

[17] 米文育, 王伟红, 陈皇珍. 酚妥拉明不同给药方式治疗支气管肺炎合并心力衰竭患儿疗效观察[J]. 中国医药, 2014, 9(4): 494-496.

[18] Yadav S S, Galib, Patgiri B, *et al.* Clinical efficacy of two different samples of *Shirishavaleha* in *Tamaka Shwasa* (Bronchial Asthma) [J]. *Ayu*, 2012, 33(2): 255-260.

[19] 梁喜章, 曹 勇, 陈伟军, 等. 补肾益肺化痰法对大鼠慢性阻塞性肺病肺功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2897-2898.

[20] Lin C C, Liou C J, Chiang C Y, *et al.* Danggui Buxue Tang at-

tenuates eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness in asthmatic mice[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(6): 501-509.

[21] 黄青松, 唐文君, 孙 群. 健脾补肾法对慢性阻塞性肺疾病稳定期中 IL-8 与 TNF- α 的变化及意义[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(4): 34-38.

[22] 刘 洋, 汤万权. 补肺活血汤联合常规西医治疗可降低气道炎症并改善肺功能从而提高 COPD 的疗效[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(7): 992-995.

艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC

龚 正¹, 龚 萍², 金 柱¹, 王永全¹, 张凌云¹, 赵必君¹, 向光明¹
(1. 三峡大学呼吸病研究所, 宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443000; 2. 秭归县人民医院, 湖北 秭归 443600)

摘要: **目的** 探讨艾愈胶囊(山慈菇、白英、当归等)或复方斑蝥胶囊(斑蝥、人参、黄芪等)联合盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)疗效、副作用、对免疫功能影响及成本-效果。**方法** 160 例晚期 NSCLC 患者随机分为 3 组, 盐酸埃克替尼组(80 例, 盐酸埃克替尼 125 mg/次, 每日 3 次)、盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组(40 例, 盐酸埃克替尼 125 mg/次, 每日 3 次; 艾愈胶囊, 3 粒/次, 每日 3 次)、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组(40 例, 盐酸埃克替尼 125 mg/次, 每日 3 次; 复方斑蝥胶囊, 1 粒/次, 每日 3 次)。比较 3 组患者疗效、副作用、血清肿瘤标志物、淋巴细胞亚群、成本-效果。**结果** 治疗后 8 周, 盐酸埃克替尼组患者有效率 73.75%, 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组有效率分别为 82.50%、92.50%, 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组有效率明显高于盐酸埃克替尼组 ($P < 0.05$); 盐酸埃克替尼组、盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者 6 个月生存率分别 93.7%、97.5%、97.5%, 1 年生存率生存率分别为 53.7%、72.5%、75.0%, 2 年生存率生存率分别为 20.0%、37.5%、40.0%。盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组和盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组的 1 年、2 年生存率显著高于盐酸埃克替尼组 ($P < 0.05$)。盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者髓样树突状细胞(mDC)亚群增长值(d8 周-d1)显著高于盐酸埃克替尼组 ($P < 0.05$)。3 组患者浆细胞样树突状细胞(pDC)亚群无显著变化 ($P > 0.05$)。盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)变化显著高于盐酸埃克替尼组 ($P < 0.05$)。盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组治疗成本显著低于盐酸埃克替尼组 ($P < 0.05$)。3 组患者副反应无显著性差异 ($P > 0.05$)。**结论** 艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼在治疗晚期 NSCLC 过程中的疗效及成本-效果优于单用盐酸埃克替尼。

关键词: 艾愈胶囊; 复方斑蝥胶囊; 非小细胞肺癌; 盐酸埃克替尼

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)11-2263-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.008

Aiyu Capsules or Fufang Banmao Capsules combined with icotinib hydrochloride in the treatment of advanced NSCLC

收稿日期: 2017-02-24
基金项目: 湖北省卫计委科研项目(WJ2015MB173); 宜昌市卫生科技项目(A14301-06); 宜昌市中心人民医院科技发展基金项目(KFJ2013009)
作者简介: 龚 正(1978—), 男, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中药治疗肺癌研究。Tel: (0717) 6486167, E-mail: gong-zheng119898@163.com

GONG Zheng¹, GONG Ping², JIN Zhu¹, WANG Yong-quan¹, ZHANG Ling-yun¹,
ZHAO Bi-jun¹, XIANG Guang-ming¹

