

鸦胆子油注射液经支气管动脉灌注治疗 晚期肺癌的临床研究

柏正平 邓湘生

摘要 目的 探讨支气管动脉灌注鸦胆子油注射液及化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法 103 例晚期非小细胞肺癌随机分为 2 组。对照组 50 例,采用单纯支气管动脉灌注化疗,治疗组 98 例,采用鸦胆子油注射液结合化疗药行支气管动脉灌注,观察两组毒副反应发生率,肿瘤大小变化及生活质量评分。结果 治疗组治疗肿瘤客观疗效(CR + PR)达 63.3%,对照组 46.0%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组中位生存期 363 天,1 年累积生存率为 70.4%,对照组中位生存期为 305 天,1 年累积生存率为 44.0%,组间比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组生活质量改善率为 83.7%,对照组为 62.0%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组消化道反应、骨髓抑制、肝脏毒性、肾脏毒性、心脏毒性的毒副反应低于对照组($P < 0.01$)。结论 鸦胆子油注射液结合化疗药行支气管动脉灌注治疗晚期非小细胞肺癌能提高客观疗效,并能提高生活质量、保护免疫功能及骨髓功能。

关键词 支气管动脉灌注;晚期肺癌;鸦胆子油

Effect of Oleum Fructus Bruceae Injection via Bronchial Arterial Infusion in Treating Advanced Lung Cancer BAI Zheng-ping and DENG Xiang-sheng Integrative Chinese and Western Medical Hospital Affiliated to Hunan Traditional Chinese Medicine University, Changsha (410006)

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical effects of bronchial arterial infusion (BAI) with *oleum fructus bruceae* (OFB) Injection and chemotherapeutic agents (CTA) in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** One hundred and three patients with advanced NSCLC were randomized into 2 groups, the 98 patients in the treatment group treated by BAI with OFB + CTA and the 50 in the control group by BAI with CTA alone. The incidence of adverse reaction, change of tumor size and patients' quality of life (QOL) in the two groups were observed and compared. **Results** The objective effective rate (CR + PR) was 63.3% in the treatment group and 46.0% in the control group ($P < 0.01$); the median survival duration in them was 363 days and 305 days; the 1-year cumulative survival rate was 70.4% and 44.0%, and the QOL improving rate was 83.7% and 62.0% respectively, the difference between groups were all statistically significant ($P < 0.01$). In addition, the incidence of adverse reactions of digestive symptoms, bone marrow suppression and the hepato-, renal and cardiac toxicities were lower in the treatment group than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** BAI with OFB + CTA in treating NSCLC could enhance the objective therapeutic effect of simple chemotherapy, as well as raise the QOL and protect immune and medulla function in patients.

KEYWORDS bronchial arterial infusion; advanced lung cancer; *oleum fructus bruceae*

经支气管动脉化疗灌注是非手术方式治疗中晚期肺癌的常用手段^[1],但往往由于化疗药物的严重消化道反应及骨髓抑制中断治疗,笔者采用小剂量化疗药加鸦胆子油注射液支气管动脉灌注治疗晚期肺癌,在客观疗效、提高生活质量、保护免疫功能及骨髓功能等方面较单纯支气管动脉灌注化疗有较大的优势,现报告如下。

资料与方法

1 肺癌的诊断及分期标准 肺癌的诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]中相关内容,经病理、细胞学检查确诊为原发性支气管肺癌者。肺癌临床 TNM 分期(UICC, 1997)参考文献[3]。

2 纳入标准 (1)符合中晚期原发性支气管非小细胞肺癌,CT 增强扫描病灶中度至明显强化(CT 值增加 > 30 Hu)者;(2)分期为 II b 期 ~ III b 期者;

作者单位:湖南中医药大学附属中西医结合医院(长沙 410006)

通讯作者:柏正平, Tel:0731-88858207, E-mail: bzp121@163.com

(3)有化疗适应症患者;(4)试验前超过 2 个月未接受过抗肿瘤治疗,未服用影响血象、免疫功能等药物者;(5)体力状况尚好,Karnofsky 行为状况评分^[4]≥60 分,预计生存期在 6 个月以上者;(6)自愿作为受试对象并知情同意者。

3 排除标准 (1)已转移性肺癌;(2)原发性肺癌已经手术切除瘤体者;(3)合并心血管、肝、肾等重要器官严重器质性疾病和造血系统等严重原发性疾病,以及患有其他正在用药治疗影响试验药物观察的疾病、精神病、老年痴呆症患者;(4)妊娠或哺乳期妇女,有严重过敏病史或药物过敏史者。

