

## 多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤的临床研究

姚志厚<sup>1</sup>, 田 伟<sup>2</sup>

1. 商丘市第三人民医院 神经内科, 河南 商丘 476000

2. 邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056001

**摘要:** **目的** 探讨多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤患者的安全性和有效性。**方法** 选择2016年11月—2017年11月在商丘市第三人民医院就诊的脑胶质瘤患者65例, 随机分成对照组(32例)和治疗组(33例)。对照组患者口服替莫唑胺胶囊, 75 mg/(m<sup>2</sup>·d)治疗42 d; 治疗组患者在对照组基础上静脉滴注盐酸多柔比星注射液, 前3 d剂量为20 mg/m<sup>2</sup>, 停药21 d后重复上述给药, 24 d为1个周期, 连续治疗2个周期。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者卡氏功能状态评分(KPS)、中位复发时间和2年生存率, 及血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平。**结果** 治疗后, 对照组患者客观缓解率和疾病控制率分别为34.38%、53.13%, 均分别显著低于治疗组患者的60.61%、78.79%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组KPS评分、中位复发时间和2年生存率均要明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清MMP-2、TSGF水平明显降低, 而GFAP水平明显升高( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组患者MMP-2、TSGF和GFAP水平明显好于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤疗效显著, 且能够显著改善患者复发率与生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 盐酸多柔比星注射液; 替莫唑胺胶囊; 脑胶质瘤; 卡氏功能状态评分; 基质金属蛋白酶-2; 肿瘤特异性生长因子

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1754-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.004

## Clinical study on doxorubicin combined with temozolomide in treatment of glioma

YAO Zhi-hou<sup>1</sup>, TIAN Wei<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China

2. Handan Central Hospital, Handan 056001, China

**Abstract: Objective** To investigate the safety and efficacy of doxorubicin combined with temozolomide in treatment of glioma. **Methods** Patients (65 cases) with glioma in the Third People's Hospital of Shangqiu from November 2016 to November 2017 were randomly divided into control (32 cases) and treatment (33 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Temozolomide Capsules, 75 mg/(m<sup>2</sup>·d) for 42 d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Doxorubicin Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 20 mg/m<sup>2</sup> for the first three days, then repeated the administration after withdrawal 21 d, 24 days was one treatment cycle, and they were treated for two cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the KPS scores, median relapse time and 2-year survival rate, and serum levels of MMP-2, TSGF and GFAP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and disease control rate in the control group were 34.38% and 53.13%, which were significantly lower than 60.61% and 78.79% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the KPS scores, median relapse time and 2-year survival rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of MMP-2 and TSGF in two groups were significantly decreased, but the GFAP levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Doxorubicin combined with temozolomide in treatment of glioma is effective, can significantly improve the recurrence rate and quality of life which has a certain clinical application value.

**Key words:** Doxorubicin Hydrochloride Injection; Temozolomide Capsules; glioma; KPS; MMP-2; TSGF

收稿日期: 2020-04-21

基金项目: 河北省卫生厅青年基金项目(20150036)

作者简介: 姚志厚, 研究方向为神经内科。E-mail: y546154@126.com

脑胶质瘤是颅内恶性肿瘤中最为常见的一种,主要由大脑和脊髓胶质细胞发生癌变所致,具有高发病率、高致死率和低治愈率等特点,严重影响着患者的生存质量和生命健康<sup>[1]</sup>。替莫唑胺是一种新型的口服烷化剂类抗肿瘤药,其主要是通过DNA甲基化和干扰错配修复机制发挥抗肿瘤作用<sup>[2]</sup>。多柔比星是临床上常用的一种细胞毒类抗肿瘤药物,其作用机制主要是通过抑制DNA聚合酶而导致核酸无法复制,进而引起肿瘤细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。本研究选取65例脑胶质瘤患者作为研究对象,以探讨多柔比星联合替莫唑胺治疗的安全性与有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2016年11月—2017年11月在商丘市第三人民医院就诊的脑胶质瘤患者65例为研究对象,其中男性患者39例,女性患者26例;年龄34~63岁,平均年龄(47.31±6.62)岁;其中低分级胶质瘤34例、高分级胶质瘤20例、室管膜细胞瘤8例、少突胶质细胞瘤3例;采用手术全切者40例、次全切者25例。

纳入标准:(1)符合国家卫生健康委员会医政医管局撰写的《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》中对脑胶质瘤的诊断<sup>[4]</sup>;(2)患者年龄25~70岁;(3)患者均自愿签署知情同意并自愿参与本次研究。

