

胎盘多肽注射液在晚期非小细胞肺癌患者化疗中的作用

徐春华, 于力克

(南京市胸科医院, 江苏 南京 210029)

摘要: [目的] 探讨胎盘多肽注射液在Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗中的作用。[方法] 经病理学或细胞学检查确诊的Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 患者随机分为治疗组与对照组。治疗组 48 例, 采用胎盘多肽注射液联合吉西他滨+顺铂方案化疗; 对照组 50 例, 单纯采用吉西他滨+顺铂方案化疗。每 4 周为 1 个周期, 化疗 4 个周期。每 2 个周期评价疗效, 监测治疗前后患者外周血白细胞(WBC)、血小板(PLT)、T 细胞亚群及血清免疫球蛋白(Ig)含量变化。[结果] 治疗组和对照组有效率分别为 52.1%和 48.0%($P>0.05$)。治疗组胃肠道反应和骨髓抑制较对照组轻, 差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗后治疗组 CD_8^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 较对照组高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组化疗后 KPS 评分明显高于对照组($P<0.05$)。化疗后治疗组血清 IgM 和 IgG 含量与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论] 胎盘多肽注射液联合吉西他滨+顺铂方案治疗Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 疗效较好, 患者不良反应轻, 且具有提高机体的免疫功能和改善患者生活质量的作用。

关键词: 胎盘多肽注射液; 癌; 非小细胞肺; 吉西他滨; 顺铂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0772-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B007

Effect of Placenta Polypeptide Injection in Combination with Chemotherapy in the Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

XU Chun-hua, YU Li-ke

(Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China)

Abstract: [Purpose] To explore the enhancing effect of placenta polypeptide injection in the chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage III and IV. [Methods] A total of 98 patients with advanced NSCLC were enrolled in this study. The patients were treated with either placenta polypeptide injection in combination with GP (GEM+DDP) chemotherapy (gemcitabine and cisplatin, $n=48$), or with GP (GEM+DDP) chemotherapy alone ($n=50$). The chemotherapy was performed for 4 cycles, 4 weeks as a cycle and the response was evaluated every 2 weeks. The following indicators were observed: levels of WBC, PLT and T cell subpopulations in blood and serum immunoglobulin(Ig) level. [Results] The response rate of treatment group and control group was 52.1% and 48.0% respectively, without significant difference ($P>0.05$). The gastrointestinal toxicity and myelosuppression in the treatment group were alleviated as compared with the control group, with significant difference ($P<0.05$). Compared with the control group, CD_8^+ cells and CD_4^+/CD_8^+ ratio were markedly increased in the treatment group after treatment ($P<0.05$). The KPS scores and serum IgM and IgG levels were higher in the treatment group than those in the control group ($P<0.05$). [Conclusion] The placenta polypeptide injection plus GP chemotherapy regimen shows better therapeutic effect, reduces adverse effects of chemotherapy and improves the quality of life in patients with NSCLC stage III or IV.

Subject words: placenta polypeptide injection; carcinoma, non-small cell lung; gemcitabine; cisplatin

肺癌是全球发病率和死亡率急剧增长的癌症之一, 约 75%~80% 的肺癌为非小细胞肺癌(non-small

cell lung cancer, NSCLC)^[1]。由于缺乏早期发现诊断的有效手段, 其中 75%~80% 确诊时已为中晚期, 失去手术切除的机会。因此, 晚期 NSCLC 患者多采用全身化疗、放射治疗、中医药及免疫治疗。有研究显示, 晚期 NSCLC 患者化疗有效率为 30%~40%, 总生

通讯作者: 于力克, 主任医师, 硕士; 南京市胸科医院呼吸科, 江苏省南京市鼓楼区广州路 215 号 (210029); E-mail: yulike_dotor@163.com

收稿日期: 2013-08-25; **修回日期:** 2013-09-20

存期和中位生存期均有不同程度提高^[2]。免疫调节剂对肿瘤有一定的增效作用,可以明显改善患者的临床症状和生活质量。南京市胸科医院呼吸科 2009 年 1 月至 2011 年 1 月收治的 98 例Ⅲ、Ⅳ期晚期 NSCLC 患者,采用胎盘多肽注射液联合化疗治疗,取得较好的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

98 例 NSCLC 患者均经病理组织学或细胞学检查证实,年龄 46~72 岁,平均年龄 58.5 岁。根据伦理学证明,患者知情同意,分为治疗组和对照组。治疗组 48 例,其中男性 28 例,女性 20 例;年龄 47~73 岁,平均 60.5 岁;腺癌 28 例,鳞癌 20 例;按国际抗癌联盟(UICC)2009 年修订的肺癌分期标准,Ⅲa 期 10 例,Ⅲb 期 15 例,Ⅳ期 23 例。对照组 50 例,其中男性 30 例,女性 20 例;年龄 45~70 岁,平均 57.5 岁;腺癌 30 例,鳞癌 20 例;Ⅲa 期 11 例,Ⅲb 期 15 例,Ⅳ期 24 例。两组患者均有可测量的病灶,预计生存期均≥3 个月,Karnofsky 评分≥60 分。两组患者年龄、性别、病理类型分布及疾病分期等方面无明显差别,具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组:采用 GP 方案化疗:吉西他滨 1 250mg/m²,静滴,d_{1,8};顺铂 25mg/m²,静滴,d₁₋₃,28d 为 1 个周期,共用 4 个周期,均使用 5-羟色胺受体拮抗剂进行止吐治疗。化疗的同时静脉滴注胎盘多肽注射液(贵阳黔峰生物制品有限责任公司提供)8ml+0.9%氯化钠 250ml,1 次/d,连用 14d 后,休息 14d,28d 为 1 个周期。每周期住院时间为 14d,每周期无延时。

