

# 槐耳颗粒联合化疗治疗复发性晚期非小细胞肺癌的临床观察

吴飞雪 宇明慧 许晓洲

(安徽中医学院第一附属医院肿瘤科, 合肥 230031)

**摘要:**目的 晚期复发的非小细胞肺癌治疗效果差, 可选择的药物不多。探讨槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂治疗晚期复发性非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及不良反应。方法 经病理学或细胞学确诊的晚期复发性非小细胞肺癌患者16例。其中男性9例, 女性7例, 中位年龄57岁。KPS评分 70。槐耳颗粒20mg 口服每日3次, 培美曲塞500mg/m<sup>2</sup>第1天+顺铂75mg/m<sup>2</sup>分次给予(第1~3天), 每3周重复。至少2周期以上, 可评价疗效及不良反应。结果 无CR病例, PR5例, SD7例, PD4例, RR为31.25%(5/16), DCR为75%(12/16); 生活治疗改善率81.25%(13/16)。主要不良反应是骨髓抑制和胃肠道反应。结论 槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂治疗晚期复发性非小细胞肺癌疗效确切, 不良反应发生率低, 耐受性较好。

**关键词:** 槐耳颗粒; 复发; 晚期非小细胞肺癌

doi: 10.3969/j.issn.1672-2779.2012.06.010

文章编号: 1672-2779(2012)-06-0017-03

## Huaier Granule Combination Chemotherapy Treatment for Recurrent Advanced Non-small-cell Lung Cancer Clinical Research

Wu Feixue Yu Minghui Xu Xiaozhou

(The Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui hefei 230031, China)

**Abstract: Objective** The treatment effect of advanced recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) is poor, and there are not enough kinds of medicine for treating. The purpose of this study was evaluate the efficacy huaier granule combined with pemetrexed and cisplatin in the treatment of advanced recurrent NSCLC. **Methods** The study was conducted on sixteen patients with advanced NSCLC who had failed to previous chemotherapy and all these patients had been confirmed with pathology or cytology. Among the 16 cases, 9 cases were male and 7 were female, the median age was 57 years old, KPS scale was 70-100. Oral administration huaier granule, 20mg once, three times a day. Patients received pemetrexed 500mg / m<sup>2</sup> on day 1 and cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> on day 1 to 3, with 21 days as one cycle. All patients who received 2 or more cycles could be evaluated. **Results** There was no case with complete response. Five cases got partial response, seven got stable disease and four cases got progression disease. so the curative effect rate 31.25% (5/16), the disease controlling rate 75% (12/16), the improvement of life quality rate 81.25% (13/16). The common adverse effects were leucopenia, anemia and gastrointestinal response. **Conclusions** Huaier granule combined with cisplatin is effective and feasible for advanced recurrent NSCLC.

**Key words:** Huaier Granule; Recurrence; Advanced NSCLC; Chemotherapy

肺癌是世界范围内死亡率最高的肿瘤。非小细胞肺癌占了肺癌总数的85%, 是目前发病率和死亡率较高的恶性肿瘤; 晚期复发性非小细胞肺癌治疗效果差, 可选择的药物不多。多数患者经历联合铂类组成的联合方案(吉西他滨、紫杉醇、多西他赛等)以及小分子靶向药物的临床应用。对于既往化疗及靶向治疗失败后复发或进展的晚期病例, 如何选择低毒而相对高效的治疗药物, 是目前研究的热点。中西医结合在联合化疗中因增效减毒而发挥其主要作用, 而培美曲塞因高效低毒性已纳入肺癌的维持治疗。现就2009年7月至2011年6月, 在我院应用槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂治疗16例晚期复发性非小细胞肺癌取得较好疗效。现回顾分析如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收治患者均为经病理学或细胞学证实的, 经过一线或二线以上治疗失败的晚期复发性非小细胞肺癌, 有可测量的临床观察指标, 肝肾功能及血象正常, 近1个月未做过其他抗肿瘤治疗, KPS评分≥70。16例患者中男性9例, 女性7例, 年龄38~77岁, 中位年龄57岁, 其中腺癌13例, 鳞癌2例, 混合性癌1例。肿瘤分布: 肺内原发灶、纵隔淋巴结、肺、肝、脑、骨、胸膜、恶性胸腔积液, 其中1个脏器转移1例, 2个脏器转移者6例, 3个以上部位转移者9例, 脑转移1例。