排除标准:(1)患者生存质量低于60分或者预计生存期低于3个月;(2)患者合并有严重心肝肾或血液性疾病;(3)对盐酸多柔比星或替莫唑胺不耐受者;(4)过程中不配合研究人员者。

### 1.2 药物

替莫唑胺胶囊由Merck公司生产,规格100 mg/粒,产品批号3CAPA00934、3CAPA10001;盐酸多柔比星注射液由浙江海正药业股份有限公司生产,规格5 mL:10 mg,产品批号20160725。

### 1.3 分组及治疗方法

随机分成对照组(32例)和治疗组(33例),其中对照组患者男19例,女13例;年龄35~63岁,平均年龄(47.63±6.28)岁;其中低分级胶质瘤16例、高分级胶质瘤11例、室管膜细胞瘤4例、少突胶质细胞瘤1例;采用手术全切者19例、次全切者13例。治疗组患者男20例,女13例;年龄34~62岁,平均年龄(46.97±6.81)岁;其中低分级胶质瘤18例、高分级胶质瘤9例、室管膜细胞瘤

4例、少突胶质细胞瘤2例;采用手术全切者21例、次全切者12例。两组患者在性别、病程、年龄、心绞痛类型等一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服替莫唑胺胶囊,75 mg/(m<sup>2</sup>·d)治疗42 d;治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注盐酸多柔比星注射液,前3 d采用20 mg/m<sup>2</sup>,停药21 d后重复上述给药,24 d为1个周期,连续治疗2个周期。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

完全缓解:治疗后患者所有病灶均完全消失,且连续4周以上无新病灶出现;部分缓解:治疗后患者原发病灶两径之积较治疗前相比较减少50%以上,且至少维持4周以上;稳定:治疗后患者原发病灶两径之积较治疗前相比较减少不足50%或增大不超过25%;进展:治疗后患者原发病灶较治疗前增加25%以上或出现新发病灶。

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** 分别于治疗前后采用Karnofsky功能状态评分对患者健康状态进行评价,总分0~100分,得分越高表明患者健康状态越好<sup>[6]</sup>。

**1.5.2 中位复发时间和2年生存率** 治疗后对患者进行为期2年的随访,并记录统计患者复发时间与生存状态。

**1.5.3 血清学指标** 分别于用药前后采集患者静脉血,检测基质金属蛋白酶-2(MMP-2,上海泽叶生物科技有限公司)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP,艾美捷科技有限公司)、肿瘤特异性生长因子(TSGF,上海纪宁实业有限公司)水平,检测方式为酶联免疫吸附测定,具体操作均由检验人员严格按照产品说明书进行。

### 1.6 不良反应观察

对治疗期间患者出现的恶心呕吐、脱发、肝功能异常、骨髓抑制、心动过速等不良反应进行观察统计。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 22.0数据包对研究数据进行处理,其中患者的客观缓解率、疾病控制率、2年生存率以及不良反应发生率等计量资料均采用 $\chi^2$ 检验;KPS评分、中位复发时间以及血清学指标等计数资料采用 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 3 例, 部分缓解 8 例, 稳定 6 例, 客观缓解率为 34.38%, 疾病控制率为 53.13%; 治疗组患者完全缓解 7 例, 部分缓解 13 例, 稳定 6 例, 客观缓解率为 60.61%, 疾病控制率为 78.79%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 KPS 评分、中位复发时间和 2 年生存率比较

治疗后, 治疗组患者 KPS 评分、中位复发时间以及 2 年生存率均要明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-2、TSGF 水平均明显低于治疗前, 而 GFAP 水平明显高于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者 MMP-2、TSGF 和 GFAP 水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组恶心、呕吐 6 例、脱发 5 例、肝功能异常 2 例、骨髓抑制 2 例、心动过速 1 例, 不良反应发生率为 50.00%; 治疗组恶心、呕吐 4 例、脱发 4 例、肝功能异常 3 例、骨髓抑制 2 例、心动过速 1 例, 不良反应发生率为 42.42%。两组患者停药或减少药量均明显好转, 且不良反应发生率之间比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	32	3	8	6	15	34.38	53.13
治疗	33	7	13	6	7	60.61*	78.79*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 KPS 评分、中位复发时间和 2 年生存率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on KPS scores, median relapse time, and 2-year survival rate between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	KPS 评分		中位复发时间/个月	2 年生存率/%
		治疗前	治疗后		
对照	32	64.98 ± 5.12	74.46 ± 6.19*	17.83 ± 4.75	50.00
治疗	33	65.16 ± 4.97	85.68 ± 8.73* <sup>▲</sup>	24.78 ± 5.34 <sup>#</sup>	75.76 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组患者血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MMP-2/(ng·mL <sup>-1</sup> )		GFAP/(ng·L <sup>-1</sup> )		TSGF/(U·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	32	105.16 ± 11.08	53.64 ± 6.13*	14.97 ± 5.03	39.64 ± 6.81*	87.83 ± 9.92	62.74 ± 5.13*
治疗	33	103.87 ± 11.63	38.71 ± 5.82* <sup>▲</sup>	15.33 ± 4.27	71.96 ± 14.98* <sup>▲</sup>	88.41 ± 9.67	48.37 ± 4.55* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	脱发/例	肝功能异常/例	骨髓抑制/例	心动过速/例	发生率/例
对照	32	6	5	2	2	1	50.00
治疗	33	4	4	3	2	1	42.42