4 临床资料 本组 148 例晚期肺癌,均符合以上纳入标准。按试验前设计的随机表分组,分别采用相应的治疗方案。其中治疗组 98 例,其中男 62 例,女 36 例;年龄 40~81 岁,平均(72.25±17.29)岁;病程 3~17 个月,平均为(11.35±5.47)个月;Ⅱb 期 17 例,Ⅲa 期 52 例,Ⅲb 期 29 例。对照组 50 例,其中男 39 例,女 11 例;年龄 53~84 岁,平均(70.37±19.28)岁;病程 4~15 个月,平均(10.38±8.75)个月;Ⅱb 期 9 例,Ⅲa 期 27 例,Ⅲb 期 14 例。

5 方法

5.1 灌注方法 两组均常规采用右股动脉入路,以 Seldinger 技术^[5]送入 Cobra 导管,钩住支气管动脉,造影了解病灶血管,如与肋间动脉共干则以 1%利多卡因作脊髓负荷试验阳性者,使用微导管避开肋间动脉。

5.2 用药方法 对照组采用 GP 方案:吉西他滨 1 200~1 400 mg,顺铂 60~80 mg,加入生理盐水 40 mL 以 5.1 的方法进行灌注,每月 1 次,连用 3 次;治疗组采用小剂量化疗:吉西他滨 800~1 000 mg,顺铂 40 mg,加鸦胆子油注射液(主要成分为油酸,由沈阳药科大学药业有限责任公司生产)30 mL,用以上方法灌注。

6 观察指标及检测方法

6.1 毒副反应 主要观察消化道反应、骨髓抑制、心、肝、肾毒性。分级标准采用 WHO 急性和亚急性毒副反应分度及标准^[6]执行。

6.2 肿瘤大小变化评定标准 参照文献[2]。完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失,维持超过 1 个月者;部分缓解(PR):肿瘤病灶缩小>50%,并持续超过 1 个月;稳定(NC):肿瘤病灶缩小<50%,或增大≤25%;进展(PD):肿瘤病灶增大>25%,或出现新病灶。

6.3 生活质量 生活质量以 Karnofsky 行为状况评分标准^[4]为指标,在治疗前及疗程结束后均进行评分。

7 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用频数表进行统计描述,组间比较有顺序分类资料采用秩和检验,无序分类资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组毒副反应发生情况比较(表 1) 经秩和检验,两组消化道反应($Z=5.69, P<0.01$)、骨髓抑制($Z=2.89, P<0.01$)、肝脏毒性($Z=3.57, P<0.01$)、肾脏毒性($Z=6.53, P<0.01$)及心脏毒性($Z=3.97, P<0.01$)比较,差异均有统计学意义。

2 两组疗效比较 治疗组 CR 9 例,PR 53 例,NC 36 例;对照组 PR 23 例,NC 22 例,PD 5 例;治疗组客观疗效(CR+PR)为 63.3%,对照组为 46.0%;组间比较,治疗组优于对照组($Z=2.79, P<0.01$)。

3 两组中位生存期及生活质量变化比较 治疗组中位生存期为 363 天,1 年累积生存 69 例;对照组生存期为 305 天,1 年累积生存 22 例,组间比较,差异有统计学意义($U=3.12, P<0.01$)。治疗组生活质量改善(KPS 评分增加 20 分)者 82 例,对照组为 31 例,组间比较,差异有统计学意义($U=2.93, P<0.01$)。治疗组在提高生活质量、中位生存期、1 年累

表 1 两组毒副反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	项目	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗	98	消化道反应	26(26.53)	56(57.14)	13(13.27)	3(3.06)	0(0.00)
		骨髓抑制	39(39.80)	35(35.71)	16(16.33)	8(8.16)	0(0.00)
		肝脏毒性	79(80.61)	11(11.22)	8(8.16)	0(0.00)	0(0.00)
		肾脏毒性	87(88.78)	11(11.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
		心脏毒性	85(86.73)	13(13.27)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照	50	消化道反应	5(10.00)	10(20.00)	27(54.00)	7(14.00)	1(2.00)
		骨髓抑制	9(18.00)	22(44.00)	9(18.00)	2(4.00)	8(16.00)
		肝脏毒性	25(50.00)	19(38.00)	6(12.00)	0(0.00)	0(0.00)
		肾脏毒性	19(38.00)	27(54.00)	4(8.00)	0(0.00)	0(0.00)
		心脏毒性	29(58.00)	19(38.00)	2(4.00)	0(0.00)	0(0.00)

