

榄香烯联合 GP 化疗方案治疗晚期肺腺癌脑转移的临床观察

代 忠¹ 于 洁² 孙 健¹ 赵红艳¹ 张 丹¹ 田立霞¹

(1 北京市朝阳区恒兴肿瘤医院综合科 北京 100122 2 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 北京 100010)

摘要 目的:观察中药制剂榄香烯联合 GP 化疗方案治疗晚期肺腺癌脑转移的疗效。方法:选取 2009 年 6 月 28 日至 2011 年 5 月 30 日就诊于我院的晚期肺腺癌脑转移患者 34 例,将 34 例晚期肺腺癌脑转移患者随机分为两组(A 组和 B 组),A 组:治疗组,17 例,并给予患者榄香烯静脉滴注和 GP 化疗方案;B 组:对照组,17 例,给予患者 GP 化疗方案。观察两组疗效和安全性,并记录治疗前后相关的指标变化。结果:2 个疗程的化疗结束后,A 组:10 例患者复查脑核磁发现脑转移瘤较前缩小,病灶部分缓解(PR),6 例脑转移瘤病灶稳定(SD),1 例疾病进展(PD);B 组:5 例患者复查脑核磁发现脑转移瘤较前缩小,病灶部分缓解(PR),9 例脑转移瘤病灶稳定(SD),3 例疾病进展(PD)。结论:采用榄香烯联合 GP 化疗方案治疗晚期肺腺癌脑转移,能有效地改善患者生活质量,疗效满意。

关键词 榄香烯注射液;GP 化疗方案;晚期肺腺癌脑转移;营养支持

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)02-320-04

Clinical observation of Elemene combined with Gemcitabine and Cisplatin on treating brain metastases of advanced lung adenocarcinoma

DAI Zhong¹, YU Jie², SUN Jian¹, ZHAO Hong-yan¹, ZHANG Dan¹, TIAN Li-xia¹

(1 Chaoyang district huan xing tumor hospital ZongGeKe, Beijing 100122;

2 Capital Medical University affiliated Beijing Chinese Medicine Hospital tumor branch, Beijing, 100010)

ABSTRACT **Objective:** To observe the curative effect of Elemene combined with Gemcitabine and Cisplatin on treating brain metastases of advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** 34 patients were chosen and were brain metastases of advanced lung adenocarcinoma. The patients were randomly divided into two groups (group A and group B). The patients in group A were treated with Elemene combined with Gemcitabine and Cisplatin, and the others were only treated with Gemcitabine and Cisplatin. Recording the effect and safety after treatment. **Results:** After 2 periods of treatment, group A: 10 cases were evaluated as PR, 6 SD and 1 PD; group B: 5 cases were evaluated as PR, 9 SD and 3 PD. **Conclusion:** It is positive to treat the brain metastases of advanced lung adenocarcinoma with Elemene combined with Gemcitabine and Cisplatin.

Key words: Elemene injection; Gemcitabine and Cisplatin treatment; Brain metastases of advanced lung adenocarcinoma; Nutritional support

Chinese Library Classification: R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)02-320-04

前言

恶性肿瘤已成为一种常见病、多发病,特别是肺癌,是当今世界上对人类健康与生命威胁最大的恶性肿瘤之一。据世界卫生组织/国际癌症研究中心统计,2002 年全球肺癌新病例 1332132 例,占全部新癌症病例总数 12.4%,居第一位。由于肺癌诊断的复杂性及目前诊断水平的限制,大多数患者被确诊时已是中、晚期^[1,2]。脑转移是肺癌最常见的并发症,肺癌脑转移是肺癌治疗失败及肺癌患者致死的重要原因之一^[3],其根本的治疗为全脑放射配合中医中药治疗。为寻求一个对肺癌较好的治疗方案,对我院收治的晚期肺癌患者进行了观察研究。现将我院近 2 年来收治的晚期肺腺癌脑转移 34 例,通过观察发现,采用榄香烯联合 GP 化疗方案治疗晚期肺腺癌脑转移,能有效地

