

重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与安全性观察

谭勇*,张涛,彭晶晶,赵煜(成都军区总医院肿瘤中心,成都 610083)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3416-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.19

摘要 目的:观察重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨+顺铂(GP)方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效与安全性。方法:将76例NSCLC患者随机均分为对照组和试验组。对照组患者给予GP方案治疗,每周期的第1~8天给予注射用盐酸吉西他滨1 000 mg/m²静脉滴注,第1~3天给予顺铂25 mg/m²静脉滴注。试验组患者在治疗组的基础上于每周期第1~14天给予重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m²,加入500 ml 0.9%氯化钠注射液静脉滴注3~4 h。21 d为1个周期,治疗4个周期后评价两组患者的临床疗效,并观察患者不良反应的发生情况。结果:试验组患者的有效率和临床受益率分别为55.2%、89.5%,显著高于对照组患者(分别为31.6%、63.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组均无死亡病例。结论:重组人血管内皮抑制素联合GP方案可提高晚期NSCLC患者的临床疗效,且安全性良好。

关键词 重组人血管内皮抑制素;吉西他滨;顺铂;非小细胞肺癌;疗效

Short-term Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin Combined with GP Regimen in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

TAN Yong, ZHANG Tao, PENG Jing-jing, ZHAO Yu (Tumor Center, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the short-term efficacy and safety of recombinant human endostatin combined with GP regimen (gemcitabine+cisplatin) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 76 NSCLC patients were enrolled in the study were randomly divided into control group and trial group. Control group received GP regimen treatment: intravenous dripping of Gemcitabine hydrochloride for injection 1 000 mg/m² on 1st-8th day of each cycle and cisplatin 25 mg/m² on 1st-3rd day. Trial group additionally received intravenous dripping of endostatin 7.5 mg/m² added in 500 ml normal saline for 3-4 h during the first 14 days per treatment cycle on the basis of GP regimen. A treatment course lasted from 21 days. After 4 cycles of treatment, clinical efficacies of 2 groups were evaluated and the occurrence of ADR was observed. RESULTS: The RR and CBR of trial group were 55.2% and 89.5%, which were significantly higher than those of control group (31.6%, 63.2%), there was statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR ($P > 0.05$); there was no death case in 2 groups. CONCLUSIONS: Recombinant human endostatin combined with GP regimen could improve the clinical efficacy in advanced NSCLC with good safety.

KEY WORDS Recombinant human endostatin; Gemcitabine; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Therapeutic efficacy

- hibits cell-cycle progression via STAT5B and P21 (waf) [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(1): 111.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1 047.
- [3] Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2005, 109(2): 143.
- [4] McIntyre CA, Hadoke PW, Williams BC, et al. Selective enhancement of sensitivity to endothelin-1 despite normal endothelium-dependent relaxation in subcutaneous resistance arteries isolated from patients with Type I diabetes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 100(3): 311.
- [5] 王丽萍,刘铁群.2型糖尿病血浆内皮素与微血管病变的探讨[J]. *大连医科大学学报*, 2003, 25(2): 141.
- [6] 周慧,李玲.2型糖尿病血管病变与内皮功能关系的研究[J]. *心血管康复医学杂志*, 2003, 12(4): 315.
- [7] 祝芬,马季骅. ATP敏感性钾通道与心肌低氧损伤[J]. *武汉科技大学学报:自然科学版*, 2001, 24(4): 417.
- [8] Jojima T, Suzuki K, Hirama N, et al. Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-kappaB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway[J]. *Diabetes Obes Meta*, 2009, 11(2): 143.
- [9] Chen LL, Yu F, Zeng TS, et al. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(2/3): 296.
- [10] Kimura T, Takagi H, Suzuma K, et al. Comparisons between the beneficial effects of different sulphonylurea treatments on ischemia-induced retinal neovascularization [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(3): 454.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 肿瘤化疗。电话: 028-68596536。
E-mail: Wxw2036@126.com

(收稿日期: 2013-03-11 修回日期: 2013-06-26)

