

AA病情越严重,预后越差,可能为临床监测、诊治提供新的途径。

### 【参考文献】

[1] Boddu P, Garcia ~ Manero G, Ravandi F, et al. Clinical outcomes in adult patients with aplastic anemia: a single institution experience[J]. Am Hematol, 2017, 92(12):1295~1302

[2] Fattizzo B, Levati G, Cassin R, et al. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation [J]. Drugs, 2019, 79(24):1~15.

[3] Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/treg axis in autoimmune disorders[J]. Molecules, 2017, 22(1):134.

[4] Deng P, Li X, Wei Y, et al. The herbal decoction modified danggui buxue tang attenuates immune-mediated bone marrow failure by regulating the differentiation of T lymphocytes in an immune-induced aplastic anemia mouse model [J]. Plos One, 2017, 12(7):e0180417~e0180434.

[5] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].第3版.北京:科学出版社,2007.103~221.

[6] 谢晓恬.《2009年版英国再生障碍性贫血诊断与治疗指南》要点归纳[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(3):161~164.

[7] 王娜,张虹,苏津蕊.再生障碍性贫血患者外周血 Th17、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的免疫应答研究[J].中国卫生检验杂志,2017,27(19):2799~2802.

[8] 卢双龙,谢晓恬.免疫抑制治疗再生障碍性贫血疗效预测指标研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(3):

235~237.

[9] Grimaldi F, Potter V, Perezabellan P, et al. Mixed T cell chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia using an alemtuzumab-containing regimen is shaped by persistence of recipient CD8 T cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant. 2017,23(2):293~299.

[10] Lin Z H, Liu H, Zhu L, et al. Rapamycin affect the apoptosis of splenic CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells of mouse severe aplastic anemia model[J]. Int Med, 2018, 39(2):117~118.

[11] 林赠华,刘红,朱丽,等.雷帕霉素对重型再生障碍性贫血模型小鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞凋亡的影响[J].中华血液学杂志,2018,39(3):196~201.

[12] 展世宏,成芳芳,何海龙.Th17 细胞与儿童再生障碍性贫血发病机制的关系[J].中国血液流变学杂志,2018,28(1):37~38.

[13] Zhu X M, Shi Y Z, Cheng M, et al. Serum IL-6, IL-23 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. Pharmazie, 2017, 72(5):283~287.

[14] 郝慧琴,张少然,李小峰,等.外周血 Th17 细胞及 Treg 细胞检测对系统性红斑狼疮病情的评估价值[J].中国实用内科杂志,2018,38(3):73~75.

[15] Li H, Wang L, Pang Y, et al. In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow - derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP - J/FOXP3/ROR $\gamma$ t pathway [J]. Sci Rep, 2017, 21(7):42488~42498.

## 药物与临床

【文章编号】1006-6233(2020)10-1742-05

# 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效

张 玉<sup>1</sup>, 李艳芳<sup>1</sup>, 张改琴<sup>1</sup>, 张有为<sup>2</sup>

(1.江苏省徐州市肿瘤医院, 江苏 徐州 221005

2.江苏省徐州市中心医院肿瘤内科, 江苏 徐州 221009)

**【摘要】目的:**观察盐酸安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者临床疗效及生存质量的影响。**方法:**收集来我院就诊的诊断为非小细胞肺癌的患者66例,均采用盐酸安罗替尼进行治疗,1次/d,12mg/次,早餐前服用,然后对盐酸安罗替尼对本病患者治疗的临床疗效、生存质量和不良反应发生情况进行分析。**结果:**盐酸安罗替尼对本病的客观缓解率为34.8%,疾病控制率为89.4%,治疗后患者的日常生活得分、情绪控制得分、活动得分、社会/家庭生活得分和其他得分均高于治疗前,总得分(181.39±14.73)

【基金项目】国家自然科学基金(面上项目),(编号:81472615);江苏大学医学临床科技发展基金项目,(编号:JLY20160068)

