

低分子肝素对晚期非小细胞肺癌化疗疗效及预后的影响

周浩东, 哈敏文

(锦州医科大学附属第一医院肿瘤内科一病区, 辽宁 锦州 121000)

摘要:目的 探索低分子肝素对晚期非小细胞肺癌化疗疗效及预后的影响。方法 收集 2017 年 1 月~2019 年 8 月锦州医科大学附属第一医院肿瘤内科收治的晚期非小细胞肺癌患者 60 例, 随机分为治疗组和对照组, 各 30 例。治疗组予一线化疗及低分子肝素预防性抗凝治疗, 对照组仅予一线化疗。化疗 2 周期后, 比较两组的疾病控制率、总缓解率及预后情况。结果 治疗组疾病控制率、总缓解率分别为 93.33%、36.67%, 均高于对照组的 83.33%、23.33%, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组中位无进展时间生存为 8 个月, 高于对照组的 6.5 个月, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组中位总生存时间 22.3 个月, 高于对照组的 17.2 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 低分子肝素联合化疗可延长晚期非小细胞肺癌患者的总生存时间, 降低死亡风险, 改善患者预后。

关键词: 低分子肝素; 非小细胞肺癌; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.10.049

文章编号: 1006-1959(2020)10-0161-03

Effects of Low Molecular Weight Heparin on the Efficacy and Prognosis of Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHOU Hao-dong, HA Min-wen

(Department of Oncology, First Ward, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning, China)

Abstract: Objective To explore the effect of low molecular weight heparin on the efficacy and prognosis of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Methods From January 2017 to August 2019, 60 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to the Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University were randomly divided into a treatment group and a control group, 30 cases each. The treatment group was given first-line chemotherapy and low molecular weight heparin prophylactic anticoagulation therapy, while the control group was given only first-line chemotherapy. After 2 cycles of chemotherapy, the disease control rate, total remission rate and prognosis of the two groups were compared. Results The disease control rate and total remission rate of the treatment group were 93.33% and 36.67%, which were higher than the control group's 83.33% and 23.33%, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the median progression-free survival of the treatment group was 8 months, 6.5 months higher than the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the median overall survival time of the treatment group was 22.3 months, higher than the control group of 17.2 months, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Low molecular weight heparin combined with chemotherapy can prolong the overall survival time of patients with advanced non-small cell lung cancer, reduce the risk of death, and improve the prognosis of patients.

Key words: Low molecular weight heparin; Non-small cell lung cancer; Prognosis

恶性肿瘤患者普遍存在凝血异常, 约 50% 的恶性肿瘤患者和 90% 的恶性肿瘤转移患者存在凝血系统指标的异常, 处于高凝状态 (hyper coagulation state, HCS)。血液高凝状态可激活纤溶系统, 致其活性增加, 侵犯和降解结缔组织屏障, 有利于肿瘤细胞对周围组织的入侵, 促进肿瘤细胞的浸润和转移^[1]。低分子肝素作为抗凝药物在预防、治疗血栓方面应用普遍, 近年来其抑癌作用也逐渐得到重视。研究报道^[2], 低分子肝素可能同时具有抗肿瘤血管生成、抗肿瘤细胞增殖以及抑制肿瘤转移等作用, 但因多种因素影响, 其具体的抗肿瘤作用及其作用机制目前国内外尚无统一结论。为此, 本研究选择 2017 年 1 月~2019 年 8 月收治的晚期非小细胞肺癌患者 60

例展开研究, 观察低分子肝素对肺癌患者的近期疗效及远期预后的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入锦州医科大学附属第一医院肿瘤科 2017 年 1 月~2019 年 8 月收治的晚期非小细胞肺癌患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 各 30 例。两组患者年龄、性别、病理类型、临床分期及化疗方案比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准: ①病理组织学或细胞学证实为非小细胞肺癌, 腺癌分子状态为 EGFR、ALK、ROS1 等野生型; ②临床分期 III B~IV 期; ③未接受过抗肿瘤治疗; ④KPS 评分 ≥ 70 分; ⑤临

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	病理类型(鳞癌/腺癌)	临床分期(III B/IV)	化疗方案(TP/GP/AP)
治疗组	30	20/10	60.53 \pm 6.43	16/14	12/18	15/12/3
对照组	30	23/7	60.47 \pm 6.37	14/16	16/14	12/10/8
统计值		$\chi^2=0.739$	$t=0.040$	$\chi^2=0.267$	$\chi^2=1.071$	$\chi^2=2.788$
P		0.390	0.968	0.606	0.301	0.248

