

斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合 NP 方案 治疗非小细胞肺癌

魏素菊, 史 健, 刘义冰, 翟宝娥

Clinical Study of Aiyishu Associated NP Regimen of Non-small Cell Lung Cancer

WEI Su-ju, SHI Jian, LIU Yi-bing, ZHAI Bao-e

Department of Medical Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: **Objective** To observe the response of Aiyishu associated NP regimen in the treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-six patients with NSCLC were randomly divided into treatment group (Aiyishu associated NP regimen) and control group (NP regimen) to study the clinical effective rate and results of sensitive drug trial of tumor before and after treatment for both groups. **Results** The partial response rate was 60.0% in treatment group and 36.1% in control group ($P < 0.05$); the overall disease control rate was 90.0% and 63.9% respectively. The effective rate of drug trial is 80.0% in treatment group and 80.6% in control group ($P > 0.05$) before treatment and is 87.5% and 63.9% respectively after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The regimen of Aiyishu associated NP is more effective and less toxicity one than NP regimen. It can improve the sensitive drug trial of tumor and worths to further investigations in a large, multicenter clinical study.

Key words: Aiyishu; NSCLC; Vinorelbine; Cisplatin

摘要: **目的** 探讨以斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液(艾易舒)联合 NP 方案对非小细胞肺癌治疗的疗效。**方法** 将 72 例非小细胞肺癌患者分为实验组和对照组。分别观察艾易舒 + NP(实验组)与单独应用 NP 方案(对照组)的近期疗效并分析治疗前后肿瘤药敏实验的结果。**结果** 实验组、对照组的近期疗效分别为 60.0% 和 36.1% ($P < 0.05$); 临床受益率分别为 90.0% 和 63.9% ($P < 0.01$)。治疗前实验组、对照组肿瘤药敏实验分别为 80.0% 和 80.6% ($P > 0.05$); 治疗后两组的总敏感率分别为 87.5% 和 63.9% ($P < 0.05$)。**结论** 在治疗非小细胞肺癌的有效率和临床受益率方面,艾易舒联合 NP 方案明显优于 NP 方案;艾易舒能够升高患者白细胞,与化疗合用可减少骨髓抑制的发生;艾易舒联合 NP 方案明显提高了抗肿瘤药物的敏感性,有更明显的抑瘤作用。

关键词: 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液; 非小细胞肺癌; 盖诺; 顺铂

中图分类号: R730.53; R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2005)12-0787-03

0 引言

非小细胞肺癌化疗疗效较差,由于多药耐药的产生常导致化疗失败,临床优化的经验性联合化疗总有效率徘徊在 40% 左右^[1],为进一步提高非小细胞肺癌的化疗疗效,我们对 2003 年 1 月至 2004 年 6 月间于我院肿瘤内科住院的非小细胞肺癌患者进行了以艾易舒联合盖诺、顺铂化疗方案的前瞻性临床研究。

1 资料与方法

1.1 病例资料 研究对象为 2003 年 1 月至 2004 年 6 月间于我院肿瘤内科住院的经病理诊断为

期非小细胞肺癌患者 76 例,按抽签法分为试验组和对照组。试验组 40 例,男性 28 例,女性 12 例;年龄 30~65 岁,中位年龄 40 岁;鳞癌 25 例,腺癌 15 例, 期 24 例, 期 16 例。对照组:36 例,男性 26 例,女性 10 例;年龄 32~68 岁,中位年龄 42 岁;鳞癌 23 例,腺癌 13 例, 期 22 例, 期 14 例。所有患者 Karnofsky 评分 ≥ 60 分,一个月内未行放化疗治疗,且未用过艾易舒及 NP 方案者,预计患者可接受至少 2 周期以上化疗。

1.2 治疗方法 每周期化疗前后检测血常规、肝肾功能、心电图(化疗前后观察可测量的 CT 影像)。试验组:艾易舒 0.5 mg + 0.9% 生理盐水 250 ml,静滴第 1~8 d,联合应用 NP 方案,即:盖诺(NVB) 25 mg/m² 第 1、8 d 静点,顺铂(DDP) 30 mg/m² 第 24 d 静点;对照组只用 NP 方案,两组患者均辅以止吐及水化利尿治疗。

