

- 3 Kotlinowski J, Dulak J, Józkowicz A. Type 2 diabetes mellitus impairs endothelial progenitor cells functions[J]. *Postepy Biochem*, 2013, 59 (3): 257 - 266
- 4 Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, *et al.* Diabetes mellitus - associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (8): 667 - 676
- 5 Raval Z, Losordo DW. Cell therapy of peripheral arterial disease: from experimental findings to clinical trials[J]. *Circ Res*, 2013, 112 (9): 1288 - 1302
- 6 Velazquez OC. Angiogenesis and vasculogenesis: inducing the growth of new blood vessels and wound healing by stimulation of bone marrow

- derived progenitor cell mobilization and homing[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45 (Suppl A): A39 - 47

- 7 Planat - Benard V, Silvestre JS, Cousin B, *et al.* Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives[J]. *Circulation*, 2004, 109 (5): 656 - 663
- 8 薛君, 边云飞, 郭泽. 体外诱导人脂肪干细胞向内皮细胞分化的研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2009, 9 (1): 24 - 27
- 9 曹莹, 孟艳, 孙昭, 等. 脂肪来源成体干细胞分化为内皮细胞的潜能[J]. *中国医学科学院学报*, 2005, 27 (6): 678 - 682

(收稿日期: 2014 - 02 - 18)

(修回日期: 2014 - 03 - 01)

晚期非小细胞肺癌患者化疗时应用护肝药物的临床意义分析

张 磊 王江峰 毛伟敏

摘 要 **目的** 研究预防性使用护肝药物在晚期非小细胞肺癌患者化疗过程中, 是否使肝功能损伤发生率降低。**方法** 回顾性分析在浙江省肿瘤医院就诊 138 例晚期非小细胞肺癌患者, 化疗前是否接受预防性使用护肝药物, 用卡方检验肝功能受损是否存在差异, 观测肝功能的损伤与哪些因素相关。**结果** 预防性使用护肝药物可使肝功能受损发生率降低 ($P=0.00$)。化疗周期数与肝功能损伤相关 ($P=0.01$)。**结论** 晚期非小细胞肺癌患者化疗过程中, 预防性使用护肝药物的患者可有效的降低肝功能损伤。

关键词 护肝药物 非小细胞肺癌 化疗

[中图分类号] R734 [文献标识码] A

Clinical Analysis of Application of Protecting Liver Drugs in Advanced Non - small Cell Lung Cancer Patients who Receiving Chemotherapy.

Zhang Lei, Wang Jiangfeng, Mao Weimin. The Sixth of People's Hospital of Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To study whether prophylactic use of the protection liver drugs can reduce the incidence of liver dysfunction in advanced non - small lung cancer patients when chemotherapy. **Methods** We retrospectively reviewed 138 cases advanced non - small cell lung cancer patients in Zhejiang Cancer Hospital. Whether prophylactic use of protection liver drugs before chemotherapy was studied. Chi - square test was used to analysis difference in liver dysfunction between whether the prophylactic use of protection liver drugs. What factors associated with liver injury were observed. **Results** Prophylactic use of liver drugs could reduce the incidence of impaired liver function ($P=0.00$, $P<0.05$). Chemotherapy cycles had a relationship with liver dysfunction ($P=0.01$, $P<0.05$). **Conclusion** Receiving protection liver drugs can effectively reduce incidence of impaired liver function in advanced non - small lung cancer patients when chemotherapy.

Key words Protection liver drugs; Non - small cell lung cancer; Chemotherapy

肺癌在全球的发生率和病死率均居恶性肿瘤首位^[1]。非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌类型的

80%。表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型的患者, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR - TKIs) 有效率可达 80%^[2]。但是对于 EGFR 基因野生型的患者, 晚期 NSCLC 一线含铂两药联合化疗有效率约为 35% ~ 45%^[3]。因此化疗仍是治疗晚期非小细胞肺癌的重要手段, 但是化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时, 对其他器官的正常细胞也不可避免的造成损伤,

基金项目: 浙江省中医药防治重大疾病攻关计划基金资助项目 (2011ZGG001)

作者单位: 312000 浙江省绍兴市第六人民医院 (张磊); 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院 (王江峰、毛伟敏)

通讯作者: 毛伟敏, 电子信箱: mwmzjzlyy@163.com

肝功能损伤就是其中一个不良反应^[4]。肝功能受损表现各异,从无症状到坏死、脂肪肝、纤维化、胆汁淤积、血管损伤^[5]。肝功能受损可导致化疗延迟,从而影响患者治疗。本研究回顾性分析 138 例晚期非小细胞肺癌患者,化疗前是否预防性使用护肝药物,观测肝功能的损伤发生率是否下降。