作者简介: 周浩东 (1992.6-), 男, 辽宁辽阳人, 硕士研究生, 主要从事肺癌的内科治疗研究

通讯作者: 哈敏文 (1966.1-), 男, 辽宁锦州人, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肺癌的诊断、化疗及靶向治疗研究

床资料完整。排除标准:①既往有血栓或出血性疾病病史;②1个月内使用止血或抗凝药物;③伴有严重心源性疾病、肝肾功能不全;④低分子肝素过敏史。

1.3 方法

1.3.1 对照组 仅予常规一线含铂双药联合化疗:吉西他滨 1000~1250 mg/m²,第 1、8 天(南京正大天晴制药有限公司,国药准字:H20093403,规格:0.2 g/瓶;国药准字:H20093404,规格:1.0 g/瓶)联合铂类(顺铂:75 mg/m²,第 1 天;江苏豪森药业集团有限公司,国药准字:H20040813,规格:30 mg/瓶;卡铂:AUC=5,第 1 天;齐鲁制药有限公司,国药准字:H20020180,规格:50 mg/支;以下铂类同此)、紫杉醇(135~175 mg/m²,第 1 天;海口市制药厂有限公司,国药准字:H20083850,规格:60 mg/瓶)联合铂类、多西他赛(75 mg/m²,第 1 天;江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20020543,规格:20 mg/瓶)联合铂类、培美曲塞(500mg/m²,第 1 天;江苏豪森药业集团有限公司,国药准字:H20051288,规格:0.2 g/瓶)联合铂类,化疗药物具体剂量根据患者的体表面积、KPS 评分等进行个体化调整,每 21 d 为 1 个周期。

1.3.2 治疗组 方案及剂量选择标准同对照组,予预防性抗凝治疗:在每个化疗周期开始的第 1 天,予低分子肝素钙(河北常山生化药业股份有限公司,国药准字:H20063910,规格:4100AXaIU/支)4100AXaIU 皮下注射,1 次/d,连用 1 周。

1.4 观察指标 化疗 2 周期后,比较两组的疾病控制率、总缓解率及预后情况。

1.4.1 评价标准 参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[9]对两组患者的近期疗效进行评价:完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结

节和非靶结节)短直径必须减少至<10 mm。部分缓解(PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%。疾病进展(PD):以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和最小值为参考,直径和相对增加至少 20%(如果基线测量值最小就以基线值为参考);除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm(出现一个或多个新病灶也是为疾病进展)。病情稳定(SD):病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD,介于两者之间。总缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.4.2 预后 记录患者无进展生存期(FPS)和总生存期(OS)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较行 t 检验;计数资料采用(%)表示,比较行 χ^2 检验或 Fisher 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率的比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的疾病控制率及总缓解率比较 治疗组疾病控制率及总缓解率均高于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 两组预后比较 治疗组患者的中位无进展生存时间为 8 个月(95%CI:5.196~10.804),高于对照组的 6.5 个月(95%CI:4.487~8.513),但差异无统计学意义($P = 0.904$),见图 1;治疗组中位总生存时间为 22.3 个月(95%CI:15.512~29.088),高于对照组的 17.2 个月(95%CI:14.653~19.747),差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

表 2 两组的疾病控制率及总缓解率比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR [#]	DCR [*]
治疗组	30	0	11(36.67)	17(56.67)	2(6.67)	11(36.67)	28(93.33)
对照组	30	0	7(23.33)	18(60.00)	5(16.67)	7(23.33)	25(83.33)