(1. Yichang Central People's Hospital and Institute of Respiratory Diseases, China Three Gorges University, Yichang 443000, China; 2. Zi Gui County's People's Hospital, Zigui 443600, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the curative effects, adverse events, effects on immunity function and cost-effectiveness of Aiyu Capsules (*Cremastrae pseudobulbus*, *Solanum lyratum*, *Angelicae sinensis Radix*, etc.) or Fufang Banmao Capsules (*Mylabris*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, etc.) combined with icotinib hydrochloride in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). **METHODS** One hundred and sixty patients with advanced NSCLC were randomly divided into three groups. The patients in icotinib hydrochloride group ($n=80$) took icotinib hydrochloride, 125 mg each time, three times a day; the patients in Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group or Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were treated with Aiyu Capsules (40 cases, three pills each time, three times a day) or Fufang Banmao Capsules (40 cases, one pill each time, three times a day) combined with icotinib hydrochloride (125 mg each time, three times a day), respectively. Curative effects, adverse events, serum tumor markers, dendritic cell subsets and cost-effectiveness among the three groups were compared. **RESULTS** Eight weeks after the treatment, effective rates in the Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group (82.50%) and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group (97.5%) were significantly higher than that in the icotinib hydrochloride group (73.5%) ($P<0.05$). Six-month survival rates in the icotinib hydrochloride group, Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were 93.7%, 97.5% and 97.5%, respectively; one-year survival rates in the three groups were 53.7%, 72.5% and 75.0%, respectively; two-year survival rates in the three groups were 20.0%, 37.5% and 40.0%, respectively. One-year, two-year survival rates in the Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were significantly higher than those in the icotinib hydrochloride group ($P<0.05$). Myeloid dendritic cell (mDC) subsets' increases (d8week-d1) in the Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were significantly higher than that in the icotinib hydrochloride group ($P<0.05$). There was no statistical significance in plasmacytoid dendritic cell (pDC) subsets' change among the three groups ($P>0.05$). Changes of carcino-embryonic antigen (CEA), cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE) in the Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were higher than those in the icotinib hydrochloride group ($P<0.05$). Treatment costs in the Aiyu Capsules + icotinib hydrochloride group and Fufang Banmao Capsules + icotinib hydrochloride group were significantly lower than that in the icotinib hydrochloride group ($P<0.05$). No obvious statistical difference in adverse events was found among the three groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** The curative effects and cost-effectiveness of Aiyu Capsules or Fufang Banmao Capsules combined with icotinib hydrochloride are better than those of icotinib hydrochloride alone in the treatment of advanced NSCLC.

KEY WORDS: Aiyu Capsules; Fufang Banmao Capsules; NSCLC; icotinib hydrochloride

肺癌导致的死亡占癌症相关性死亡的12.7%^[1],是我国癌症相关死亡的主要原因之一,晚期非小细胞肺癌的生存率仅为5%~10%^[2]。盐酸埃克替尼为我国唯一自主知识产权的靶向药物,用于晚期非小细胞肺癌治疗,其有效性及耐受性均较好^[3]。靶向药物、化疗、放疗为治疗晚期肺癌的首选方案,中药为肺癌治疗的辅助用药,尽管有大量关于中药联合放疗、化疗治疗晚期肺癌的报

道,但中药联合靶向药物治疗晚期非小细胞肺癌的疗效、安全性尚无报道。艾愈胶囊、复方斑蝥胶囊为治疗肺癌的中成药,艾愈胶囊由山慈菇、白英、当归、白术、人参、淫羊藿、苦参组成,复方斑蝥胶囊由斑蝥、人参、黄芪、刺五加、三棱、半枝莲、莪术、山茱萸、女贞子、熊胆粉、甘草组成,2种胶囊均有抗癌、扶助正气、调控免疫的功效,有较好的辅助抗肿瘤作用。本研究拟观察艾愈胶囊