收稿日期:2005-08-30;修回日期:2005-08-26

作者单位:050011 石家庄,河北医科大学第四医院肿瘤内科

1.3 疗效评定标准 化疗前后观察可测量病灶 CT 影像(一般为胸部 CT),按 WHO 实体瘤客观疗效评定标准:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(NC),进展(PD)。计算有效率(CR + PR)及临床受益率(CR + PR + NC)以及治疗后一年生存率。

1.4 毒性反应 WHO 标准分为 0~ 度。

1.5 肿瘤药敏试验 本研究中患者均为、期病例,实体瘤肿瘤组织不易获取,因此采用患者的外周血淋巴细胞代替肿瘤组织标本进行化疗药物敏感试验的检测^[2],于化疗前及化疗 2 周期后对全部患者均进行肿瘤药敏试验。用淋巴细胞分离液从新鲜的外周血中分离淋巴细胞(2 000r/min,20 min),经台盼蓝染色计数活细胞。用完全培养液调整细胞浓度为 5×10^5 /ml,接种细胞于 96 孔板。加药:接种细胞后分别加抗癌药,另设空白对照组(加细胞而不加药)及调零组(只加培养液),每组 4 个复孔。加药后将 96 孔板放置于 CO₂ 孵箱,37 培养。MTT 检测:加药培养 72h 后,每孔加入 5mg/ml MTT 试剂 10 μ l,继续培养 4h,再加入 DMSO 100 μ l,放震荡器震荡 15min 使沉淀充分溶解,用酶标仪($\lambda = 570$ nm)测每孔的 OD 值,根据相对抑制率判断药物敏感性,相对抑制率 = (对照孔平均 OD 值 - 加药孔平均 OD 值) \div 对照孔平均 OD 值 $\times 100\%$ 。淋巴细胞的相对抑制率 $> 20\%$,判断为药敏阳性。

1.6 统计方法 采用 SPSS 11.0 统计软件分析,计数资料采用卡方检验或四格表确切概率法。

2 结果

2.1 两组患者的近期临床疗效 见表 1。

2.2 1 年生存率 试验组 42.5%(17/40),对照组 38.9%(14/36),无统计学意义 $P > 0.05$ 。

2.3 毒副反应 见表 2。

2.4 两组患者治疗前、后肿瘤药敏结果见表 3。

表 1 两组患者化疗后的近期临床疗效[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR	CR + PR + SD
试验组	40	0	24	12	4	26(60.0)*	36(90.0)
对照组	36	0	13	10	13	13(36.1)*	36(63.9)

注: * $P < 0.05$, $P < 0.01$

3 讨论

盖诺(NVB)即异长春花碱,是抗有丝分裂的细胞周期特异性药物^[3]。美国 FDA 于 1994 年 12 月批准将 NVB 与顺铂(NP 方案)联合应用作为不可切除的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗^[4]。Le. Chevalier 等^[5]自 1989 年至 1991 年对 612 例、期 NSCLC 患者随机研究,比较长春瑞滨加顺铂,长春地辛加顺铂及长春瑞滨单药三种方案,结果显示 1 年生存率分别为 38%、29%、36%;随后对 612 例进行随访,上述三种化疗方案 2 年生存率分别为 15%、9%、9%^[6]。国内李淑芳等^[7]报道 NP 方案治疗晚期 NSCLC 32 例,有效率为 43.8%,中位生存期 8 个月。本研究对照组采用 NP 方案治疗 NSCLC 近期疗效 36.1%,一年生存率为 38.9%,与国内外的研究结果一致。

艾易舒为复方斑蝥酸钠制剂,有维生素 B6 和斑蝥酸钠组成。斑蝥酸钠主要抗癌成分为斑蝥素,是斑蝥体内提取的一种单萜烯类物质,它可以抑制癌细胞的核酸代谢及蛋白质的合成,是癌细胞的形态和功能发生改变,导致癌细胞死亡^[8]。斑蝥素的

表 2 毒副反应评定表[例(%)]

毒副反应	试验组 n=40					对照组 n=36				
	度	度	度	度	总发生率	度	度	度	度	总发生率
白细胞减少	3	7	4	0	14(35.0)	6	10	7	0	23(63.9)
静脉炎	11	0	0	0	11(27.5)	9	0	0	0	9(25.0)
消化道反应	7	8	0	0	15(37.5)	6	7	0	0	13(36.1)
脱发	6	8	0	0	14(35.0)	5	7	0	0	12(33.3)
神经毒性	2	2	0	0	4(10.0)	2	1	0	0	3(8.3)

