

参丹活血胶囊联合 DP 方案治疗不可切除的老年晚期卵巢腺癌的临床研究

齐成秋, 李 晓, 张 勇*

绵阳市中心医院 妇产科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨参丹活血胶囊联合 DP 方案(多西他赛注射液和顺铂注射液)治疗不可切除的老年晚期卵巢腺癌的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 5 月绵阳市中心医院收治的不可切除的老年晚期卵巢腺癌患者 82 例为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组患者给予 DP 方案治疗, 第 1 天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m²; 第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液, 70 mg/m²。治疗组在对照组治疗的基础上口服参丹活血胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。每个疗程 3 周, 两组患者均连续治疗 4 个疗程。评价两组患者近期临床疗效, 同时比较治疗前后的生活质量评分、免疫功能指标和毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观缓解率分别为 60.9%、78.0%, 疾病控制率分别为 43.9%、58.5%, 两组近期临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组功能状况评分、社会状况评分均显著升高, 附加关注评分、情感状况评分、生理状况评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组生活质量评分改善情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 A (IgA)、CD3⁺和 CD4⁺均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组免疫指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组各项毒副反应发生率均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参丹活血胶囊联合 DP 方案治疗不可切除的老年晚期卵巢腺癌具有较好的临床疗效, 能够有效改善患者生活质量和免疫功能, 毒副作用小, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参丹活血胶囊; DP 方案; 多西他赛注射液; 顺铂注射液; 不可切除的老年晚期卵巢腺癌; 近期临床疗效; 生活质量评分; 免疫功能指标; 毒副反应

中图分类号: R984; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)08 - 2045 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.041

Clinical study on Shendan Huoxue Capsules combined with DP scheme in treatment of elderly non-resectable advanced adenocarcinoma of ovary

QI Cheng-qiu, LI Xiao, ZHANG Yong

Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Shendan Huoxue Capsules combined with DP scheme (Docetaxel Injection and Cisplatin Injection) in treatment of elderly non-resectable advanced adenocarcinoma of ovary. **Methods** Patients (82 cases) with elderly non-resectable advanced adenocarcinoma of ovary in Mianyang Central Hospital from January 2016 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were given DP scheme, and were iv administered with Docetaxel Injection 75 mg/m² at the first day, then were iv administered with Cisplatin Injection 70 mg/m² from the first to third day. Patients in the treatment group were po administered with Shendan Huoxue Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. A course had 3 weeks, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the short-term efficacy was evaluated, and quality of life scores, immune function indexes, and toxic reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rates in the control and treatment groups were 60.9% and 78.0%, respectively, and disease control rates in the control and treatment groups were 43.9% and 58.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, functional status scores and social condition scores in two groups were significantly increased, but additional attention scores, emotional state scores, and physiological condition scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P <$

收稿日期: 2018-03-08

作者简介: 齐成秋, 女, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为妇科肿瘤。E-mail: zhoubo12123@126.com

*通信作者 张 勇, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为妇科肿瘤。

0.05)。And the quality of life scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$)。After treatment, the levels of IgG, IgM, IgA, CD3⁺ and CD4⁺ in treatment group were significantly increased, and the difference was significant in the same group ($P < 0.05$)。And the immune function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$)。During the treatment, the incidence of toxic reaction in the treatment group was lower than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$)。Conclusions Shendan Huoxue Capsules combined with DP scheme has clinical curative effect in treatment of elderly non-resectable advanced adenocarcinoma of ovary, can effectively improve the quality of life and the immune function, reduce the toxic reaction, which has a certain clinical application value。

Key words: Shendan Huoxue Capsules; DP scheme; Docetaxel Injection; Cisplatin Injection; elderly non-resectable advanced adenocarcinoma of ovary; short-term efficacy; quality of life score; immune function indexes; toxic reaction