**1.2 既往治疗情况** 既往接受手术7例, 接受1个化疗

方案2例, 2个化疗方案3例, 3个化疗方案4例, 4个以上化疗方案7例。曾接受吉非替尼治疗2例。化疗方案主要是一线含铂类的二药联合化疗, 包含吉西他滨、紫杉醇、多西他赛。

**1.3 治疗方法** 所有患者接受槐耳颗粒每次20g, 口服每日3次。培美曲塞500mg/m<sup>2</sup>第1天+顺铂75mg/m<sup>2</sup>分次给予(第1~3天), 每3周为1个周期。在培美曲塞首剂应用前1周每天口服补充叶酸(金施尔康), 持续服用到治疗结束。用药前1周给予肌肉注射1000ug维生素B<sub>12</sub>, 每9周一例。用药前1d, 当天和第2天口服地塞米松4mg 每日2次。化疗前给予托烷司琼针剂预防性止吐治疗。

## 1.4 评定标准

**1.4.1 肿瘤变化** 参照WHO制定的实体瘤疗效标准CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NC: 无变化; PD: 进展。有效率(RR)为CR+PR; 疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD。

**1.4.2 不良反应** 化疗期间及化疗后严密观察患者毒副作用。参照WHO制定的抗癌药急性和亚急性毒性反应分度标准进行评定。分为0-IV度。

**1.4.3 生活质量** 评价参照孙燕<sup>[1]</sup>提出的生活治疗(QOL)评分表。明显改善: 提高>10分; 改善: 提高0~10分; 无改善: 生活质量无变化或下降; 生活质量改善率以明显改善+改善计算。

治疗前后检测血常规、肝肾功能及心电图。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 2个周期4例,3个周期9例,4个周期3例。可评价16例中无CR, PR5例, SD7例, PD4例, RR为31.25%(5/16), DCR为75%(12/16)。

**2.2 生活质量评价** 治疗后QOL评分提高>10分者9例(56.25%),提高0~10分4例(25.00%)无改善3例(18.75%),生活质量改善率81.25%

**2.3 毒副反应** 16例患者共化疗47个周期,主要毒副反应为骨髓抑制,I-II度中性粒细胞减少11例(68.75%),III度中性粒细胞减少2例(12.5%),无IV度中性粒细胞减少者。乏力5例(31.25%)均在I-II度,恶心呕吐I-II度11例(68.75%),III度1例(6.25%),皮疹、腹泻均有发生,但无III-IV度,所有不良反应均经对症治疗后缓解,未出现因严重不良反应而终止治疗者。(见表1)

表1 槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂治疗的主要不良反应 [n(%)]

不良反应	0	I	II	III	IV
白细胞减少	3(18.75)	8(50.00)	3(18.75)	2(12.50)	0
血小板减少	13(81.25)	1(6.25)	2(12.50)	0	0
血红蛋白减少	13(81.25)	2(12.50)	1(6.25)	0	0
恶心呕吐	4(25.00)	7(43.75)	4(25.00)	1(6.25)	0
肝肾功能异常	12(75.00)	3(18.75)	1(6.25)	0	0
皮疹	15(93.75)	1(6.25)	0	0	0
乏力	11(68.75)	4(25.00)	1(6.25)	0	0
腹泻	14(87.50)	1(6.25)	1(6.25)	0	0
周围神经毒性	15(93.75)	1(6.25)	0	0	0

