

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.013
文章编号: 1005-8982(2020)20-0063-05

生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向治疗 晚期非小细胞肺癌的疗效分析*

陆秀婷, 吕群, 阮肇扬, 王建军

(杭州师范大学附属医院 呼吸科, 浙江 杭州 310015)

摘要: 目的 探讨生脉胶囊联合一代表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年9月杭州师范大学附属医院收治的晚期NSCLC患者90例,按照随机表法分为生脉胶囊组、EGFR-TKI组、联合组,每组30例。3组患者采取常规治疗及最佳营养支持治疗。生脉胶囊组口服生脉胶囊;EGFR-TKI组口服一代TKI靶向药物凯美纳;联合组口服EGFR-TKI和生脉胶囊,用法用量同上。3组疗程均为3个月。比较3组疗效、治疗前后卡氏功能状态量表(KPS)评分、免疫功能变化,以及不良反应发生情况。**结果** 联合组客观有效率均高于生脉胶囊组和EGFR-TKI组($P < 0.05$)。3组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组治疗前后KPS评分的差值低于生脉胶囊组和EGFR-TKI组($P < 0.05$)。联合组治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 的差值高于生脉胶囊组和EGFR-TKI组($P < 0.05$)。3组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 生脉胶囊联合一代EGFR-TKI靶向药物凯美纳治疗晚期NSCLC疗效较好,可改善患者生存质量,提高免疫功能。

关键词: 癌,非小细胞肺;生脉胶囊/中草药;受体,表皮生长因;酪氨酸激酶抑制剂;治疗,临床研究性

中图分类号: R34.2

文献标识码: A

Efficacy of Shengmai capsule combined with first-generation EGFR-TKI in targeted treatment of advanced non-small cell lung cancer*

Xiu-ting Lu, Qun Lü, Zhao-yang Ruan, Jian-jun Wang

(Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 310015, China)

Abstract: Objective To study the efficacy of Shengmai capsule combined with a representative epidermal growth factor receptor (EGFR) - tyrosine kinase inhibitor (TKI) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The 90 patients with advanced NSCLC admitted to the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University from January 2018 to September 2019 were randomly divided into the combination group (30 cases), the Shengmai capsule group (30 cases) and the EGFR-TKI group (30 cases). All the patients in the three groups were treated with routine therapy and optimal nutritional support. In the EGFR-TKI group and the Shengmai capsule group, the first-generation EGFR-TKI Kemena or Shengmai capsule was taken orally, respectively. In the combination group, EGFR-TKI and Shengmai capsule were both administrated as above. All the three groups were treated with 3 months. The therapeutic efficacy, KPS score, immune function and adverse reactions of the three

收稿日期: 2020-04-27

*基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(No: 2017ZYC-A32)

[通信作者] 吕群, E-mail: hzlvqun@126.com

groups were compared before and after treatment. **Results** Objective response rate (ORR) of the combination group was higher than that of Shengmai capsule group and EGFR-TKI group ($P < 0.05$). There was no significant difference in disease control rate (DCR) among the three groups ($P > 0.05$). The differences in KPS scores of the combination group before and after the treatment were smaller than those of Shengmai capsule group and EGFR-TKI group ($P < 0.05$). On the contrary, the differences in $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ before and after the treatment were greater in the combination group than those in Shengmai capsule group and EGFR-TKI group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Shengmai capsule combined with the first-generation EGFR-TKI Kemena shows great therapeutic efficacy in advanced NSCLC, which can improve the quality of life and immune function of patients.

Keywords: Shengmai capsule; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; advanced non-small cell lung cancer

