



重组人血管内皮抑素(恩度)联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效观察

张计华 黄贵佳 张云 赵莉莉 廖光辉 (贵州医科大学第二附属医院 贵州凯里 556000)

摘要: **目的** 观察重组人血管内皮抑素注射液联合化疗治疗晚期 NSCLC 的有效性和安全性。**方法** 经组织学或细胞学确诊的Ⅳ期 NSCLC 患者 62 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组。试验组 31 例接受重组人血管内皮抑素加常规化疗药物联合治疗。对照组 31 例接受单纯常规化疗。治疗 1 周期后即可评价毒副反应,2 周期后评价疗效。**结果** 全组 62 例患者中,均可评价客观疗效及毒副反应。观察组:PR 9 例(29.03%),SD 16 例(51.61%),PD 6 例(19.35%),临床受益率 25 例(80.65%);对照组:PR 7 例(22.58%),SD 15 例(48.39%),PD 9 例(29.03%),临床受益率 22 例(70.97%)。QOL:总改善率,观察组 16 例(51.61%),对照组 13 例(41.93%)。毒副反应方面:两组相近。观察组治疗总有效率及临床受益率高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后生活质量改善情况优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率相近。**结论** 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期 NSCLC 耐受性好,可以提高化疗的有效率、改善和稳定患者的生活质量,用于一线治疗时疗效提高更为显著,值得临床推广应用和进一步深入观察。

关键词: 重组人血管内皮抑素 晚期非小细胞肺癌 化疗 疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)02-151-02

肺癌是当今严重威胁人类健康的最常见肿瘤之一,晚期肺癌患者中约有 75%—80% 为非小细胞肺癌,而其中 70% 以上的患者初诊时即为中晚期肺癌,手术机会小,此时首选的治疗手段为全身化疗。和最佳支持治疗(BSC)相比,化疗能延长患者生存期,改善症状,提高生活质量。随着分子靶向治疗药物的应用以及综合治疗的应用,非小细胞肺癌的疗效有了较为明显的提高。血管内皮抑制素注射液(恩度)是分子量为 20KD 的纤维素 18 因子的羧基端短肽,能特异性抑制内皮细胞的增殖及血管生成,使肿瘤处于休眠状态,从而抑制肿瘤生长。采用大肠杆菌作为蛋白表达体系生产出的重组人血管内皮抑素(rh-endostatin, YH-16)是我国自主研发的重组人血管内皮抑制素,前期的 I、II、III 期临床试验已经证实了重组人血管内皮抑素在肺癌中应用的有效性和安全性。现将我科 2015 年 2 月至 2017 年 10 月收治的晚期 NSCLC 患者 62 例分为观察组(重组人血管内皮抑素联合化疗)及对照组(单纯化疗组),每组各 31 例,两组患者的年龄、性别、卡氏评分均无明显差异,具有可比性,结果汇报如下:

1 资料与方法

1.1 病例资料

经病理组织学和/或细胞学确诊的晚期 NSCLC,至少具有一个可测量病灶(CT 或 MRI 扫描病灶直径 ≥ 20 mm);KPS ≥ 70 分,血常规、心肝肾功能、心电图基本正常,无重要器官功能障碍,无化疗禁忌症,预计生存期 ≥ 3 个月。2015 年 02 月至 2017 年 10 月本科收治的晚期 NSCLC 患者 62 例。观察组 31 例,完成治疗周期数为 2-6 个;观察组患者中男 20 例,女 11 例,年龄 36-70 岁,中位年龄 54 岁,其中鳞癌 11 例,腺癌 20 例。对照组 31 例,完成治疗周期数 2-6 个;对照组患者中男 21 例,女 10 例,年龄 33-72 岁,中位年龄 55 岁,其中鳞癌 13 例,腺癌 18 例。

表 1: 两组总有效率及临床受益率比较(例, %)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率	临床受益率
观察组	31	0 (0.0)	9 (29.03)	16 (51.61)	6 (19.35)	9 (29.03)	25 (80.65)
对照组	31	0 (0.0)	7 (22.58)	15 (48.39)	9 (29.03)	7 (22.58)	22 (70.97)

2.2 生活质量改善情况

治疗 2 个周期后,观察组治疗后生活质量改善情况高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2: 生活质量改善情况(例, %)

组别	例数	显著改善	改善	稳定	降低	总改善率
观察组	31	4 (12.90)	12 (38.71)	13 (41.93)	2 (6.45)	16 (51.61)
对照组	31	3 (9.68)	10 (32.26)	12 (38.71)	6 (19.35)	13 (41.93)

