

论著

低分子肝素联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察*

李陆风 刘佳慧 张 润 李殿明

蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 安徽省蚌埠市 233004

摘要 目的: 探讨低分子肝素(LMWH)联合GP方案治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效。方法: 将首次确诊的81例Ⅲb或Ⅳ期NSCLC患者分为: 对照组(GP方案化疗)40例和观察组(LMWH联合GP方案化疗)41例。治疗2周期后评价其疗效, 监测两组治疗前、后凝血功能; 观察两组治疗前、后卡氏评分(KPS)及不良反应。结果: (1) 近期疗效: 客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)上观察组均优于对照组, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 (2) 治疗后观察组PT、FIB、D-二聚体值均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。 (3) 治疗后观察组KPS评分较对照组有显著提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (4) 不良反应: 观察组发现白细胞减少5例, 2例肝功能轻度异常; 对照组发现白细胞减少4例, 1例肝功能轻度异常, 经对症处理后均恢复正常。两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: LMWH联合GP方案治疗中晚期NSCLC近期疗效优于GP方案, 可明显改善患者凝血功能及生活质量, 无严重不良反应。

关键词 低分子肝素 化疗 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A doi: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.04.004

Therapeutic Effect of Low-molecular-weight Heparin combined with GP Regimen in the Treatment of Middle and Late Period Non-small Cell Lung Cancer

LI Lufeng, LIU Jiahui, ZHANG Run et al. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu City, Anhui Province 233004

ABSTRACT Objective: To evaluate the short-term efficacy of low-molecular weight heparin (LMWH) combined with GP regimen chemotherapy in the treatment of middle and late period non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The 81 patients with stage IIIb/IV NSCLC were divided into two groups. The 40 cases of control group were treated with GP regimen chemotherapy and the 41 cases of observation group were treated with LMWH combined with GP regimen chemotherapy. After 2 cycles of treatment, the efficacy of the two groups was evaluated, the coagulation function was monitored before and after the treatment. The Karnofsky Performance Status (KPS) scores and adverse reaction of the two groups were evaluated. **Results:** (1) The short-term efficacy: The observation group was better than the control group in Objective Response Rate (OR) and disease control rate (DCR), but there was no statistical difference ($P > 0.05$). (2) The value of PT, FIB, D-dimer in the observation group was lower than that in the control group after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) After treatment, the KPS score of the observation group was significantly higher than that of the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). (4) Adverse reactions: 5 cases of leukopenia and 2 cases of mild abnormal liver function were found in the observation group and 4 cases in the control group and 1 case were found in the control group, all of them recovered to normal after symptomatic treatment. There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** LMWH combined with GP chemotherapy in the treatment of middle and late period non-small cell lung cancer has no significant short-term efficacy. But it can obviously improve the blood coagulation function and quality of life of the patients, without serious adverse reactions.

KEY WORDS Low molecular weight heparin, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer

目前肺癌发病率居恶性肿瘤首位, 在我国肺癌已成为癌症死亡的首位病因。但由于肺癌早期诊断不足致使预后较差, 特别是晚期肺癌患者失去手术机会, 只能通过化疗、放疗、中成药、靶向药物及生物免

疫治疗等延长生存期。同时肺癌患者易并发静脉血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE), 增加肺癌死亡率, 进一步缩短肺癌总生存期^[1]。临床上低分子肝素 (Low-molecular weight heparin, LMWH) 常常被用

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目基金(2012-649)。通讯作者: 李殿明

于抗凝治疗,但有研究表明 LMWH 具有抗肿瘤血管生成、减轻吉西他滨及顺铂耐药、抑制肿瘤细胞信号传导等发挥抗肿瘤作用^[2-5];可使肺癌患者生存获益^[6]。但目前 LMWH 联合化疗能否改善肺癌患者的近期疗效,国内外这方面研究甚少,且研究结论也不不尽相同^[7-8]。故本研究通过 LMWH 联合吉西他滨+顺铂(GP)方案治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)观察患者近期疗效、凝血功能及卡氏功能状态评分(KPS),同时观察患者不良反应以评价 LMWH 联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC 的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年9月—2017年12月收住于我院呼吸与危重症医学科首次确诊为Ⅲb或Ⅳ期的NSCLC患者81例。其中男65例,女16例;年龄45~77岁,平均年龄63岁;病理类型为鳞癌34例,腺癌42例,大细胞癌5例;TNM分期为Ⅲb期21例,Ⅳ期60例。纳入标准:(1)所有患者均首次病理或细胞学确诊为NSCLC;(2)PS评分0~1分均为首次化疗且签署化疗知情同意书;(3)无其他部位原发恶性肿瘤;(4)无严重感染;(5)近期无大手术史;(6)预计生存期>3个月。排除标准:(1)长期卧床、VTE病史;(2)长期口服抗凝药、阿司匹林或其他抗血小板药物;(3)近期心脑血管意外及出血史;(4)严重凝血功能异常不适于抗凝治疗;(5)肝素过敏史。将81例患者随机分为对照组40例和观察组41例,两组患者在性别、年龄、病理类型及TNM分期方面差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表1。

