

# 5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期非小细胞肺癌的临床观察

邹泽<sup>1\*</sup>, 刘思强<sup>2</sup>, 岳建农<sup>1#</sup> (1.重庆市黔江区中心医院药剂科, 重庆 409000; 2.重庆市黔江区中心医院肿瘤科, 重庆 409000)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3027-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.18

**摘要** 目的:观察5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合丝裂霉素、长春地辛、顺铂(MVP)方案治疗Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。方法:160例NSCLC患者按随机数字表法均分为5-氟尿嘧啶超声雾化吸入组(HTP组),丝裂霉素、长春地辛、顺铂静脉化疗组(MVP组),HTP联合MVP组(联合组)和5-氟尿嘧啶静脉化疗组(对照组)。HTP组患者给予5-氟尿嘧啶5 mg/kg+ $\alpha$ -糜蛋白酶10 mg加入0.9%氯化钠注射液中配成20 ml混合溶液,装入雾化器中雾化吸入0.5 h, bid, d<sub>1-3</sub>/周,治疗12周;MVP组患者给予丝裂霉素8 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注, qd+长春地辛2.5 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注, qd+顺铂30 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1-3</sub>静脉滴注, qd, 28 d为1个周期,共3个周期;联合组患者给予HTP组+MVP组方案联合治疗;对照组患者给予 $\alpha$ -糜蛋白酶10 mg加入0.9%氯化钠注射液中配成20 ml混合溶液雾化吸入+5-氟尿嘧啶5 mg/kg, 静脉滴注, bid, d<sub>1-3</sub>/周,治疗12周。所有患者治疗12周后评价疗效。观察4组患者的总有效率、毒性反应及随访1年、2年的生存率。结果:联合组患者总有效率>MVP组>HTP组>对照组,联合组患者1年、2年生存率>MVP组>HTP组>对照组,对照组患者毒性反应总发生例次<联合组<MVP组<HTP组,4组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期NSCLC较单用MVP或HTP方案疗效和安全性更好,对于一般情况较好的患者,可显著提高生存率。

**关键词** 非小细胞肺癌;5-氟尿嘧啶;超声雾化吸入;疗效;安全性

## Clinical Observation of 5-fluorouracil Ultrasonic Atomizing Inhalation Combined with MVP Chemotherapy for III<sub>b</sub>-IV Stage Non-small Cell Lung Cancer

ZOU Ze<sup>1</sup>, LIU En-qiang<sup>2</sup>, YUE Jian-nong<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Qianjiang District Central Hospital, Chongqing 409000, China; 2.Dept. of Oncology, Chongqing Qianjiang District Central Hospital, Chongqing 409000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe of therapeutic efficacy and safety of 5-fluorouracil ultrasonic atomizing inhalation combined with mitomycin, vindesine and cisplatin (MVP) for III<sub>b</sub>-IV stage non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 160 cases of NSCLC were divided randomly into 5-fluorouracil ultrasonic atomizing inhalation group (HTP group), MVP group, HTP combined with MVP treatment group (combination group) and 5-fluorouracil chemotherapy group (control group). HTP group was given 5-fluorouracil 5 mg/kg+20 ml mixture of chymotrypsin 10 mg and 0.9% Sodium chloride injection put into atomizer for half hour atomizing inhalation, bid, 3 days a week, for 12 weeks. MVP group was given intravenous dripping of mitomycin 8 mg/m<sup>2</sup> and vindesine 2.5 mg/m<sup>2</sup>, on d<sub>1</sub> and d<sub>8</sub>, qd; cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup>, on d<sub>1-3</sub>, qd; 28 days were regarded as a treatment cycle, and the groups received 3 cycles of treatment. Combination group received regimen of HTP group combined with MVP group. Control group was given 20 ml mixture of chymotrypsin 10 mg and 0.9% Sodium chloride injection for atomizing inhalation+ 5-fluorouracil 5 mg/kg intravenously, bid, 3 days a week, for 12 weeks. Therapeutic efficacies of those groups were evaluated after 12 weeks of treatment. Toxic reactions of 4 groups were observed and 1-year and 2-year survival rate were followed up. RESULTS: Total effective rate was in descending order: combination group>MVP group>HTP group>control group. 1-year and 2-year survival rate was in descending order: combination group>MVP group>HTP group>control group; there was statistical significance. The case number of toxic reaction was in ascending order: control group<combination group<MVP group<HTP group; there was statistical significance. CONCLUSIONS: 5-fluorouracil ultrasonic atomizing inhalation combined with MVP chemotherapy for III<sub>b</sub>-IV stage NSCLC is safer and more effective than MVP or HTP chemotherapy alone. It can significantly improve the survival rate of patients with good condition.