在我国,肺癌占全部癌症死因的22.7%,居癌症死因的第一位,是发病率、病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占新诊断肺癌总数的80%以上^[1]。NSCLC无特异性症状,多数患者确诊时已处于晚期,失去了根治性手术的时机。临床上治疗晚期NSCLC多采用化疗方式,标准的一线方案是以铂类为基础的联合方案,但其疗效有限,易复发、转移,一线治疗有效率也仅为25%~30%^[2]。重组人血管内皮抑制素联合铂类方案化疗能提高晚期NSCLC患者的疗效,延长生存时间,提高生存质量,现已被《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)》推荐为治疗晚期NSCLC的一线药物^[3]。但是,关于重组人血管内皮抑制素与铂类方案联合治疗的研究多集中在重组人血管内皮抑制素与长春瑞滨+顺铂(NP)方案的联合使用上,对于重组人血管内皮抑制素与吉西他滨+顺铂(GP)的联用效果研究还很少。为此,笔者采用重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗晚期NSCLC患者,观察其疗效和不良反应发生情况,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2009年6月—2012年6月收治的晚期NSCLC患者76例。按国际抗癌联盟(Union for international cancer control, UICC)的分期标准,均为Ⅲb期~Ⅳ期。其中,男性48例,女性28例;年龄(61.7±9.8)岁;Ⅲb期21例,Ⅳ期55例;病理分型为鳞癌33例,腺癌38例,未分化癌5例。采用完全随机法均分为对照组和试验组。纳入标准:(1)经病理组织学或细胞学检查确诊;(2)功能状态评分(KPS)≥60分,且至少有一个影像学(CT/MRI)可测量的病灶。排除标准:(1)血压或心电图不正常者;(2)肝、肾功能不全者;(3)1月内有放疗、化疗、手术或外伤史者;(4)有严重器质性损害或骨髓造血功能障碍者;(5)预计生存期不足3个月者。所有患者均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予GP方案治疗,每周期的第1~8天给予注射用盐酸吉西他滨(哈尔滨誉衡药业股份有限公司)1 000 mg/m²静脉滴注,qd;第1~3天给予顺铂(通化茂祥制药有限公司)25 mg/m²静脉滴注,qd。试验组患者在治疗组的基础上于每周期第1~14天给予重组人血管内皮抑制素(恩度,山东烟台先声麦得津生物制药有限公司)7.5 mg/m²,加入500 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注3~4 h,qd。21 d为1个周期,两组患者疗程均为4个周期。两组患者化疗期间均行保肝及止吐、水化、利尿等常规对症治疗。

1.3 观察指标

所有患者每周检查心电图、肝功能、肾功能、血常规、尿常规等,治疗4个周期后评价其临床疗效和两组患者不良反应的发生情况。

1.4 疗效和不良反应判定标准

采用《抗肿瘤药物对实体瘤客观疗效评价新标准》^[4]进行疗效判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和病变进展(PD)。CR+PR为有效(RR),CR+PR+SD为临床受益(CBR)。有效率=RR例数/总例数×100%,临床受益率=CBR例数/总例数×100%。

不良反应评价按世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒副反应评价标准,分为0~4级,0级表示无不良反应,1级表示轻度不良反应,2级表示中度不良反应,3级表示重度不良反应,4级表示严重不良反应。

1.5 统计学方法

采用SAS 9.0统计学软件对数据进行统计分析。定量资料以“%”表示,两组间均数的比较采用成组t检验;定性资料采用 χ^2 检验或Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别、UICC分期及病理分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups [case (%)]

| 组别 | 性别 | | 年龄,岁 | UICC分期 | | 病理分型 | | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| | 男性 | 女性 | | Ⅲb期 | Ⅳ期 | 鳞癌 | 腺癌 | 未分化癌 |
| 对照组 | 26(68.42) | 12(31.58) | 60.9±9.3 | 12(31.58) | 26(68.42) | 18(47.37) | 17(44.74) | 3(7.89) |
| 试验组 | 22(57.89) | 16(42.11) | 62.5±10.1 | 9(23.68) | 29(76.32) | 15(39.47) | 21(55.26) | 2(5.26) |
| t/ χ^2 | 0.90 | | 0.72 | 0.59 | | 0.89 | | |
| P | 0.34 | | 0.47 | 0.44 | | 0.64 | | |