2.3 不良反应

两组不良反应主要为白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血及胃肠

1.2 治疗方法

观察组病例采用重组人血管内皮抑素加常规化疗药物联合治疗,其中重组人血管内皮抑素剂量为 15mg,加入生理盐水 500ml 中缓慢静脉滴注 3~4 小时或持续泵入,第 1~14 天连续给药,间歇 7 天重复;同时联合给予 NCCN 指南推荐的含铂二药联合化疗药物治疗(如培美曲塞或紫杉类或吉西他滨或长春瑞滨联合铂类),21 天为 1 治疗周期。对照组仅给予 NCCN 指南推荐的含铂二药联合化疗方案治疗(方案同观察组)。所有患者化疗期间常规给予 5-羟色胺受体拮抗剂止吐对症治疗,定期监测血常规、肝肾功能、心电图。按照 RECIST1.1 版标准评价疗效,按照 NCICTCAE4.0 版的分级标准评价化疗药物毒性。

1.3 疗效评价

(1) 总有效率及临床受益率:疗效评价(按照实体瘤 RECIST1.1 标准)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及疾病进展(PD)。临床总有效率(RR) = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。(2) 生活质量改善情况:以 KPS 功能状态评分计算,生活质量改善率 = (显著改善 + 改善)/总例数 $\times 100\%$,其中 KPS 评分增加 ≥ 20 分为显著改善;KPS 评分增加 >10 分为改善;KPS 评分减少 <10 分为稳定;KPS 评分减少 ≥ 10 分为下降。(3) 不良反应按照 NCICTCAE4.0 版的分级标准评价药物毒性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理,计量资料采用百分比(%)的形式表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率及临床受益率

治疗 2 个周期后,观察组治疗总有效率及临床受益率高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

道反应,观察组与对照组均未出现严重不良反应,III-IV 度不良反应发生率无显著性差异($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

肺癌是严重威胁人类健康的最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在大多数国家明显上升,男性肿瘤中肺癌居首位,女性居第二、三位,占癌症总死亡率的 1/3。NSCLC 治疗协作组研究证实以铂类为基础的化疗可提高肺癌患者 5 年生存率 5%,并能提高患者的生活质量(QOL),缓解症状。第三代含铂双药方案已成为当今治疗转移性 NSCLC 的标准方案。但即使这些药物联合治疗肺癌,中位生存期也仅仅为 8-10 月,



1 年和 2 年的生存率分别为 35% 和 10-15%，一旦进展，最佳支持治疗的中位生存期仅为 3-6 月，很明显需要新的治疗方案。

1971 年 Folkman 首次提出肿瘤生长需要依赖新生血管形成的理论，肿瘤血管生成是肿瘤生长和侵袭转移的必要条件，通过抑制肿瘤血管生成使肿瘤细胞因缺血、缺氧而大部分死亡，从而延缓肿瘤生长，抑制亚临床转移灶生长，延长患者带瘤生存。1997 年 O'Reilly 等发现一种血管生成抑制剂。重组人血管内皮抑素注射液是我国自主创新研发的新型人血管内皮抑素，能够特异性地抑制血管内皮细胞的增殖和多种肿瘤细胞的生长；为内源性抗血管生成因子，选择性地靶向微血管内皮细胞抑制其生长，从而发挥抗增殖、抗迁徙和促进凋亡作用，多靶点地发挥抗血管生成作用。血管抑制剂与化疗的联合应用，无论是关于 Avastin 的 ECOG4599，还是重组人血管内皮抑素的 III 期临床研究，其中位生存时间均超过 1 年。国内重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 的多中心 III 期临床研究表明，重组人血管内皮抑素与化疗联合是一种安全、有效的晚期 NSCLC 治疗方案，不仅提高了疗效，而且使一年生存率，从 31% 提高到 62.75%，具有令人鼓舞的临床应用前景。2005 年该药已被我国 SFDA 批准用于非小细胞肺癌的治疗，并被 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南（中国版）推荐为一线治疗药物。

本研究结果显示，重组人血管内皮抑素联合化疗对于晚期 NSCLC 患者，可使临床有效率 (RR) 和临床获益率 (CBR) 提高。重组人血管内皮抑素具有靶向明确、毒副作用轻、安全性好、无耐药性、潜在的抗肿瘤转移等特点，与化疗联合使用治疗晚期非小细胞肺癌安全、有效，不仅可改善和稳定恶性肿瘤患者病情，还可以提高生存质量，而且并未明显增高化疗毒副作用，具有令人鼓舞的临床应用前景，值得