【通讯作者】张改琴

高于治疗前(160.73±12.16),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。盐酸安罗替尼对非小细胞肺癌患者治疗后高血压的发生率最高,占13.6%,其次是手足综合征和甲状腺功能异常,分别占12.1%和9.1%,发生严重不良反应的患者6例,占9.1%。**结论:**盐酸安罗替尼对非小细胞肺癌治疗的疗效及安全性均有一定的优势,且可提高患者的生活质量,可为二、三线治疗失败及难治性患者提供治疗手段。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 安罗替尼; 生存质量

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.10.037

## The Clinical Efficacy of Anlotinib Hydrochloride in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients

ZHANG Yu, LI Yanfang, ZHANG Gaiqin, et al

(The Tumor Hospital of Xuzhou, Jiangsu Xuzhou 221005, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the quality of life and clinical efficacy on anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients. **Methods:** 37 cases who were diagnosed with non-small cell lung cancer were collected from our hospital; anlotinib hydrochloride was administered to all patients, once a day, 12 mg a time, before breakfast, then the clinical efficacy, effect on patients' quality of life, and adverse reactions of anlotinib hydrochloride in the treatment of this disease were analyzed. **Results:** The objective remission rate was 35.1%, while the disease control rate of anlotinib hydrochloride was 89.2%. After treatment, the scores of daily life, emotional control, activity, social/family life and other scores of patients were higher than before treatment, and the total score (181.39±14.73) after treatment was higher than before treatment (160.73±12.16). The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Anlotinib hydrochloride had the highest incidence of hypertension in patients with non-small cell lung cancer after treatment, accounting for 13.5%, followed by hand-foot syndrome and thyroid dysfunction, accounting for 10.8% and 8.1%, respectively. Six of the patients had serious adverse reactions, accounting for 8.1%. **Conclusion:** Anlotinib has certain advantages in the efficacy and safety of treatment of non-small cell lung cancer, and can improve the quality of life of patients, and it can provide treatment for patients with second- and third-line chemotherapy failure and the refractory.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer(NSCLC); Anlotinib Hydrochloride; Quality of life

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,死亡率居恶性肿瘤的首位,且发病率有逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。而非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌患者的人数超过80%,且50%左右的NSCLC患者在就诊时已进展为ⅢB或ⅢC期,已失去最佳的手术时机<sup>[2]</sup>。NSCLC的病因尚未完全阐明,大多数研究认为是遗传与环境相互作用的结果,已知的环境危险因素有吸烟、空气污染、职业暴露等<sup>[3]</sup>。目前,临床上对本病的治疗主要采取以化疗为主的综合治疗手段,然而大多数晚期NSCLC患者化疗的有效率很低,最高只有20%~40%<sup>[4]</sup>。寻找一种更加安全高效的治疗手段已成为该领域研究的热点问题。近年来分子靶向治疗作为一种新的肿瘤治疗手段越来越受到医生和患者的青睐,该药通过精准定位到致癌部位而发挥抑制肿瘤细胞生长的作用<sup>[5,6]</sup>。盐酸安罗替尼作为分子靶向治疗的一种新药,其安全性和有效率还有待进一

步研究。因此,本研究收集来我院就诊的诊断为非小细胞肺癌患者66例,在知情同意的基础上均采用盐酸安罗替尼进行治疗,然后观察其临床效果,得出结论,现报道如下:

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**本研究收集从2018年6月至2019年12月来我院就诊的临床诊断为非小细胞肺癌的患者66例,其中男性44例,女性22例,年龄31~78岁,平均为(56.3±8.5)岁,有吸烟史的患者43例,肺鳞癌患者28例,肺腺癌患者38例,病例分期为ⅢB期的患者30例,Ⅳ期患者36例。

**1.2 纳入与排除标准:**纳入标准:①经病理组织学检查确诊为非小细胞肺癌,且临床分期为ⅢB和ⅢC期的患者;②年龄>18岁;③按照美国东部肿瘤协会组制定的体力状况PS评分0~1分的患者;④有可测量的病灶,且预计生存时间>3月者;⑤入组患者为二线治