卵巢腺癌是临床常见的女性恶性肿瘤,具有起病隐匿、治疗难度大、预后不佳和早期症状不明显等特点,并且老年人群是该疾病的高危人群^[1]。手术切除是卵巢腺癌的主要治疗方法,但由于大量老年患者确诊时已处于晚期阶段,且体质较差,常无法接受手术治疗^[2-3]。目前临床上对于不可切除的晚期卵巢癌以化疗为主,其在提高疗效方面具有重要意义,但仍存在部分患者症状控制不明显、毒副作用较大等不足,尚需优化治疗^[4]。DP方案由多西他赛和顺铂组成,治疗效果好,且可明显延长患者生存时间,是临床治疗无法手术的卵巢癌、子宫内膜癌的常用治疗方法之一^[5]。参丹活血胶囊具有理气化痰、活血及化瘀的功效,临床常用于治疗卵巢癌、胃癌、宫颈癌、肺癌等恶性肿瘤。为此,本研究选取2016年1月—2017年5月绵阳市中心医院收治的82例不可切除的老年晚期卵巢腺癌患者采用参丹活血胶囊联合DP方案治疗,疗效显著。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年5月绵阳市中心医院收治的不可切除的老年晚期卵巢腺癌患者82例为研究对象,其中年龄范围60~74岁,平均年龄(66.1±6.2)岁;卡氏(KPS)评分70~83分,平均KPS评分(75.3±7.6)分;国际妇产科联盟分期中Ⅷa期25例,Ⅷb期36例,Ⅳ期21例;病理类型中浆液性腺癌56例、黏液性腺癌26例。

纳入标准:(1)根据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中标准^[6],结合影像学、病理学等检测结果,诊断为晚期卵巢腺癌的患者;(2)年龄范围60~75岁的老年患者;(3)有可测量病灶、未出现远处转移和无出血倾向的初治患者;(4)无法接受手术治疗、预计生存时间≥3个月且KPS评分≥70分的患者;(5)需进行DP方案化疗的患者;(6)由医院

伦理委员会批准,本人均同意参与本研究,且签订知情同意书的患者。

排除标准:(1)同时患有严重心血管疾病、抑郁症、内分泌疾病、精神分裂症和肝肾损伤的患者;(2)同时患有非小细胞肺癌、原发性肝癌等其他类型恶性肿瘤的患者;(3)过敏体质的患者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各41例。对照组年龄范围60~74岁,平均年龄(66.8±6.4)岁;KPS评分范围70~83分,平均KPS评分(75.7±7.9)分;国际妇产科联盟分期中Ⅷa期13例,Ⅷb期19例,Ⅳ期9例;病理类型中浆液性腺癌29例、黏液性腺癌12例。治疗组患者年龄范围61~72岁,平均年龄(65.7±6.0)岁;KPS评分71~82分,平均KPS评分(74.1±7.2)分;国际妇产科联盟分期中Ⅷa期12例,Ⅷb期17例,Ⅳ期12例;病理类型中浆液性腺癌27例、黏液性腺癌14例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予DP方案进行化疗,第1天静脉滴注多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司,规格0.5 mL:20 mg,产品批号2015110923、2016012309),75 mg/m²;第1~3天静脉滴注顺铂注射液(云南生物谷制药公司,规格100 mg/支,产品批号2015101298、2016021789),70 mg/m²。治疗组在对照组治疗的基础上口服参丹活血胶囊(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,规格0.5 g/粒,产品批号2015121545、2016081209),6粒/次,3次/d。每个疗程3周,两组患者均连续治疗4个疗程。

1.3 近期疗效评价标准^[7]

治疗后,通过检测两组患者的病灶长宽总和评价近期疗效。完全缓解(CR):治疗后,患者病灶

完全消失且持续 4 周以上；部分缓解 (PR)：患者病灶长宽和下降 $\geq 30\%$ 且持续 4 周以上；无改变 (SD)：患者病灶长宽总和下降 $< 30\%$ 或升高 $< 20\%$ ；进展 (PD)：患者出现新病灶或病灶长宽总和增大 $\geq 20\%$ 。

客观缓解率 = (CR+PR+SD) / 总例数

疾病控制率 = (CR+PR) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量评分 治疗前后分别采用卵巢癌患者生命质量测定量表 (FACT-O) 中相关方法对两组患者的生存质量指标进行观察^[8]。主要观察指标包括功能状况、附加关注、社会状况、情感状况和生理状况，其中功能状况、社会状况评分越低表示生活质量越差，而附加关注、情感状况及、生理状况评分越高表示生活质量越差。