或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼对比单用盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2015 年 1 月于三峡大学第一临床医学院呼吸内科治疗的患者, 根据统计软件生成随机数字, 将 1~160 号患者随机编入 3 组: 盐酸埃克替尼组 80 例, 男女比例 42/38, 年龄 (40 ± 6) 岁; 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 40 例, 男女比例 20/20, 年龄 (41 ± 7) 岁; 盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 40 例, 男女比例 19/21, 年龄 (39 ± 5) 岁, 3 组患者经病理学确诊为 NSCLC, 取病理组织行表皮生长因子受体基因检测, 提示 19 位或 21 位外显子突变阳性, 其中盐酸埃克替尼组患者 19 外显子缺失突变 51 例, 21 外显子 LSSSR 错义突变 29 例; 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组患者 19 外显子缺失突变 29 例, 21 外显子 LSSSR 错义突变 11 例; 盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者 19 外显子缺失突变 28 例, 21 外显子 LSSSR 错义突变 12 例。3 组患者血常规、肝肾功能检查无明显异常, 无治疗禁忌; 预计生存 >6 个月, 年龄、临床分期、病理类型均无统计学差异, 具有可比性 ($P > 0.05$), 各组病例临床资料见表 1。西医诊断标准参照 2015 年中华临床肿瘤学会 (CSCO) 编著的《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》非小细胞肺癌诊断标准^[4], 根据患者的病史和体检、增强 CT、PET-CT 和组织病理学结果确诊为非小细胞肺癌; 中医诊断标准符合 2002 年版普通高等中医药类规划教材《中医内科学》肺癌分证论治制定的标准^[5]。纳入标准: (1) 明确诊断的 IIIb/IV 期非小细胞肺癌, EGFR 基因检测突变阳性符合服用靶向药物者; (2) KPS 评分 >60 分, 预计生存期 >6 个月; (3) 局部病灶和/或远处转移病灶可测量或评估; (4) 年龄 18~80 岁; (5) 无心衰, 肝肾功能不超过正常最高值 1.5 倍。排除标准: (1) 有脑转移症状未得到控制者; (2) 有活动性出血患者; (3) 合并活动性结核及其他严重的感染性疾病者。

1.2 治疗方法 盐酸埃克替尼组患者给予盐酸埃克替尼 125 mg/次, 3 次/d, 口服, 共 80 例, 盐酸埃克替尼片由浙江贝达药业有限公司生产, 商品名凯美纳, 0.25 g/粒, 批号 20140125。盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组患者采用艾愈胶囊 + 盐酸埃克替尼, 盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组采用复方斑蝥

胶囊 + 盐酸埃克替尼, 艾愈胶囊 (贵州益佰制药股份有限公司, 0.35 g/粒, 批号 20110105) 口服, 一次 3 粒, 一日 3 次; 复方斑蝥胶囊 (贵州益佰制药股份有限公司, 1 g/粒, 批号 14030374) 口服, 一次 1 粒, 一日 3 次。连用 8 周, 治疗结束后观察疗效及不良反应。

1.3 检测项目 ①近期疗效: 根据 VICC 制定的实体瘤客观疗效评定标准进行评价, 疗效分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 包括 CR 和 PR 患者, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 包括 CR、PR 和 SD 患者。服药后第 8 周进行疗效评价, 随访患者 6 个月、1 年、2 年生存率。②皮疹、腹泻、转氨酶升高、肺间质性改变反应发生率。③治疗前、后 8 周用流式细胞仪检测外周血 DC 细胞亚群的百分比。采用四色荧光标记对 CD123⁺ 的浆细胞样树突状细胞和 CD11c⁺ 的髓样树突状细胞比例进行检测。试剂购自美国 BD 公司。同时, 应用血常规检测外周血单核细胞数量, 利用下列公式计算外周血 DC 亚群实际细胞数, pDC 实际数 = CD123 阳性百分数 (%) $\times$ 外周血单核细胞总数、mDC 实际数 = CD11c 阳性百分数 (%) $\times$ 外周血单核细胞总数。④采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定血清治疗前和服药后第 8 周 CEA、CYFRA21-1、NSE、SF 的水平, 计算差值 (Δ)。试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 操作按试剂盒说明书进行。

1.4 统计分析 采用 SPSS 21.0 软件分析数据, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 3 组间计量资料采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者近期疗效比较 盐酸埃克替尼组患者有 2 例 CR, 35 例 PR, 22 例 SD; 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组患者有 1 例 CR, 19 例 PR, 13 例 SD; 盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者有 2 例 CR, 20 例 PR, 15 例 SD。盐酸埃克替尼组、盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组客观缓解率分别为 46.25%、50.00%、55.00%, 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组客观缓解率与盐酸埃克替尼组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。盐酸埃克

