

参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌的临床研究

陶 群, 任微微, 陆志灵

安徽医科大学附属巢湖医院 妇产科, 安徽 合肥 238000

摘要: **目的** 探讨采用参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌患者的有效性和安全性。**方法** 选取安徽医科大学附属巢湖医院 2013 年 1 月—2014 年 1 月收治的复发性卵巢癌患者 150 例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 75 例。对照组患者在第 1、8 天分别静脉滴注注射用盐酸吉西他滨, 1 g/m^2 加入生理盐水 500 mL, 第 2 天静脉滴注注射用洛铂, 50 mg/m^2 加入生理盐水 250 mL。治疗组患者在对照组基础上饭前口服参一胶囊, 2 粒/次, 2 次/d。21 d 为 1 个疗程, 两组患者连续治疗 2 个疗程。评价两组患者近期和远期疗效, 同时比较治疗前后两组患者生活质量 (QOL) 评分、CA125 血清水平和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率和疾病控制率分别为 44.00% 和 69.33%, 均分别显著低于治疗组的 68.00% 和 89.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 QOL 评分显著升高 ($P < 0.05$), CA125 血清水平显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的 QOL 评分和 CA125 血清水平改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后 2 个月随访结果表明, 治疗组患者疾病进展时间、总生存期和 1 年生存率均显著优于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者在白细胞下降, 血小板下降及肝肾功能损伤等不良反应方面要显著低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌效果明显, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参一胶囊; 注射用盐酸吉西他滨; 注射用洛铂; 复发性卵巢癌; 客观缓解率; 生活质量评分; 不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1457-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.037

Clinical study on Shenyi Capsules combined with lobaplatin and gemcitabine in treatment of recurrent ovarian cancer

TAO Qun, REN Wei-wei, LU Zhi-ling

Department Obstetrics and Gynecology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of Shenyi Capsules combined with lobaplatin and gemcitabine in treatment of recurrent ovarian cancer. **Methods** Patients (150 cases) with recurrent ovarian cancer in Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2013 to January 2014 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 75 cases. Patients in the control group were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride for injection at the first and the eighth day, 1 g/m^2 added into normal saline 500 mL, and they were iv administered with Lobaplatin for injection at the second day, 50 mg/m^2 added into normal saline 250 mL. Patients in the treatment group were po administered with Shenyi Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. 21 d as one treatment course, patients in two groups were treated for two courses. After treatment, the short-term and long-term efficacies were evaluated, and the QOL score, CA125 serum level and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate and disease control rate in the control group were 44.00% and 69.33%, which were significantly lower than 68.00% and 89.33% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the QOL score in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but CA125 serum level was significantly decreased ($P < 0.05$). And the QOL score and CA125 serum level in the treatment group after treatment were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The follow-up results of 2 months after treatment showed that the time of disease progression, overall survival and 1 year survival rate in the treatment group after treatment was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions of leukocyte and platelet decline, liver and kidney function damage in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyi Capsules combined with lobaplatin and gemcitabine has

收稿日期: 2017-11-29

作者简介: 陶 群 (1971—), 本科, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤工作。E-mail: lvping7891@126.com

significant efficacy in treatment of recurrent ovarian cancer with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Gemcitabine Hydrochloride for injection; Lobaplatin for injection; Shenyi Capsules; recurrent ovarian cancer; objective remission rate; QOL score; adverse reaction

卵巢癌是临床妇科常见的恶性肿瘤,其发病率高,致死率居女性肿瘤的首位^[1]。初发卵巢癌患者经过手术或化疗后其复发率仍高达50%~75%,且复发后患者的生存期和生活质量明显下降,因此提升复发患者后期生活质量和总生存期是治疗复发性卵巢癌的关键^[2]。洛铂是铂类抗肿瘤药物中的第3代产品,其抗癌活性与顺铂相当,但其肾毒性以及其他副作用均显著低于第1、2代铂类抗肿瘤药物,耐受性较好^[3]。吉西他滨是胞嘧啶核苷类抗肿瘤药物,抗肿瘤活性强,并且不与铂类抗肿瘤药物交叉耐药,对大多数实体瘤均具有较好疗效^[4]。参一胶囊的主要成分为人参皂苷 Rg₃,中医临床实践认为其具有“培元固本、补益气血”的功效,与其他化疗药物联合使用,可改善患者的气虚症状及免疫功能低下^[5]。本研究采用参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取安徽医科大学附属巢湖医院2013年1月—2014年1月肿瘤科收治的150例患者为研究对象,年龄36~64岁,平均年龄(53.36±14.02)岁,浆液性腺癌72例,黏液性腺癌32例,透明细胞癌28例,子宫内膜样癌12例,未分化腺癌6例。

