·临床研究·

重组人血管内皮抑制素在晚期非小细胞肺癌治疗中的效果观察

戴文鑫，吴智勇，陈　娟，冯光球，管　频（海南省人民医院，海口　570311）

【摘要】 目的　观察晚期非小细胞肺癌给予重组人血管内皮抑制素治疗的临床效果。**方法**　选择该院收治的68例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象，分为对照组和观察组，对照组给予NP方案（N为长春瑞滨，P为顺铂）化疗，观察组在对照组的基础上加用重组人血管内皮抑制素治疗。观察治疗有效率，肿瘤进展时间、患者生存质量及不良反应发生情况。**结果**　观察组总有效率、临床受益率明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组治疗后血清癌胚抗原水平均较治疗前下降，观察组下降水平更明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组治疗前后体能状况评分、生活质量评分改善差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　采用重组人血管内皮抑制素联合NP方案治疗晚期非小细胞肺癌，能提高总有效率、临床受益率，临床耐受性良好。

【关键词】 非小细胞肺癌；　重组人血管内皮抑制素；　YH-16

DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.052　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9455(2015)10-1452-02

肺癌为临床常见恶性肿瘤之一，而非小细胞肺癌为导致恶性肿瘤患者死亡的重要原因[1]。临床多采用放化疗治疗，NP方案（N为长春瑞滨，P为顺铂）联合治疗可显著提高晚期非小细胞肺癌患者的生活质量，延长患者生存期[2]，为非小细胞肺癌治疗的标准一线治疗方案。近年来研究显示，恶性肿瘤的生长、转移依赖于新生血管生成，给予抗血管生成靶向治疗药物成为抗肿瘤治疗的研究热点[3]。本研究为探讨晚期非小细胞肺癌的临床效果，选择本院2010年10月至2014年10月收治的68例非小细胞肺癌患者为研究对象，在联合化疗的基础上给予重组人血管内皮抑制素YH-16治疗，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本组68例晚期非小细胞肺癌患者，均为本院2010年10月至2014年10月收治的住院患者。入院时均符合非小细胞肺癌临床诊断[4]，并经病理学及细胞学检查证实为晚期非小细胞肺癌。纳入标准[5]：(1)病理学和/或细胞学检查证实为晚期非小细胞肺癌；(2)年龄18岁以上，身体一般状况按美国东部肿瘤协作组评分为0～2分，预计生存期3个月以上；(3)有可测量、可评估的肿瘤病灶；(4)既往使用过气体化疗药物，经30 d清除期。用亚硝基脲类药物及丝裂霉素C化疗停药6周以上；(5)既往无过敏史。排除标准[6]：(1)合并主要器官功能障碍患者，血常规、肝、肾功能及心功能异常患者；(2)目前在接受其他有效治疗的患者；(3)妊娠、哺乳期患者及精神疾病患者；(4)病灶不可评估，不可测量的患者；(5)原发性脑瘤/中枢神经系统转移瘤病情未控制的患者；(6)30 d内接受过化疗、放疗及生物治疗的患者，参加过其他药物/仪器治疗临床试验患者；(7)6周内接受过亚硝基脲类药物及丝裂霉素C治疗的患者。(8)有慢性感染性及化脓性伤口，迁延不愈的患者。采用随机数字表法将68例患者分为对照组和观察组，对照组30例，观察组38例。对照组男19例，女11例；年龄31～80岁，平均(61.3±4.7)岁。临床分期ⅢB～Ⅳ期。观察组男26例，女12例；年龄30～80岁，平均(61.1±4.8)岁。两组患者性别、年龄等一般情况比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2　治疗方法　对照组采用NP方案化疗，于第1、8天给予N（购自江苏豪森药业股份有限公司，批号070101）25 mg/(m²·d)静脉滴注。于第1～3天给予P（购自江苏豪森药业股份有限公司，批号H20010743）25 mg/(m²·d)，静脉滴注。观察组在对照组的基础上，于第1～14天给予重组人血管内皮抑制素（购自江苏先声药业有限公司，批号S20050088）7.5 mg/(m²·d)，静脉滴注。两组均连续化疗3周为1个周期，至少完成2个化疗周期后评价治疗效果。

1.3　疗效标准　近期疗效参考世界卫生组织实体瘤疗效评价标准分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、无变化（NC），进展（PD）[7]。总有效率（RR）=（CR+PR）/总例数×100%。临床受益率（CBR）=（CR+PR+NC）/总例数×100%。

采用电化学发光法检测治疗前后患者血清肿瘤标志物癌胚抗原（CEA）水平变化情况，正常参考值为0.00～5.00 ng/mL。采用体能状况评分（ECOG标准）及肿瘤患者生活质量评分量表（QOL）评价治疗前后生活质量改善情况[8]。参考世界卫生组织抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准评价药物不良反应[9]。

1.4　统计学处理　采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析。计数资料比较采用Fisher精确检验，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，均数的比较采用t检验。以$\alpha=0.05$为检验水准，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组近期疗效比较　观察组RR明显高于对照组，差异有统计学意义（$F=4.20$，$P<0.05$）；观察组CBR明显高于对照组，差异有统计学意义（$F=3.88$，$P<0.05$）。见表1。

表1　两组近期疗效比较

组别	n	CR(n)	PR(n)	NC(n)	PD(n)	RR(%)	CBR(%)
观察组	38	1	14	16	7	39.5	81.6
对照组	30	0	5	13	12	16.7	60.0

2.2　两组血清CEA水平比较　两组治疗前血清CEA水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；两组治疗后血清CEA水平均较治疗前下降，观察组下降水平更明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3　两组生活质量改善情况比较　两组治疗前、后ECOG、QOL评分改善差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表3。