替尼组有效率为 73.75%，盐酸埃克替尼 + 艾愈胶
囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组分别为
82.50%、92.50%，盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者有效率高于盐
酸埃克替尼组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。
见表 1。

表 1 患者有效率及完全缓解率 [例 (%)]

Tab. 1 Efficacy and complete response rates of patients [case (%)]

组别	临床分期		完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观缓解率	疾病控制率
	Ⅲ B 期	Ⅳ 期						
盐酸埃克替尼组 ($n = 80$)	23	57	2 (2.50)	35 (43.75)	22 (27.50)	21 (26.25)	37 (46.25)	59 (73.75)
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 ($n = 40$)	11	29	1 (2.50)	19 (47.50)	13 (32.50)	7 (17.50)	20 (50.00)	33 (82.50) *
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 ($n = 40$)	10	30	2 (5.00)	20 (50.00)	15 (37.50)	3 (7.50)	22 (55.00)	37 (92.50) *

注：与盐酸埃克替尼组比较，* $P < 0.05$

2.2 治疗前后患者树突状细胞亚群比较 第 8 周，
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方
斑蝥胶囊组患者树突状细胞 mDC 亚群增长值 (d8
周 - d1) 显著高于盐酸埃克替尼组（ $P < 0.05$ ）；3
组患者树突状细胞 pDC 亚群数量无显著变化（ $P >$
0.05）。见表 2。

表 2 患者树突状细胞亚群 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Subsets of dendritic cells of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	mDC/($\times 10^7 \cdot L^{-1}$)	pDC/($\times 10^7 \cdot L^{-1}$)
盐酸埃克替尼组 ($n = 80$)	1 d	7.12 $\pm$ 2.13	1.78 $\pm$ 0.26
	8 周	7.32 $\pm$ 1.24	1.93 $\pm$ 0.37
	d 8 周 - d1 差值	0.20 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.02
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 ($n = 40$)	1 d	6.93 $\pm$ 2.14	1.68 $\pm$ 0.34
	8 周	8.92 $\pm$ 2.34	1.82 $\pm$ 0.43
	d 8 周 - d1 差值	1.99 $\pm$ 0.31 *	0.14 $\pm$ 0.03
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 ($n = 40$)	1 d	6.98 $\pm$ 2.34	1.71 $\pm$ 0.33
	8 周	9.13 $\pm$ 2.41	1.84 $\pm$ 0.45
	d 8 周 - d1 差值	2.15 $\pm$ 0.32 *	0.13 $\pm$ 0.03

注：与盐酸埃克替尼组比较，* $P < 0.05$

2.3 治疗前和治疗后 8 周血清 CEA、CYFRA21-1、
NSE、SF 的比较 3 组患者治疗前 CEA、CY-
FRA21-1、NSE、SF 表达无明显差异（ $P > 0.05$ ），
治疗后 8 周时盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃
克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者 CEA、CYFRA21-1、
NSE 表达降低值明显高于盐酸埃克替尼组（ $P <$
0.05），但 SF 表达值无明显变化（ $P > 0.05$ ）。见
表 3。

表 3 治疗前和治疗后 8 周 CEA、CYFRA21-1、NSE、SF 质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 CEA, CYFRA21-1, NSE, SF concentrations before and eight weeks after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	差值 Δ CEA/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)	差值 Δ CYFRA21-1/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)	差值 Δ NSE/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)	差值 Δ SF/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)
盐酸埃克替尼组 ($n = 80$)	5.6 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 2.5	3.2 $\pm$ 1.1	35.2 $\pm$ 5.4
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 ($n = 40$)	9.1 $\pm$ 1.4 *	8.7 $\pm$ 1.6 *	4.8 $\pm$ 1.2 *	36.2 $\pm$ 4.2
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 ($n = 40$)	9.3 $\pm$ 1.3 *	8.8 $\pm$ 1.5 *	4.9 $\pm$ 1.4 *	35.7 $\pm$ 4.3

注：与盐酸埃克替尼组比较，* $P < 0.05$

2.4 患者成本-效果比较 盐酸埃克替尼 + 艾愈胶
囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组成本-效果比
盐酸埃克替尼组高，即这 2 组患者在花费相同的成
本下所取得的效果明显更好（ $P < 0.05$ ）。见表 4。