纳入标准:(1)符合《FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六):卵巢癌》中对卵巢癌的诊断标准^[6];(2)经过病理证实为复发性卵巢癌;(3)患者无肝肾功能不全等疾病;(4)患者均签订了知情同意书,并且配合研究人员进行研究。

1.2 药物

注射用盐酸吉西他滨由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格0.2 g/支,产品批号120601;注射用洛铂由海南长安国际制药有限公司生产,规格10 mg,产品批号20121009;参一胶囊由吉林亚泰制药股份有限公司生产,规格10 mg/粒(人参皂苷 Rg₃),产品批号20120302。

1.3 分组及治疗方法

将150例患者随机分成对照组(75例)和治疗组(75例),其中对照组年龄36~63岁,平均年龄(53.31±13.98)岁,浆液性腺癌35例,黏液性腺癌

17例,透明细胞癌15例,子宫内膜样癌5例,未分化腺癌3例;治疗组年龄37~64岁,平均年龄(53.42±14.05)岁,浆液性腺癌37例,黏液性腺癌15例,透明细胞癌13例,子宫内膜样癌7例,未分化腺癌3例。两组患者年龄、病理分型方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者在化疗前均给予叶酸、复合维生素以及糖皮质激素等药物进行预处理。对照组患者在第1、8天分别静脉滴注注射用盐酸吉西他滨,1 g/m²加入生理盐水500 mL,第2天静脉滴注注射用洛铂,50 mg/m²加入生理盐水250 mL。治疗组患者在对照组基础上饭前口服参一胶囊,2粒/次,2次/d。21 d为1个疗程,两组患者连续治疗2个疗程。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解:患者治疗后未发现任何病灶,并且在4周内均无新病灶产生;部分缓解:患者治疗后病灶较治疗前缩小50%以上,并且在4周内均无新病灶产生;稳定:患者治疗后病灶较治疗前缩小在25%~50%;进展:患者治疗后病灶较治疗前增大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 生活质量评分(QOL)评分^[8] 总分60分,分数51~60分表示患者生活质量良好,41~50分表示患者生活质量较好,31~40分表示患者生活质量一般,21~30分表示患者生活质量较差,20分以下表示患者生活质量极差。

1.5.2 CA125血清水平 采用糖抗原125检测试剂盒(上海沪震生物科技有限公司),使用酶联免疫吸附实验进行检测。

1.5.3 疾病进展时间、总生存期及1年生存率 对所有患者每隔2个月进行1次随访,统计患者的疾病进展时间、总生存期及1年生存率。

1.6 不良反应

对治疗期间出现的不良反应进行统计。

1.7 统计学方法

本研究中的所有数据均采用SPSS 18.0统计学软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用

t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 20 例, 部分缓解 13 例, 稳定 19 例, 进展 23 例, 客观缓解率为 44.00%, 疾病控制率 69.33%; 治疗组完全缓解 30 例, 部分缓解 21 例, 稳定 16 例, 进展 8 例, 客观缓解率为 68.00%, 疾病控制率为 89.33%, 治疗组患者客观缓解率和疾病控制率均显著高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 QOL 评分和 CA125 血清水平比较

治疗后, 两组患者 QOL 评分显著升高, CA125 血清水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的 QOL 评分和

CA125 血清水平改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者远期疗效比较

两组患者治疗后均进行了每 2 个月的随访, 治疗组患者疾病进展时间、总生存期和 1 年生存率均显著优于对照组患者, 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

两组患者治疗期间出现了恶心、呕吐, 脱发, 白细胞下降, 血小板下降以及肝肾功能损伤等不良反应, 治疗组患者在白细胞下降, 血小板下降及肝肾功能损伤等不良反应方面要显著低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term 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	75	20	13	19	23	44.00	69.33
治疗	75	30	21	16	8	68.00*	89.33

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QOL 评分和 CA125 血清水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on QOL score and CA125 serum level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QOL 评分		CA125/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	32.20 ± 4.33	44.67 ± 6.18*	48.92 ± 9.59	28.71 ± 5.77*
治疗	75	32.16 ± 4.31	53.48 ± 7.65* [▲]	48.89 ± 9.67	19.27 ± 4.89* [▲]

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 两组远期疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the long-term efficacies between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	疾病进展时间/月	总生存期/月	1 年生存率/%
对照	75	6.38 ± 1.54	9.16 ± 2.78	33.33
治疗	75	7.98 ± 1.97*	11.39 ± 3.14*	52.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	脱发/例	白细胞下降/例	血小板下降/例	肝肾功能损伤/例
对照	75	23	18	16	13	10
治疗	75	16	14	6*	4*	2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

