

回生口服液联合托泊替康治疗卵巢癌的临床研究

李睿, 刘明月

1. 河南省人民医院 妇科, 河南 郑州 450003
2. 河南省人民医院 肿瘤科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨采取回生口服液联合托泊替康治疗卵巢癌的临床效果。**方法** 选取河南省人民医院于2016年2月—2017年2月收治的卵巢癌患者121例,随机分成对照组(60例)和治疗组(61例)。对照组患者静脉滴注注射用盐酸托泊替康,2.0 mg/m², 1次/d, 21 d为1个疗程,分别在每个疗程的第1、8、15天进行治疗。治疗组患者在对照组基础上口服回生口服液, 10 mL/次, 3次/d, 21 d为1个疗程。两组患者均连续治疗3个疗程。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者KPS和QDL评分,癌抗原125(CA-125)、IL-6和人附睾分泌蛋白4(HE4)水平及不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率为43.33%,疾病控制率为65.00%,均分别显著低于治疗组的60.66%和83.61%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者KPS评分和QDL评分均显著升高($P < 0.05$);且治疗组患者各评分比对照组升高的更为明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者CA-125水平明显升高,IL-6和HE4水平明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者CA-125、IL-6和HE4水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,治疗组患者不良反应发生率为47.54%,显著高于对照组的25.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 回生口服液联合托泊替康治疗卵巢癌患者临床疗效显著,不良反应发生率低,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 回生口服液; 注射用盐酸托泊替康; 卵巢癌; 临床疗效; 人附睾分泌蛋白4; 不良反应

中图分类号: R979.1; R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1168-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.036

Clinical study on Huisheng Oral Liquid combined with topotecan in treatment of ovarian cancer

LI Rui, LIU Ming-yue

1. Department of Gynecology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China
2. Department of Oncology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Huisheng Oral Liquid combined with topotecan in treatment of ovarian cancer.

Methods Patients (121 cases) with ovarian cancer in Henan Province People's Hospital from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) based. Patients in the control group were iv administered with Topotecan Hydrochloride for injection, 2.0 mg/m², once daily, 21 d as a course of treatment, and they were treated on the 1st, 8th, and 15th day. Patients in the treatment group were *po* administered with Huisheng Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily, and 21 d as a course of treatment. Patients in two groups were treated for 3 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the KPS and QDL scores, the CA-125, IL-6 and HE4 levels, the adverse reactions in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the objective remission rate and disease control rate in the control group were 43.33% and 65.00%, which were significantly lower than 60.66% and 83.61% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS and QDL scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CA-125 level in two groups was significantly increased, but IL-6 and HE4 levels were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the CA-125, IL-6 and HE4 levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 47.54%, which was significantly higher than 25.00% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-11-10

作者简介: 李睿(1977—),男,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤诊治。E-mail: 13663002486@163.com

Conclusion Huisheng Oral Liquid combined with topotecan has significant clinical efficacy in treatment of ovarian cancer with lower adverse reactions incidence, which has a certain clinical application value.

Key words: Huisheng Oral Liquid; Topotecan Hydrochloride for injection; ovarian cancer; clinical effect; HE4; adverse reaction

卵巢癌是临床妇科常见的恶性肿瘤, 虽然其发病率仅排在女性肿瘤的第5位, 但是其死亡率却一直居首位, 严重威胁着女性患者的生命健康^[1]。临床上治疗卵巢癌的主要方式为外科手术治疗或化疗, 由于卵巢癌起病隐匿, 发病时大多数患者已处于中晚期状态, 此时很难采用手术治疗方式进行切除, 因此化疗是临床上常用的治疗手段^[2]。托泊替康是临床卵巢癌化疗的二线药物, 其毒副反应较铂类等一线化疗药物小, 耐受性好, 因此常用于卵巢癌首次和复发的化疗药物, 是一种具有抑制拓扑异构酶 I 活性的抗肿瘤药物^[3]。回生口服液主要组分包括益母草、鳖甲、水蛭、虻虫、干漆、桃仁等, 具有消癥化瘀的功效, 临床上常与化疗药物联合使用, 不但可以减轻化疗的毒副作用, 而且还能够起到抑制肿瘤生长的功效^[4]。本研究将回生口服液与托泊替康联合应用于乳腺癌的治疗, 希望为乳腺癌的临床治疗提供强有力的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取河南省人民医院在2016年2月—2017年2月肿瘤科收治的121例卵巢癌患者为研究对象, 年龄34~73岁, 平均年龄(51.63±8.67)岁。按国际妇产科联盟制订的乳腺癌病理分期进行划分, I期患者33例, II期患者59例, III期患者20例, IV期患者9例。所有入选患者均符合《欧洲肿瘤内科协会对新发和复发性卵巢上皮癌的诊断、治疗和随访制定的临床实践指南》中对卵巢癌的诊断标准^[5]; 患者年龄30~75岁; 患者及其家属均自愿签订知情同意书。