1.4.2 免疫功能 治疗前后分别检测两组患者外周血中免疫功能指标 IgG、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺ 水平。

1.5 毒副反应观察

治疗期间采用 Common toxicity criteria version 2.0^[9] 对于化疗药物的毒副作用评价，对两组患者治疗期间各类毒副反应进行观察。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理本研究中数据，计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验分析。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后，对照组 CR 为 8 例，PR 为 10 例，SD 为 7 例，PD 为 16 例，客观缓解率为 60.9%，疾病控制率为 43.9%；治疗组 CR 为 12 例，PR 为 12 例，SD 为 8 例，PD 为 9 例，客观缓解率为 78.0%，疾病控制率为 58.5%，两组近期疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组生活质量评分比较

治疗后，两组患者功能状况评分、社会状况评分均显著升高，附加关注评分、情感状况评分和生理状况评分均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组生活质量评分改善情况明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组免疫指标比较

治疗后，治疗组 IgG、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺ 水平均显著增高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组免疫指标明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组毒副作用比较

治疗期间所有患者均未出现严重毒副作用。治疗组肝功能损伤、皮疹、骨髓抑制、腹泻腹痛、周围神经病变、恶心呕吐发生率均显著低于对照组，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	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	41	8	10	7	16	60.9	43.9
治疗	41	12	12	8	9	78.0*	58.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	功能状况评分	附加关注评分	社会状况评分	情感状况评分	生理状况评分
对照	治疗前	15.25 \pm 1.63	23.23 \pm 3.82	12.57 \pm 1.28	25.56 \pm 2.42	20.57 \pm 3.17
	治疗后	29.13 \pm 2.34*	8.84 \pm 1.16*	28.90 \pm 2.81*	10.51 \pm 1.01*	7.51 \pm 1.02*
治疗	治疗前	15.73 \pm 1.65	24.13 \pm 3.48	13.21 \pm 1.43	25.53 \pm 2.40	20.81 \pm 3.28
	治疗后	22.31 \pm 2.04* [▲]	14.71 \pm 1.45* [▲]	21.51 \pm 3.01* [▲]	17.71 \pm 1.72* [▲]	12.12 \pm 1.24* [▲]

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 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%
对照	治疗前	31.42±3.41	28.17±2.66	21.68±2.52	8.42±1.04	15.57±1.62
	治疗后	18.24±1.23*	17.11±1.34*	15.23±1.15*	5.21±0.52*	9.17±0.87*
治疗	治疗前	31.45±3.17	23.61±2.73	22.45±2.31	8.45±1.01	15.67±1.58
	治疗后	54.56±5.90* [▲]	39.16±4.52* [▲]	36.57±3.47* [▲]	16.71±1.54* [▲]	28.93±2.67* [▲]

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 两组毒副反应比较

Table 4 Comparison on toxic reaction between groups

组别	n/例	肝功能损伤				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	9	2	1	0	29.3
治疗	41	5	1	1	0	17.1*

组别	n/例	皮疹				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	7	2	1	0	24.3
治疗	41	4	0	1	0	12.2*

组别	n/例	骨髓抑制				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	6	3	2	0	26.8
治疗	41	4	1	1	0	14.6*

组别	n/例	腹泻腹痛				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	10	5	1	0	39.0
治疗	41	6	2	1	0	21.9*

组别	n/例	周围神经病变				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	3	2	1	0	14.6
治疗	41	1	1	0	0	4.9*

组别	n/例	恶心呕吐				发生率/%
		I /例	II /例	III/例	IV/例	
对照	41	11	5	2	0	43.9
治疗	41	7	3	1	0	26.8*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

卵巢癌为女性生殖器官常见恶性肿瘤,其死亡率居高居各类妇科肿瘤的首位,对广大妇女患者的生命造成严重威胁^[10]。由于卵巢位于女性的盆腔深部,卵巢癌的早期临床症状和体征均不典型,对其

进行早期诊断相当困难,因此超过75%的老年女性患者在确诊时即已属于晚期阶段,无法进行手术治疗^[11]。目前临床对于该部分无法切除的晚期卵巢癌患者多采用化疗进行治疗,尽管该治疗手段在延长患者生存时间、缓解病情等方面具有一定的优势,

