过敏史; (2) 病灶不可测量; (3) 肿瘤脑转移; (4) 合并其他部位恶性肿瘤; (5) 合并凝血机制紊乱或活动性出血; (6) 长期服用免疫抑制剂、激素或其他抗凝药物; (7) 合并严重精神性疾病、智力障碍或无正常民事行为能力; (8) 治疗依从性差, 难以坚持参加研究。

收稿日期: 2021-07-01

作者简介: 邓 昆 (1977—), 男, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: 18602021120, E-mail: DKUN21120@126.com

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

项目	观察组	对照组
[性别(男/女)]/例	25/18	23/20
年龄(平均年龄)/岁	42~67(53.89±3.41)	40~68(54.33±2.59)
BMI(平均 BMI)/(kg·m ⁻²)	18.4~23.9(20.94±1.20)	18.0~24.3(21.22±1.50)
病程(平均病程)/月	4.4~9.5(7.15±1.05)	4.0~9.7(6.83±1.40)
临床分期/[例(%)]		
Ⅲb 期	26(60.47)	29(67.44)
Ⅳ期	17(39.53)	14(32.56)
病理分型/[例(%)]		
小细胞肺癌	12(27.91)	15(34.88)
非小细胞肺癌	31(72.09)	28(65.12)

1.3 治疗手段

1.3.1 对照组 清晨口服吉非替尼[齐鲁制药(海南)有限公司, 国药准字 H20163465], 每次 250 mg, 每天 1 次, 连续 3 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上静脉滴注消癌平注射液(南京圣和药业股份有限公司, 国药准字 Z20025868), 加到 10.0% 葡萄糖注射液中, 持续 20 d, 停药 1 周后再注射 20 d, 连续治疗 3 个月。

1.4 指标检测 (1) CT 灌注参数, 采用 64 排螺旋 CT 机(德国西门子公司)检查肺部, 准确定位肿瘤灌注扫描层面, 高压注射器经肘静脉注射优维显 370 对比剂, 10 s 后开启肺部灌注扫描与图像重建, 将所得数据传至 Workstation 4.4 工作站进行分析, 记录血容量(BV)、血流量(BF)、平均通过时间(MTT); (2) 凝血功能指标, 取空腹静脉血 10 mL, 采用 STA-compact 全自动凝血分析仪[思塔高诊断技术(天津)有限公司], 磁珠法检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)水平, 免疫比浊法检测 D-二聚体(D-D)水平; (3) 免疫功能指标, 取空腹静脉血 10 mL, 采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺; (4) 血清 miR-224、miR-195 水平, 取空腹静脉血 10 mL, 12 000×g 离心 10 min(离心半径 8 cm), 分离取血清, 在-70℃下保存, 采用实时荧光定量 PCR 法检测, 其中 miR-224 正向序列 5'-CAAGTCACTGGTTCGGT-3', 反向序列 5'-CCCAAGTCCTAGTGGTTCG-3'; miR-195 正向序列 5'-CGTAGCAGCAGAAAT-3', 反向序列 5'-CTGCAGGGTCCGGT-3'; 以 U6 为内参基因, 正向序列 5'-

CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向序列 5'-AACGCTT CACGAATTTGCGT-3', 相关试剂盒购自百奥迈科生物技术有限公司。

1.5 疗效评价 参照 RECIST 标准^[9]进行评估, (1) 完全缓解, 肿瘤完全消失, 并至少维持 4 周; (2) 部分缓解, 肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少 50% 以上, 并至少维持 4 周; (3) 疾病稳定, 介于部分缓解与疾病进展之间; (4) 疾病进展, 肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积增加 25% 以上, 或出现新病灶。总有效率=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数]×100%。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 经 Bartlett 方差齐性检验、夏皮罗-威尔克正态性检验均确认具备方差齐性, 近似服从正态分布, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 生存率比较采用 Kaplan-Deane 曲线, 组间比较采用 Log-Rank 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义(双侧检验, $\alpha=0.05$)。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组(*P*<0.05), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例(%), $n=43$]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
观察组	2(4.65)	24(55.81)	10(23.26)	7(16.28)	26(60.47)*
对照组	1(2.33)	15(34.88)	15(34.88)	12(27.91)	16(37.21)