改善患者生活质量,疗效满意,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 6 月 28 日至 2011 年 5 月 30 日就诊于我院的晚期肺腺癌脑转移患者 34 例,其中初治的患者 14 例,肺癌术后脑转移的 7 例,肺癌放化疗后转移的 13 例,其病理均为腺癌,其中痰细胞学明确诊断的 12 例,支气管镜取活检明确的 9 例,肺穿刺的 13 例。年龄 51-75 岁,平均年龄 61 岁。将患者随机分为两组(A 组和 B 组),其中 A 组:患者 17 例,年龄 52-73 岁,平均年龄 61.3 岁;B 组:患者 17 例,年龄 51-75 岁,平均年龄 60.7 岁。治疗前评估,血常规中,血色素 100g/L 以上,白细胞在 $4.0 \times 10^9/L$ 以上,血小板在 $100 \times 10^9/L$ 以上,肝肾功能基本正常,心电图基本正常,无恶病质。依据 Karnofsky 评分, A 组:60 分 5 例,50 分 3 例,40 分 3 例,30 分 4 例,20 分 2 例;B 组:60 分 6 例,50 分 3 例,40 分 4 例,30 分 3 例,20 分 1 例。统计分析, A 组和 B 组患者的身体状况无明显差别($P > 0.05$)。治疗前患者的 Karnofsky 评分情况见表 1。

作者简介:代忠(1969-),男,大学本科,主治医师,综合科,

电话:010-87698688-8815 手机:13522257349,

E-mail: daizhong1102@sohu.com

(收稿日期:2011-04-18 接受日期:2012-06-12)

表 1 治疗前患者的 Karnofsky 评分情况
Table 1 The score is recorded by Karnofsky before the caring

组别 Groups	患者数(例) Patients(n)	Karnofsky 评分(例)Karnofsky score(n)				
		60 分 60 score	50 分 50 score	40 分 40 score	30 分 30 score	20 分 20 score
A 组 A group	17	5	3	3	4	2
B 组 B group	17	6	3	4	3	1
合计 Total	34	11	6	7	7	3

1.2 治疗方法

A 组：榄香烯静脉滴注和 GP 化疗方案。榄香烯注射液：500mg/(次·天)静脉滴注，健择(吉西他滨)：1.0g/m²，第 1、8 天静脉滴注，顺铂：75mg/m² 分 3 天静脉滴注，第 2、3、4 天。21 天为 1 个疗程，治疗 2 个疗程后评价疗效。B 组：GP 化疗方案。健择(吉西他滨)：1.0g/m²，第 1、8 天静脉滴注，顺铂：75mg/m² 分 3 天静脉滴注，第 2、3、4 天。21 天为 1 个疗程，治疗 2 个疗程后评价疗效。执行化疗时，同时考虑进行适宜的肠外营养支持治疗，保证机体所需的能量及各种营养成分，输入液体总量为 40mL/Kg。根据颅内压情况适当应用甘露醇注射液，防止出现颅内压增高。

1.3 疗效观察

1.3.1 生活质量判定标准 本研究采用 Karnofsky 功能状态评分标准^[4] 根据患者体力状况，分为 11 个级别，分别为：正常，无症状和体征，100 分，能进行正常活动，有轻微症状和体征，90 分；勉强可进行正常活动，有一些症状或体征，80 分；生活可自理，但不能维持正常生活工作，70 分；生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助，60 分；常需人照料，50 分；生活不能自理，需要特别照顾和帮助，40 分；生活严重不能自理，30 分；病重，需要

住院和积极的支持治疗，20 分；重危，临近死亡，10 分；死亡，0 分。

1.3.2 疗效判定标准 依据世界卫生组织的标准评定治疗结果^[5]，疾病进展(PD)：至少有 1 个病灶两垂直径之乘积总和增大大于 25%，或者出现新病灶；部分缓解(PR)：病灶最大两垂直径之乘积总和减少 50%以上，并至少保持 4 周；完全缓解(CR)：肿瘤完全消失，并至少保持 4 周；病灶稳定(SD)：病灶最大两垂直径之乘积总和减少小于 50%，或增大小于 25%，无新病灶，并至少保持 2 个疗程的化疗后判定。