## 3 讨论

肺癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其治疗也成为人们关注的焦点。在目前局部晚期或转移性非小细胞肺癌的一线治疗是以铂类为基础的联合化疗。客观有效率为20.9%。有meta分析表明含铂类方案的化疗较最佳支持治疗能明显延长晚期非小细胞肺癌的生存<sup>[1]</sup>。虽然一线化疗延长了患者的生存期,但是大部分患者一线治疗后,3~5个月内出现复发和进展,在行化疗却常因多药耐药现象(MDR)或机体耐受性差而治疗失败,有研究表明<sup>[3]</sup>肿瘤对铂类的耐药性基本在60%左右,现在肿瘤的复发可能与铂类药物不敏感或有耐药性的产生有关。因此克服MDR及提高治疗药物的敏感性,以期改善患者的生活质量,延长生存期,一直为人们关注。

槐耳是一种药用真菌。槐耳颗粒是从槐耳菌质中提取的多种有效成分,其成品并作为国家中药一类新药,对肝癌、肺癌、胃癌、乳腺癌均有独特疗效。除了良好的促肿瘤细胞凋亡作用和免疫增强剂作用,也能促进肺癌耐药细胞株耐药性发生逆转,无毒副作用。特别铂类药物在肺癌是化疗的主要药物。黄涛等研究表明<sup>[4]</sup>槐耳清膏对耐顺铂肺腺癌细胞A549DDP抗药性发生逆转,对顺铂的化疗起到增敏作用。李戎等研究表明<sup>[5]</sup>中药槐耳颗粒与化疗药物合用不仅能增强机体免疫力,还具有逆转多药耐药的功能,而且作用靶点多、毒副作用小,具备作为MDR逆转剂的必备特征。

培美曲塞作为一种新型抗代谢类抗肿瘤药物主要通过抑制叶酸代谢途径中多个关键酶的活性,从而影响嘌呤和胸腺嘧啶核苷的生物合成,进而影响肿瘤细胞DNA合成,抑制细胞增殖。培美曲塞作用的靶点包括胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶(GARFT),对氨基咪唑羧酰胺核苷甲酰基转移酶(AICARFT)也有一定的抑制作用,正是这种多靶点性,使得培美曲塞在临床应用中显示出确切的疗效和广谱的抗癌性<sup>[6]</sup>。临床研究显示培美曲塞对间皮瘤、肺癌、乳腺癌、大肠癌、胰腺癌及胃癌等多种肿瘤具有抗癌活性<sup>[7]</sup>。培美曲塞最初设计时作为TS酶的抑制剂,研究中却发现对酶的抑制活性并不同于其他抗叶酸药物那样具有严格的特异性。培美曲塞还能显著抑制GARFT和DHFR的活性。可能正是因为培美曲塞对酶抑制的多靶点性,使得其抑瘤活性强,不易产生耐药性<sup>[8]</sup>。且它与多种药物(顺铂、紫杉醇、伊立替康等)无明显交叉耐药性<sup>[9]</sup>。郝学志等<sup>[10]</sup>给19例复发性晚期非小细胞肺癌使用培美曲塞无CR/PR病例,只有2例MR,疾病控制率75%。李铁等<sup>[11]</sup>研究培美曲塞治疗晚期复治的非小细胞肺癌,RR为11.8%,疾病控制率为76.5%。张令等<sup>[12]</sup>研究显示生活质量改善率达58.0%。而本研究显示RR均较文献<sup>[10-11]</sup>高,而生活质量改善率达81.2%,也较文献<sup>[12]</sup>高,但生活质量的评价在肿瘤治疗的临床研究中可用于评价癌症治疗效果、进行治疗方案选择;评价抗癌药物、镇痛药、止吐药的效果及毒副作用以筛选药物;有助于了解癌症患者治疗后的预后和远期生存状态<sup>[1]</sup>。从本临床研究结果表明,槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂治疗有相互协同增效作用及抗耐药性,提高了患者的生活质量。

