

· 临床经验 ·

金克槐耳颗粒在小细胞肺癌中的应用

王雪涛 王彦文 张丽华 孙桂明 赵军 司海运

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种侵袭性疾病,尽管仅占肺癌总数的15%~20%,但其病情进展迅速,早期易发生转移,故预后较差。初治的患者对化疗药物较敏感,但很容易产生耐药性并可以复发。据统计,一般状态好的局限期SCLC患者经联合化疗配合胸部照射,完全缓解率为50%~70%,5年无病生存率仅为12%~25%,中位生存期约17个月^[1-2]。引起肿瘤的复发是多因素的,临床上表现为某脏器的局部肿瘤时,其他脏器的隐性转移可能早已存在;即使化疗对肿瘤细胞敏感有效,也不能全部杀灭,而使得一些肿瘤细胞进入休眠状态,在机体免疫力低下的时候成为复发转移的根源。传统的放、化疗在治疗肺癌中虽然能够达到一定的效果,却不仅不能改善肺癌患者的免疫功能,而且还有明显的损害作用^[2-3]。肺癌标志物是由肿瘤细胞分泌,其升高的水平与肿瘤负荷大小、有无转移或复发等因素密切相关^[4]。其中,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平检测对小细胞肺癌病情判断、疗效评价具有较可靠的价值。

金克槐耳颗粒主要活性成分为多糖蛋白,对肿瘤患者具有扶正治疗作用^[5],山东省聊城市人民医院肿瘤科2005年6月至2009年6月,对经放化疗获完全缓解的SCLC患者采用金克槐耳颗粒作为维持治疗,并观察其无病生存时间以及血清中CK-MB、NSE水平,旨在探索对于获得完全缓解的SCLC,金克槐耳颗粒在预防其复发及转移中的作用。

一、资料与方法

1. 一般资料:本试验所纳入的患者符合下列条件:(1)均获细胞学或病理学证实为SCLC;(2)局限期定义为病变局限于一侧胸腔,可被包括于单个可耐受的放射野里;(3)以前未接受过放疗、化疗或手术治疗;(4)ECOG评分为0、1或2;(5)生存期至少在3个月以上,年龄在70岁以下;(6)足够的器官储备功能。肿瘤分期根据体检、胸部X线照相、纤维支气管镜活检或细胞学检查,胸部、脑部CT检查,腹部CT或超声检查,骨扫描以及其他必要的检查;在放化疗治疗后均获得完全缓解。足够的器官功能指骨髓、肝脏、肾脏的功能良好,白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 9.5 g/L$,转氨酶 $< 100 IU/L$,血肌酐 $< 106 \mu mol/L$,肌酐清除率至少为60 ml/min。排除指标是感染、腹泻、大叶性肺炎、肺纤维化、不能控制的糖尿病、近3个月内出现过心肌梗死等。

将78例患者随机分为三组,治疗组28例,年龄38~70岁,平均58岁,男18例,女10例;空白对照组26例,年龄40~70岁,平均61岁,男15例,女11例;阳性对照组24例,年龄42~69岁,平均59岁,男11例,女13例。三组患者年龄、性别经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 给药剂量及方法:治疗组在放化疗结束(放疗35次,TD为7000 cGy,化疗4~6个周期)后开始服用金克槐耳颗粒冲剂,每日3次,每次20 g,连用6个月。对照组单用放化疗。另设阳性对照组,放化疗结束后口服扶正口服液。三组患者均接受同样化疗方案,即顺铂(DDP)20 mg/m²静脉滴注,第1~5天,足叶乙甙(VP-16)75 mg/m²静脉滴注,第1~5天。

3. 指标检测:治疗组在金克槐耳颗粒治疗结束后15~20 d,检测其血清NSE、CK-MB指标;空白对照组在放化疗结束6个月后检测其血清NSE、CK-MB指标;阳性对照组在扶正口服液治疗结束后15~20 d检测其血清NSE、CK-MB指标。血清CK-MB检测采用双抗体夹心ELISA法;血清NSE检测采用BAS ELISA法测定。

4. 疗效判定标准:无病生存时间是指患者从获完全缓解至观察到病变复发/转移或因任何原因死亡的时间。如果没有病情进展,患者没有死亡,无病生存时间资料就是指到病变最后一次被证实无进展时的生存时间。如果患者死亡时没有病情进展的信息,那么无病生存时间的资料就指回顾随访资料时,到进展能被排除的最后那个时间点时患者的生存时间。对生活质量(QOL)的评价,参考Karnofsky体力状况评分(KPS)变化,以治疗后KPS增加 ≥ 10 分为QOL改善,变化 < 10 分为QOL稳定,减少 ≥ 10 分为QOL降低。所有患者每周接受症状评估、体检、胸部透视、血常规、血生化、尿液分析等检查。完全缓解是指临床及影像学证据提示肿瘤消失,并至少持续4周。

5. 统计学处理:全部数据均输入计算机并进行核对,用SPSS 11.5软件进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,治疗前各组间的均衡比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,治疗前后差异采用配对资料的 t 检验。

二、结果

1. 无病生存时间及血清CK-MB、NSE水平:治疗组患者经随访至2009年6月,有2例失访,已有13例死亡,无病生存时间平均为8个月(95% CI:5.9~9.5),空白对照组有1例失访,已有11例死亡,无病生存时间平均为4.4个月(95% CI:2.9~6.2),阳性对照组1例失访,有12例死亡,无病生存时间平均为5.4个月(95% CI:3.5~7.2),治疗组分别与空白对照组及阳