表 4 患者成本-效果分析

Tab. 4 Cost-effectiveness analysis of patients

组别	成本/元	疾病控制率/%	(成本/疾病控制率)/(元 $\cdot$ % $^{-1}$)
盐酸埃克替尼组 ($n = 80$)	24 000	73.7	325.6
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 ($n = 40$)	24 725	82.5	299.6 *
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 ($n = 40$)	25 876	92.5	279.7 *

注：与盐酸埃克替尼组比较，* $P < 0.05$

2.5 患者敏感度比较 若药品的价格降低 20%，敏感度分析结果与成本-效果分析相同。与盐酸埃克替尼组比较，盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者成本-效果明显比盐酸埃克替尼组更高（ $P < 0.05$ ）。见表 5。

表 5 患者敏感度分析
Tab. 5 Sensitivity analysis of patients

组别	成本/元	疾病控制率/%	(成本/疾病控制率)/(元·% ⁻¹)
盐酸埃克替尼组($n = 80$)	19 200	73. 7	260. 5
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组($n = 40$)	20 580	82. 5	249. 4 *
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组($n = 40$)	21 456	92. 5	231. 9 *

注：与盐酸埃克替尼组比较，* $P < 0.05$

2.6 3 组患者 6 个月、1 年、2 年生存率比较 盐酸埃克替尼组患者 1 ~ 6 个月死亡 5 例，死亡率为 6.25%；盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者 1 ~ 6 个月各死亡 1 例，死亡率为 2.5%。3 组患者 6 个月生存率无明显差异（ $P > 0.05$ ），盐酸埃克替尼组患者 1 年内死亡 37 例，死亡率为 46.25%，2 年内死亡 64 例，死亡率为 80.00%；盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组 1 年内死亡 11 例，死亡率为 27.50%，2 年内死亡 25 例，死亡率为 62.50%；盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 1 年内死亡 10 例，死亡率为 25.00%，2 年内死亡 24 例，死亡率为 60.00%，即盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组 1 年生存率及 2 年生存率显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表 6。

表 6 3 组 6 个月、1 年、2 年生存率 [例 (%)]

Tab. 6 Six-month, one-year, two-year survival rates in the three groups [case (%)]

组别	6 个月生存率	1 年生存率	2 年生存率
盐酸埃克替尼组($n = 80$)	75 (93.70)	43 (53.70)	16 (20.00)
盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组($n = 40$)	39 (97.50)	29 (72.50) *	15 (37.50) *
盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组($n = 40$)	39 (97.50)	30 (75.00) *	16 (40.00) *

2.7 不良反应 盐酸埃克替尼组、盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者皮疹发生率分别为 30.3%、30.5%、31.1%，腹泻发生率分别为 11.2%、10.8%、11.4%，转氨酶升高发生率分别为 10.3%、11.1%、11.3%，3 组患者均未出现肺间质样改变，盐酸埃克替尼 + 艾愈胶囊组、盐酸埃克替尼 + 复方斑蝥胶囊组患者不良反应发生率与盐酸埃克替尼组比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

3 讨论

在癌症流行病学调查中，非小细胞肺癌为最常见的组织学亚型肿瘤^[6]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）为治疗非小细胞肺癌的一线药物，多项大型随机对照临床研究证实，EGFR-TKI 用于治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 时，患者无进展生存期（progression-free survival, PFS）及 ORR 均优于传统化疗，经过 EGFR-TKI 治疗后，腺癌患者中位生存期长于鳞癌患者，但无显著性差异^[7]。盐酸埃克替尼为我国研发的唯一 EG-

FR-TKI 药物，在 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者中的疗效与吉非替尼和厄洛替尼相同，但皮疹发生率、腹泻等副作用明显更低^[8]。CEA、CYFRA21-1、NSE 及 SF 为临床检测肺部肿瘤生长速度的血清指标^[9]，本研究比较了 3 组患者治疗前和治疗后 8 周 CEA、CYFRA21-1、NSE 变化，发现使用艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼可显著降低非小细胞肺癌患者的血清肿瘤标志物，提示其联合盐酸埃克替尼可延缓肿瘤生长。随访发现，联合使用艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊后，患者 1 年、2 年生存率显著提高，提示其可增强盐酸埃克替尼的疗效，改善患者预后。