临床试验的结果还表明,培美曲塞和顺铂联用不仅提高疗效,还降低了不良反应<sup>[13]</sup>,而付美兰<sup>[14]</sup>研究表明槐耳颗粒对受损的骨髓造血功能有良好的保护和恢复作用,能明显减轻和消除化疗过程中的不良反应。在毒副反应上,本组研究中,最常见的不良反应是骨髓抑制,但白细胞减少多数为I-II度,仅2例为III度,其他非血液毒性也均未达到III、IV度。经对症治疗后均能有所缓解,未出现因严重不良反应而终止治疗者,耐受性好。

综上所述,培美曲塞多个临床研究表明,因其低毒高效,在维持治疗中获得的阳性结果,美国食品与药品管理局也因此批准培美曲塞作为首个肺癌维持治疗药物,而本临床研究,槐耳颗粒联合培美曲塞和顺铂的治疗,因相互之间的协同增效减毒及抗多药耐药性的作用,为肺癌复发者带来了较好的抗肿瘤活性与安全性,为NSCLC患者中提供一定的生存受益。本回顾性研究样本量小,仍需进一步大样本研究,使晚期恶性肿瘤的治疗更趋于合理化、个体化,患者不仅有更长的生存时间,还会有更好的生活质量。

## 参考文献

- [1] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:324-340.
- [2] 陆舜,李子明.晚期非小细胞肺癌的二线治疗[G].秦叔逵、马军、游程伟.中国临床肿瘤学进展,2010,北京:人民卫生出版社,2010:30-33.

- [3] Stordal B, pavlakis N, Davey R, A systemactic review of platinum and taxane resistance from bench to clinic; an inverse relationship[J]. *Cancer Treat Rev*,2007,33(8):688-703.
- [4] 黄涛,孔庆志,卢宏达.槐耳清膏对耐顺铂人肺癌细胞系 A549 DDP 逆转的实验研究[J].*中国药师*,2002,5(9):517-518.
- [5] 李戎,谢莎,张莉.槐耳颗粒逆转人乳腺癌细胞 MCF-7 耐药的初步机制[J].*中国实用医药*,2009,4(17):1-3.
- [6] 马飞,李树婷,孙燕.2006 年培美曲塞研究新进展[J].*癌症进展杂志*,2006,4(6):523-528.
- [7] Adjei AA.Chinical studies of pemetrexed and gemcitabine combinations[J].*Ann Oncol*. 2006.17(5):29-32.
- [8] 李树婷,马飞,孙燕.抗肿瘤代谢新药培美曲塞[J].*癌症进展杂志*,2005,3(5):471-476.
- [9] 朱广卿,晋颖,张森.培美曲塞治疗化疗及靶向治疗失败晚期肺癌 14 例[J].*中国新药杂志*,2010,19(17):1596-1599.
- [10] 郝学志,张湘茹,胡兴胜.培美曲塞治疗 19 例复发性晚期非小细胞肺癌[J].*中国癌症杂志*,2007,17(7):575-577.
- [11] 李铁,姜广媛,吕汪霞.培美曲塞治疗晚期复治的非小细胞肺癌的近期疗效观察[J].*中国癌症杂志*,2008,18(7):535-536.
- [12] 张令,戈伟,赵振宇.培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效分析[J].*临床肿瘤学杂志*,2010,15(10):900-903.
- [13] 陈锦飞,蔡惠明,蒋光祖.抗肿瘤药培美曲塞的临床应用研究近况[J].*药学进展*,2009,33(1):23-29.
- [14] 付美兰,郭丽英,玛依努尔.槐耳颗粒对 43 例晚期乳腺癌化疗患者造血及免疫功能影响[J].*肿瘤学杂志*,2005,11(4):318.