对照组:采用 GP 方案化疗,化疗方案同治疗组。

所有患者每周查 1 次血常规。当白细胞≤3.0×10⁹/L 时,给予重组人粒细胞集落刺激因子(瑞血新)125μg,皮下注射,1 次/d,且每天检查血常规,当患者连续 2 次白细胞≥10.0×10⁹/L 时可停用。Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制应用抗生素预防感染。2 个疗程后评价疗效和不良反应。如患

者治疗过程中出现输血、住院时间延长和感染发热时,均不入组。

1.3 观察指标

疗效评价:肿瘤客观疗效评定采用 RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)标准对疗效进行评价^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),CR+PR 为有效。不良反应:根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒副反应标准^[4],分为 0~Ⅳ度。每个周期评价不良反应。生活质量评定:据患者一般情况及生活能力进行 Karnofsky 评分^[5]。凡治疗后评分提高≥10 分者为改善,下降≥10 分者为减退,介于两者之间为稳定。免疫功能:流式细胞仪检测 T 细胞亚群水平,免疫比浊法检测血清免疫球蛋白(Ig)含量。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗组和对照组的有效率分别为 52.1%和 48.0%,差异无统计学意义(*P*>0.05)(Table 1)。

Table 1 Comparison of treatment effect between two groups

Groups	n	CR	PR	NC	PD	Response rate(%)	χ^2	<i>P</i>
Treatment group	48	1	24	13	10	52.1	0.13	>0.05
Control group	50	1	23	12	14	48.0		

2.2 患者体力状况(KPS)评分

治疗前,两组患者体力状况 KPS 评分均≥60 分,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。治疗后,对照组患者体力状况较治疗前降低,但差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗组患者治疗前后的体力状况改善无明显差异,但明显优于对照组治疗后的生活质量(*P*<0.05)(Table 2)。

Table 2 Comparison of KPS score between two groups

Groups	n	Improve	Stable	Decrease
Treatment group	48	32(66.7%)	9(18.8%)	7(14.6%)
Control group	50	18(36.0%)*	15(30.0%)	17(34.0%)

*:compared with treatment group, *P*<0.05.

Table 3 Toxicities of chemotherapy in two groups

Toxicities	Treatment group(n=48)					Control group(n=50)					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
Nausea/vomiting	25	16	6	6	0	16	20	9	5	0	<0.05
Diarrhoea	36	10	1	1	0	37	9	2	2	0	>0.05
Oral mucous	21	14	10	3	0	13	15	17	5	0	<0.05
Leukopenia	29	13	5	5	0	20	18	9	3	0	<0.05
Thrombocytopenia	20	16	10	2	0	12	20	12	6	0	<0.05
Impaired liver function	45	2	1	0	0	45	2	2	1	0	>0.05

2.3 不良反应

治疗组和对照组患者在恶心呕吐、白细胞下降、血小板下降和口腔黏膜炎发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应发生率两组无显著差异($P>0.05$)(Table 3)。

2.4 机体免疫功能的变化

(1)T 细胞亚群的变化情况:两组患者治疗后 CD_8^+ 细胞和 CD_4^+/CD_8^+ 有明显上升,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者治疗后 CD_8^+ 细胞和 CD_4^+/CD_8^+ 较对照组治疗后升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 4)。(2)血清 Ig 含量的变化情况:两组患者治疗前血清 IgA、IgG 与 IgM 含量无明显差异,具有可比性。治疗后,治疗组患者的血清 IgG 和 IgM 含量较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 5)。

3 讨论

化疗是目前治疗肿瘤的主要方法之一,但化疗药物带来的不良反应却限制了化疗疗效的进一步提高。本研究中,国产吉西他滨作为新一代的抗代谢类抗癌药物,其化学结构为盐酸双氟脱氧胞苷,主要作用于 DNA 合成期,在细胞内经过腺苷激酶的作用转化成具有活性的代谢产物双氟二磷酸盐和三磷酸盐,竞争性嵌入 DNA 双链,从而抑制肿瘤细胞 DNA 合成。体内和体外试验的结果均证实吉西他滨与顺铂联合应用有相互协同和相加的作用,这是目前应用最广泛、疗效最显著的治疗方案^[6]。吉西他滨联合顺铂可使患者的骨髓抑制加重,尤其是白细胞和血