2 结果

2.1 生活质量评定结果

依据 Karnofsky 评分标准对治疗后患者进行评分，A 组：70 分 2 例，60 分 9 例，50 分 2 例，40 分 1 例，30 分 2 例，20 分 1 例；B 组：70 分 1 例，60 分 5 例，50 分 3 例，40 分 3 例，30 分 3 例，20 分 2 例。从统计的结果，可以发现大多数患者的生活质量均有不同程度的提高。从整体的结果来看，A 组患者的生活质量提高的程度较 B 组要好一些。治疗后患者的 Karnofsky 评分情况表 2。

表 2 治疗后患者的 Karnofsky 评分情况
Table 2 The score is recorded by Karnofsky after the caring

组别 Groups	患者数(例) Patients(n)	Karnofsky 评分(例)Karnofsky score(n)					
		70 分 70 score	60 分 60 score	50 分 50 score	40 分 40 score	30 分 30 score	20 分 20 score
A 组 A group	17	2	9	2	1	2	1
B 组 B group	17	1	6	4	2	3	1
合计 Total	34	3	15	6	3	5	2

2.2 疗效评定结果

2 个疗程的化疗结束后，依据世界卫生组织的标准评定治疗结果，A 组：10 例患者复查脑核磁发现脑转移瘤较前缩小，病灶部分缓解(PR)，6 例脑转移瘤病灶稳定(SD)，1 例疾病进展(PD)；B 组：5 例患者复查脑核磁发现脑转移瘤较前缩小，病灶部分缓解(PR)，9 例脑转移瘤病灶稳定(SD)，3 例疾病进展(PD)。经 2 个疗程的化疗，85%以上患者的病情都能保持稳定，其中 41%患者的病情得到缓解，仅有 15%患者的病情继续恶化。经比较分析，A 组患者的治疗效果明显比 B 组好(P<0.05)。

治疗后患者的病情评定结果见表 3。

3 讨论

迄今，外科手术是肺癌的主要治疗方法，但是大多数患者确诊的时候均为中、晚期，无法手术，因此化疗是肺癌的主要治疗方法。近年来，不断有新的化疗药物和治疗方案被发现发明，国内外对联合化疗治疗不能手术的肺癌进行了广泛的研究，取得了较好的疗效^[6,7]。吉西他滨是近年来治疗晚期非小细胞肺癌的有效新药^[8]，它是一种阿糖胞苷类化合物，主要作用于 DNA

合成期,在一定条件下,也可以阻止 G 期向 S 期发展,因此它是通过抑制肿瘤细胞增殖来治疗癌症的,使肿瘤减缓或停止生长。顺铂的主要作用机制是通过损伤 DNA,激活细胞凋亡信号传导通路,从而诱导肿瘤细胞凋亡。目前在治疗肺癌病例中,吉西他滨和顺铂联合(GP 联合)是应用较广泛、疗效较显著的方

案。吉西他滨和顺铂联合(GP 联合)治疗晚期非小细胞肺癌的有效率 31%-54%,中位生存期 8.4-15.4 个月,一年生存率 30%-59%,化疗毒性反应可接受^[9]。吉西他滨和顺铂联用有协同作用,吉西他滨可增强顺铂与 DNA 嵌合的稳定性,并抑制 DNA 的修复^[10-12]。

表 3 治疗后患者的病情评定结果
Table 3 The patient's condition after the caring

组别 Groups	患者数(例) Patients(n)	病灶部分缓解(PR)	病灶稳定(SD)	疾病进展(PD)
A 组 A group	17	10	6	1
B 组 B group	17	5	9	3
合计 Total	34	15	15	4