表1 两组患者一般情况的比较

| 项目 | 对照组(n=40) | 观察组(n=41) | χ^2 | P |
|-------|-----------|-----------|----------|-------|
| 性别 | 男 | 34 | 0.38 | >0.05 |
| | 女 | 7 | | |
| 年龄 | >60岁 | 26 | 1.27 | >0.05 |
| | ≤60岁 | 15 | | |
| 病理类型 | 鳞癌 | 18 | 1.87* | >0.05 |
| | 腺癌 | 20 | | |
| TNM分期 | 大细胞癌 | 1 | 3.39 | >0.05 |
| | Ⅲb期 | 7 | | |
| | Ⅳ期 | 34 | | |

注:*采用Fisher检验。

1.2 治疗方法 两组患者化疗前均行胸部CT或胸部增强CT检查,确认有可评估的靶病灶,详细评价并记录靶病灶情况;均常规行心电图、血常规、生化常规、凝血功能及尿液常规检查,检查结果无化疗禁忌证。具体给药方法:对照组给予GP方案化疗,将吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司生产,国药准字:H20093403)按1000mg/m²(d1、d8),30min内静滴完;顺铂(江苏豪森药业有限公司,国药准字:H20040812)按80mg/m²给予,d1-d4分次静脉滴注。化疗过程予以水化、5-HT₃受体拮抗剂及地塞米松、质子泵抑制剂等减轻胃肠道反应等对症处理。观察组:给予LMWH(昆明积大制药有限公司,国药准字H20053200)联合GP方案治疗;除了上述GP方案给药外,整个化疗过程中d1-d8均给

予LMWH 3200U,皮下注射,1次/d。两组患者治疗3周为1个疗程,共2个疗程。

1.3 观察内容

1.3.1 疗效评价:按实体瘤评价标准-RECIST1.0评价标准,两组患者治疗后行胸部CT检查评估靶病灶变化情况。完全缓解(CR):全部病灶消失;部分缓解(PR):病灶缩小30%以上;稳定(stable disease,SD):介于PR与PD之间;疾病进展(PD):病灶最大径之和增大至少20%,或出现新病灶。客观缓解率(ORR)=(PR+CR)病例数/全部病例数×100%;疾病控制率(DCR)=(PR+CR+SD)病例数/全部病例数×100%。

1.3.2 治疗前、后凝血功能比较:观察组治疗前、后抽取空腹静脉血2ml放入加入0.11mol/L枸橼酸钠的试管中,采用全自动凝血仪(型号:SYSMEX CS-5100)检测D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)操作过程按照试剂盒进行,最终比较凝血功能有无差异。

1.3.3 生活质量的比较:比较两组治疗前、后KPS评分。KPS评分是目前常用的评价肿瘤患者功能状态的量表,总分介于0~100分,得分越高,生活质量越高。

1.3.4 不良反应:观察两组患者治疗后的胃肠道反应、血液学毒性及肝肾功能损害等。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS22.0软件进行统计学分析:定量资料以均数±标准差表示,组内数据符合正态分布采用配对样本t检验,组间数据比较采用独立样本t检验,不符合正态分布采用秩和检验;定性资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验; $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 在ORR及DCR方面,观察组均优于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者近期疗效比较(n(%))

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | ORR(%) | DCR(%) |
|----------|----|---------|-----------|-----------|----------|--------|--------|
| 对照组 | 40 | 0(0) | 15(37.50) | 17(42.50) | 8(20.00) | 37.50 | 80.00 |
| 观察组 | 41 | 1(2.44) | 18(43.90) | 15(36.6) | 7(17.07) | 46.34 | 82.93 |
| χ^2 | | | | | | 0.650 | 0.115 |
| P | | | | | | >0.05 | >0.05 |