注:与对照组比较, **P*<0.05。

2.2 CT 灌注参数 治疗后, 观察组 BV、BF 低于对照组(*P*<0.05), MTT 更长(*P*<0.05), 见表 3。

表 3 2 组 CT 灌注参数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	时间	BV/(mL·100 g ⁻¹)	BF/[mL·(min·100 g) ⁻¹]	MTT/s
观察组	治疗前	8.82±2.04	84.75±14.65	7.94±1.50
	治疗 1 个月后	5.19±0.98 [#]	70.47±9.36 [#]	10.13±1.95 [*]
	治疗 3 个月后	3.86±0.74 [▲]	56.08±7.92 [▲]	11.04±2.17 [▲]
对照组	治疗前	9.06±1.73	87.69±12.79	8.15±1.28
	治疗 1 个月后	7.26±1.35 [#]	79.24±10.62 [#]	8.87±1.62 [#]
	治疗 3 个月后	5.47±1.06 [#]	74.62±9.38 [#]	9.68±1.85 [#]

注:与同组治疗前比较, [#]*P*<0.05;与对照组治疗 1 个月后比较, **P*<0.05;与对照组治疗 3 个月后比较, [▲]*P*<0.05。

2.3 凝血功能指标 治疗后, 观察组 APTT、PT 短于对照组, D-D、FIB 水平更低(*P*<0.05), 见表 4。

表4 2组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	时间	APTT/s	PT/s	D-D/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	FIB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
观察组	治疗前	16.87 $\pm$ 2.68	10.27 $\pm$ 1.32	996.15 $\pm$ 354.48	3.92 $\pm$ 0.53
	治疗1个月后	31.69 $\pm$ 3.17 ^{#*}	13.54 $\pm$ 2.13 ^{#*}	627.13 $\pm$ 219.35 ^{#*}	2.52 $\pm$ 0.34 ^{#*}
	治疗3个月后	33.84 $\pm$ 3.62 ^{#▲}	14.97 $\pm$ 2.41 ^{#▲}	508.79 $\pm$ 176.52 ^{#▲}	2.04 $\pm$ 0.25 ^{#▲}
对照组	治疗前	17.02 $\pm$ 2.39	10.59 $\pm$ 1.50	947.22 $\pm$ 382.67	3.83 $\pm$ 0.61
	治疗1个月后	27.42 $\pm$ 2.64 [#]	11.75 $\pm$ 1.82 [#]	826.27 $\pm$ 306.72 [#]	3.47 $\pm$ 0.49 ^{#*}
	治疗3个月后	31.06 $\pm$ 2.85 [#]	13.86 $\pm$ 2.05 [#]	713.44 $\pm$ 252.18 [#]	3.16 $\pm$ 0.32 ^{#▲}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗1个月后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.4 免疫功能指标 治疗后,观察组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺高于对照组($P<0.05$),见表5。

表5 2组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	54.75 $\pm$ 5.92	34.49 $\pm$ 4.70	1.33 $\pm$ 0.28
	治疗1个月后	53.46 $\pm$ 5.38 [*]	34.16 $\pm$ 4.59 [*]	1.30 $\pm$ 0.26 [*]
	治疗3个月后	52.98 $\pm$ 4.86 [▲]	33.87 $\pm$ 4.36 [▲]	1.27 $\pm$ 0.24 [▲]
对照组	治疗前	56.14 $\pm$ 6.68	35.58 $\pm$ 5.42	1.39 $\pm$ 0.34
	治疗1个月后	49.14 $\pm$ 4.25 [#]	31.39 $\pm$ 4.04 [#]	1.05 $\pm$ 0.21 [#]
	治疗3个月后	47.03 $\pm$ 3.57 [#]	30.12 $\pm$ 3.15 [#]	0.98 $\pm$ 0.19 [#]