注: # 表示 χ^2 检验, $\chi^2 = 1.270$, $P = 0.260$; * 表示 Fisher 检验, $P = 0.424$

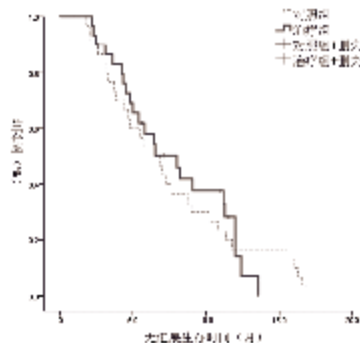


图 1 两组无进展生存曲线

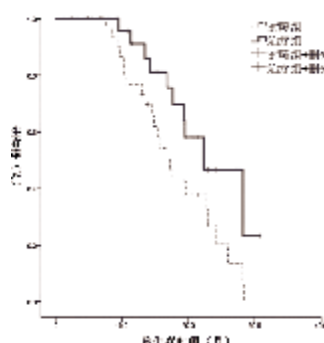


图 2 两组总生存曲线

3 讨论

肺癌是目前全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,在我国其发病率和死亡率也居首位。有研究表

明肺癌患者,尤其是晚期肺癌患者普遍存在血液高凝状态^[4]。肿瘤细胞可通过产生促凝物质和细胞因子,与血小板和单核-巨噬细胞相互作用等多种途

径引起凝血与抗凝血系统、纤溶系统平衡失调,致使血液呈现高凝状态。此外,手术、化疗、放疗、生物治疗及中心静脉置管等亦可造成血液高凝状态。这种高凝状态不仅容易造成动、静脉血栓,也是恶性肿瘤增殖和转移的危险因素之一。高凝状态下,血流缓慢,大量纤维蛋白在肿瘤细胞周围沉积,给自身免疫系统和抗癌药物杀灭癌细胞设立了屏障,也为游离肿瘤细胞的着落提供了有力条件。

低分子肝素是临床常用的抗凝药物之一,其抗凝机制主要为通过抑制血小板的功能和凝血因子的活性,改善微血管的通透性。另有文献报道^[6],低分子肝素可通过阻碍肿瘤细胞与白细胞、内皮细胞等的粘附、竞争性抑制乙酰肝素酶、调节细胞因子表达、干扰生长因子作用等方式,发挥其抗肿瘤特性。抗凝治疗既可显著降低静脉血栓栓塞症及其相关死亡的发生率,也可改善恶性肿瘤高凝状态,降低转移率,延长生存期。本次研究结果显示,2 周期化疗后治疗组 ORR 及 DCR 均优于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);这与王进富等^[6]的研究结果类似,即表明低分子肝素对晚期非小细胞肺癌近期疗效无显著作用。治疗组患者中位无进展生存时间高于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组患者中位总生存时间高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明低分子肝素对晚期非小细胞肺癌进展时间无影响,但可延长患者总生存时间,降低死亡率。其原因可能为低分子肝素通过抑制碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子的生物学效应来减少肿瘤血管生成,阻止肿瘤细胞的侵袭和转移^[7]。国内有少量文献报道低分子肝素可显著提高晚期非

小细胞肺癌患者疾病控制率^[8],差异可能与使用低分子肝素的剂量、疗程及评价方法不同有关,除此之外还可能与化疗方案选择、分子病理状态及药物敏感性、随访时间及样本量等不同有关。

综上所述,在无禁忌证的情况下,低分子肝素联合化疗可有效延长非小细胞肺癌患者的生存时间,降低死亡风险,改善患者预后。

参考文献:

- [1]Remiker Allison S,Palumbo Joseph S.Mechanisms coupling thrombin to metastasis and tumorigenesis[J].Thrombosis research, 2018,164(Suppl):S29-S33.
- [2]王宇,黄礼年.低分子肝素在恶性肿瘤患者中的应用进展[J].癌症进展,2018,16(2):150-154.
- [3]Watanabe H,Okada M,Kaji Y,et al.New response evaluation criteria in solid tumours:revised RECIST guideline (version1.1)[J].Gan To Kagaku Ryoho,2009,36(13):2495-2501.
- [4]黎苏,汪玲玲,霍虹,等.肺癌患者静脉血栓栓塞症的危险因素分析及预防现状[J].中国医院药学杂志,2019,39(13):1395-1400.
- [5]邓美玉,张令晖,王光辉,等.低分子肝素钙对晚期肺癌生存时间的影响[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2235-2236.
- [6]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.
- [7]蒋燕平,牛丽娜,梁桂贤,等.低分子肝素-阿霉素聚合物胶束的制备及体外细胞增殖抑制作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2019,28(2):195-201.
- [8]孔锐,沈丹,郝学军.低分子肝素钙对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能及生存时间的影响[J].癌症进展,2019,17(18):2155-2157,2200.

收稿日期:2019-12-03;修回日期:2019-12-23

编辑/王朵梅