1.2 药物

注射用盐酸托泊替康由江苏奥赛康药业股份有限公司生产, 规格2 mg/瓶(以托泊替康计), 产品批号20151101; 回生口服液由成都地奥集团天府药业股份有限公司生产, 规格10 mL/支, 产品批号151206。

1.3 分组及治疗方法

将121例患者随机分成对照组(60例)和治疗组(61例), 其中对照组患者年龄34~72岁, 平均年龄(51.45±8.81)岁, I期患者16例, II期患者29例, III期患者10例, IV期患者5例; 治疗组患

者年龄35~73岁, 平均年龄(51.78±8.46)岁, I期患者17例, II期患者30例, III期患者10例, IV期患者4例。两组患者在年龄病理分期等一般临床资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用盐酸托泊替康, 2.0 mg/m², 1次/d, 21 d为1个疗程, 分别在每个疗程的第1、8、15天进行治疗。治疗组患者在对照组的基础上口服回生口服液, 10 mL/次, 3次/d, 21 d为1个疗程。两组患者均连续治疗3个疗程。

1.4 疗效标准^[6]

完全缓解: 患者病灶完全消失, 且连续4周监测均无发现新病灶; 部分缓解: 患者病灶最大直径缩小50%以上, 且连续4周监测均无新病灶出现; 稳定: 患者病灶最大直径缩小在50%以下或最大直径增大在25%以内; 进展: 患者病灶最大直径增大25%以上。

客观缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 KPS评分^[7] 采用卡式功能状态评分表对患者治疗前后进行问卷调查, 总分100分, 得分越高代表身体状态越好, 越能接受彻底治疗。

1.5.2 QOL评分^[8] 采用肿瘤病人生活质量评分对患者治疗前后进行问卷调查, 生活质量满分为60分, 生活质量极差的为<20分, 差的为21~30分, 一般为31~40分, 较好的为41~50分, 良好的为51~60分。

1.5.3 肿瘤标志物 采用癌抗原125(CA-125)检测试剂盒(深圳市科润达生物工程有限公司)、白介素-6(IL-6)检测试剂盒(北京热景生物技术有限公司)和人附睾分泌蛋白4(HE4)检测试剂盒(上海一研生物科技有限公司)分别对患者治疗前后体内CA-125、IL-6和HE4水平进行检测, 具体采用方法为酶联免疫吸附法。

1.6 不良反应

治疗期间对两组患者的不良反应进行观察。

1.7 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件进行处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验,

率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 16 例, 部分缓解 10 例, 稳定 13 例, 进展 21 例, 客观缓解率为 43.33%, 疾病控制率为 65.00%; 治疗组患者完全缓解 22 例, 部分缓解 15 例, 稳定 14 例, 进展 10 例, 客观缓解率为 60.66%, 疾病控制率为 83.61%, 治疗组的客观缓解率和疾病控制率均要明显高于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 KPS 和 QDL 评分比较

治疗后, 两组 KPS 评分和 QDL 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者各评分比对照组升高的更明显, 两组比

较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 CA-125、IL-6 和 HE4 水平比较

治疗后, 两组患者 CA-125 水平明显升高, IL-6 和 HE4 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CA-125、IL-6 和 HE4 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均出现了一系列的不良反应, 包括肝肾功能异常、白细胞减少、血红蛋白减少、脱发以及恶心、呕吐等, 治疗组患者治疗期间的不良反应发生率为 47.54%, 而对照组患者治疗期间不良反应发生率为 25.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	60	11	15	13	7	43.33	65.00
治疗	61	22	15	14	10	60.66*	83.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KPS 和 QDL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS and QDL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分		QDL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	70.55 ± 8.37	76.38 ± 9.11*	32.29 ± 5.48	38.19 ± 5.88*
治疗	61	70.61 ± 8.34	81.33 ± 9.54* [▲]	32.35 ± 5.46	43.78 ± 6.59* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 CA-125、IL-6 和 HE4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CA-125, IL-6 and HE4 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA-125/(U·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		HE4/(pmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	16.18 ± 5.45	23.47 ± 6.27*	77.93 ± 16.48	53.44 ± 11.27*	239.97 ± 54.96	97.33 ± 18.47*
治疗	61	16.21 ± 5.43	35.54 ± 9.86* [▲]	77.89 ± 16.54	42.58 ± 9.41* [▲]	240.36 ± 54.77	48.92 ± 9.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝肾功能异常/例	白细胞减少/例	血红蛋白减少/例	脱发/例	恶心、呕吐/例	发生率/%
对照	60	5	4	3	2	1	25.00
治疗	61	8	7	6	4	4	47.54*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