2.2 观察组治疗前、后凝血功能的变化 治疗后观察组PT、FIB、D-二聚体值均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组治疗前、后KPS评分比较 对照组治疗后KPS评分较治疗前提高,但差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后KPS评分较治疗前提高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前两组KPS评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组KPS评分较对照组有显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 不良反应 在治疗过程中,两组患者均有轻微的胃肠道反应,予以对症处理后好转。观察组发现白细胞减少5例,2例肝功能轻度异常;对照组发现白细胞减少4例,1例肝功能轻度异常,经对症处理

表3 两组治疗前、后凝血功能变化($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | PT (s) | | FIB (g/L) | | D-二聚体 (mg/L) | |
|-----|--------------|----------------------------|-------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 11.71 ± 0.97 | 11.31 ± 0.78 ^Δ | 4.41 ± 1.45 | 3.88 ± 1.28 ^Δ | 1.19 ± 0.86 | 0.71 ± 0.55 ^Δ |
| 对照组 | 11.93 ± 1.11 | 11.73 ± 0.83* [▲] | 4.58 ± 1.21 | 4.10 ± 1.20* [▲] | 0.94 ± 1.63 | 1.02 ± 1.12* [▲] |

注:观察组组内治疗前后比较,^Δ $P < 0.05$;对照组组内治疗前后比较,* $P > 0.05$;组间治疗后比较,[▲] $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前、后 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|--------------|--------------|----------|----------|
| 对照组 | 83.75 ± 8.68 | 84.50 ± 9.86 | 0.38 | >0.05 |
| 观察组 | 83.41 ± 9.65 | 89.76 ± 8.80 | 3.39 | <0.05 |
| <i>t</i> | 0.16 | 2.53 | | |
| <i>P</i> | >0.05 | <0.05 | | |

后均恢复正常。两组均未出现血小板减少、皮肤黏膜下出血、紫癜及肾功能损害等不良反应;两组在不良反应方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

LMWH 作为抗凝药在恶性肿瘤方面多应用于预防、治疗血栓形成;近年来 LMWH 在抑癌作用逐渐得到重视,Zhong GX 等^[2]研究发现 LMWH 可显著抑制肿瘤侵袭、迁移和 A549、95D 细胞黏附特性,此外该研究提示 LMWH 可能通过抑制肺癌细胞内 PI3K-Akt-mTOR 信号通路发挥抗肿瘤作用。刘单等^[3]发现 LMWH 联合顺铂能诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡,这可能与下调 bcl-2 表达,上调 bax 表达有关。Kim JY 等^[4]研究表明应用开发的口服剂型的 LMWH 能显著抑制 VEGF 和 bFGF 的生成,在人肺腺癌 A549 细胞移植瘤模型中能缩小瘤体的体积。这提示在含铂类的肺癌化疗过程中应用 LMWH 有一定增敏效果。

化疗是目前治疗中晚期 NSCLC 重要手段,但有研究发现化疗能进一步加重肺癌发生 VTE 的风险^[9],而相关研究表明 LMWH 可明显改善肿瘤高凝状态,减少 VTE 发生,提高总生存率^[6]。此外 Niu Q 等^[5]发现 LMWH 可通过降解 ABCG2 活性来减轻肺癌对顺铂的耐药;在 NSCLC 化疗过程中应用 LMWH 能减少 VTE 发生、改善肺癌患者高凝状态,同时提示在肺癌化疗过程中应用 LMWH 能进一步增强 GP 方案化疗疗效。

本研究通过观察 LMWH 联合 GP 方案治疗中晚期 NSCLC 的近期疗效,表明观察组疗效上虽优于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。以往国外有研究表明 LMWH 联合化疗对小细胞肺癌疗效显著、能显著延长患者无进展生存期和总生存期^[7]。但目前国外没有关于 LMWH 联合化疗对 NSCLC 疗效的相关研究,国内少数研究表明 LMWH 联合化疗对 NSCLC 疗效无显著作用^[8]。究其原因可能是由于这些研究中化疗方案不统一,LMWH 具体用法也不一致,研究对象的入组标准也不一致^[7-8]。而 LMWH 除了有一定抑癌作用^[2-5],对含 GP 方案化疗有一定增益效果^[5]。本研究统一化疗方案为 GP 方案,所有研究对象分期均为 IIIb 或 IV 期;统一 LMWH 给药方法,给药时间与化疗给药时间一致,这在以