**KEYWORDS** Non-small cell lung cancer; 5-fluorouracil; Ultrasonic atomizing inhalation; Clinical efficacy; Safety

对于Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,手术治疗已

\*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:023-79240186。E-mail:420820911@qq.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:023-79240186。E-mail:51283486@163.com

失去最佳时机,静脉化疗是主要的全身治疗手段<sup>[1-3]</sup>。普通静脉化疗由于药物对组织无选择性,化疗药物在杀灭肿瘤组织的同时也造成正常组织的损害,具有明显的毒性反应和较差的耐受性,严重影响其临床疗效,因此,提高化疗药物在肿瘤组织中的浓度,减少其在正常组织中的分布是提高临床疗效、

降低毒性反应的有效手段。超声雾化吸入采用高速氧气气流将化疗药物转化为高频雾气,直接吸入肺部,靶向性作用于肺肿瘤组织,从而达到提高杀灭肿瘤效应、降低全身毒性反应的目的,且操作简便,在临床中应用广泛<sup>[4-6]</sup>。在本研究中,笔者观察了5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期NSCLC的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2004年2月—2013年2月我院收治的160例Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期NSCLC患者,其中男性103例,女性57例;年龄41~70岁,中位年龄55岁。所有患者均经病理确诊,其中Ⅲ<sub>b</sub>期130例,Ⅳ期30例;鳞癌97例,腺癌63例。纳入标准:(1)治疗前患者肝、肾功能及血常规正常;(2)功能状态评分(KPS)达70分以上;(3)预计生存期3个月以上。将所有患者按随机数字表法均分为5-氟尿嘧啶超声雾化吸入组(HTP组),丝裂霉素、长春地辛、顺铂静脉化疗组(MVP组),HTP联合MVP组(联合组)和5-氟尿嘧啶静脉化疗组(对照组)。HTP组男性25例,女性15例;年龄40~72岁,中位年龄56岁;Ⅲ<sub>b</sub>期32例,Ⅳ期8例;鳞癌26例,腺癌14例。MVP组男性26例,女性14例;年龄40~70岁,中位年龄55岁;Ⅲ<sub>b</sub>期35例,Ⅳ期5例;鳞癌23例,腺癌17例。联合组男性25例,女性15例;年龄40~70岁,中位年龄57岁;Ⅲ<sub>b</sub>期33例,Ⅳ期7例;鳞癌26例,腺癌14例。对照组男性28例,女性12例;年龄40~70岁,中位年龄60岁;Ⅲ<sub>b</sub>期30例,Ⅳ期10例;鳞癌22例,腺癌18例。4组患者性别、年龄、临床分期、病理类型等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案获得我院相关部门的批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

HTP组患者给予5-氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司)5 mg/kg+ $\alpha$ -糜蛋白酶10 mg(上海第一生化药业有限公司)加入0.9%氯化钠注射液中配成20 ml混合溶液,装入雾化器中雾化吸入0.5 h, bid, d<sub>1-3</sub>/周,治疗12周;MVP组患者给予丝裂霉素(日本协和发酵工业株式会社)8 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注, qd+长春地辛(杭州赛诺菲民生健康药业有限公司)2.5 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注, qd+顺铂(山东省德州制药厂)30 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>静脉滴注, qd, 28 d为1个周期,共3个周期;联合组患者给予HTP组+MVP组方案联合治疗;对照组患者给予 $\alpha$ -糜蛋白酶10 mg加入0.9%氯化钠注射液中配成20 ml混合溶液雾化吸入+5-氟尿嘧啶5 mg/kg, 静脉滴注, bid, d<sub>1-3</sub>/周,治疗12周。所有患者治疗12周后评价疗效。

### 1.3 毒性反应<sup>[9-10]</sup>

按照世界卫生组织(WHO)化疗毒性反应分级标准进行评价,分为0~Ⅳ级。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[9-12]</sup>

按实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为:(1)完全缓解(CR);(2)部分缓解(PR);(3)稳定(SD);(4)进展(PD)。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times$ 100%。