肺癌是全世界发病率及病死率最高的肿瘤之一, 据统计资料显示非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的 85% 左右, 严重威胁患者的生命健康^[1]。目前, 临床上针对晚期 NSCLC 患者的治疗中, 铂类化疗药物仍占主要地位, 但其不良反应较为严重, 使化疗药物的应用受到了极大限制^[2-3]。近年来, 随着对肿瘤分子生物学领域的不断深入研究, 对于肺癌驱动基因的分子靶向治疗在晚期 NSCLC 中获得较好疗效, 其中典型代表是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) - 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI), 相比铂类化疗药物可显著延长生存期, 且毒副反应较少, 但仍无法避免获得性耐药^[4-5]。近年来大量研究证实, 中药在治疗晚期 NSCLC 方面疗效较好, 且不良反应少, 可提高患者免疫功能^[6-7]。生脉胶囊作为一种中成药, 具有养阴生津、益气复脉功效, 其有效成分具有抑制肿瘤生长的作用, 联合 EGFR-TKI 可发挥协同抗肿瘤作用。因此, 本文通过分析生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向治疗晚期 NSCLC 的疗效, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 9 月杭州师范大学附属医院收治的晚期 NSCLC 患者 90 例, 按照随机数字表法分为生脉胶囊组、EGFR-TKI 组、联合组, 每组 30 例。生脉胶囊组男性 19 例, 女性 11 例; 年龄 43 ~ 74 岁, 平均 (60.83 ± 7.13) 岁; 临床分期: III b 期 8 例, IV a 期 15 例, IV b 期 7 例。EGFR-TKI 组男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 41 ~ 75 岁, 平均 (60.45 ± 6.29) 岁; 临床分期: III b 期 10 例, IV a 期 11 例, IV b 期 9 例。联合组男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 47 ~ 72 岁, 平均 (61.29 ± 6.57) 岁; 临床分期:

III b 期 9 例, IV a 期 13 例, IV b 期 8 例。3 组性别、年龄、临床分期等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经组织学、病理学证实为 NSCLC; ②经胸部 CT、腹部 CT 或腹部 B 超、头颅 MRI 等检查, 评估临床分期为 III b 或 IV 期; ③经 EGFR 基因检测为敏感突变阳性; ④卡氏功能状态量表 (KPS) 评分 ≥ 60 分, 且预计生存期 > 3 个月; ⑤患者签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审批, 伦理委员会审批文号: 2018KY93。

1.2.2 排除标准 ①近 3 个月接受放化疗或治疗期间行放化疗; ②合并重要脏器严重疾病、病情危重, 以及生命体征不平稳; ③对本研究方案中药物过敏或有禁忌证; ④精神疾病; ⑤合并其他恶性肿瘤。

1.3 方法

3 组患者采取常规治疗及最佳营养支持治疗。生脉胶囊组: 口服生脉胶囊 (正大青春宝药业有限公司, 规格: 0.3 g, 批准文号: 国药准字 Z33021036, 生产批号: 1710072) 0.9 g/次, 3 次/d。EGFR-TKI 组: 口服一代 EGFR-TKI 靶向药物凯美纳 (杭州贝达药业股份有限公司, 规格: 0.125 g, 批准文号: 国药准字 H20110061, 生产批号: 1708251) 125 mg/次, 3 次/d。联合组: 口服生脉胶囊和 EGFR-TKI, 用法用量同上。3 组疗程均为 3 个月。

1.4 疗效评价标准

3 组患者于治疗 2 个月后评价疗效, 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。客观有效率 (ORR) = (CR+PR) / 总例数 $\times 100\%$; 疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

1.5.1 生存质量 观察 3 组患者治疗前与治疗 2 个月后生存质量改善情况, 以 KPS 评价患者生存质量, 评分 0 ~ 100 分, 评分越高患者生存质量越好。

1.5.2 免疫功能 观察 3 组患者治疗前与治疗 2 个月后免疫功能改善情况, 分别于治疗前后抽取外周静脉血 2 ~ 3 ml, 采用 FACSCelest 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 测定 T 淋巴细胞亚群变化。

1.5.3 不良反应 观察 3 组患者治疗 2 个月期间不良反应发生情况, 治疗前及每个周期结束时评估血常规、肝肾功能、心电图等。用药过程中注意监测及记录治疗相关的不良事件, 如皮疹、腹泻、白细胞减少、血小板减少症等。血小板 $<100 \times 10^9/L$ 为血小板减少; 白细胞 $<4 \times 10^9/L$ 为白细胞减少。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较用 t 检验, 多组比较用方差分析, 方差分析的进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 进一步两两比较用 χ^2 分割法 (检验水准 $\alpha=0.0125$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

3 组 ORR 比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.213$, $P=0.002$); 联合组高于生脉胶囊组和 EGFR-TKI 组 ($P < 0.0125$); 而 3 组 DCR 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=5.271$, $P=0.106$)。见表 1。

表 1 3 组疗效比较 ($n=30$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
生脉胶囊组	2	11	9	8	43.33 [†]	73.33
EGFR-TKI 组	2	10	9	9	40.00 [†]	70.00
联合组	5	17	6	2	73.33	93.33

