

华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌的临床研究

田 艳, 吴炎卿*

襄阳市中心医院 (湖北文理学院附属医院), 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 研究华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌的临床疗效。**方法** 收集 2015 年 1 月—2017 年 2 月襄阳市中心医院 (湖北文理学院附属医院) 肿瘤科收治的前列腺癌患者 110 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 55 例。对照组患者给予相应的放化疗治疗。治疗组在放化疗开始时即静脉滴注华蟾素注射液, 10~20 mL 稀释于 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 连续用药 6 d, 停药 1 d。连续用药 3 周为 1 个疗程, 共治疗 4 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血清前列腺特异抗原 (PSA) 水平和毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率 (ORR) 是 69.09%, 临床获益率 (CBR) 是 85.45%; 治疗组 ORR 是 89.09%, CBR 是 96.36%, 两组 ORR、CBR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 PSA 水平均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 PSA 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者白细胞减少、恶心呕吐的发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌临床疗效确切, 能显著降低血清 PSA 水平, 减少患者白细胞降低和恶心呕吐的发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 华蟾素注射液; 前列腺癌; 前列腺特异抗原; 客观缓解率; 临床获益率

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1176-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.038

Clinical study of Cinobufacin Injection in treatment of prostate cancer

TIAN Yan, WU Yan-qing

Xiangyang Central Hospital (the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science), Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Cinobufacin Injection in treatment of prostate cancer. **Methods** Patients (110 cases) with prostate cancer in Oncology Department of Xiangyang Central Hospital (the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science) from January 2015 to February 2017 were randomly divided into control (55 cases) and treatment (55 cases) groups. Patients in the control group were treated with radiotherapy and chemotherapy. Patients in the treatment group were iv administered with Cinobufacin Injection, 10 — 20 mL was diluted in 5% glucose injection 250 mL, continuous treatment for 6 d, stop 1 d. Three weeks were 1 course of treatment and they were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum prostate specific antigen (PSA) level and the toxic side reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 69.09% and 85.45%, and the ORR and CBR in the treatment group were 89.09% and 96.36%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PSA in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, PSA in the treatment group was lower than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The leukocyte reduction incidence, and nausea and vomiting incidence in the treatment group was significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinobufacin Injection has significant clinical effect in treatment of prostate cancer, and can significantly reduce the serum PSA level, and also can reduce the incidence of leukocyte reduction and nausea and vomiting, which has a certain clinical application value.

Key words: Cinobufacin Injection; prostate cancer; serum prostate specific antigen (PSA); objective remission rate(ORR); clinical benefit rate(CBR)

收稿日期: 2017-10-27

作者简介: 田 艳, 工作于襄阳市中心医院。

*通信作者 吴炎卿 E-mail: 109947059@qq.com

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,在西方国家男性致死性恶性肿瘤居第2位。随着人口老龄化、社会饮食结构和生活方式的改变,我国前列腺癌的发病率也显著上涨。前列腺癌早期可有效根治,但由于发病隐匿,多数患者发现时已错失最佳治疗时机,死于前列腺癌的患者逐年增加,并逐渐趋向年轻化^[1]。传统的放化疗方法极易产生各种危害患者机体的毒副作用,患者不易接受。中药治疗癌症疗效好,毒副作用小。曾欢等^[2]研究表明,华蟾素注射液可通过抑制前列腺癌中血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(KDR)的表达来发挥抗前列腺癌的作用,并能明显改善患者的生活质量。本研究观察华蟾素注射液对前列腺癌患者的辅助治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2017年2月襄阳市中心医院(湖北文理学院附属医院)肿瘤科收治的前列腺癌患者110例为研究对象,年龄范围40~82岁,平均年龄(56.3±5.78)岁;病程0.4~8年,平均病程(3.4±1.4)年。

入选标准 参照《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[3],所有患者均符合前列腺癌诊断标准;治疗前行MRI检查无盆腔及骨骼淋巴结转移;患者生存期预计≥3个月;患者自愿参加临床观察且获得医院伦理委员会审核批准,签订知情同意书。

排除病例 药物过敏史者;合并其他肿瘤者;合并严重心、肝、肾功能异常者;参加本研究但未能完成规定临床疗程及中途退出者。

1.2 药物

华蟾素注射液由安徽华润金蟾药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,批号141028-1,151016-1。