随着人们生活水平的提高和医疗技术的快速发展,越来越多的癌症患者被检测和诊断出来,利于医疗手段的早期介入,从而减轻癌症对人体的巨大损伤。卵巢癌是女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤,具有低确诊率、高复发率、高死亡率特点,严重威胁着患者的生命安全。目前临床上对于复发卵巢癌的治疗主要有卵巢癌肿瘤细胞减灭术、化疗药物手段等,但其远期疗效和耐药性的出现使得这些手段的治疗效果并不理想^[9]。洛铂是铂类抗肿瘤药物的第3代产品,有着相比于前两代更多的治疗优势。洛铂不但可以通过选择性抑制癌细胞的DNA,而且还能够抑制DNA聚合酶的活性,从而对肿瘤细胞增殖起到双重阻碍,达到高效抗肿瘤的目的^[10]。吉西他滨的抗癌机制主要是通过抑制核苷合成达到影响细胞DNA复制,进而影响细胞繁殖。另外研究表明,吉西他滨与铂类抗肿瘤药物并没有交叉耐药的现象,适合与铂类抗肿瘤药物联合对肿瘤患者进行化疗^[11]。药理研究发现,参一胶囊具有抑制肿瘤细胞增殖、降低肿瘤细胞新生血管形成、促进肿瘤细胞凋亡、改善机体免疫能力及减轻化疗药物不良反应等多种活性^[12]。

治疗后,治疗组患者客观缓解率和疾病控制率分别为68.00%和89.33%,均分别显著高于对照组患者的44.00%和69.33%,说明参一胶囊可以显著提升洛铂和吉西他滨化疗治疗复发性卵巢癌的临床治疗效果。QOL评分即肿瘤患者的生活质量评分,临床上常用来评价肿瘤患者生活质量,能够全面反映患者的生存状况。本研究中,治疗组患者治疗后QOL评分显著高于对照组患者,说明参一胶囊与化疗药物洛铂、吉西他滨联合应用可显著改善复发性卵巢癌患者的生活质量,有利于患者对该治疗方案的耐受性。CA125是一种常用的肿瘤标志物,其不存在于正常卵巢组织中,但卵巢组织发生癌变时,可能会使得卵巢组织产生大量的CA125释放入血,造成血清水平显著升高。另外研究指出,CA125与患者疾病的进展有着密切的联系,因此常用于各种肿瘤的病情监测或者疗效评估^[13]。本研究中,治疗组患者治疗后CA125血清水平显著低于对照组患者,表明参一胶囊与化疗药物洛铂、吉西他滨联用

可改善复发性卵巢癌患者的疾病状态,促进疾病的恢复。采用参一胶囊联合洛铂和吉西他滨的治疗组患者疾病进展时间、总生存期及1年生存率指标均优于对照组患者,说明参一胶囊与化疗药物洛铂、吉西他滨联合应用可显著改善复发性卵巢癌患者的远期疗效,延长患者的整个生存期。

综上所述,参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌效果明显,安全性高,值得进行广泛的临床研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 吴鹏,郑智国. 卵巢癌复发预测研究进展[J]. 中国现代医生, 2012, 50(4): 29-30.
- [3] 杨柳青,秦叔逵. 第3代铂类药物洛铂的研究新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(12): 1134-1139.
- [4] 王晓稼. 抗肿瘤新药吉西他滨临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(1): 69-71.
- [5] 储继红,许美娟,吴婷,等. 人参皂苷Rg3药理学及药代动力学研究进展[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(2): 180-182.
- [6] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六): 卵巢癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(6): 459-461.
- [7] 卢淮武,林荣春,林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 485-493.
- [8] Burckhardt C S, Anderson K L. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2003, 23(1): 60.
- [9] 张玉霞,王晶. 复发性卵巢癌的治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(11): 1837-1840.
- [10] 唐勇,梁霞,李秀宁,等. 洛铂在乳腺癌及泌尿生殖系统恶性肿瘤化疗的应用进展[J]. 中国医药科学, 2015, 5(15): 34-38.
- [11] 郭冬梅,李冲. 吉西他滨临床应用进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 154-156.
- [12] 刘阳,刘文,刘念. 参一胶囊联合FOLFOX4方案治疗胃癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1754-1758.
- [13] 王新宇,谢幸. CA125在卵巢癌临床实践中的应用现状与挑战[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(15): 1078-1079.