论著

文章编号:1000-5404(2014)02-0140-04

紫杉醇脂质体对比吉西他滨联合顺铂一线治疗中晚期肺鳞癌的疗效评价

杨静翔,罗 虎,周向东 (400038 重庆,第三军医大学西南医院呼吸内科)

[摘要] **目的** 对比紫杉醇脂质体联合顺铂方案(LP)与吉西他滨联合顺铂方案(GP)一线治疗Ⅲ/Ⅳ期肺鳞癌的临床疗效、毒副作用及远期预后。**方法** 共纳入71例Ⅲ/Ⅳ期鳞癌患者,LP组37例,GP组34例,分别给予注射用紫杉醇脂质体(175 mg/m^2)+顺铂(75 mg/m^2)和注射用吉西他滨(1 000 mg/m^2)+顺铂(75 mg/m^2)治疗,21 d为1个周期;2个周期化疗结束后系统评价其疗效。**结果** 对于肺原发灶2组客观缓解率(37.8% *vs* 32.4%,P=0.629)和疾病控制率(83.8% *vs* 76.5%,P=0.439)差异无统计学意义;对于区域转移的淋巴结2组客观缓解率(45.9% *vs* 20.6%,P=0.024)和疾病控制率(86.5% *vs* 64.7%,P=0.032)均为LP组显著增高。LP组无进展生存期高于GP组(7.0个月 *vs* 5.0个月,P=0.014)。LP化疗组血小板减少、恶心及呕吐发生率低于GP化疗组(P<0.05)。**结论** 对于伴有区域淋巴结转移的鳞癌患者,LP方案毒副作用更少,可获得更高的无疾病进展生存期,可能更能使患者获益。

[关键词] 紫杉醇脂质体;吉西他滨;肺肿瘤;化疗
[中图法分类号] R734.2;R969.4;R979.1 [文献标志码] A

Effectiveness and safety of paclitaxel liposome in combination with cisplatin as first-line chemotherapy for advanced squamous lung cancer

Yang Jingxiang, Luo Hu, Zhou Xiangdong (Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the effectiveness and safety of paclitaxel liposome plus cisplatin (LP) with gemcitabine plus cisplatin (GP) in advanced lung squamous cell carcinoma (SCC) with regional lymph node metastasis. **Methods** Seventy-one advanced lung SCC patients were assigned to receive either paclitaxel liposome (175 mg/m^2) plus cisplatin (75 mg/m^2) (LP group, n = 37) or gemcitabine (1 000 mg/m^2) plus cisplatin (75 mg/m^2) (GP group, n=34) every 3 weeks. All patients were treated with at least two 21-day courses, and evaluated by chest CT every two courses. **Results** No statistical difference was observed between the LP and GP groups in terms of objective response rate (ORR) of lung primary foci (37.8% *vs* 32.4%, P=0.629) and the disease control rate (DCR) of lung primary foci (83.8% *vs* 76.5%, P=0.439). LP group had higher ORR of regional metastasis lymph node (45.9% *vs* 20.6%, P=0.024) and DCR of regional metastasis lymph node (86.5% *vs* 64.7%, P=0.032). Longer progression free survival (PFS) was observed in LP group (7.0 *vs* 5.0 months, P=0.014). LP group was associated with significantly less thrombocytopenia, nausea and emesis(P<0.05). **Conclusion** Paclitaxel liposome plus cisplatin seems to be superior to gemcitabine plus cisplatin for lung SCC treatment with less toxicity, better tolerance and longer PFS.

[**Key words**] paclitaxel liposome; gemcitabine; lung neoplasms; chemotherapy

Corresponding author: Zhou Xiangdong, E-mail:xiangdongzhou@126.com

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤,其中85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC),包括鳞癌、腺癌、大细胞肺癌等[1]。淋巴结转移是鳞癌常见的转移方式之一,且淋巴结的转移与预后显著相关。手术治疗是其首选方案,但由于其早期阶段症状缺乏特异性,因此,在诊断时通常已属晚期而失去手术机会。三代化疗药物(吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨、多西紫杉醇等)联合铂类的二联化疗能明显延长患者的生存期,改善患者的生存质量,已成为当前一线治疗中晚期NSCLC的标准方案[2]。注射用紫杉醇脂质体(力朴素)与普通紫杉醇注射液相比,消除半衰期与体内平均滞留时间均有明显延长,表观分布容积显著增加,在淋巴结等组织浓度显著高于普通紫杉醇[3]。因