疗以上,包括 EGFR 或 ALK 阳性接受过靶向药物治疗的;⑥所有研究对象均知情同意,并签署知情同意书;⑦随访至疾病进展或不能耐受。排除标准:①合并有肺癌以外的其他原发性肿瘤的患者;②合并有严重的心肝肾等脏器功能不全的患者;③患有神经精神性疾病,不能配合本次研究的患者;④肿瘤已侵犯重要血管或后续治疗期间有可能发生大出血的患者;⑤妊娠期或哺乳期的妇女;⑥合并有深静脉血栓或肺动脉栓塞者;⑦合并有其它严重危害患者生命安全或影响本研究进行的疾病的患者。

**1.3 研究方法:**本研究所有研究对象均采用盐酸安罗替尼进行治疗,服用方案为:1次/d,初始剂量为12mg/次,早餐前口服,连续服用14d,停药7d,21d为一个周期。若治疗过程中患者出现严重的毒性反应,则将安罗替尼的剂量降为10mg/d或者8mg/d。盐酸安罗替尼胶囊由江苏省正大天晴药业有限公司生产提供,批准文号为:H20180004,规格为12mg/粒、10mg/粒或8mg/粒。每六周进行一次疗效评定。

**1.4 观察指标:**①对盐酸安罗替尼对本病患者治疗的临床疗效进行分析,其中疗效的评定标准为:用患者治疗第六周后复查CT结果进行评价,若患者的所有目

标肿瘤病灶均消失则为完全缓解(CR),若患者肿瘤病灶的直径缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR),若患者肿瘤病灶的直径缩小未达到PR水平,或直径增加未达到PD水平则为稳定(SD),若肿瘤直径增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶为进展(PD)。其中完全消失和部分缓解率的总和为客观缓解率,用ORR表示,即 $ORR = (CR + PR) / \text{总例数}$ ,而完全缓解+部分缓解+稳定为疾病控制率,用DCR表示,即 $DCR = (CR + PR + SD) / \text{总例数}$ 。②对患者的生存质量进行评价,其中生存质量的评价采用FACT-L4.0量表<sup>[7]</sup>进行评价,该量表主要包括了患者的情绪、日常生活、社会/家庭生活、活动能力及它他因素等方面的内容,得分越高,生存质量越好。③对患者治疗后不良反应的发生情况进行分析,不良反应包括高血压、腹泻、乏力、咯血等方面。

**1.5 统计学分析:**本研究采用Excel2003进行数据的收集,采用SPSS21.0统计软件进行数据的分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ),计数资料采用构成比或率(%)描述,治疗前后两组患者生存质量的分析采用配对样本t检验,检验水准 $\alpha$ 设为0.05。

## 2 结果

表1 盐酸安罗替尼对NSCLC患者治疗的临床疗效 n(%)

例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
66	0(0.0)	23(34.8)	36(54.5)	7(10.6)	23(34.8)	59(89.4)

表2 治疗前后患者生存质量的评价

时间	例数	日常生活	情绪	活动能力	社会/家庭生活	其它	总得分
治疗前	66	29.87 $\pm$ 2.13	31.47 $\pm$ 2.85	33.07 $\pm$ 2.85	32.17 $\pm$ 2.27	34.15 $\pm$ 3.36	160.73 $\pm$ 12.16
治疗后	66	33.43 $\pm$ 2.34	36.31 $\pm$ 3.42	37.39 $\pm$ 3.51	36.69 $\pm$ 3.27	37.57 $\pm$ 3.85	181.39 $\pm$ 14.73
t		9.140	8.832	7.762	9.225	5.437	8.787
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

盐酸安罗替尼对本病患者治疗的临床疗效:66例患者中PR的患者为23例,占34.8%,SD的患者36例,占54.5%,PD的患者7例,占10.6%,盐酸安罗替尼对本病的客观缓解率为34.8%,而疾病控制率为89.4%,详见表1;治疗后患者的日常生活得分、情绪控制得分、活动得分、社会/家庭生活得分和其它得分均高于治疗前,其治疗后的总得分(181.39 $\pm$ 14.73)高于治疗前(160.73 $\pm$ 12.16),差异均具有统计学意义(P<0.