注: $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后肿瘤药敏试验结果[例(%)]

组别	例数	治疗前				治疗后			
		高度敏感	中度敏感	低度敏感	总敏感率	高度敏感	中度敏感	低度敏感	总敏感率
试验组	40	13	13	6	32(80.0)	13	13	9	35(87.5)
对照组	36	12	12	5	29(80.6)	10	9	4	23(63.9)

注: $P < 0.05$

毒性、刺激性较大,故在临床应用中受限。斑蝥酸钠是斑蝥素的半合成衍生物,抗肿瘤作用明显优于斑蝥素。毒性、刺激性较斑蝥素轻,尤其是艾易舒,加入维生素 B6 对静脉刺激明显减轻,并可刺激骨髓造血功能,升高白细胞^[9],改善患者一般状况。本研究中观察到试验组和对照组的疗效不同,试验组疗效高于对照组,但毒副反应除白细胞下降有显著差异,试验组白细胞下降总发生率低于对照组,说明艾易舒有很好的刺激骨髓造血功能的作用。其他毒副反应无明显差异,尤其是静脉炎发生率无明显差异,说明斑蝥酸钠维生素 B6 注射液未加重局部静脉刺激。最令人瞩目的是药敏试验结果,治疗前两组总敏感率无明显差异,而治疗后两组总敏感率有明显差异,试验组明显高于对照组,说明化疗合并应用艾易舒治疗非小细胞肺癌可以减少耐药现象,提高敏感性。由于化疗药物对癌细胞的杀伤遵循“一级动力学”原理,不能完全彻底杀灭癌细胞,故虽然在短期内有效率(CR + PR)较高,但容易复发和转移,远期疗效不十分理想。中医治疗肺癌,其消瘤作用不如西医的手术及放化疗快捷,重复性差,但中药的抗肿瘤作用缓和而持久,“反跳”现象及耐药现象不甚明显^[10]。治疗后试验组对药物的总敏感率明显高于对照组,亦从另一方面说明,艾易舒可能具有逆转多药耐药的作用,肿瘤的多药耐药形成机制复杂,主要与转运蛋白,酶系统和细胞凋亡相关基因有关^[11]。而艾易舒具有诱导肿瘤细胞凋亡作用,可下调肿瘤细胞 bcl-2 基因的表达。我们已开始了进一步的基础研究,从细胞及分子水平,深入探讨其逆转多药耐药的机制。本研究观察两组病人 1 年生存率无明显差异,但试验组有增高趋势,有待于临床进一步观察随访。临床实践中观察到,铂类化疗方案存

在原发性和继发性耐药,尤其是铂类化疗耐药后的复发问题难以处理,具有不同作用机制新药的涌现,一些新的联合化疗方案应用于临床,为克服肿瘤的耐药问题和复发病人的解救治疗提供了新的选择,而中西医结合治疗非小细胞肺癌应是今后临床工作所提倡的发展方向。

参考文献:

- [1] 徐萌. 恶性肿瘤化疗及其对策[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2002. 123-125.
- [2] 何琳,张巧. 抗肿瘤药物体外诱导新鲜癌组织及其外周血淋巴细胞 mdm-1 基因表达的相关性研究[J]. 癌变. 畸变. 突变, 2002, 14(4): 229-231.
- [3] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003. 153-154.
- [4] 董梅,冯奉仪,石远凯. 长春碱类抗肿瘤药物研究进展[J]. 国外医学肿瘤分册, 1998, 25(3): 145-146.
- [5] Le. Chevalier T, Brisgand D, Soria JC, et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2001, 6(1): 811.
- [6] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003. 549-551.
- [7] 李淑芳,白凤奇,佟仲生,等. 去甲长春花碱加顺铂联合治疗晚期非小细胞肺癌 32 例[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10): 765-766.
- [8] 孙震晓,李家实. 去甲斑蝥素抗肿瘤研究热点[J]. 西北药学杂志, 1998, 13(5): 227-228.
- [9] 张俊平. 小鼠体内斑蝥素对白细胞介素产生影响[J]. 中国药理学报, 1992, 10(3): 263-265.
- [10] 李佩文. 肺癌综合诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2001. 6-8.
- [11] Lehne G. P-glycoprotein as a drug target in the treatment of multidrug resistance[J]. Cancer Curr Drug Target, 2000, 1: 85-99.

[编辑: 张 麟]