[通信作者] 周向东, E-mail:xiangdongzhou@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131114.1424.006.html(2013-11-14)

此,我们推测紫杉醇脂质体对伴有区域淋巴结转移的肺鳞癌患者可能更具优势。本研究旨在比较吉西他滨联合顺铂与紫杉醇脂质体联合顺铂在治疗中晚期鳞癌的临床疗效、毒副作用及远期预后,以期为临床肺鳞癌的化疗方案选择以及进一步化疗方案研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 7 月至 2012 年 7 月就诊于我院呼吸科经病理组织学或细胞学确诊为肺鳞癌的初治患者 71 例,男性 69 例,女性2 例;年龄 3 ~ 75 岁,中位年龄 57 岁;ECOG 体力状态评分 0 ~ 2 分;TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期,伴有区域或远处淋巴结转移不能手术;根据 RECIST/WHO 实体肿瘤疗效评价标准,胸部 CT 提示至少有 1 处影像学可测量或可评估病灶;预计生存期≥3 个月;实验室检查:WBC≥4.0 × 10^9/L,血小板≥100.0 × 10^9/L,血红蛋白≥90 g/L;血清转氨酶、胆红素、尿素氮、肌酐、尿酸、凝血象及心电图基本正常;无心脏病病史、中枢神经系统转移及营养不良;至少完成 2 个周期化疗。排除标准:近 5 年内患有第 2 恶性肿瘤且近半年内接受过抗癌相关治疗;肺鳞癌为转移病灶。71 例患者分为紫杉醇脂质体联合顺铂方案(LP,n = 37)与吉西他滨联合顺铂方案(GP, n = 34)组,2 组性别、年龄、ECOG 评分、TNM 肿瘤分期以及化疗周期等基线水平可比性好,差异无统计学意义(P > 0.05)。

1.2 治疗方案

LP 组:紫杉醇脂质体(力朴素,南京思科药业)135 ~ 175 mg/m^2 + 5% 葡萄糖水250 ~ 500 mL,静滴 3 h, d1;顺铂 75 mg/m^2 + 生理盐水 500 mL,静滴, d1。紫杉醇脂质体输注前 30 min 静脉注射地塞米松 5 ~ 10 mg;肌注苯海拉明 50 mg;静注西咪替丁 300 mg 以减轻变态反应。用药顺序为先用紫杉醇脂质体,再用顺铂,以减轻骨髓抑制。GP 组:吉西他滨 1 000 mg/m^2 +生理盐水 100 mL,静脉滴注(30 min 内)D1、D8;顺铂 75 mg/m^2 + 生理盐水 500 mL,静滴, d1。2 组化疗期间均使用 5-HT3 受体拮抗剂治疗药物引起的呕吐;2 组输注顺铂前,均须水化至少 1 500 mL;21 d 为1 个周期。2 个周期化疗结束后在 1 周内评估疗效。疗效评价若为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)或稳定(stable disease,SD),则继续本方案化疗;若为进展(progression disease,PD)或患者出现严重毒副反应则根据医师意见调整为其他方案;若化疗期间经评估病灶出现分期下调,可手术切除病灶的患者,建议行手术治疗。病情变化者随时复诊。

1.3 评价标准

化疗前进行胸部 CT 及远处转移病灶的筛查,此后每 2 个周期进行系统评价,评价依据参照实体瘤疗效评价(RECIST)标准。临床疗效分为 CR、PR、SD、PD。客观缓解率(objective remission rate,ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。无进展生存期(progression-free survival,PFS)为初次化疗至病灶进展或死亡的时间。毒副作用按照 NCI-CTC 3.0 标准进行评价,分为Ⅰ ~ Ⅳ级。

1.4 随访

随访方式主要为电话和门诊随访,患者均随访 1 年以上。随访内容包括患者生存情况、疾病进展情况、治疗情况、毒副反应等。主要观察终点是客观缓解率及安全性,次要观察终点是无进展生存期。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料比较用 t 检验,率的比较采用 χ^2检验,PFS 分析采用 Kaplan-Meiea 分析,差异性分析采用 Log-rank 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

分别对治疗后肺部原发灶及区域转移的淋巴结进行评估(表 1),其结果显示:2 组中均无 CR 患者。

肺原发病灶 LP 组和 GP 组患者客观缓解率分别为 37.8% 和 32.4%,疾病控制率分别为 83.8% 和 76.5%,但差异无统计学意义(P > 0.05);但对于区域转移淋巴结,LP 组患者其缓解率和控制率均高于 GP 组,且差异具有统计学意义(P < 0.05)。