2.2 两组患者临床疗效比较

试验组患者的有效率和临床受益率分别为55.2%、89.5%,显著高于对照组患者的有效率和临床受益率(分别为31.6%、63.2%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case (%)]

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | RR | CBR |
|------------|----|---------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 38 | 1(2.6) | 11(29.0) | 12(31.6) | 14(36.8) | 12(31.6) | 24(63.2) |
| 试验组 | 38 | 4(10.5) | 17(44.7) | 13(34.2) | 4(10.5) | 21(55.2)* | 34(89.5)* |
| χ^2/Z | | | | 2.75 | | 4.34 | 7.28 |
| P | | | | 0.01 | | 0.04 | 0.01 |

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者的不良反应症状相似,主要为白细胞和血小板减少、恶心呕吐、脱发和便秘等,经对症治疗后均明显好转。两组均无死亡病例发生。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

3 讨论

晚期NSCLC患者的一线化疗药物以铂类联合第3代化疗药物为首选,包括NP、GP、DP(多西他赛+顺铂)、EP(依托泊苷+顺铂)、TP(紫杉醇+顺铂)等方案,这些方案间疗效相似,有效率在20%~30%之间,但GP方案在疾病进展时间稍有优势^[5],且GP方案治疗NSCLC疗效也已达到最高值。本研究结果显示,单独采用GP方案治疗晚期NSCLC时,有效率仅为31.6%,与谢艳茹等^[6]的研究结果相近;临床受益率为63.2%,与刘小平^[7]的研究结果相近。

国外研究^[8-9]表明,肿瘤的生长对新生血管具有明显依赖

表3 两组患者不良反应比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions between 2 groups(case)

| 不良反应症状 | 对照组不良反应等级 | | | | 试验组不良反应等级 | | | | Z值 | P值 | | |
|---------|-----------|----|----|---|-----------|----|----|----|----|----|------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | | | 3 | 4 |
| 心电图改变 | 38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1.41 | 0.16 |
| 谷丙转氨酶升高 | 36 | 2 | 0 | 0 | 0 | 33 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1.21 | 0.23 |
| 肌酐升高 | 37 | 1 | 0 | 0 | 0 | 36 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0.60 | 0.57 |
| 尿素氮升高 | 37 | 1 | 0 | 0 | 0 | 37 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.00 | 1.00 |
| 白细胞减少 | 14 | 13 | 8 | 3 | 0 | 16 | 12 | 6 | 4 | 0 | 0.35 | 0.73 |
| 血小板减少 | 15 | 11 | 10 | 2 | 0 | 14 | 10 | 10 | 4 | 0 | 0.50 | 0.62 |
| 血红蛋白减少 | 32 | 4 | 2 | 0 | 0 | 30 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0.65 | 0.51 |
| 恶心呕吐 | 24 | 10 | 4 | 0 | 0 | 20 | 13 | 5 | 0 | 0 | 0.88 | 0.38 |
| 皮肤瘙痒 | 37 | 1 | 0 | 0 | 0 | 34 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1.37 | 0.17 |
| 脱发 | 8 | 12 | 10 | 6 | 2 | 6 | 10 | 14 | 4 | 4 | 0.77 | 0.44 |
| 便秘 | 25 | 8 | 4 | 1 | 0 | 27 | 6 | 5 | 0 | 0 | 0.44 | 0.66 |
| 静脉炎 | 36 | 2 | 0 | 0 | 0 | 34 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0.88 | 0.38 |