卵巢癌是临床妇科4大恶性肿瘤之一,全球约20万女性患者卵巢癌被诊断出,每年约死亡12万例,严重影响患者的生命健康。随着新型化疗药物的出现,卵巢癌患者5年生存率也有了显著的提升,但死亡率仍高居不下,这可能与卵巢癌起病隐匿,不能早期诊断有一定的关系^[9]。托泊替康是抗肿瘤药物喜树碱的衍生物之一,是一种新型的拓扑异构酶抑制剂,其抑制肿瘤的作用与其强效抑制拓扑异构酶I的活性有关,可通过与拓扑异构酶形成复合物从而阻止肿瘤细胞DNA链的连接,对大多数实体瘤均有抑制活性^[10]。回生口服液是中药口服制剂,临床实践证实其对化疗肿瘤患者的不良反应有显著改善作用,同时还具有一定的抑制肿瘤作用^[11]。

本研究结果发现卵巢癌患者中采用回生口服液联合托泊替康治疗的治疗组客观缓解率和疾病控制率均要显著高于托泊替康单独治疗的对照组,两组比较差异具有统计学意义,因此可以看出回生口服液能够显著提升托泊替康治疗卵巢癌患者的临床治疗效果。KPS评分和QDL评分分别是用来评价患者身体功能状态和生活质量,临床上常用来评价治疗方法对患者身体功能状态和生活质量提升方面的影响。本次研究中治疗后两组患者KPS评分和QDL评分均显著升高,且采用回生口服液联合托泊替康治疗的治疗组患者各评分升高的更为明显($P < 0.05$),这也就说明回生口服液可以在托泊替康化疗治疗卵巢癌的基础上改善患者的身体功能状态以及提升患者生活质量水平。糖类抗原CA125是唯一投入临床使用的卵巢癌肿瘤标志物,已得到欧洲肿瘤学会、美国国立癌症综合网络等权威机构认可,正常人体内CA125水平较低,当患者卵巢组织发生肿瘤侵袭浸润时,其血清内CA125水平显著升高,且CA125的浓度与肿瘤的大小与分期均有一定的相关性^[12]。IL-6是一种炎症因子,研究发现IL-6在卵巢癌患者血清水平要高于正常人群,并且其浓度与肿瘤大小、生存时间和预后状况等均相关,可能是一种潜在的卵巢癌肿瘤标志物^[13]。HE4是近年来发现的一种分泌蛋白,其在卵巢肿瘤组织和卵巢癌患者血清中水平在肿瘤早期便可显著性升高,临床上认为其可用于卵巢癌的早期检测、鉴别诊断、治疗监测及预后评估^[14]。本研究中,治疗后

两组患者CA-125、IL-6和HE4水平均显著性改善,且采用回生口服液联合托泊替康治疗的治疗组患者各指标改善的更明显($P < 0.05$),说明回生口服液与托泊替康联合使用可显著改善患者分子水平的疾病状态。

综上所述,回生口服液联合托泊替康治疗卵巢癌患者临床疗效显著,不良反应发生率低,值得临床推广。

参考文献

- [1] 邵婷,陈秀玮. 卵巢癌的病因假说及危险因素和流行病学研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(19): 8894-8897.
- [2] 田红,于鹏,吴小茗,等. 卵巢癌的治疗药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 103-107.
- [3] 张凡,宰宝禅,张翠莲. 托泊替康的临床应用与药物利用评价 [J]. 中国药房, 2013, 24(38): 3585-3587.
- [4] 付娟. 回生口服液的药理作用和临床应用 [J]. 山东医药, 2011, 51(11): 110-111.
- [5] Colombo N, Peiretti M, Parma G, 等. 欧洲肿瘤内科协会对新发和复发性卵巢上皮癌的诊断、治疗和随访制定的临床实践指南 [J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(3): 256-260.
- [6] 卢淮武,林荣春,林仲秋. 2017NCCN《卵巢癌临床实践指南》 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 485-493.
- [7] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Special Care Dentistry*, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] 叶久红,李祖同,王霞,等. 晚期癌症病人生活质量自评量表的编制及试测 [J]. 护理研究, 2009, 23(16): 1497-1499.
- [9] 任海花,任卫东,马惠凤. 卵巢癌临床流行病学调查报告 [J]. 基层医学论坛, 2009, 13(2): 62-63.
- [10] 陈豫中,刘亚敏,徐闽. 重组人血管内皮抑制素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1451-1454.
- [11] 朱聪,吴雄志. 回生口服液辅助肿瘤化疗的系统评价 [J]. 山东医药, 2011, 51(15): 81-83.
- [12] 鄢盛恺. 美国临床生化科学院检验医学实践指南: 睾丸、前列腺、结直肠、乳腺及卵巢癌肿瘤标志物的应用 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 116-160.
- [13] 王越,姚智. IL-6、IL-8与卵巢癌 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2004, 31(12): 939-943.
- [14] 卢仁泉,郭林,沈焯红. HE4在卵巢癌诊治中的临床应用评价 [J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(9): 680-685.