2.2 生存分析

根据随访的生存数据,利用生存函数比较 LP 方案和 GP 方案治疗后肺癌患者的 PFS。结果(图 1)显示:LP 组和 GP 组肺癌患者的中位 PFS 分别为 7.0 个月和 5.0 个月,差异具有统计学意义(χ^2 = 6.013, P = 0.014)。LP 组和 GP 组患者 1 年生存率分别为 64.9% (24/37) 和 52.9% (18/34),差异无统计学意义(χ^2 = 1.043, P = 0.307)。

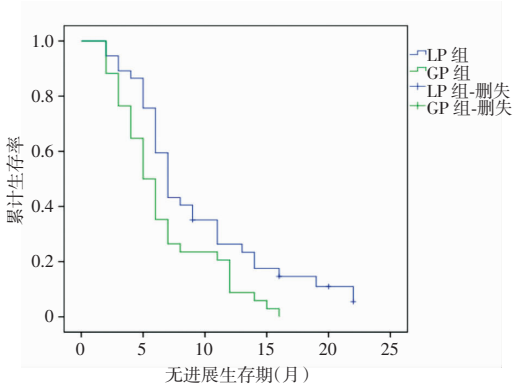


图 1 2 组患者的无疾病进展生存期比较

表 1 2 组患者化疗临床疗效比较

组别	n	肺原发灶						区域淋巴结					
		完全缓解(例)	部分缓解(例)	稳定(例)	进展(例)	客观缓解率[例(%)]	疾病控制率[例(%)]	完全缓解(例)	部分缓解(例)	稳定(例)	进展(例)	客观缓解率[例(%)]	疾病控制率[例(%)]
LP 组	37	0	14	17	6	14/37(37.8)	31/37(83.8)	1	16	15	5	17/37(45.9)	32/37(86.5)
GP 组	34	0	11	15	8	11/34(32.4)	26/34(76.5)	0	7	15	12	7/34(20.6)[a]	22/34(64.7)[a]

a: P < 0.05,与 LP 组比较

表2 2组患者治疗毒副作用比较(例)

组别	n	分期	白细胞降低	贫血	血小板减少	恶心呕吐	腹泻	脱发	肝功损害	肾功损害	变态反应	心肌损害
LPS组	37	Ⅰ~Ⅱ	11	7	2	15	2	6	9	4	2	3
		Ⅲ~Ⅳ	4	2	0	1	3	1	1	0	0	0
GP组	34	Ⅰ~Ⅱ	15	5	6	20	1	10	11	2	0	1
		Ⅲ~Ⅳ	3	0	4	4	0	2	2	0	0	0
χ^2			1.095	1.035	7.270	5.386	1.376	2.424	1.016	0.102	0.432	0.183
P			0.295	0.309	0.007	0.020	0.241	0.119	0.313	0.750	0.511	0.669

2.3 毒副反应

本研究的全部病例均无治疗相关性死亡。化疗过程中出现的毒副反应见表2。血液系统毒性主要表现为白细胞及中性粒细胞减少、贫血以及血小板下降。其中LP组血小板减少副作用发生率显著低于GP组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。粒细胞减少及贫血发生率2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。非血液系统毒性主要表现为胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、脱发及肝功能损伤。其中恶心、呕吐在LP组的发生率低于GP组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。腹泻、脱发、肝功能损伤发生率2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2组肾功损伤、变态反应及心肌损伤发生率均较低,程度均为轻度,未影响治疗,2组发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

紫杉醇通过促进小管聚合成稳定的微管,并抑制其解聚,从而使游离微管数量显著减少,进而妨碍有丝分裂间期细胞的功能,达到抗肿瘤的作用[4]。脂质体是被誉为"生物导弹"的第四代靶向性的药物载体,能够增加药物在肺、肝、淋巴组织等内的分布,同时包裹药物后可提高药物的治疗剂量和降低药物不良反应。紫杉醇脂质体是卵磷脂等脂质体将紫杉醇进行包裹,去除了聚氧乙基代蓖麻油溶剂和无水乙醇。国内临床试验[5-8]已证实了紫杉醇脂质体治疗NSCLC等实体瘤的疗效及安全性。吉西他滨是嘧啶类细胞周期特异性抗代谢类药物,主要作用于G_1期/S期的肿瘤细胞,使DNA链合成停止,进而使DNA断裂、细胞死亡,与顺铂合用时增加两者细胞毒作用[9]。