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups

Groups	n	CD_3^+ (%)	CD_4^+ (%)	CD_8^+ (%)	CD_4^+/CD_8^+
Treatment group					
Before chemotherapy	48	38.76±5.63	31.92±5.53	30.16±5.61	1.33±0.28
After chemotherapy	48	39.66±4.87	35.63±5.66	34.83±5.69*	2.09±0.42*
Control group					
Before chemotherapy	50	40.67±6.15	34.77±6.93	21.70±4.39	1.04±0.13
After chemotherapy	50	39.79±7.46	33.89±6.37	28.63±5.83* [△]	1.62±0.26* [△]

Note: *: Compared with before chemotherapy in group, $P<0.05$;
[△]: Compared with treatment group, $P<0.05$.

Table 5 Comparison of serum Ig between two groups

Groups	n	IgA	IgG	IgM
Treatment group				
Before chemotherapy	48	1.71±0.63	14.23±3.25	1.18±0.36
After chemotherapy	48	1.62±0.65	17.97±5.67	1.51±0.48
Control group				
Before chemotherapy	50	1.62±0.59	15.72±3.08	1.08±0.45
After chemotherapy	50	1.53±0.43	16.71±5.86*	1.12±0.66*

*: Compared with treatment group, $P<0.05$.

小板下降幅度较大,出现Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制,限制了化疗药物的使用剂量,因此,对该化疗方案的减毒增效研究具有非常重要的意义。近年来的研究已经证实,免疫调节剂可改善患者的机体免疫状态,增强抗癌能力,抑制肿瘤转移^[7]。

胎盘多肽注射液是从健康产妇胎盘中提取的具有广泛生物活性的小分子多肽,它能增强细胞介导的免疫应答,激活 T 淋巴细胞,从而提高机体的免疫能力及抗癌能力;它还能促进骨髓造血细胞的生存、增殖、分化及提高生物活性,有效地缓解化疗所致的白细胞减少。此外,胎盘多肽注射液还有抗突变、抗变态反应及抗衰老等作用,是一种较为理想的免疫调节剂^[8]。本组病例观察结果表明,在中晚期恶性肿瘤姑息化疗中联合应用胎盘多肽注射液,虽然治疗组近期疗效与对照组相比没有明显改善 ($P>0.05$),但治疗组的体力状况(KPS)评分均较对照组增

加($P<0.05$),说明胎盘多肽注射液化疗能提高患者的生活质量。通过治疗前后两组患者免疫功能检测可见,治疗组治疗后 CD_8^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组患者治疗后血清 IgG 和 IgM 含量明显增高($P<0.05$),患者免疫功能明显优于对照组,差异有统计学意义,证实胎盘多肽注射液能提高机体免疫能力。另外,治疗组治疗后的白细胞下降程度、血小板下降程度、恶心呕吐及口腔黏膜炎等不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$),说明胎盘多肽注射液能减轻或降低化疗引起的不良反应,缓解化疗药物所致的白细胞减少;同时,胎盘多肽注射液的临床安全性较好,未发现与其有关的不良反应。

总之,胎盘多肽注射液作为一种生物免疫调节剂,对化疗有一定的辅助治疗作用,可提高患者的生活质量,减轻化疗不良反应,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2012 [J]. CA Cancer J Clin,2012,62(1):10-29.
- [2] Socinski MA,Govindan R,Spigel D. Clinical roundtable monograph:recent advances in taxanes for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J].Clin Adv Hematol Oncol,2012,10(10 Suppl 18):1-16.
- [3] Duffaud F,Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor[J]. Bull Cancer Inst,2000,87(12):869-870.
- [4] Sun Y.Recent and long term adverse reaction[M].Beijing: People's Medical Publishing House,2003.102.[孙燕.抗肿瘤药物的近期和远期不良反应[M].北京:人民卫生出版社,2003.102.]
- [5] Sun Y,Zhou JC.Handbook of clinical tumor department of internal medicine[M].Fourth Edition. Beijing:People's Medical Publishing House,2003.274-276.[孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2003.274-276.]
- [6] Wang XM,Fan J,Wang KW,et al. Clinical analysis of DP and GP regimens in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology,2010,23(2):137-139. [王秀明,樊娟,王可武,等.DP与GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J].肿瘤基础与临床,2010,23(2):137-139.]
- [7] Bai JL,Liu W,Yu H. The effectiveness and the immune function of lentinan combined with chemotherapy in the treatment of lung cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2008,13(8):724-729. [柏建岭,刘薇,于浩.香菇多糖联合化疗治疗肺癌近期疗效和免疫功能的评估[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(8):724-729.]
- [8] Chen YP,Wang RF. Clinical observation of advanced non-small cell lung cancer treated by placenta polypeptide injection[J]. China Healthcare Frontiers,2009,4(17):54-55. [陈燕平,王瑞芳.胎盘多肽注射液辅助治疗中晚期恶性肿瘤的临床疗效观察[J].中国医疗前沿,2009,4(17):54-55.]