注: [†] 与联合组比较, $P < 0.0125$ 。

2.2 治疗前后 KPS 评分比较

生脉胶囊组、EGFR-TKI 组、联合组治疗前后 KPS 评分的差值分别为 (13.03 ± 1.32) 分、(11.70 ± 2.35) 分和 (10.54 ± 1.71) 分, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=5.421$, $P=0.000$); 联合组低于生脉胶囊组和 EGFR-TKI 组 ($P < 0.05$)。

2.3 治疗前后免疫功能变化

生脉胶囊组、EGFR-TKI 组、联合组治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 的差值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组高于生脉胶囊组和 EGFR-TKI 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后免疫功能指标的差值比较

($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+/\%$	$CD4^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
生脉胶囊组	$4.58 \pm 1.24^{\dagger}$	$4.60 \pm 1.08^{\dagger}$	$0.29 \pm 0.05^{\dagger}$
EGFR-TKI 组	$1.87 \pm 0.45^{\dagger}$	$1.07 \pm 0.25^{\dagger}$	$0.13 \pm 0.03^{\dagger}$
联合组	7.67 ± 1.75	7.13 ± 0.63	0.54 ± 0.08
F 值	7.182	5.831	5.362
P 值	0.000	0.000	0.000

注: [†] 与联合组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应比较

3 组皮疹、腹泻、白细胞减少、血小板减少发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组不良反应发生率比较 [$n=30$, 例 (%)]

组别	皮疹	腹泻	白细胞减少	血小板减少
生脉胶囊组	1 (3.33)	1 (3.33)	2 (6.67)	2 (6.67)
EGFR-TKI 组	9 (30.00)	11 (36.67)	10 (33.33)	9 (30.00)
联合组	2 (6.67)	3 (10.00)	3 (10.00)	2 (6.67)
χ^2 值	5.182	7.104	5.462	4.791
P 值	0.137	0.053	0.082	0.192

3 讨论

目前, 外科手术仍为治疗早期肺癌的首选方法, 但大部分患者在初次就诊或出现不适症状时已失去最佳手术治疗时机^[8]。使用铂类化疗药物治疗晚期 NSCLC 是主要方法, 但由于明显的不良反应及疗效的局限性影响了肺癌的临床获益^[9-10]。近年来, 分子靶向治疗在具有驱动基因的晚期 NSCLC 患者中疗

效较好,而其中最具代表的是针对 EGFR 的靶向治疗^[11]。临床研究显示,EGFR 突变状态是肺癌患者对吉非替尼疗效的强预测因子,奠定了肺癌分子靶向治疗的基石^[12]。随后大量研究证实,存在 EGFR 突变的肺癌患者接受 EGFR-TKI 治疗的疗效显著优于传统化疗,一线治疗的中位生存时间可达 9 ~ 13 个月,且不良反应及生活质量要显著优于化疗^[13-15]。因此推荐 EGFR-TKI 作为 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的一线标准治疗方案。虽然 EGFR-TKI 能提高 NSCLC 患者的临床获益,但是最终不可避免会出现获得性耐药,中位生存时间为 9 ~ 13 个月,然后出现疾病进展,这也成为了困扰 EGFR-TKI 治疗效果的一大难题。尽管应用 EGFR-TKI 的不良反应相比传统化疗少,但是仍存在皮疹、腹泻等胃肠道相关不良反应,因此为了进一步缓解或克服获得性耐药的出现,延缓肿瘤的进展过程,并延长患者的总生存期及提高患者生活质量,如何在 EGFR-TKI 治疗的基础上配合新的具有协同效果的治疗药物,成为急需攻克的关键问题^[16-18]。

生脉胶囊主要包括红参、麦冬、五味子等,具有益气复脉、养阴生津功效。现代药理研究表明,生脉胶囊中的主要有效成分为人参皂苷,具有较强的抗肿瘤作用,可抑制肿瘤细胞的增殖,人参皂苷 Rh2 可上调 P21,下调肿瘤细胞 Cylin D1,并且还可阻滞细胞于 G₀/G₁ 期,从而抑制细胞增殖。人参皂苷可诱导细胞分化,人参皂苷 Rh2 可促使肿瘤细胞向正常细胞转化,并且细胞分化成熟度与人参皂苷 Rh2 浓度呈正相关。人参皂苷 Rh2 能够激活 Caspase-9/Caspase-8 途径,进一步诱导肿瘤细胞凋亡。人参皂苷可抑制肿瘤细胞的转移和侵袭。人参皂苷 Rg3 为中药血管生成抑制剂,不同于化疗和小分子靶向药物作用于肿瘤细胞本身,抗血管生成治疗作用于肿瘤微环境,可使现有肿瘤血管退化,同时抑制肿瘤新生血管生成,其独特的作用机制给多方案联合治疗肿瘤提供新方向。有研究显示,人参皂苷 Rg3 可抑制 EGFR 及血管内皮生长因子信号通路,最终激活肺癌的凋亡^[19]。另外,人参皂苷 Rg3 还可作用于细胞生殖周期的 G₂ 期,抑制癌细胞有丝分裂前期蛋白质和 ATP 的合成,使癌细胞的增殖生长速度减慢,并且与铂类化疗药物治疗晚期 NSCLC 患者也有协同作用,增强了治疗效果,延长患者的生存期^[20]。另外生脉制剂对治疗 NSCLC 化疗过程中出现的各种不同的不良反应,具有较好的疗效。由此可见,生脉胶囊联合 EGFR-TKI 具有协同抗肿瘤作用,能够延长