往研究中尚属首次。尽管本研究结果提示 LMWH 联合 GP 方案对中晚期 NSCLC 疗效不显著,可能是由于病例数较少的原因。另外推测 LMWH 联合 GP 方案在 NSCLC 疗效上是否有剂量-反应关系、使用疗程长短等方面有关,后续我们将进一步探索。基于 LMWH 对肺腺癌 A549 抗肿瘤作用明显^[2-3],LMWH 联合 GP 对肺腺癌疗效能否显著获益仍需体内外实验进一步证实。

在凝血功能方面,LMWH 联合 GP 方案化疗能显著改善中晚期肺癌患者凝血功能,这与相关研究结论一致^[8];目前已有研究表明 D-二聚体与肺癌疾病进展及预后关系密切,已有相关研究将 D-二聚体作为肺癌预后的独立危险因素^[10]。

在生活质量方面,治疗后观察组 KPS 评分较对照组有显著提高($P < 0.05$)。表明 LMWH 联合 GP 方案能改善中晚期 NSCLC 患者生活质量,这与相关研究结论一致^[8]。在不良反应方面,未发现有血小板减少、皮肤黏膜下出血、紫癜及肾功能损害等不良反应,表明低分子肝素联合 GP 方案治疗中晚期 NSCLC 安全性良好。

而本研究尚有不足及局限性:(1)由于本研究样本量较少,LMWH 联合化疗对 NSCLC 是否有显著疗效这一问题,仍需大样本研究。(2)本研究未对 LMWH 联合 GP 方案对 NSCLC 患者总的预后作进一步分析。(3)本研究中肺癌患者男性较多,性别差异是否会对研究结果造成一定影响尚不明确。下一步研究可集中在:(1)在 NSCLC 的 LMWH 联合 GP 方案化疗上,优化 LMWH 用法、用量,是否在化疗间歇期使用华法林等。(2)LMWH 联合 GP 方案对不同 NSCLC 的疗效影响,并进一步进行分层分析,明确是否有预测靶点。(3)LMWH 联合 GP 对肺腺癌疗效能否获益仍需体内外实验进一步证实。

总之,LMWH 联合 GP 方案治疗中晚期 NSCLC 近期疗效优于 GP 方案,可明显改善患者凝血功能及生活质量,无严重不良反应。

参 考 文 献

- [1] Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, et al. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data (J). Br J Cancer 2016, 115(1): 115-121.
- [2] Zhong GX, Gong Y, Yu CJ, et al. Significantly inhibitory effects of low molecular weight heparin (Fraxiparine) on the motility of lung cancer cells and its related mechanism (J). Tumour Biol 2015, 36(6): 4689-4697.
- [3] 刘单, 邓述恺. 顺铂联合低分子肝素对人肺腺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响 (J). 西南医科大学学报, 2017, 40(3):

(下转第 495 页)

病证和神志病证外,还有一些其他疾病被报道可以通过天王补心丹治疗。简单举例如下,冯如兰等^[22]通过天王补心丹合知柏地黄丸治疗60例心肾不交型更年期综合征,服药1~2个月,各种症状明显改善45例;症状偶有轻微不适10例,症状无明显改善或不能坚持服药5例,有效率达92%。叶琳等^[23]通过天王补心丹配合拔罐治疗38例女性青春期痤疮患者,其中治愈30例,好转7例,无效1例,总有效率97.4%。芮琼^[24]以天王补心丹加减治疗32例黄褐斑患者,其中痊愈12例,好转16例,无效4例,总有效率87.5%。

天王补心丹作为一款经典的组方,历经了上千年的打造。现代基础医学与临床实验也不断证明着其在心系疾病和神志疾病中的出色效果。笔者在面对类似患者的时候,也常辨证使用天王补心丹,大多数都取得了不错的效果。综上所述,希望能有更多的医学从业者能更全面地认识天王补心丹,在治疗疾病的时候加以辨证运用从而取得更好的疗效。