1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各55例。对照组年龄范围42~81岁,平均年龄(55.6±5.28)岁;病程0.5~8年,平均病程(3.5±1.6)。治疗组55例,年龄范围40~82岁,平均年龄(57.3±6.01)岁;病程0.4~7年,平均病程(3.3±1.3)年。两组患者在年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采用相同的放疗和化疗方案。放射治疗采用调强放疗方法,方案为前列腺加精囊腺野

每次2.7~3.0 Gy,每周连续5 d,放疗5周,总剂量67.5~74.0 Gy;盆腔野每次2 Gy,每周连续5 d,放疗5周,总剂量50 Gy。化疗方案为多西他赛75 mg/m²,静脉滴注,第1天;醋酸泼尼松片口服5 mg,每日2次,第1~21天;每3周重复,共治疗4个周期。治疗组在放化疗开始时即静脉滴注华蟾素注射液,10~20 mL稀释于5%葡萄糖注射液250 mL中,连续用药6 d,停药1 d。连续用药3周为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

完全缓解(CR):患者肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤最大直径及其最大垂直直径的乘积缩小>50%,并无新病灶出现;疾病稳定(SD):肿瘤两径乘积缩小及增大均≤25%,无新病灶出现;疾病进展(PD):肿瘤两径乘积增大均>25%,或出现新病灶。

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR)=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 不良反应评价

比较两组患者的毒副反应,抗肿瘤药物的不良反应按WHO抗癌药物急性与亚急性不良反应^[5],分为0~IV级。

1.6 检测指标

采用电化学发光法测定两组患者治疗前后血清前列腺特异抗原(PSA)水平。严格遵照所用仪器相关操作和使用说明进行检测。

1.7 统计学方法

用SPSS 18.0统计软件对所得数据进行分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组CR 15例,PR 23例,SD 9例,ORR是69.09%,CBR是85.45%;治疗组CR 28例,PR 21例,SD 4例,ORR是89.09%,CBR是96.36%;两组ORR、CBR比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者不良反应比较

经治疗后,两组患者的不良反应主要有骨髓抑制、肝肾功能损伤和消化系统反应,以I~II级较多,治疗组患者白细胞减少、恶心呕吐的发生率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	55	15	23	9	8	69.09	85.45
治疗	55	28	21	4	2	89.09*	96.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表2 两组不良反应比较

Table 2 Comparison adverse reactions between two groups

不良反应	对照组			治疗组		
	I ~ II级	III ~ IV级	发生率/%	I ~ II级	III ~ IV级	发生率/%
白细胞减少	15	4	34.55	3	1	7.27*
血小板减少	3	1	7.27	2	1	5.45
血红蛋白降低	6	0	10.91	4	1	9.09
粒细胞减少	6	2	14.55	7	0	12.73
恶心呕吐	8	2	18.18	4	0	7.27*
腹泻	5	1	10.91	4	0	7.27
肝功能损伤	3	0	5.45	1	1	3.64
肾功能损伤	2	1	5.45	2	0	3.64

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组血清 PSA 水平比较

治疗后, 两组患者血清 PSA 水平均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 PSA 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组 PSA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on PSA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PSA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照	55	96.9 $\pm$ 14.6	17.9 $\pm$ 4.1*
治疗	55	97.2 $\pm$ 13.5	5.2 $\pm$ 1.7*▲

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

3 讨论

对于前列腺癌患者, 最常见的治疗方式是放疗和化疗, 尤其是失去手术机会的患者。随着放疗技术的发展和设备的改进, 调强适形放疗具有使不同靶区获得不同剂量的优点, 在临床上应用广泛, 但仍有不尽如意的地方。比如放疗常会引起生殖系统损伤, 引起白细胞、血红蛋白减少等急性毒副反应, 不良反应还会随着放疗的进行而逐渐出现和加重。

常规的化疗方法同样会引起白细胞减少、恶心呕吐、腹泻和肝肾功能损伤等各种不良反应, 常给患者的生活带来巨大痛苦, 影响生活质量, 影响预后^[8]。而在放化疗有效抑制肿瘤生长的同时, 合并使用具有提高免疫功能的抗肿瘤辅助中成药, 既可减少放化疗引起的毒副作用, 又可提高疗效, 能明显改善患者的生活质量, 提高依从性, 并延长患者生命。