资料与方法

1. 临床资料:回顾性分析 2007 年 1 月 1 日~2013 年 1 月 1 日浙江省肿瘤医院就诊的有完整随访资料的 138 例接受过一线以上化疗方案、确诊为ⅢB 或Ⅳ期非小细胞肺癌患者。排除原发性或转移性肝癌患者、肿瘤合并病毒性肝炎、其他因素引起的感染、自身免疫性肝炎、急性胆道梗阻、代谢性疾病、肝脏血管性病变等疾病。预防性使用护肝药物是指患者于化疗同时开始接受护肝药物(包括异甘草酸镁、复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸等),化疗结束后 1 周停止护肝药物治疗。患者资料见表 1。

表 1 138 例晚期非小细胞肺癌患者基本特征及是否预防性使用护肝药物的差别[$n(\%)$]

患者基本特征	例数	预防性使用	未预防性使用	<i>P</i>
性别				1.00
女性	49(35.5)	20(69.0)	29(31.0)	
男性	89(65.5)	35(39.3)	54(60.7)	
年龄(岁)				0.60
>60	59(42.8)	22(37.3)	37(62.7)	
≤60	79(57.2)	33(41.8)	46(58.2)	
手术史				0.63
无	118(85.5)	46(39.0)	72(61.0)	
有	20(14.5)	9(45.0)	11(55.0)	
病理类型				0.66
腺癌	75(54.3)	32(42.7)	43(57.3)	
鳞癌	44(31.9)	17(38.6)	27(61.4)	
其他类型	19(13.8)	6(31.6)	13(68.4)	
PS 评分				0.12
0	14(10.1)	5(35.7)	9(64.3)	
1	98(71.0)	44(44.9)	54(55.1)	
2	26(18.8)	6(28.2)	20(76.9)	
化疗周期				0.73
<4 周期	63(45.7)	24(38.1)	39(61.9)	
≥4 周期	75(54.3)	31(41.3)	44(58.7)	
一线化疗方案				0.13
吉西他滨+顺铂	68(49.3)	23(50.00)	45(50.00)	
多西他赛+顺铂	21(26.1)	6(42.86)	15(57.14)	
培美曲赛+顺铂	36(23.9)	19(53.85)	17(46.15)	
长春瑞滨+顺铂	13(9.4)	7(41.67)	6(58.33)	

2. 疗效评价:根据世界卫生组织 NCI-CTC V3.0 毒性标准,肝功能Ⅰ度受损定义为 ALT、AST、血清胆红素值超过正常上限值的 1.26~2.50 倍,肝功能Ⅱ度受损定义为 ALT、AST、

血清胆红素值超过正常上限值的 2.6~5.0 倍,肝功能Ⅲ度受损定义为 ALT、AST、血清胆红素值超过正常上限值的 5~10 倍,肝功能Ⅳ度受损定义为 ALT、AST、血清胆红素值超过正常上限值的 10 倍以上。

3. 不良反应基本指标:(1)实验室检查:治疗前后分别查谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、乳酸脱氢酶(LDH)、 γ -羟丁酸脱氢酶、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)。(2)不良反应症状观察:用药过程中仔细观察有无不良反应、程度及转归。

4. 随访:随访采用门诊系统、病案系统查询患者的相关信息、电话咨询患者、查询笔者医院随访室随访资料等方式。

5. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计处理,卡方检验比较是否预防性使用护肝药物对肝功能受损存在差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效评价:138 名晚期非小细胞肺癌患者均可评价疗效,预防性使用护肝药物的患者 55 例(40.0%),未预防性使用护肝药物的患者有 83 例(60.0%)。肝功能未损伤的患者 99 例(71.7%),肝功能损伤患者 39 例(28.3%),其中 5 例患者为预防性使用护肝药物,34 例患者为未预防性使用护肝药物。2 例未预防性使用护肝药物的患者,出现肝损伤Ⅲ度,延迟化疗,到综合医院进行治疗。预防性使用护肝药物可降低肝功能损伤发生率($P = 0.00$),化疗周期 < 4 个较化疗周期 ≥ 4 个肝功能损伤发生率降低($P = 0.01$)。年龄、性别、是否手术、病理类型、一线化疗方案与肝功能损伤发生率无统计学差异(表 2)。

2. 不良反应:55 例预防性使用护肝药物患者,只有 3 例患者出现了过敏现象,属于轻度过敏,给予抗组胺类药物后好转。

讨 论

肿瘤患者在化疗获得生存获益或改善生活质量的同时,也造成了一系列的不良反应,其中肝功能损伤就是其中之一。陈波等^[7]研究发现急性白血病的儿童在接受化疗时,肝功能损伤的发生率高达 87.7%。非小细胞肺癌患者在接受 EGFR-TKIs 治疗时也出现肝功能损伤的情况,如 Chen 等^[8]说明吉非替尼在治疗非小细胞肺癌患者肝功能损伤发生率为 6%,后减量治疗后肝功能逐渐恢复。而关于非小细胞肺癌化疗过程中出现的肝功能损伤上的文章较少,本研究旨在非小细胞肺癌患者在接受化疗时肝功能损伤状况及其防治。