### 1.5 随访

随访所有患者1年、2年的生存率。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组患者临床疗效比较

联合组患者总有效率 $>$ MVP组 $>$ HTP组 $>$ 对照组,4组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 4组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies among 4 groups (case)

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率, %
HTP组	40	2	7	21	10	22.5
MVP组	40	3	12	11	14	37.5
联合组	40	4	17	9	10	52.5
对照组	40	0	3	16	21	7.5

### 2.2 4组患者生存率比较

联合组患者1年、2年生存率 $>$ MVP组 $>$ HTP组 $>$ 对照组,4组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 4组患者生存率比较(%)

Tab 2 Comparison of survival rates among 4 groups(%)

组别	n	1年生存率	2年生存率
HTP组	40	55.0	40.0
MVP组	40	65.0	52.5
联合组	40	80.0	62.5
对照组	40	45.0	30.0

### 2.3 毒性反应

毒性反应主要表现在消化道反应,骨髓抑制,肝、肾、心脏毒性及周围神经反应方面。对照组患者毒性反应总发生例次 $<$ 联合组 $<$ MVP组 $<$ HTP组,4组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 4组患者毒性反应统计(例次)

Tab 3 The toxic reaction of 4 groups(case number)

组别	n	消化道反应		骨髓抑制		肝肾毒性		心脏毒性		周围神经反应		总计
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	
对照组	40	24	16	26	14	32	2	32	1	27	6	180
HTP组	40	26	14	30	10	37	2	36	3	35	4	197
MVP组	40	15	25	10	30	25	15	31	9	25	11	196
联合组	40	13	27	8	32	23	16	23	11	23	15	191

## 3 讨论

5-氟尿嘧啶可通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸,从而抑制DNA合成;同时,该药物还可通过阻止尿嘧啶和乳清酸渗入RNA,从而抑制RNA合成。其临床广泛用于消化道肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、头颈肿瘤等多种实体瘤的治疗。有文献报道,5-氟尿嘧啶联合顺铂治疗Ⅲ<sub>b</sub>期NSCLC有效率为43%,Ⅳ期有效率为34%<sup>[13]</sup>。另有研究表明,MVP方案治疗NSCLC有效率为36%~68%<sup>[10]</sup>。因此,推测5-氟尿嘧啶联合MVP方案治疗局部晚期及转移性肺癌可提高疗效。但是,由于静脉应用5-氟尿嘧啶易导致皮肤、黏膜损害和骨髓抑制及周围神经反应,且其骨髓抑制、周围神经反应等毒性反应与丝裂霉素、顺铂有关,由此可能造成患者对治疗不耐受。故在本研究中尝试采

用5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗NSCLC。

MVP方案可防止肿瘤细胞转移,5-氟尿嘧啶超声雾化吸入可以直接并持续高浓度地聚积在肿瘤原发灶中,从而发挥较强的抗肿瘤效应。本研究结果显示,联合组患者总有效率>MVP组>HTP组>对照组,联合组患者1年、2年生存率>MVP组>HTP组>对照组,4组比较差异均有统计学意义。证实5-氟尿嘧啶超声雾化吸入与MVP具有较好的协同作用。毒性方面,对照组患者毒性反应总发生例次<联合组<MVP组<HTP组,4组比较差异有统计学意义。

综上所述,5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗Ⅲ<sub>b</sub>~Ⅳ期NSCLC较单用MVP或HTP方案疗效和安全性更好,对于一般情况较好的患者,可显著提高生存率。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论尚有待大样本、多中心研究进一步验证。

### 参考文献

[1] 汪济东,姜庆玲,孙琦,等.Ⅲ<sub>b</sub>+Ⅳ期晚期肺癌治疗效果分析[J].临床肺科杂志,2013,18(4):705.

[2] 石远凯,郑博.晚期非小细胞肺癌治疗的新趋势[J].中国新药杂志,2012,21(17):1987.

[3] 芦柏震,毛伟敏,候桂兰,等.中晚期肺癌治疗研究进展[J].中华中医学刊,2012,9(30):1980.

[4] 尹永英,郭彦伟,李汝敏.全身化疗联合5-Fu雾化吸入治疗晚期肺癌疗效观察[J].中国医药导报,2006,3(27):51.