05),详见表2;66例患者中高血压的发生率最高,9例(占13.6%),其次是手足综合征和甲状腺功能异常,分别为8例(占12.1%)和7例(占10.6%),乏力和口腔黏膜炎各为6例(占9.1%),发生率最低的为蛋白尿,2例(占3.0%)。在所有研究对象中发生严重不良反应的患者6例,占9.1%,其中高血压、手足综合征和甲状腺功能异常的患者各2例,详见表3;不良反应的处理:9例高血压患者有8例服用ACEI药、ARB药或

钙离子拮抗剂等降压药物治疗,其中5例血压降至正常,3例血压控制在140~159mm/90~99mmHg,未出现高血压急症或危象。对于手足综合征、甲状腺功能异

常的患者安罗替尼减至10mg/次,其余未进行特殊处理。

表3 盐酸安罗替尼对 NSCLC 患者治疗后不良反应的发生情况

不良反应	所有分级	3~4级	不良反应	所有分级	3~4级
高血压	9	2	手足综合征	8	2
腹泻	4	0	乏力	6	0
甲状腺功能异常	7	2	口腔黏膜炎	6	0
恶心、呕吐	5	0	蛋白尿	2	0
ALT/AST 升高	4	0			

### 3 讨论

靶向药物的出现延长了非小细胞肺癌患者的生存时间,使更多的本病患者有机会接受三线以上的治疗,特别是对表皮生长因子受体突变阳性患者及 ALK 和 ROS1 阳性患者的治疗明显改善了患者的临床预后和生存质量,但对基因未发生突变的阴性患者临床疗效仍较低,且临床上还出现了靶向药物耐药的现象,临床上也缺乏统一的治疗方案,各药物治疗的有效性差异较大<sup>[8]</sup>。因此,研发新的靶向治疗药物便成为该领域的一个热点问题。安罗替尼是我国自主研发的一种新型的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够对血管内皮生长因子1、2和3,α和β,血小板衍生生长因子受体,纤维母细胞生长因子受体-1、2、3和4,C-kit等多个靶点起到强效抑制作用,进而起到抑制肿瘤血管的生长和肿瘤生长的作用<sup>[9,10]</sup>。相关研究发现<sup>[11]</sup>,安罗替尼对非小细胞肺癌患者治疗的临床疗效和安全性均有一定的优势,可为多线化疗失败及耐药后的难治性非小细胞肺癌患者提供新的治疗方法。还有研究报道<sup>[12]</sup>,安罗替尼组的中位生存期(9.6月)高于安慰剂组(6.3月),中位无进展生存期(5.4月)高于安慰剂组(1.4月),与安慰剂组比较,安罗替尼可改善患者的生活质量。本研究在总结相关研究经验的基础上,拟定本研究方案,进一步观察真实世界中盐酸安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者的治疗效果,旨在为本病患者的治疗提供新的思路。

本研究发现,盐酸安罗替尼对本病的客观缓解率为34.8%,疾病控制率为89.4%,且治疗后患者的日常生活、情绪控制、活动、社会/家庭生活和其它得分均高于治疗前,总得分也高于治疗前,差异具有统计学意义(P<0.05),说明安罗替尼对非小细胞肺癌患者治疗的

临床疗效和安全性均有一定的优势。考虑可能与以下几方面的原因有关:①盐酸安罗替尼通过有针对性的对血管形成和细胞增殖相关的激酶产生抑制作用,而起到抑制肿瘤生长的作用<sup>[13]</sup>;②采用分子靶向对非小细胞肺癌患者进行治疗,避免了因化疗等手段对患者机体造成的损伤,进而可以提高患者的生存质量。本研究还发现,盐酸安罗替尼对 NSCLC 患者治疗后高血压的发生率最高,其次是手足综合征和甲状腺功能异常,其余不良反应的发生率较低,且有2例患者出现重度高血压,经治疗后均已好转。因此,在采用盐酸安罗替尼对本病患者治疗时,要对发生率比较高的高血压、手足综合征等进行预防和注意,以免发生严重的后果。本研究还存在一些缺陷,如样本量较小,未设对照组等,有待以后进一步完善研究。