但仍有部分患者疗效不佳,且对于体质较差的老年患者而言,常由于毒副作用较大而中断治疗,对化疗的效果造成了较大的影响^[12]。因此,探索一种老年卵巢腺癌患者安全性高、耐受性好、治疗效果强的治疗方法就显得尤为重要。

近年来,美国妇科肿瘤学组研究结果表明,DP方案在治疗晚期卵巢腺癌中临床完全缓解率、有效率和二探阴性率均显著优于PC方案(环磷酰胺联合顺铂)在内的其他化疗方案,而长期研究结果则显示,采用DP方案治疗的老年人群5年生存率亦明显高于其他方案,故国内外各大指南均推荐DP方案作为卵巢癌的主要化疗方法^[13]。参丹活血胶囊主要由人参、生黄芪、栝蒌、鸡内金、厚朴、白术、清半夏等中药组成,具有理气化痰、活血行瘀的功效,对于抑制肿瘤的转移和扩散、缓解肿瘤所导致的不适症状具有重要意义,临床常用于卵巢癌、乳腺癌和宫颈癌等妇科肿瘤的治疗。目前临床对于参丹活血胶囊的研究尚属起步阶段,并无相关文献对其疗效进行阐述。为此,本研究采用参丹活血胶囊联合DP方案治疗老年卵巢腺癌,期望为该疾病的优化治疗和参丹活血胶囊的临床应用提供一定的借鉴。

FACT-O是评价卵巢癌患者生存质量的常用方法,具有准确度高、观察广度大、评价深入且考察稳定性好等优点^[14]。IgG、IgM、IgA、CD3⁺和CD4⁺均是临床常用的免疫功能指标,在化疗过程中,由于化疗药物的毒副作用造成患者免疫功能受损,导致上述免疫功能指标降低,故对上述指标进行观察可有效地反映治疗药物对于患者免疫力的影响^[15]。本研究结果显示,治疗后,治疗组近期疗效显著高于对照组,功能状况、附加关注、社会状况、情感状况和生理状况评分均优于对照组,且各项毒副作用的发生率均显著低于对照组,提示参丹活血胶囊不仅可提高老年卵巢癌疗效,降低化疗所致毒副作用,还能够明显改善患者生存质量。进一步研究结果表明,治疗后治疗组各项免疫功能相关指标水平均显著高于对照组,提示参丹活血胶囊可有效提高患者免疫功能,该作用可能是治疗组患者疗效较好的主要机制之一。

综上所述,参丹活血胶囊联合DP方案治疗不可切除的老年晚期卵巢癌具有较好的临床疗效,能够有效改善患者生活质量和免疫功能,毒副作用小,具有一定的临床推广应用价值。

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] 杨柳,黄爽. 卵巢癌治疗方法的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(11): 38-41.
- [3] 黄浩. 卵巢癌的治疗进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2002, 2(6): 430-432.
- [4] 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.
- [5] 蒋瑛,李惠新. 卵巢癌化疗进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(6): 127-128.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 第2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16.
- [7] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [8] 李微,孟琼,万崇华,等. 卵巢癌患者生活质量测定量表FACT-O中文版的效度与反应度评价 [J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(4): 367-370.
- [9] Shimizu T, Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(6): 937-942.
- [10] 张菊新,罗穗豫,肖乐义,等. 卵巢癌临床症状和早期诊断技术研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2005, 14(10): 671-674.
- [11] 万莉,谢莉玲,王富兰,等. 卵巢癌患者症状群与生活质量的动态研究 [J]. 护理学杂志, 2015, 30(10): 16-20.
- [12] 汪希鹏. 卵巢恶性肿瘤的诊治进展和争议问题 [J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(6): 499-501.
- [13] 刘云,杜成,刘文超. 卵巢癌治疗新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(4): 553-556.
- [14] 饶阳,曲芃芃. 卵巢癌患者生活质量的研究 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(3): 244-246, 289.
- [15] 颜萍,何畏. 化疗对卵巢癌患者免疫功能的影响 [J]. 重庆医学, 2002, 31(7): 600, 607.