[5] 柴协力.雾化吸入疗法治疗呼吸道肿瘤[J].中国医药与临床,2013,13(4):514.

[6] 刑秋月,陈颜彩,牛志坤,等.雾化吸入抗癌药物治疗肺部

肿瘤的研究[J].河北医药,2009,31(21):2981.

[7] Wauthoz N, Deleuze P, Hecq J, *et al*. In vivo assessment of temozolomide local delivery for lung cancer inhalation therapy[J]. *Euro J Pharm Sci*, 2010,39(5):402.

[8] 董海林,高利伟,王文义,等.氟尿嘧啶超声雾化吸入联合化、放疗治疗ⅢB期中央型非小细胞肺癌[J].中国基层医药,2007,14(6):903.

[9] 申源峰,韩振庆,杜京娟,等.5-Fu超声雾化吸入联合放疗治疗非小细胞肺癌的临床研究[J].肿瘤防治杂志,2004,11(2):181.

[10] 汪建中,邹本峰,刘艳红,等.5-氟尿嘧啶高热雾化吸入与MVP方案治疗Ⅲb-Ⅳ期非小细胞肺癌对比观察[J].中国老年医学杂志,2003,10(23):693.

[11] 陈清勇,杨胜,周建英,等.化疗并用抗癌药物超声雾化吸入治疗晚期肺癌临床观察[J].中华理疗杂志,2001,24(5):267.

[12] 白学义,李珍,熊艳梅.顺铂雾化与长春瑞滨静脉化疗对肺癌术后无瘤期的影响[J].中国临床医生杂志,2007,35(9):28.

[13] Heim W, Wampler GL, Lokich JJ, *et al*. A study of infusional cisplatin and infusional fluorouracil for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a Mid-Atlantic Oncology Program Study[J]. *J Clin Oncol*, 1991,9(12):2162.

(收稿日期:2014-02-26 修回日期:2014-07-21)

## 2014年发展中国家人口、可持续发展和减贫部级研讨班在北京举办

本刊讯 2014年7月11日,“2014年发展中国家人口、可持续发展和减贫部级研讨班”在北京举办。加纳、肯尼亚、吉尔吉斯斯坦、马拉维、毛里求斯、尼日利亚、南非、南苏丹、桑给巴尔、津巴布韦等10个非洲、亚洲国家的19名主管人口、发展和减贫事务的高级政府官员参加了此次研讨班,其中包括5名部长级官员。国家卫生和计划生育委员会副主任王培安、商务部国际商务官员研修学院副院长朱留贵等出席研讨班开幕式并致辞。尼日利亚国家人口委员会委员谭德·约瑟夫·拉克诸代表与会官员发言。

王培安在致辞中指出,消除贫困现象、统筹解决人口问题,实现经济社会可持续发展是当前全球发展和南南合作的重要议题。国际社会、各国政府正充分利用这一时机,积极推动计划生育、生殖健康、人口和社会事业的发展。中国作为人口最多的发展中国家,始终坚持人口、资源、环境的可持续发展,并积极推进同非洲等发展中国家的合作,为其他国家提供力所能及的援助,承担相应的国际义务,通过深化同发展中国家的南南合作,为增进广大发展中国家人民的福祉做出新的贡献。

朱留贵在致辞中谈到,中国政府对外援助的宗旨是帮助受援国增强自主发展能力,切实改善民生,促进受援国的经济发展和社会进步。中国政府尤其重视援外培训工作,在平等互利、不附带政治条件的原则下,促进受援国的经济和社会发展,加深友好关系,推动南南合作的发展。

拉克诸表示,各发展中国家对于中国的高速发展以及所取得的成就表示钦佩,对中国所提供的援助表示感谢。他指出,各国在学习、借鉴中国优秀实践经验的同时,应当结合本国国情,探索适合本国的发展道路。

本次研讨班为期1周,由国家卫生和计划生育委员会和商务部共同主办,中国生殖健康家庭保健培训中心承办,旨在向发展中国家政府官员介绍人口、城镇化、可持续发展、减贫、南南合作等领域的政策体系和实践经验,增强各发展中国家在人口、可持续发展和减贫等议题上的战略规划和管理能力。期间,除了课堂研讨之外,研讨班成员还参观了北京、太仓两地的人口和社会公共服务设施,加强中国与研讨班成员国在人口、可持续发展和减贫方面的交流与合作。