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗1个月后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.5 血清miR-224、miR-195水平 治疗后,观察组miR-224水平低于对照组($P<0.05$),见表6。

224水平低于对照组($P<0.05$),miR-195水平更高

表6 2组血清miR-224、miR-195水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	miR-224			miR-195		
	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后
观察组	4.52 $\pm$ 1.30	2.26 $\pm$ 0.54 ^{#*}	1.60 $\pm$ 0.37 ^{#▲}	3.96 $\pm$ 0.93	5.84 $\pm$ 1.43 ^{#*}	7.03 $\pm$ 1.60 ^{#▲}
对照组	4.67 $\pm$ 1.14	3.18 $\pm$ 0.76 [#]	2.05 $\pm$ 0.49 [#]	3.75 $\pm$ 1.02	4.73 $\pm$ 1.19 [#]	6.19 $\pm$ 1.32 [#]

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗1个月后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.6 生存率 治疗后随访2年,发现观察组、对照组分别脱落1、2例。2组治疗后6个月生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而治疗后1、2年观察组生存率高于对照组($P<0.05$),见表7、图1。

表7 2组生存率比较 [例(%)]

组别	例数/例	治疗后6个月	治疗后1年	治疗后2年
观察组	42	38(90.48)	31(73.81) [*]	19(45.24) [*]
对照组	41	32(78.05)	21(51.22)	10(24.39)

注:与对照组治疗后1年或2年比较,^{*} $P<0.05$ 。

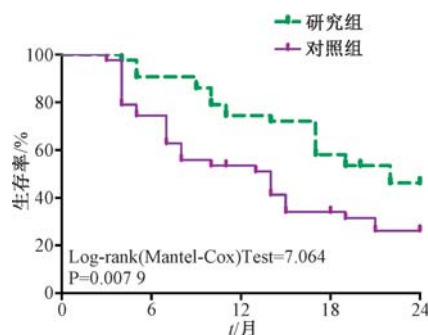


图1 2组生存曲线

3 讨论

CT动态增强扫描与癌细胞增殖、侵袭、血管新生过程密切相关,可为评价肿瘤病灶血流灌注、判断肿瘤恶性程度提供循证影像学技术支持^[10]。本研究发现,消癌平注射

液联合吉非替尼能改善晚期肺癌患者肿瘤病灶血流灌注,总有效率达60.47%,与胡彦辉等^[11]报道一致,其机制可能为消癌平注射液富含酚酸、糖类、甾体皂苷等成分,可上调肿瘤细胞凋亡相关基因及蛋白表达,抑制肿瘤细胞血供,诱导肿瘤细胞凋亡^[12-13],与吉非替尼联合时可发挥增效减毒效果,破坏机体内肿瘤细胞生存环境,阻断肿瘤血管增殖,减少肿瘤细胞血供。

肺癌患者存在程度不一的凝血、抗凝、纤溶系统功能紊乱状况^[14],吉非替尼等靶向药物在诱导肿瘤细胞凋亡的同时,在一定程度上也会释放大炎症因子与促凝血物质,严重破坏纤溶及凝血平衡,降低抗血栓活性,进一步聚集血小板。APTT、PT、D-D、FIB均为临床评估凝血功能的常用指标,本研究发现,消癌平注射液联合吉非替尼能改善晚期肺癌患者上述指标,这可能是因为消癌平注射液可改善凝血功能,纠正凝血-纤溶系统失衡,与吉非替尼联合时能调节血管内皮功能,恢复止血-凝血平衡状态,从而降低血栓生成危险性。另外,联合用药还可增强晚期肺癌患者免疫功能,可能与消癌平注射液含有皂苷、皂苷元等成分,能有效减少肿瘤负荷,降低细胞免疫抑制能力有关。

miR通过Bcl-2、P53等多种信号途径,在肺癌发生发展中起到癌基因或抑癌基因作用^[15],其中miR-224是一种特异靶基因,可通过发挥促癌基因参与肺癌发生发展,Li等^[16]发现它可直接靶向Homeobox D10,正成为指导临床控