进一步深入研究。

表 3：不良反应比较（例，%）

不良反应	III - IV 不良反应	
	观察组	对照组
血液学毒性		
WBC、中性粒细胞	8 (25.80)	7 (22.58)
HB	3 (9.68)	2 (6.45)
PLT	2 (6.45)	2 (6.45)
非血液学毒性		
恶心呕吐	3 (9.68)	3 (9.68)
腹泻	0	0
肝肾功能	1 (3.22)	1 (3.22)
心血管毒性		
血压升高	0	0
心律失常	0	0
ST-T 改变	1 (3.22)	0
皮肤毒性		
皮肤一过性斑丘疹	1 (3.22)	0

参考文献

- [1] 杨林、王金万、孔燕等重组人血管内皮抑素治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(2): 138-141.
- [2] 吴春桥、马丽霞重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 吉林医学, 2012 (14).
- [3] 何昌国、韩瑶、梁宗安等重组人血管内皮抑素辅助化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2017 (02).

（上接第 148 页）

[1] Saroo R, Gombar S, Palta S, et al. Low tracheal tumor and airway management: an anesthetic challenge [J]. Saudi J Anaesth, 2015, 9(4):480-483.

[2] 梁跃新. 瑞芬太尼联合丙泊酚全凭静脉麻醉抑制气管拔管期副作用最低有效浓度 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(10):899-902

[3] 张庆华, 马鑫迪, 廖华山, 等. 瑞芬太尼复合丙泊酚对老年骨科手术患者术中应激反应和术后认知功能的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 29(11):84-88.

[4] Obata Y, Adachi YU, Suzuki K, et al. The influence of differences in solvents and concentration on the efficacy of

propofol at induction of anesthesia [J]. Anesthesiol Res Pract 2016, 2016:9178523.

[5] 杨荣宽. 老年全麻手术苏醒期患者躁动发生状况及其危险因素 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(1):163-165.

[6] 全胜. 瑞芬太尼、丙泊酚联合中药对老年患者术后认知功能的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1):56-58.

[7] 肖春龙, 许庆友, 刘高洁. 丙泊酚复合瑞芬太尼全凭静脉麻醉对老年开胸术后认知功能和疼痛的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(32):3631-3633.

[8] 尹荣秀. 丙泊酚联合瑞芬太尼靶控输注麻醉在老年腹腔镜手术中的应用价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(5):541-543.

（上接第 149 页）

性观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(11):74-75.

[3] 周艳蓉. 复方硫酸亚铁叶酸片在妊娠合并缺铁性贫血中的干预作用 [J]. 医学综述, 2016, 22(8):1606-1608.

[4] 张飞虹. 琥珀酸亚铁治疗妊娠合并缺铁性贫血的疗效与安全性观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(24):3335-3337.

[5] 徐金霞, 吴兆晴, 刘瑜. 蔗糖铁静脉注射治疗晚期妊娠中度缺铁性贫血效果观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(34):88-89.

[6] Puneet Kaur Kochhar, Asmita Kaundal, Pranay Ghosh et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial [J]. The journal of obstetrics and gynaecology research, 2013, 39(2):504-510.

（上接第 150 页）

治疗，实验组在参照组基础上加用银杏叶片治疗，结果显示：实验组的治疗总有效率显著高于参照组（96.15% > 78.85%），实验组的 NIHSS 评分、ADL 评分的改善程度对比参照组更为显著，组间比较 P < 0.05；用药期间均未见严重不良反应；这一结果也充分体现出二者联合用药应用于脑血栓后遗症治疗中的作用效果。

综上所述，为脑血栓后遗症患者采用血栓通联合银杏叶片治疗，可使患者神经功能恢复、肌力等得到有效康复，对提高其日常生活能力也有一定帮助。

参考文献

- [1] 李霞. 脑血栓的溶栓治疗及中医治疗状况 [J]. 中国实用医药,

2017, 12(25):194-195.

[2] 马玉莉. 注射用血栓通联合银杏叶片对脑血栓后遗症的干预性治疗评价 [J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015(18):10-11.

[3] 黄来章, 王学有. 治疗脑血栓形成后遗症的临床效果 [J]. 中国保健营养, 2016(2):105-105.

[4] 杨树伟. 银杏叶片联合血栓通治疗脑梗死后认知障碍的临床观察 [J]. 吉林医学, 2015(17):3842-3843.

[5] 杨乐. 血栓通联合银杏叶片治疗脑血栓后遗症的效果探讨 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(19):31.

[6] 陈珍月. 血栓通联合银杏叶片治疗脑血栓后遗症临床效果分析 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(23):3199-3200.