榄香烯是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分^[13],主要成分为 β- 榄香烯,同时含有少量的 γ- 榄香烯和 δ- 榄香烯以及一些萜类化合物。其主要生物学活性为降低肿瘤细胞有丝分裂能力,诱发肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的生长。秦叔逵^[14]等观察了榄香烯乳在体外对人体肺癌细胞株 LAX、Anip-93.7、Spc-A1、A549、H128、SPC 和在体内对小鼠 Lewis 肺癌、大鼠 Walker-256 肉瘤的抗癌作用。结果表明,榄香烯乳对上述肿瘤细胞均有明显的抑制作用。何中秋^[15]等也发现榄香烯乳注射液能明显延长腹水型荷瘤小鼠的生存时间,对 K562 白血病、Hela 宫颈癌细胞株有一定的抑制作用。也有研究表明^[16,17]榄香烯注射液对于多种肿瘤细胞均具有显著的抑杀作用、能够有效的诱导肿瘤细胞凋亡和分化、逆转肿瘤细胞多药耐药性、抗肿瘤转移和血管生成、放化疗联合增敏减毒、提高机体免疫力,并且毒副反应轻微。肺癌在全球的总体发病率位居各类癌症之首,其总 5 年存活率还不足 15%^[18],而肺癌年死亡的总人数也居各类恶性肿瘤的首位。晚期患者对手术和化疗都已经难以耐受,如果不顾患者的状况强行使用手术和化疗治疗,只会加速患者的死亡。晚期已经使用放化疗治疗的患者服用中药能明显降低化疗的毒性,可在有效控制脑转移症状的同时积极治疗肺部肿瘤,抑制癌细胞的生长和增值,有效提高患者免疫功能,从而改善生存质量,获得长期生存时间^[19,20]。本文观察的晚期肺腺癌脑转移患者,通过榄香烯联合 GP 化疗方案治疗 2 个疗程,取得了较好的疗效,改善了患者的生活质量。经分析,其原因如下:第一,中药制剂榄香烯是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分。其主要生物学活性为对肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成有明显的抑制作用,降低肿瘤细胞有丝分裂能力,诱发肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的生长,同时提高了化疗药物治疗的有效率。第二,健择(吉西他滨)、顺铂是治疗非小细胞肺癌的常用化疗药,顺铂为无机金属络合物,将氯解离后与癌细胞的 DNA 交叉连结,从而破坏 DNA 功能,可能与 DNA 形成链内或链间交联,亦可能与 DNA 及蛋白质形成交联,并抑制细胞有丝分裂,属细胞周期性非特异性药物。第三,适宜的营养支持治疗是保证身体能够在不能进食情况下承受化疗。第四,晚期肺癌脑转移时,血脑屏障可能已经打开,能使化疗药物进入脑

内,进一步遏制癌变的发展。
临床观察发现,化疗同时加用中药制剂榄香烯的治疗组有效率明显高于对照组,并且 Karnofsky 评分提高明显好于对照组。由此可见,中药制剂榄香烯对晚期肺腺癌脑转移的治疗效果明显,能通过提高机体的免疫力,增强化疗药物的抗肿瘤作用,有效遏制癌变的发展,提高患者生活质量。在晚期肺腺癌脑转移的治疗中,根据患者的身体状态以及肿瘤科医生的临床经验,在适宜的营养支持治疗的保障下,配合中药制剂榄香烯注射液进行化疗,可改善患者的生活质量,缓解癌变的进一步发展。

参 考 文 献(References)

[1] 储德节,郭水根,姚冬娥.榄香烯乳联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌[J].中国临床医学,2010,17(4): 491-494
Chu De-jie, Guo Shui-gen, Yao Dong-e. To study elemene emulsion, gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2010, 17(4): 491-494

[2] 王宝成,郭军,狄剑时等.榄香烯乳剂与肿瘤多药耐药的基础研究[J].中国肿瘤临床,1996,2: 231-233
Wang Bao-cheng, Guo Jun, Di Jian-shi, et. al. Study on elemene emulsion and multidrug resistance of tumors [J]. Chinese Journal of Clinical oncology, 1996, 2: 231-233

[3] 贺卫超,王鸣池.肺癌脑转移治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2011(3)
He Wei-chao, Wang Ming-chi. Progress of Treatment in Brain Metastases of Lung Cancer[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2011(3)

[4] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,1993: 546
Tang Zhao-tai. Contemporary oncology [M]. Shanghai: Shanghai medical humanities press, 1993: 546

[5] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册.5 版[M].北京:人民卫生出版社,2007: 162
Sun Yan, Shi Yuan-kai. Handbook of clinical oncology. Version 5. Beijing: people's medical publishing house, 2007: 162