晚期 NSCLC 患者生存期及提高生活质量。本研究表明,联合组 ORR 高于生脉胶囊组和 EGFR-TKI 组,提示生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向药物凯美纳治疗晚期 NSCLC 疗效较好;联合组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的差值高于生脉胶囊组和 EGFR-TKI 组,提示生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向药物凯美纳可提高患者免疫功能。

综上所述,生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向药物凯美纳治疗晚期 NSCLC 疗效良好,可改善患者生存质量,提高免疫功能。但本研究仍存在一些不足之处,如纳入样本量相对较少,纳入观察指标相对较少,后续研究中将增加样本量和观察指标进行分析。

参 考 文 献:

- [1] SANTINI F C, RUDIN C M. Atezolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2017, 10(9): 935-945.
- [2] 朱丽华,李和根,赵丽红,等. 70 岁以上晚期非小细胞肺癌的预后研究及中医药治疗疗效[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6): 421-426.
- [3] CASALUCE F, SGAMBATO A, MAIONE P, et al. Selumetinib for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2017, 26(8): 973-984.
- [4] 龙利丽,梁艳玲,张兴梅,等. 非小细胞肺癌的 EGFR-TKI 治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(2): 105-108.
- [5] 郑礼平,陈艺丹,张楠,等. 血清 LDH 在 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌中的应用价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(6): 337-341.
- [6] 单孟俊,张丽媛,游捷. 中医辨证法联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌患者随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 163-167.
- [7] 郑佳彬,袁嘉萌,刘益华,等. 中医药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床效的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5026-5030.
- [8] LEE K, KIM H R, KIM D K, et al. Post-recurrence survival analysis of stage I non-small-cell lung cancer[J]. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, 2017, 25(9): 623-629.
- [9] ROSSI A, MUSCARELLA L A, MICCO C D, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2017, 13(12): 1281-1288.
- [10] 金倩文. 局部晚期非小细胞肺癌治疗现状及趋势[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8): 860-864.
- [11] HOCKER J R, DEB S J, LI M, et al. Serum monitoring and phenotype identification of stage I non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Investigation, 2017, 35(9): 573-585.
- [12] 李海霞,王慧娟. EGFR-TKI 类药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 245-250.
- [13] 彭敏,翁一鸣,湛亮,等. EGFR-TKI 联合化疗对比单用

- EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(11): 874-880.
- [14] 娄芮, 曹海霞, 李洋, 等. MEK 抑制剂在 EGFR-TKI 靶向治疗非小细胞肺癌中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(17): 2785-2789.
- [15] 陈嘉璐, 李湧健. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中医学报, 2017, 32(5): 711-714.
- [16] 吴琼茜, 刘苓霜, 姜怡, 等. 中医辨证疗法联合埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1054-1058.
- [17] 许海柱, 张璇, 孙建立. EGFR-TKIs 结合中医药治疗晚期非小细胞肺癌的多因素分析 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2156-2158.
- [18] 范焕芳, 王峥嵘, 闫娇娇, 等. 夏蚬金消颗粒联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 河北中医药学报, 2019, 34(5): 19-22.
- [19] 赵延军, 黄丽. 中医辨证联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7): 1149-1151.
- [20] 江冠铭, 谭钦全, 刘淳, 等. 人参皂苷 Rg3 联合奥希替尼治疗一代 EGFR-TKI 耐药型晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性 [J]. 新医学, 2019, 50(7): 505-509.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陆秀婷, 吕群, 阮肇扬, 等. 生脉胶囊联合一代 EGFR-TKI 靶向治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 63-67.