参 考 文 献

[1] 李应存,史正刚,魏迎春.敦煌佛书S.5598V中毗沙门天王奉宣和尚神妙补心丸方浅探[J].甘肃中医,2006,19(7):12-14.
 [2] 李冀.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2012.
 [3] 谢光璟,薄文集,黄攀攀,等.天王补心丹源流探讨与组方评析[J].时珍国医国药,2016,27(11):2699-2700.
 [4] 魏飞跃,殷左句,文乐兮,等.天王补心丹方源与君使药意义偶拾[J].中医药信息,2014,31(5):89-92.
 [5] 兰玉艳,王迪.天王补心丹延缓衰老作用的实验研究[J].长春中医药大学学报,2007,23(3):12-13.
 [6] 李东腾,叶明远,孙晓明.天王补心丹对记忆能力影响的实验研究[J].中成药,2001,23(4):296-297.
 [7] 张海燕,刘忠锦,冯化杰,等.天王补心丹对AD模型大鼠学习记忆及PKC、Aβ的影响[J].中国医学创新,2012,9(21):12-13.
 [8] 珏晓.《2016中国中产阶级睡眠指数白皮书》发布八成以上人群患睡眠障碍[J].经济视野,2016,(8):165.

[9] 娄金丽,张允岭,路广林.心脑相关理论初探[J].北京中医药大学学报,2008,31(11):727-729.
 [10] 谢光璟,薄文集,黄攀攀,等.天王补心丹对慢性睡眠剥夺模型大鼠心肌、下丘脑视交叉上核VIP、AVP表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(2):323-326.
 [11] 朱振华.天王补心丹治疗失眠50例[J].陕西中医,2013,34(2):174-175.
 [12] 左冠超,王红艳,何霞,等.天王补心丹配合电针治疗老年性失眠症疗效分析[J].实用中医药杂志,2016,32(6):532-533.
 [13] 张翻过,张奎,王春玲,等.地西洋联合天王补心丹治疗顽固性失眠40例[J].实用中西医结合临床,2015,15(6):62-63.
 [14] 李素那,于洋,武冰,等.加减天王补心丹治疗围绝经期妇女失眠症120例临床观察[J].中医药临床杂志,2016,28(12):1745-1747.
 [15] 姜义彬.天王补心丹治疗阴血亏虚型失眠临床观察[J].实用中医药杂志,2016,32(12):1154-1155.
 [16] 高安.天王补心丹合柴胡龙牡汤加减治疗心脏神经官能症40例[J].四川中医,2012,30(2):81-82.
 [17] 李玉安.天王补心丹对糖尿病合并心脏病患者疗效探究[J].医学理论与实践,2015,28(13):1739-1740.
 [18] 安春平,程伟.近年来抑郁症的中医病机、证候研究概述[J].中医药信息,2007,24(1):12-14.
 [19] 阮一帆,阮文锋.天王补心丹治疗中风后焦虑症30例疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(13):2113-2114.
 [20] 秦东平,卞海明,张红菊.天王补心丹加减治疗中风后焦虑症疗效观察[J].河北中医,2010,32(8):1161-1162.
 [21] 唐承波,陈景玲.天王补心丹加减联合西药治疗甲状腺功能亢进症32例[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(13):132.
 [22] 冯如兰,肖枚生.中医中药治疗更年期综合征60例[J].现代中西医结合杂志,2010,19(11):1369.
 [23] 叶琳,徐袁明.天王补心丹治疗女性青春期痤疮38例临床观察[J].四川中医,2008,26(2):96.
 [24] 芮琼.天王补心丹加减治疗黄褐斑疗效观察[J].山西中医,2010,26(5):18.

收稿日期 2018-04-28
(编辑 丽英)

(上接第480页)
267-270.

[4] Kim JY, AL-HILAL TA, Chung SW, et al. Antiangiogenic and anti-cancer effect of an orally active low molecular weight heparin conjugates and its application to lung cancer chemoprevention [J]. J Control Release, 2015, 199: 122-131.
 [5] Niu Q, Wang W, Li Y, et al. Low molecular weight heparin ablates lung cancer cisplatin-resistance by inducing proteasome-mediated ABCG2 protein degradation [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41035.
 [6] Yu Y, Lv Q, Zhang B, et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(Supplement): 37-42.
 [7] Altinbas M, Dikilitas M, Ozkan M, et al. The effect of small-molecular-weight heparin added to chemotherapy on survival in small-cell

lung cancer-A retrospective analysis [J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 324.

[8] 王进富,李拥军,吴刚,等.低分子肝素作用于NSCLC的临床疗效及对患者凝血功能的影响[J].实用癌症杂志,2017,32(4):586-589.
 [9] Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy-a cohort study [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 57.
 [10] Ge LP, Li J, Bao QL, et al. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(1): 57-64.

收稿日期 2018-10-11
(编辑 羽飞)