[6] 徐光川,管忠震.丝裂霉素、长春酰胺和顺铂联合化疗晚期非小细胞肺癌[J].癌症,1996,15(6): 452-454

- Xu Guang-chuan, Guan Zhong-xia. Mitomycin, Changchun amide and cisplatin combination chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer [J]. Chinese journal of cancer, 1996, 15(6) :452-454
- [7] 张湘茹, 孙燕, 刘云英等. CE-CAP 方案治疗小细胞肺癌的近期疗效 [J]. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(4):302-304
- Zhang Xiang-ru, Sun Yan, Liu Yun-ying, et al. response rate of small cell lung cancer treated with CE-AP alternating chemotherapy [J]. Chinese journal of oncology, 1994, 16(4):302-304
- [8] 罗扬. 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
- Luo Yang,Zhang Xiang ru.The activity of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer[J].China Oncology,2001,11(1):74-77
- [9] 于世英.吉西他滨用于非小细胞肺癌治疗的研究进展[J].中国癌症杂志,2001,11(4):367-370
- Yu Shi-ying.Advances of gemcitabin in non-small-cell lung cancer[J]. China Oncology,2001,11(4):367-370
- [10] 陈凯, 李亚洁, 张春峰等. 国产吉西他滨联合顺铂治疗晚期肺鳞癌及肺腺癌疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 4: 366-369
- Chen Kai, Li Ya-jie, Zhang Chun-feng, et al. Efficacy of domestic gemcitabine combined with cisplatin in treatment of advanced squamous carcinoma and adenocarcinoma of lung [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2010, 4: 366-369
- [11] Van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, et al. Mechanism of synergism between cisplatin and gem citabine in overian and nor small cell lines [J]. Br J Cancer, 1999, 80 (7): 981-986
- [12] 舒阳春, 刘魁凤, 莫贤毅等. 吉西他滨联合卡铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的比较 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 2: 101-103
- Shu Yang-chun, Liu Kui-feng, Mo Xian-yi, et al. Comparison of efficacy and toxicity between gemcitabine plus carboplatin and gemcitabine plus cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. Journal of Practical Oncology, 2008, 2: 101-103
- [13] 高宪琴 宋淑云. 榄香烯抗白血病作用的临床观察[J]. 大连医科大学学报, 1999, 21(1):27-28
- Gao Xianqin Song Shuyun. Effects of elemene on anti leukemia effect clinical observation[J]. Journal of Dalian Medical University, 1999, 21(1):27-28
- [14] 秦叔逵, 钱军. 榄香烯乳抗肺癌细胞的实验研究[J]. 肿瘤防治研究, 1996, 23(4):251-255
- Qin Shu-kui, Qian Jun. Elemene emulsion against lung cancer cells: an experimental study [J]. Cancer research on prevention and treatment, 1996, 23(4):251-255
- [15] 何中秋, 张晶, 李英辉. 榄香烯乳注射液抗癌作用的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2003, 17(4):258-260
- He Zhongqiu, Zhang Jing, Li Yinghui. Study on anticarcinogenic effect of Elemene Emulsion's Injection [J]. Journal of Practical Oncology, 2003, 17(4):258-260
- [16] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-274
- Tang Xiu-hong, Qin Shu-kui, Xie Tian. Status and progress of basic researches of elemene injection for anti-tumor [J]. Chinese clinical oncology, 2010, 15(3): 266-274
- [17] 王茜莎, 杨威, 李明等. δ - 榄香烯体内外抗肿瘤作用研究 [J]. 中国药房, 2009, 9: 650-653
- Wang Xi-sha, Feng Bing-hong, Zhang De-zhi, et al. Anti-tumor Effects of δ -elemene in Vivo and in Vitro [J]. China Pharmacy, 2009, 9: 650-653
- [18] 倪元红, 郁红菊, 毛锦雯等. 1 例高龄肺癌晚期患者的护理[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(14):13-14
- Ni Yuan Hong, Yu Hongju, Mao Jinwen, et al. In 1 cases of elderly patients with advanced lung cancer care Zhao Li. On lung cancer treated with traditional Chinese Medicine[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2010, 14(14):13-14
- [19] 金萍. 肺癌的中医证治探讨[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(6):343
- Jin Ping. Chinese medical treatment of Lung cancer[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 41(6):343
- [20] 赵黎. 浅谈肺癌的中医治疗[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(8): 1202
- Zhao Li. Discussion on lung cancer treated with traditional Chinese Medicine [J]. Chinese Journal of the Practical Chinese With Modern Medicine, 2005, 18(8):1202