肿瘤个体化治疗是目前研究热点,国内外对NSCLC化疗方案的研究较多,但针对肺鳞癌的化疗方案却鲜见报道。本研究探索了紫杉醇脂质体与吉西他滨分别联合顺铂在治疗中晚期肺鳞癌的疗效与不良反应,其结果显示:对于肺原发病灶LP组和GP组客观缓解率相近,LP组疾病控制率稍高,但差异无统计学意义,这与罗海清等[10]报道的GP方案对晚期肺鳞癌的有效率及疾病控制率相近;但对于区域转移淋巴结,2组客观缓解率及疾病控制率均表现为LP组显著高于GP组($P<0.05$)。从生存分析方面看,LP组PFS长于GP组($P<0.05$);1年生存率LP组略优于GP组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。从毒副反应看,血液系统毒性主要表现为白细胞及中性粒细胞减少、贫血以及血小板下降。其中LP方案血小板减少症发生率显著低于GP方案,粒细胞减少及贫血发生率2组基本类似。非血液系统毒性主要表现为胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、脱发及肝功能损伤,其中恶心、呕吐在LP组的发生率低于GP组,腹泻、脱发、肝功损伤发生率无统计学差异($P>0.05$)。2组肾功损伤、变态反应及心肌损伤发生率均较低,程度均为轻度,未影响治疗。肿瘤患者常因恐惧担心化疗的严重毒副反应导致生活质量下降、病情加重甚至加速死亡等,对化疗存抵触情绪,尤其是消化道症状及血液系统毒性患者尤为重视,因此,LP方案较GP方案更可能增加患者治疗依从性。

综上所述,对于伴有区域淋巴结转移的肺鳞癌患者,紫杉醇脂质体联合顺铂在原发灶的治疗上可能和吉西他滨联合顺铂方案疗效相近,但在缩小区域转移的淋巴结、降低TNM分期从而使患者重获手术机会方面可能更能使患者获益。加上紫杉醇脂质体毒副作用相对较少,化疗方案简便可行,相对吉西他滨的1、8 d化疗方案更能使患者接受,耐受性好。但本研究因随访时间短,并考虑到总生存时间(overall survival, OS)受后续治疗及各种混杂因素的影响,故并未对OS进行统计分析;同时,鳞癌男性患者居多,本研究纳入的观察对象男性比例大,且样本量有限,因此,尚需进一步的大样本随机对照试验对此进行证实。

参考文献:

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[2] Goffin J, Lacchetti C, Ellis P M, *et al*. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 260-274.

[3] Yan F, Li L, Deng Z, *et al*. Paclitaxel-liposome loaded microbubbles for ultrasound-triggered drug delivery *in vitro* and *in vivo*[J]. J Acoust Soc Am, 2012, 131(4): 3366.

[4] Ganti A K, Loberiza F R Jr, Kessinger A. Factors affecting bone marrow toxicity following administration of carboplatin and paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(4): 1365-1369.

[5] 赵敏, 张红斌, 梁健, 等. 紫杉醇脂质体与紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌对比研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(4): 343-345.

[6] 曾四元, 李凌, 钟美玲, 等. 紫杉醇脂质体联合铂类同步放化疗治疗宫颈癌的随机对照研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 2011, 33(7): 517-519.
[7] 李建璜, 李斌, 蒋海荣, 等. 紫杉醇脂质体联合顺铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3): 229-231.
[8] Zhang Q, Huang X E, Gao L L. A clinical study on the premedication of paclitaxel liposome in the treatment of solid tumors[J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(8): 603-607.
[9] 罗扬, 张湘茹. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的现状[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(1): 74-77, 80.
[10] 罗海清, 官成浓, 梁亚海, 等. 顺铂联合吉西他滨或紫杉醇对晚期肺鳞癌的疗效评价[J]. 广东医学院学报, 2012, 30(2): 132-134.