(本文校对: 张文娟 收稿日期: 2012-01-11)

## 原发性甲状腺恶性淋巴瘤 5 例临床分析

才旦多杰

(青海大学附属医院肿瘤外科, 西宁 810001)

关键词: 淋巴瘤; 甲状腺恶性淋巴瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-2779.2012.06.011

文章编号: 1672-2779 (2012) -06-0019-02

原发性甲状腺恶性淋巴瘤 (MLT) 临床较少见, 我院肿瘤外科 2001~2007 年共收治 5 例。现结合文献及本组资料, 就其临床病理及诊断和鉴别诊断分析如下

### 1 资料与方法

本组 5 例中男 3 例、女 2 例; 年龄 38~74 岁, 平均 53 岁。5 例均以颈部肿块收入院, 其中累计双侧甲状腺 3 例, 肿块无触痛, 质地偏硬, 表面凹凸不平, 伴呼吸困难或吞咽困难 2 例, 伴声音嘶哑 1 例, 5 例均无颈淋巴结转移。同位素扫描呈“冷结节” 3 例, 超声检查均提示实质性团块。甲状腺球蛋白抗体 (TGAB) 和甲状腺微粒体抗体 (TMAB) 高于正常水平 2 例, T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 低于正常水平 1 例。全部病人均行手术治疗, 行双侧甲状腺大部切除术 3 例, 一侧甲状腺大部切除术 2 例; 肿瘤标本为弥漫型 3 例, 结节型 2 例, 最大径 4~12cm, 平均 8 cm; 淋巴浆细胞型 2 例, 小无裂细胞型 1 例, 小裂细胞型 1 例, B 混合细胞型 1 例。5 例病人在残存甲状腺组织中均有桥本甲状腺炎的表现。5 例病人石蜡切片行 ABC 法免疫标记, 抗体采用抗免疫球蛋白 IgG IgA IgM 及 κ、λ。

### 2 结果

#### 2.1 临床疗效 见表 1。

表 1 5 例 MLT 免疫标记结果

例	κ	λ	IgG	IgA	IgM
1	+	-	+	-	-
2	+	-	+	-	-
3	-	+	+	-	-
4	+	-	+	-	-
5	-	+	+	-	-

注: - 为阴性, + 为阳性

2.2 随访 术后 4 个月死于局部复发和广泛转移 1 例, 术后 3 年淋巴结转移 1 例, 其余 3 例分别于手术后 7 个月、2 年、3 年局部复发。

### 3 讨论

3.1 发病情况 原发性甲状腺恶性淋巴瘤作为结外淋巴瘤的一种, 已逐渐被临床所重视。多数学者认为原发性甲状腺恶性淋巴瘤是一种黏膜相关淋巴组织 (MLT) 起源的淋巴瘤。该病较为罕见, 国内到目前为止报道不足 20 例<sup>[1-2]</sup>。国外文献已报道数百例<sup>[4]</sup>。

3.2 临床特点 原发性甲状腺恶性淋巴瘤常见于 60 岁以上女性, 表现为颈部肿块, 可累及甲状腺一叶或整个甲状腺组织。肿块呈结节型或弥漫型, 表面凹凸不平, 同位素扫描多为“冷结节”, 胸部 X 线检查可帮助判断肿大的甲状腺是否向胸骨后延伸。部分病人有周围浸润症状如呼吸困难、吞咽困难或声音嘶哑, 多数病人甲状腺功能正常, 一般不出现甲亢或甲减症状。

3.3 诊断和鉴别诊断 原发性甲状腺恶性淋巴瘤发病率低, 临床容易忽视。当病人颈部肿块质地较硬, 甲状腺扫描示“冷结节,” 并有呼吸困难、吞咽困难或声音嘶哑时要想到该病毒的可能。术前细针穿刺活检可能阴性。本组有 2 例病人术前细穿刺活检结果提示为桥本甲状腺炎。桥本甲状腺炎是一种自身免疫性疾病。原发性甲状腺恶性淋巴瘤同桥本甲状腺炎有密切关系。具体表现在以下几个方面: ①二者有相似的临床表现, 均好发于女性及老年人; ②部分甲状腺恶性淋巴瘤病人甲状腺球蛋白 (TG) 和甲状腺微粒体 (TM) 抗体滴度升高, 说明与桥本甲状腺炎有关系; ③大多数甲状腺恶性淋巴瘤残存的甲状腺组织中发现桥本甲状腺炎的表现, 如间质灶性或弥漫性淋巴细胞浸润及上皮嗜酸性变<sup>[4-5]</sup>。关于二者的关