中药成分复杂，抗癌有效成分较多，机理为多靶点抗癌，可诱导肿瘤细胞坏死或凋亡，同时可通过扶助正气调控树突状细胞抗肿瘤。树突状细胞为最强的抗原递呈免疫细胞，可递呈肿瘤抗原，增强淋巴细胞的抗肿瘤活性，其亚群 pDCs 及 mDCs 均具有刺激同种异基因型淋巴细胞增殖的能力，但 mDCs 刺激能力显著高于 pDCs，研究显示，非小细胞肺癌不同人群的 mDCs 比例无明显差异^[10]。本

研究发现,使用艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊后,患者 mDCs 数量显著提高,提示其可增强细胞免疫,促进树突状细胞诱导肿瘤凋亡。艾愈胶囊及复方斑蝥胶囊均含有人参,有补气、调控免疫功效,其主要抗肿瘤成分为人参皂苷,可抑制血管生长因子基因、细胞增殖与分化基因的表达,抑制肺癌细胞增殖,促使细胞停滞在 G₁ 期,增强半胱天冬酶 (Capase-3) 的活性,诱导非小细胞肺癌凋亡^[11],而且可通过线粒体凋亡路径,诱导对顺铂耐药的 A549 非小细胞肺癌细胞坏死^[12]。艾愈胶囊和复方斑蝥胶囊的主要抗癌药材分别为山慈菇和斑蝥,山慈菇抗肿瘤分子为二聚体菲衍生物 cirrhopetalanthrin,其对肺癌细胞有中等强度的细胞毒性^[13],Lee 等^[14]发现它对体外培养的 7 种癌细胞系(包括肺癌细胞系 A549)均有较强的促凋亡作用;斑蝥的主要成分斑蝥素可直接损伤人肺癌细胞 NCI-H460 DNA,抑制 DNA 修复相关蛋白(毛细血管扩张性共济失调蛋白、乳腺癌易感蛋白 1、DNA 依赖的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶及 DNA 损伤检查点蛋白 1 等)表达,诱导细胞周期停滞及凋亡,促进细胞坏死^[15],而且可通过抑制 A549 人肺癌细胞 PI3K/AKT 信号通路活化,降低基质金属蛋白酶-2 和明胶酶 2 表达,阻止细胞外基质降解,从而抑制肺癌细胞迁移及浸润^[16]。大量研究证实,单用中药不能改善患者 PFS 或总生存期 (overall survival, OS),但中药联合化疗、放疗等方案可显著改善患者生活质量。本研究发现,艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼的患者免疫功能增强,短期疗效显著提高,提示其有提高靶向药物疗效作用,可作为分子靶向药物增敏剂。另外,艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊可能与 EGFR-TKI 药物的作用靶点有协同作用,研究证实,靶向药物与化疗药物序贯疗法可改善患者预后,延长国际预后评分 (IPS) 及 OS,但联用效果并不优于单纯化疗,不能改善患者预后,且副作用显著增加^[17-18]。而艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊与靶向药物联合应用时,未见副作用增加,但疗效显著提高,今后需要更多的大样本临床研究证实。

在患者治疗费用方面,本研究结果显示,艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼方案较单用盐酸埃克替尼方案更有优势。经敏感性分析可知,即使艾愈胶囊或复方斑蝥胶囊联合盐酸埃克替尼药费下降 20%,治疗成本总体下降,其成本-效果仍然高于单用盐酸埃克替尼。