性,血管内皮抑制素可抑制新生血管内皮细胞的迁移并诱导其死亡,从而发挥抗血管生成、抑制肿瘤细胞生长和转移的作用。重组人血管内皮抑制素注射液是一种高效的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,可特异性作用于内皮细胞,抑制肿瘤血管生成及转移^[10]。陈群等^[11]的研究表明,重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗晚期NSCLC患者的有效率显著高于单用GP方案,其结论与本研究结果一致。可见,重组人血管内皮抑制素虽然没有吉西他滨所具有的细胞毒作用,但与GP方案联合用药后显著提高了晚期NSCLC患者的近期疗效,这是因为重组人血管内皮抑制素具有引起新生血管内皮细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长、阻断肿瘤细胞的营养供应、抑制肿瘤增殖、浸润和转移、逆转肿瘤血管的紊乱、使吉西他滨等化疗药物更容易到达肿瘤部位等作用^[12-13]。另外,本研究结果还显示,重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗的有效率为55.2%,较陈群等^[11]研究的45.5%有显著升高,可能与治疗周期延长了2个周期有关。

综上所述,重组人血管内皮抑制素联合GP方案较单用GP方案治疗晚期NSCLC可显著提高治疗效果,且两组患者不良反应发生率相当,安全性良好。但是,本研究由于时间所限,重组人血管内皮抑制素联合GP治疗方案的远期疗效及预后因素分析还需要通过大规模的临床试验作进一步的研究。

参考文献

[1] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance,

epidemiologic, and end results database[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4 539.

[2] Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review[J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(7): 753.

[3] 美国国家综合癌症网络.2011非小细胞肺癌临床实践指南:中国版[EB/OL].(2011-04-15)[2012-12-19].http://www.nccn-asia.org/.

[4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228.

[5] 马军,秦叔逵,张清媛.中国临床肿瘤学教育专辑:2007[M].哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,2007:232-239.

[6] 谢艳茹,黄建瑾.恩度联合GP方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].*中国老年学杂志*,2009,29(8):2 035.

[7] 刘少平.恩度联合TP方案及单纯TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J].*山东医药*,2011,51(21):54.

[8] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5):594.

[9] Li B, Wu X, Zhou H, et al. Acid-induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(9):2 550.

[10] Lu N, Ling Y, Gao Y, et al. Endostar suppresses invasion through downregulating the expression of matrix metalloproteinase-2/9 in MDA-MB-435 human breast cancer cells[J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(8):1 013.

[11] 陈群,谢强,石琴,等.恩度联合GP方案治疗晚期NSCLC的近期疗效[J].*肿瘤防治研究*,2011,38(2):199.

[12] Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1):35.

[13] Wilson RF, Morse MA, Pei P, et al. Endostatin inhibits migration and invasion of head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(2B):1 289.

(收稿日期:2013-06-19 修回日期:2013-07-18)

国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局联合印发《中医药健康管理服务规范》

本刊讯 2013年7月31日,国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局联合印发《中医药健康管理服务规范》,要求2013年在基本公共卫生服务项目中增加中医药健康管理服务项目,每年为老年人提供中医药健康管理服务,同时在儿童不同月龄段对儿童家长进行儿童中医药健康指导。

2013年我国人均基本公共卫生服务经费补助标准由每年25元提高至30元,在扩大大部分项目服务范围、提高部分项目补助标准的同时,增加了中医药健康管理服务项目。根据要求,开展老年人中医药健康管理服务的乡镇卫生院、村卫生室和

社区卫生服务中心(站)每年应为老年人提供一次中医药健康管理服务,在中医体质辨识的基础上对不同体质老人从情志调摄、饮食调养、起居调摄、运动保健、穴位保健等方面进行相应的中医药保健指导;对辖区内居住的0~36个月龄儿童,应向家长提供儿童中医饮食调养、起居活动指导,并在儿童6月龄、12月龄时给家长传授摩腹和捏脊方法,在18月龄、24月龄时传授按揉迎香穴、足三里穴的方法,在30月龄、36月龄时传授按揉四神聪穴的方法。