综上所述,安罗替尼对非小细胞肺癌治疗的疗效及安全性均有一定的优势,且可提高患者的生活质量,可为二、三线治疗失败及难治性患者提供治疗手段。

#### 【参考文献】

- [1] 郭浩,周淑妮,冉瑞智.吉非替尼联合培美曲塞和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的安全性和有效性[J].现代肿瘤医学,2019,27(5):796~800.
- [2] 刘威,周灵,沈红梅.晚期非小细胞肺癌患者化疗前后睡眠及生活质量变化及相互关系的研究[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(1):98~103.
- [3] 陈吓妹,谢晶晶,方莉莉.吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(29):45~46.
- [4] 闫森,郭克锋,肖青兰,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J].河南医学研究,2020,29(5):847~848.
- [5] 张慧芳,马金沙,李璐,等.EGFR-TKIs 一线治疗晚期非小

- 细胞肺癌的有效性和安全性比较:网状 Meta 分析[J].中华疾病控制杂志,2020,24(2):210~216.
- [6] He Y. Molecular targeted therapeutic drugs for lung cancer [J]. Journal of Practical Rural Doctors, 2017, 24(4): 14~16.
- [7] 朱双媚,孙晓南.阿帕替尼对二、三线药物化疗失败晚期肺癌的效果观察[J].浙江医学,2019,41(2):167~169.
- [8] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504~535.
- [9] 秦萌萌,马德宾,李昕玲,等.鼠李素(Rhamnetin)对新型分子靶向药物安罗替尼(Anlotinib)杀伤非小细胞肺癌细胞的增敏作用[J].科学技术与工程,2018,18(24):213~219.
- [10] 斯晓燕,王汉萍,张晓彤,等.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 16 例临床分析[J].中华内科杂志,2018,57(11):830~834.
- [11] 辛涛,金发光,刘伟,等.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(5):559~562.
- [12] Si X, Zhang L, Wang H, et al. Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 32~37.
- [13] 刘佳勇,樊征夫,李舒,等.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 II b 期多中心临床试验的单中心数据分析[J].中国肿瘤临床,2018,45(20):1066~1070.

【文章编号】1006-6233(2020)10-1746-05

## 小儿柴桂退热颗粒辅助治疗急性上呼吸道感染 儿童体征及免疫功能的影响

赵 昕, 何彦瑶, 田 静

(湖南省儿童医院药学部, 湖南 长沙 410011)

**【摘要】目的:** 研究分析小儿柴桂退热颗粒辅助治疗急性上呼吸道感染儿童体征以及免疫功能的影响。**方法:** 选取 2013 年 1 月至 2017 年 12 月我院儿科收治的 228 例急性上呼吸道感染患儿作为研究对象,按照随机数字法进行分组,采用小儿柴桂退热颗粒辅助利巴韦林注射液治疗的 114 例患儿作为观察组,采用常规药物治疗的 114 例患儿作为对照组,比较两组患儿入院时、24h、48h 以及 72h 不同时间段体温情况,对比分析两组患儿临床治疗疗效以及患儿治疗前后免疫功能情况。**结果:** 观察组总有效率(97.37%)明显高于对照组总有效率(84.21%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。患儿入院后 24h、48、72h 明显低于患儿入院时体温,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患儿入院后 24h、48、72h 明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。患儿经过治疗后  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  明显高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );患儿经过治疗后  $CD8^+$  明显低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患儿经过治疗后  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患儿经过治疗后  $CD8^+$  明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );患儿经过治疗后 CRP、WBC 明显低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患儿经过治疗后 CRP、WBC 明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患儿临床效果与患儿  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  免疫功能指标呈正相关关系。**结论:** 选用小儿柴桂退热颗粒辅助常规药物对急性上呼吸道感染儿童治疗效果明显,通过增强患儿机体免疫功能对其进行有效快速降低患儿体温,进而达到治疗效果。

**【关键词】** 急性上呼吸道感染; 小儿柴桂退热颗粒; 辅助治疗; 免疫功能

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.10.038

## Effect of Xiaer Chaigui Tuire Granule on Physical Signs and Immune Function in the Treatment of Acute Upper Respiratory Tract Infection

ZHAO Xin, HE Yan-yao, TIAN Jing

(Department of Pharmacy, Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410011, China)

【基金项目】湖南省中医药科研计划项目,(编号:201702)