表 2　两组血清 CEA 水平变化情况($\bar{x}\pm s$，ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	38	25.4±4.3	10.2±1.1[ab]
对照组	30	25.1±4.2	16.3±2.4[a]
P		0.165	2.648

注：与治疗前相比，[a]$P<0.05$；与对照组治疗后比较，[b]$P<0.05$。

表 3　两组生活质量改善情况比较($\bar{x}\pm s$，分)

组别	n	ECOG 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	1.2±0.5	1.2±0.6	51.4±4.8	52.1±5.4
对照组	30	1.4±0.8	1.5±0.8	47.8±5.1	48.5±5.3

2.4　两组患者的不良反应发生情况比较　观察组治疗过程中出现骨髓抑制 3 例，嗜睡 2 例，轻度肝肾功能异常 3 例，疲乏 2 例，消化系统症状 4 例，血清蛋白水平下降 1 例。对照组治疗过程中出现嗜睡 3 例，疲乏 3 例，轻度肝肾功能异常 2 例，血清蛋白水平下降 4 例，心脏毒性 2 例，消化系统反应 6 例。两组患者的不良反应发生情况比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

3　讨　论

1971 年国外学者 Folkman 首先提出“肿瘤生长依赖于新生血管形成”理论，自此以后肿瘤新生血管靶向治疗发展迅速，出现了一批新的抗新生血管生成药物，至今已有几十种血管生成抑制剂应用于Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究，部分药物显示出良好的应用前景。但单纯使用血管生成抑制剂疗效仍不理想。王金万等[10]报道，抗血管生成药与化疗药物联用可提高化疗效果，减轻化疗不良反应，提高生活质量，尤其是抗 VEGF 单抗联合化疗治疗初治大肠癌患者，患者中位生存期、中位疾病进展时间、总有效率均有显著提高。故血管生成抑制剂与化疗联用成为目前临床研究的热点问题之一。

多项临床研究均表明，重组人血管内皮抑制素联合化疗药物可提高非小细胞肺癌患者治疗效果，延长生存期。Jiang 等[11]采用重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌，结果显示联用组较单用 NP 方案组疾病进展时间延长了 2.7 个月，CBR 提高 9.3%。本组Ⅲ～Ⅳ期晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期后，观察组 RR 达 39.5%，CBR 达 81.6%，明显高于单用 NP 方案化疗的 16.7%、60.0%。研究结果与国内外文献报道结论一致。

观察组与对照组治疗后 QOL 评分较治疗前均无明显增加，与国内外文献报道 QOL 评分显著增加结论不尽相同，分析原因可能为：化疗周期短，评价时间内对生活质量提高的效果无法显现；化疗过程中的不良反应较多，在一定程度上降低了患者的生活质量[12]。本组研究中治疗后血清 CEA 水平较治疗前明显下降，观察组下降水平更明显，提示 NP＋重组人血管内皮抑制素抗肿瘤效果更显著。

本研究两组患者不良反应多为轻度，Ⅲ～Ⅳ度不良反应主要表现为消化系统反应及骨髓抑制。观察组不良反应发生率较对照组有一定程度的降低，但差异无统计学意义($P>0.05$)。尤其是血液学毒性方面，白细胞下降、贫血发生率较对照组减少。不良反应发生率相对减少的机制还有待进一步研究。

综上所述，采用重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌，有一定的协同作用，可明显提高 RR、CBR，临床耐受性良好，但此方案在降低不良反应发生率方面尚需作进一步研究。

参考文献

[1] 曹德东，戈伟，王慧敏，等. 重组人血管内皮抑素联合化疗与单纯化疗在晚期非小细胞肺癌中疗效比较的系统评价[J]. 中国肺癌杂志，2011，14(5)：404-413.

[2] Jiang X，Ding M，Qiao Y，et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol，2014，16(7)：630-636.

[3] 陶莉，戴月娣，李纲，等. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 肿瘤，2009，29(10)：988-991.

[4] Shi S，Wang R，Chen Y，et al. Combining antiangiogenic therapy with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects in Non-Small cell lung cancer models[J]. PLoS One，2013，8(6)：e65757.

[5] 杨林，王金万，崔成旭，等. 重组人血管内皮抑制素 YH-16 联合用药治疗晚期非小细胞肺癌的多中心Ⅱ期临床试验[J]. 中国新药杂志，2005，14(2)：204-207.

[6] Meng MB，Jiang XD，Deng L，et al. Enhanced radioresponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling：Experimental and clinical evidence[J]. Radiother Oncol，2013，106(1)：130-137.

[7] 付蕾，樊青霞，王留兴，等. 重组人血管内皮抑制素联合含铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤，2012，32(1)：60-64.

[8] 韩立春，邢德君. 恩度联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床，2009，36(21)：1205-1207.

[9] Cao B，Jia J，Ma L，et al. Recombinant human endostatin could eliminate the pro-angiogenesis priority of SP cells sorted from non-small cell lung cancer cells[J]. Clin Transl Oncol，2012，14(8)：575-585.

[10] 王金万，孙燕，刘永煜，等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究[J]. 中国肺癌杂志，2005，8(4)：283-290.

[11] Jiang XD，Dai P，Qiao Y，et al. Clinical study on the recombinant human endostatin regarding improving the blood perfusion and hypoxia of non-small-cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol，2012，14(6)：437-443.

[12] 虞永峰，庄兰妹，陆舜. 抗肿瘤血管生成：肺癌治疗新希望--2006 年 ASCO 新进展[J]. 肿瘤，2006，26(7)：592-595.

（收稿日期：2014-11-15　修回日期：2015-01-26）