在副作用方面,埃克替尼联合艾愈胶囊或复方

斑蝥胶囊后,患者皮疹发生率、腹泻发生率、转氨酶升高发生率稍有增加,但差异均无统计学意义,提示其不会增强靶向药物的副作用,是安全的治疗方案。

综上所述,艾愈胶囊及复方斑蝥胶囊作为较好的靶向药物增敏剂,联合盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌时,可增强患者的免疫力,提高疗效及成本-效果,改善生存质量。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (6): 1374-1403.
- [2] Mountain C F. The international system for staging lung cancer [J]. *Semin Surg Oncol*, 2000, 18(2): 106-115.
- [3] Driesen P, Lambrechts M, Kraaij K, *et al.* A phase II single-arm study of induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by concurrent cisplatin and gemcitabine with thoracic radiation for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2013, 5(3): 159-168.
- [4] 梁 颖. AME 指南解读 I 《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》更新要点[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (4): 543-544.
- [5] 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 450.
- [6] Kumar M S, Armenteros-Monterroso E, East P, *et al.* HMG A2 functions as a competing endogenous RNA to promote lung cancer progression[J]. *Nature*, 2014, 505(7482): 212-217.
- [7] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [8] Hu X, Zhang L, Shi Y, *et al.* The efficacy and safety of icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: a single-arm, multi-center, prospective study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142500.
- [9] Chu X Y, Hou X B, Song W A, *et al.* Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses: a single center analysis [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(12): 995-1000.
- [10] Shi W, Li X, Porter J L, *et al.* Level of plasmacytoid dendritic cells is increased in non-small cell lung carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2247-2252.
- [11] An I S, An S, Kwon K J, *et al.* Ginsenoside Rh2 mediates changes in the microRNA expression profile of human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 523-528.
- [12] 胡 硕, 余建英, 熊玲静, 等. Rh2 逆转耐药细胞对顺铂

抗性作用的机制[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(4): 264-268.

[13] Abdalla A, Mader K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 220-226.

[14] Lee C L, Chang F R, Yen M H, *et al.* Cytotoxic phenanthrenequinones and 9, 10-dihydrophenanthrenes from *Calanthe arisanensis*[J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(2): 210-213.

[15] Hsia T C, Lin J H, Hsu S C, *et al.* Cantharidin induces DNA damage and inhibits DNA repair-associated protein levels in NCI-H460 human lung cancer cells [J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30(10): 1135-1143.

[16] Kim Y M, Ku M J, Son Y J, *et al.* Anti-metastatic effect of cantharidin in A549 human lung cancer cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(4): 479-484.

[17] Sun L, Ma J T, Zhang S L, *et al.* Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 473.

[18] Grigoriu B, Berghmans T, Meert A P. Management of EGFR mutated nonsmall cell lung carcinoma patients[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1132-1141.

醒脑静注射液联合高压氧对急性 CO 中毒患者治疗效果分析

田应海, 陈秋霞, 邓小莹, 陈树波, 吴方明, 皮 斌, 陈玉娟
(广州医科大学附属第五医院急诊科, 广东 广州 510700)

摘要: **目的** 考察醒脑静注射液(麝香、栀子、郁金、冰片)联合高压氧对急性一氧化碳(CO)中毒患者治疗效果。**方法** 选择 2013 年 1 月—2016 年 1 月间于我院急诊科收治的 74 例急性 CO 中毒患者, 随机分为两组, 对照组予高压氧治疗, 观察组予高压氧联合醒脑静注射液治疗, 比较两组临床疗效及其对血清 C 反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、血肌酐(Scr)水平的影响。**结果** 观察组患者苏醒时间、住院时间明显短于对照组, 迟发性脑病发生率明显低于对照组, 有效率明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清 MDA、CRP 及 ALT、Scr 均较治疗前显著下降, SOD 明显上升, 且观察组明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合高压氧治疗急性 CO 中毒时, 可清除氧自由基, 抑制炎症反应, 改善临床症状, 减少迟发性脑病发生, 保护肝肾功能, 进而改善临床疗效。

关键词: 醒脑静注射液; 急性 CO 中毒; 高压氧
中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)11-2269-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.009

Therapeutic effect analysis of Xingnaojing Injection combined with hyperbaric oxygen on patients with acute CO poisoning

TIAN Ying-hai, CHEN Qiu-xia, DENG Xiao-ying, CHEN Shu-bo, WU Fang-ming, PI Bin, CHEN Yu-juan
(Emergency Department, The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the therapeutic effects of Xingnaojing Injection (*Moschus*, *Gardeniae Fructus*, *Curcumae Radix*, *Borneolum Syntheticum*) combined with hyperbaric oxygen on patients with acute carbon monoxide (CO) poisoning. **METHODS** Seventy-four cases of patients with acute CO poisoning treated from Jan 2013 to Jan 2016 in emergency department of our hospital were selected and randomly assigned into two groups. Control group was treated with hyperbaric oxygen, and observation group was treated with hyperbaric oxy-

收稿日期: 2016-12-26
基金项目: 广东省自然科学基金博士启动项目(10451008901004959)
作者简介: 田应海(1968—), 男, 硕士, 副主任医师, 从事急诊、ICU 专业工作。Tel: 13632491539, E-mail: tyhai-719@163.com