(**收稿**:2013-08-09;**修回**:2013-10-24)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2014)02-0143-02

个案与短篇

竹节参总提物对 H_2O_2 诱导 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用

杨 莉,袁 丁,代艳文,狄国杰,张长城,刘朝奇,王 婷
(443002 湖北 宜昌,三峡大学医学院中药药理科研三级实验室)

[**关键词**] 竹节参总提物;H_2O_2;氧化应激;凋亡
[**中图法分类号**] R285.5 [**文献标志码**] B

神经退行性疾病是一类严重危害人类健康的常见病。氧化应激在神经退行性疾病的发病中发挥着重要作用[1]。竹节参是我国常见的中草药,有研究[2-3]表明竹节参总提物(Panax Japonicus extract, PJE)具有较好的抗氧化活性及清除自由基的功效。本研究采用体外培养 SH-SY5Y 细胞,给予 PJE 后用 H_2O_2 刺激,观察其保护作用,为抗神经退行性疾病药物的研发提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

人神经瘤母瘤细胞(SH-SY5Y)由华中科技大学惠赠。PJE:取竹节参根茎粗粉,用乙醇加热回流后浓缩干燥。双氧水(H_2O_2,北京化工厂生产);MTT(Sigma 公司);活性氧检测试剂盒(碧云天生物技术研究所);Annexin Ⅴ/PI 试剂盒(欣博盛生物科技有限公司);SOD、MDA 试剂盒(南京建成生物工程研究所)。荧光倒置显微镜(Nikon TP1020)。

1.2 方法

取对数生长期的细胞接种于孔板中,培养 24 h,分别加入不同浓度(0.1、1、5、20 μg/mL)的 PJE 培养12 h,再加入 H_2O_2(600 μmoL/L)继续培养 12 h。正常组细胞在培养 24 h 以后每隔12 h 换液 1 次。模型组直接加入 600 μmoL/L H_2O_2 处理 12 h。MTT 法检测细胞活力:收集细胞,制成细胞悬液,取处理后各孔同时加入 MTT,37 ℃孵育,弃上清,加入 DMSO,酶标仪上 570 nm测定光密度值。SH-SY5Y 细胞的形态学变化:倒置显微镜观察正常组、H_2O_2 组、PJE 各剂量组保护后的细胞形态。酶生化法检测 LDH 释放量、SOD 活力和 MDA 含量:参照 LDH 试剂盒检测细胞上清 LDH 的活性。参照 SOD、MDA 试剂盒检测细胞 SOD 活力及 MDA 的含量。细胞内活性氧荧光检测:参照活性氧检测试剂盒进行处理,在荧光显微镜下观察并拍照。流式细胞仪检测细胞凋亡率:消化细胞,参照Annexin Ⅴ/PI 试剂盒进行处理。

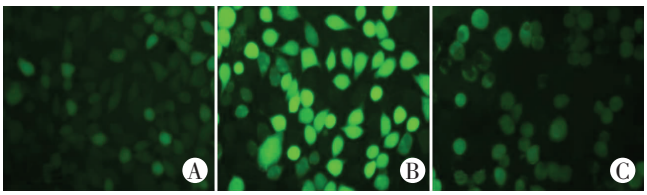
1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件,对多组间差异的比较进行单因素方差分析。检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 PJE 对 H_2O_2 损伤的 SH-SY5Y 神经细胞形态变化的影响

正常组 SH-SY5Y 细胞折光性强,细胞呈梭形,贴壁状态良好;H_2O_2 组细胞变圆,折光性变弱,贴壁不良;PJE 组细胞形态较 H_2O_2 组形态有所改善(图 1)。



A:正常组;B:H_2O_2 组;C:H_2O_2 + PJE(20 μg/mL)组

图 1 PJE 对 H_2O_2 损伤的 SH-SY5Y 神经细胞形态的影响 (×100)

2.2 PJE 对 H_2O_2 损伤的 SH-SY5Y 神经细胞活力的影响

MTT 实验结果表明 600 μmoL/L H_2O_2 作用细胞 12 h 后,细胞存活率较正常组(1.13±0.09)下降 50% 左右,本实验确定 H_2O_2 造模浓度为 600 μmoL/L。PJE 不同剂量组与 H_2O_2 组(0.47±0.02)比较,PJE 各剂量细胞存活率(分别为 0.63±0.15、0.81±0.05、0.84±0.09、0.91±0.07)较 H_2O_2 组分别上升了 14.4%、29.88%、32.48%、38.98%,且差异有统计学意义($P<0.05$)。

(下转 169 页)

[**基金项目**] 国家自然科学基金(81100957);湖北省自然科学基金(2010CDB10703);三峡大学博士启动基金(KJ2009B077)
[**通信作者**] 王 婷,电话:(0717)6397466,E-mail:tingting0301@126.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131012.1813.006.html(2013-10-12)