性对照组比较,其差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。治疗组血清 NSE、CK-MB 指标较空白对照组及阳性对照组比较均明显降低, $P < 0.05$ 。结果见表 1。

表 1 三组 SCLC 患者血清 NSE、CK-MB 水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE	CK-MB
治疗组	28	10.93 \pm 2.78	12.53 \pm 3.44
空白对照组	26	19.10 \pm 4.32	18.13 \pm 3.91
阳性对照组	24	15.20 \pm 3.31	13.12 \pm 3.01

2. 不良反应:治疗组耐受性良好,仅有 4 例自觉口味欠佳,但嘱其从小剂量开始服用,或加用果汁后依从性均好。另有 1 例服用后感食欲下降,对症处理后恢复正常。

三、讨论

目前认为 SCLC 的复发与转移与以 T 细胞为中心的细胞免疫功能失调有密切关系^[6-7]。T 细胞功能状态取决于 T 细胞亚群的相对分布,其中 T4/T8 比值的动态平衡,是决定机体细胞免疫功能的重要环节^[8-9]。金克槐耳颗粒冲剂是由槐耳菌质中提取的一种新型真菌类抗肿瘤新药,其主要抗癌活性成分为多糖蛋白(PS2T),PS2T 具有抗癌活性,槐耳具有良好的免疫增强调节作用。其免疫调节作用机制包括:(1)激活巨噬细胞活性;(2)激活 NK 细胞活性;(3)促使 T 淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化,且具有调节 T 细胞比例的作用;(4)提高体液免疫;(5)通过产生某些细胞激活因子如 NK 细胞激活因子等,进一步激活有关的免疫细胞^[10-11]。应用金克槐耳颗粒冲剂治疗获完全缓解的 SCLC 38 例患者,其无病生存时间明显延长。治疗组患者的免疫功能受到了保护,所以对提高患者的远期生存是有帮助的,与相关报道符合^[8,12]。说明金克槐耳颗粒冲剂的确能提高肺癌患者的免疫功能,增强机体的抗癌能力,延长患者的生存时间,值得临床推广应用。肿瘤血管生成是肿瘤生长、侵袭、转移的一个重要因素。新生的血管不断地给肿瘤提供养分,使其增殖。槐耳能够抑制肿瘤新生血管的生成。实验表明金克槐耳颗粒能够上调或下调一些血管生成相关因子的转录,减弱肿瘤细胞的侵袭力,从而起到抑制肿瘤的作用^[12]。

SCLC 对化疗敏感,完全缓解率高,但其高的复发转移率一直是困扰临床医师的问题^[8]。本研究对获得完全缓解的 SCLC 患者采用口服金克槐耳颗粒的方法,明显延长了无病生存时间,且提高了患者的生活质量。金克槐耳颗粒服用方便,价格适中,无明显不良反应,患者耐受性良好,值得临床推广使用。

另外,从血清 CK-MB、NSE 水平来看,金克槐耳颗粒治疗组其水平明显低于对照组,血清 CK-MB、NSE 水平与病情轻、重、有无转移以及肿瘤负荷大小密切相关^[6-8],随着转移数目的增加而呈进行性递增;无转移 SCLC 患者血清 CK-MB 无异常升高^[8]。金克槐耳颗粒降低肿瘤标志物水平的机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Darling GE. Staging of the patient with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*, 1997, 7(1): 81-94.
- [2] Kagohashi K, Satoh H, Kurishima K, et al. Squamous cell carcinoma antigen in lung cancer and nonmalignant respiratory diseases. *Lung*, 2008, 186(5): 323-326.
- [3] Asmis TR, Ding K, Seymour L, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1): 54-59.
- [4] Kenny PM, King MT, Viney RC, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 233-241.
- [5] 袁明, 黄桂林, 李志刚, 等. 槐耳颗粒配合化疗对大肠癌患者术后免疫功能的影响. *中国肿瘤*, 2005, 14(7): 34.
- [5] 陈前军, 关若丹, 付亚雯, 等. 金克槐耳颗粒抗乳腺癌短期复发转移的临床研究. *中国肿瘤*, 2004, 13(5): 22.
- [6] Nakakubo Y, Miyamoto M, Cho Y, et al. Clinical significance of immune cell infiltration within gallbladder cancer. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1736-1742.
- [7] Aisner J. Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory; the agony of defeat. *J Clin Oncol*, 1996, 14(2): 658-665.
- [8] Nakashima T, Huang CL, Liu D, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit*, 2004, 10(6): BR157-165.
- [9] 于席芳. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统对肺癌诊断的临床应用. *中国医学检验杂志*, 2006, 7(1): 12-14.
- [10] 李学兵. 金克槐耳颗粒对 3 期非小细胞肺癌患者免疫细胞活性的影响. *临床肺科杂志*, 2006, 11(4): 44.
- [11] 李学祥, 韩彬彬, 王慧杰, 等. 血清 TPS、NSE 和 CEA 水平在小细胞肺癌中的临床意义. *中国肿瘤*, 2008, 4(17): 124-127.
- [12] 许戈良, 莢卫东, 马金良, 等. 槐耳清膏体外抑制血管生成的实验研究. *中国药理学通报*, 2003, 19(12): 1410-1412.

(收稿日期:2009-12-09)

(本文编辑:巨娟梅)