表 2 患者一般特征是否与发生肝功能损伤存在差异(n)

患者基本特征	n	肝损伤	无肝损伤	P
性别				0.70
女性	49	15	34	
男性	89	24	65	
年龄(岁)				0.57
>60	59	15	44	
≤60	79	24	55	
手术史				0.63
无	118	32	86	
有	20	7	13	
病理类型				0.83
腺癌	75	22	53	
鳞癌	44	11	33	
其他类型	19	6	13	
PS 评分				0.82
0	14	3	11	
1	98	28	70	
2	26	8	18	
化疗周期				0.01
<4 周期	63	11	52	
≥4 周期	75	28	47	
一线化疗方案				0.74
吉西他滨+顺铂	68	17	51	
多西他赛+顺铂	21	7	14	
培美曲赛+顺铂	36	12	24	
长春瑞滨+顺铂	13	3	10	
化疗前是否预防性使用护肝药物				0.00
是	55	5	50	
否	83	34	49	

肝功能损伤后,肝脏对化疗药物的解毒作用减弱,此时给予肿瘤患者化疗后,会造成严重的后果。因此造成患者化疗延迟或减量化疗,影响患者的治疗。如何消除或减轻化疗药物对肝功能的损伤,成了解决问题的关键。因此,本研究回顾性分析预防性使用护肝药物是否可降低化疗引起的肝功能损伤发生率,保证化疗的进行。Mikalauskas 等^[9]研究发现谷胱甘肽在小鼠接受结直肠癌肝转移化疗后明显降低 ALT/AST,避免化疗时对肝功能的损伤。许多研究证实了腺苷蛋氨酸在化疗过程中有效地防治肝功能受损^[10,11]。耿立霞等^[12]证实复方甘草酸苷有效的预防化疗药物所致的肝损伤。同样,夏俊等^[13]说明了异甘草酸镁可以改善血液肿瘤患者化疗后造成的肝损伤。本研究通过对以上 4 种护肝药物预防性给予接受化疗的非小细胞肺癌患者,也同样证实了其可明显降低肝功能损伤发生率。

由于本研究样本量较少,无法评价患者是否存在生存获益,希望有更多的大型临床试验和指南来指导临床。本研究通过对 138 例晚期非小细胞肺癌患者是否预防性使用护肝药物进行回顾性分析,说明预防性使用护肝药物可以有效降低患者的肝功能损伤发生率,是患者进行化疗时的一个新的选择。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(Suppl 8): 4S - 66S
- 2 Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double - blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non - small cell lung cancer (nscle) previously treated with chemotherapy (ICO-GEN)[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953 - 961
- 3 Cardenal F, Lopez - Cabrero MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine - cisplatin versus etoposide - cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non - small - cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 12 - 18
- 4 Senior JR. Unintended hepatic adverse events associated with cancer chemotherapy[J]. Toxicol Pathol, 2010, 38(1): 142 - 147
- 5 Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy - induced hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4): 671 - 686
- 6 Hao LI, Zhao J, Wang X, et al. Hepatotoxicity from arsenic trioxide for pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(2): e67 - 70
- 7 陈波, 宪莹, 苏庸春, 等. CCLG - ALL08 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 737 - 742
- 8 Chen J, Gu R, Wang Q, et al. Gefitinib - induced hepatotoxicity in patients treated for non - small cell lung cancer[J]. Onkologie, 2012, 35(9): 509 - 513
- 9 Mikalauskas SL, Mikalauskiene L, Bruns H, et al. Dietary glycine protects from chemotherapy - induced hepatotoxicity [J]. Amino Acids, 2011, 40(4): 1139 - 1150
- 10 Vincenzi B, Berti P, Vespasiani U, et al. The role of S - adenosylmethionine in preventing oxaliplatin - induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(1): 135 - 139
- 11 Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S - adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy - induced liver injury[J]. Anticancer Res, 2003, 23(6D): 5173 - 5179
- 12 耿立霞, 马宏杰, 王永福. 美能治疗化疗药物所致的肝损害疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(9): 2084 - 2085
- 13 夏俊. 异甘草酸镁在化疗后肝功能异常治疗中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(9): 958 - 959

(收稿日期: 2014 - 02 - 23)

(修回日期: 2014 - 03 - 04)