华蟾素注射液是一种中药制剂, 是我国传统中药干蟾皮中脂溶性成分提取而制成, 主要含蟾毒内脂、蟾蜍昔元等有效成分, 具有攻毒散结, 消肿软坚的作用^[9]。临床报道显示, 华蟾素在辅助治疗结肠癌术后化疗的患者时, 可通过提高血清 IL-2 和 TNF- α 水平来提高机体的功能, 从而提高疗效^[10]。在华蟾素联合 NP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者时, 可通过降低肿瘤患者血清中肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE 水平来达到抑制肿瘤的作用^[11]。将华蟾素运用于各种晚期恶性肿瘤患者, 尤其对于肺癌、肝癌等多种中晚期肿瘤患者, 均获得一定的疗效。各种研究表明, 华蟾素可改善机体免疫功能, 抑制多种肿瘤细胞生长, 促使肿瘤细胞凋亡, 已成为临床上应用较为广泛的抗肿瘤中药制剂之一^[12-13]。

PSA 是前列腺上皮细胞分泌的一种蛋白酶, 称

为血清前列腺特异抗原,这种酶主要存在于前列腺内,当前列腺产生癌变,PSA 就会进入血液。早在1979年,就已从前列腺上皮细胞和尿道周围腺体中分离得到血清 PSA。为了区分前列腺癌和前列腺增生,并提高癌变的检出率,通常采用检测患者血清 PSA 水平。检测血清 PSA 水平可作为前列腺癌的早期诊断、病例分类和治疗前后效果监测等方面的预测指标^[6-7]。当血清 PSA 水平超出该体积前列腺应有的 PSA 上限时,即考虑罹患前列腺癌的可能。因此,PSA 在早期发现前列腺癌和降低前列腺癌相关死亡率方面有着极其重要的作用。

本研究采用华蟾素注射液联合放化疗辅助治疗前列腺癌患者,结果发现,联合应用华蟾素注射液的治疗组患者客观缓解率为 89.09%,临床获益率为 96.36%,相对于客观缓解率为 69.09%和临床获益率为 85.45%的对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者血清 PSA 水平比较差异无统计学意义。治疗后,两组血清 PSA 水平均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组血清 PSA 水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均出现骨髓抑制、消化系统和肝肾功能损伤的不良反应,而治疗组在白细胞减少和恶心呕吐方面发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌临床疗效确切,能显著降低血清 PSA 水平,减少患者白细胞降低和恶心呕吐的发生率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Liu L H, Kang R, He J, *et al.* Vasectomy and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Androl*, 2015, 3(4): 643-649.
- [2] 曾 欢, 宋兴福, 董自强, 等. 华蟾素注射液对前列腺癌 PC3 细胞株增殖及 VEGF 及其受体 KDR 表达 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(24): 5021-5023.
- [3] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 49-67.
- [4] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *JNCI*, 2000, 92: 205-216.
- [5] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准) [J]. *癌症*, 1992(3): 254.
- [6] Smith C V, Bauer J J, Connelly R R, *et al.* Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database [J]. *J Urol*, 2000, 164(6): 1964-1967.
- [7] 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 等. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2003, 8(3): 2342-2351.
- [8] 陆运松, 彭代良, 陈小平. 华蟾素胶囊对结直肠癌术后辅助化疗患者血清 IL-2、TNF- α 水平的影响 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(12): 37-39.
- [9] 蒲嘉泽, 陆 鹏, 潘 英. 华蟾素胶囊联合 NP 化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、NSE 水平及免疫功能的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2017, 19(1): 26-29.
- [10] 何 玮. 中药华蟾素对晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响 [J]. *中医临床研究杂志*, 2014, 6(29): 19-23.
- [11] Howell A, Anderson A S, Clarke R B, *et al.* Risk determination and prevention of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 446.
- [12] 庞 华, 刘建通, 张曙光, 等. 99Tcm-MDP 全身骨显像联合血清 PSA 检测在前列腺癌骨转移诊断中的意义 [J]. *中国医学前沿*, 2014, 6(7): 93-95.
- [13] 朱 刚, 那彦群, 叶定伟, 等. PSA 与前列腺癌的早期诊断 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 34(9): 715-716.