制非小细胞肺癌细胞转移的有前途的生物标志物；miR-195 是一种肿瘤抑制因子，可能通过调控成纤维细胞生长因子 8、细胞周期蛋白 E1、基质金属蛋白酶 3 等来加快肺癌细胞、肿瘤血管生长因子生成，促进病情发生发展，蔡静等^[17]认为它是影响非小细胞肺癌预后的独立因子。本研究发现，消癌平注射液联合吉非替尼在调节晚期肺癌患者血清 miR-224、miR-195 水平方面优于单用吉非替尼，这可能是由于消癌平注射液含有生长抑素、生物碱等成分，可调控多种细胞增殖，直接抑制癌细胞生长。另外，随访 2 年发现，两者有助于提高晚期肺癌患者生存率。

综上所述，消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者的临床疗效显著，其机制可能是通过调节血清 miR-224、miR-195 水平，改善凝血功能，调控肿瘤细胞血供，增强机体抵抗力实现的。

参考文献：

- [1] 张楠, 李琰琰, 顾建华, 等. 肥城市农村居民肺癌发病趋势分析及预测[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7): 366-370.
- [2] 骆许静, 马耀先, 孙楨, 等. 消癌平片联合 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 424-428.
- [3] 陈玉, 李强, 张聪, 等. 消癌平注射液辅助 TP 方案化疗对晚期 NSCLC 患者免疫状态、不良反应及生命质量的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(1): 17-21.
- [4] 杨小兵, 庄媛媛, 龙顺钦, 等. 扶正抗癌方对吉非替尼在肺癌 H1650、A549 细胞上的增效作用[J]. 广东医学, 2018, 39(20): 3002-3009.
- [5] 张士舜, 王永欣. 三辨治癌外用中药治疗肺腺癌组方规律初探[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1413-1415.
- [6] 张靖, 何文静, 王建刚, 等. 消癌平注射液联合盐酸埃克替尼治疗非小细胞性肺癌疗效观察[J]. 湖北中医药大学

学报, 2018, 20(1): 42-45.

- [7] Shao C C, Yang F M, Qin Z Q, *et al.* The value of miR-155 as a biomarker for the diagnosis and prognosis of lung cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1103.
- [8] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [9] 张萍, 艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 848-851.
- [10] Bakan S, Kandemirli S G, Dikici A S, *et al.* Evaluation of anterior mediastinal solid tumors by CT perfusion: a preliminary study[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2017, 23(1): 10-14.
- [11] 胡彦辉, 崔庆丽, 马东阳, 等. 消癌平注射液对非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(5): 570-573.
- [12] 王媛, 惠双, 张成辉. 消癌平注射液在 Lewis 肺癌中对肿瘤生长及 VEGF、EGFR 蛋白表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 103-107.
- [13] 缪碧芳, 阮洪光, 曾林森, 等. 中药注射剂联合放疗治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4700-4708.
- [14] 朱丽娜, 武文辉, 钟敏, 等. 消癌平联合吉非替尼对进展期非小细胞肺癌患者凝血功能及临床疗效的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 77-81.
- [15] Zhen Q, Gao L N, Wang R F, *et al.* LncRNA DANCER promotes lung cancer by sequestering miR-216a[J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274818769849.
- [16] Li S, Zhang J G, Zhao Y W, *et al.* miR-224 enhances invasion and metastasis by targeting HOXD10 in non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7069-7075.
- [17] 蔡静, 候玥. 非小细胞肺癌患者血清 miR-195 的表达及其临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(5): 415-419.