积生存率方面优于对照组 ($P < 0.01$)。

4 不良反应 鸦胆子油注射液灌注后 59 例 (60.2%) 患者出现血压增高, 平均增高 20 ~ 30 mm Hg。未做特殊处理, 1 h 后均恢复到正常水平。1 例患者术后 3 天出现双下肢麻木、痛觉敏感度及肌力下降、浅感觉减弱及消失, 经激素、扩血管、脱水、神经营养药物治疗 2 周左右, 患者运动、感觉功能接近正常。

讨 论

原发性支气管肺癌是一种发病率不断上升的恶性肿瘤, 病死率很高。其中 80% 属于非小细胞肺癌, 由于其发病隐匿, 约 70% 患者确诊时已是晚期, 失去了手术机会。因此放、化疗就成为其主要的治疗方法^[6]。支气管动脉灌注化疗作为有效手段得到广泛应用, 但化疗药不仅能广泛地杀灭癌细胞, 又因其选择性差, 在杀伤肿瘤细胞的同时, 对机体正常细胞, 特别是增殖快、新陈代谢旺盛的细胞如骨髓造血干细胞等也有杀伤作用, 并对心、肝、肾、肺等重要脏器也产生毒性作用, 对患者生活质量造成很大影响^[7]。

中医药在恶性肿瘤的综合治疗中发挥着越来越重要的作用。鸦胆子性寒、味苦, 含生物碱 (鸦胆子碱和鸦胆宁等)、甙 (鸦胆灵、鸦胆子甙等)、酚性成分 (鸦胆子酚等) 和一种羟基羧酸称鸦胆子酸等。现代医学研究表明: (1) 鸦胆子油注射液的主要成分油酸, 它能够抑制拓扑异构酶 (TOPOII) 活性, 从而抑制细胞 DNA 的合成及生长, 阻断癌细胞的增殖; (2) 鸦胆子油注射液对肿瘤癌细胞具有选择性, 即选择性破坏癌细胞膜和线粒体等膜性系统, 使癌细胞变性坏死, 而对正常细胞无损害; (3) 鸦胆子油注射液对肿瘤癌细胞具有靶向性, 用药后药物浓度集中, 并与癌细胞具有特异性紧密的亲合力; (4) 对体液免疫和细胞免疫都有促进作用; (5) 具有促进骨髓干细胞的造血功能作用; (6) 其主要成分油酸能通过血脑屏障, 使脑内药物浓度较高; (7) 其油性特征及通过启动凝血系统形成血栓而起栓塞作用, 起到“直接抗癌”及“栓塞”双弹头效应。

鸦胆子油作为栓塞剂及化疗药的载体在局部治疗

的同时对肝肾功能和免疫保护有一定作用, 有不良反应少, 疗效优, 不耐药的优势。如操作不当, 在栓塞病灶血管时也可能损伤脊髓血管, 应高度注意。其抗癌效力, 制型改进, 治疗早期化等还需进一步观察和探究。

参 考 文 献

- [1] 陈星荣, 林贵主编. 介入放射学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1989: 75.
Chen XR, Lin Gi, editors. Interventional radiology [M]. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 1989: 75.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 216-221.
Zheng XY, editor. Guiding principles of clinical study on new drugs of traditional Chinese medicines [S]. Beijing: China Medic-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2002: 216-221.
- [3] Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer [M]. 4th ed (2nd revision). Berlin: Springer, 1992: 51.
- [4] 廖美琳. 肺癌现代治疗 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 291.
Liao ML, editor. Modern treatment of lung cancer [M]. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 1998: 291.
- [5] 杨建勇, 陈伟. 介入放射学理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 9.
Yang JY, Chen W, editors. Theory and practice of interventional radiology [M]. Beijing: Science Press, 2005: 9.
- [6] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 22-24.
Zhou CJ, editor. Practice of medical oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999: 22-24.
- [7] 伍学强, 胡天勇, 常乐军, 等. 肺癌防治新进展 [M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1998: 373.
Wu XQ, Hu TY, Chang LJ, et al. New progress in prevention and treatment of lung cancer [M]. Zhengzhou: Henan Medical University Press, 1998: 373.

(收稿: 2009-12-09 修回: 2010-03-05)