### 3 讨论

我国脑胶质瘤的发病率 0.05%~0.08%，其致死率仅次于肺癌和胰腺癌，是恶性肿瘤中较为危险的一种<sup>[7]</sup>。目前临床上对于脑胶质瘤的发病机制并不清楚，但大量研究表明其可能与高外显率基因遗传突变、病毒感染、电磁辐射、化学辐射、环境污染等多种因素有关<sup>[8]</sup>。临床上治疗脑胶质瘤主要采取手术治疗，配合药物放化疗来延长患者生存期与提升患者生存质量<sup>[9]</sup>。

替莫唑胺是一种新型的口服烷化剂类抗肿瘤药，其自身并无活性，在生理条件下转化成其活性代谢物而发挥作用，该活性物可以将甲基转移至肿瘤细胞 DNA 上，且避开错配修复系统，使得 DNA 出现缺口，最终导致 DNA 复制失败而凋亡，因此临床上常用于胶质瘤的治疗<sup>[10]</sup>。盐酸多柔比星又称为 14-羟基柔红霉素，是一种广谱抗肿瘤抗生素，可抑制 RNA 和 DNA 的合成，主要是通过嵌入 DNA 来抑制核酸合成，进而发挥抗肿瘤疗效，对临床上多种肿瘤均具有显著治疗效果<sup>[11]</sup>。本研究采用多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤，结果发现联合用药组的客观缓解率和疾病控制率均要显著高于替莫唑胺单独用药组，说明盐酸多柔比星的联用能显著提升替莫唑胺治疗脑胶质瘤的临床疗效，有显著的增效作用。同时两组在治疗期间的药物不良反应发生率之间并无差异，这也说明盐酸多柔比星的联用并未增加其毒副作用，安全性较好。另外多柔比星联合替莫唑胺组患者的 KPS 评分、中位复发时间以及 2 年生存率均要明显高于替莫唑胺单独用药组，说明多柔比星的联用不但能够显著改善患者的生存质量和生存率，而且对降低患者疾病复发率也有一定的效果。

MMP-2 在正常状态下极少出现在脑组织中，但近年来研究发现 MMP-2 与肿瘤的侵袭性密切相关，在脑胶质瘤患者血清中可发现高含量的 MMP-2，因此可用于脑胶质瘤恶性程度的初步判断<sup>[12]</sup>；胶质纤维酸性蛋白是一种星形胶质细胞源性肿瘤的标志蛋白，相关研究表明脑胶质瘤患者体内 GFAP 的表达水平与其恶性程度呈显著负相关，即 GFAP 水平越低，其恶性程度越高，因此可用于脑胶质瘤恶性程度及预后判定的良好标志物<sup>[13]</sup>；肿瘤特异性生长因子是恶性肿瘤早期形成期随着肿瘤增长而释放入血的一种细胞因子，在多种恶性肿瘤患者血液中其水平可显著升高，因此是鉴别恶性肿瘤的生化指标之

一<sup>[14]</sup>。本研究结果显示，治疗后两组患者血清 MMP-2、TSGF、GFAP 水平均较治疗前显著改善，且以多柔比星联合替莫唑胺的治疗组改善的更为显著，说明多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤可显著改善患者的相关血清学指标，从分子层面改善疾病状态，最终利于患者的逐渐恢复。

综上所述，多柔比星联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤疗效显著，且能够显著改善患者复发率与生存质量，促进肿瘤血清生化指标的恢复，值得临床进一步推广应用。

### 参考文献

- [1] 杨学军, 江涛, 陈忠平, 等. 脑胶质瘤的规范化和个体化治疗与临床实践 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(6): 321-322.
- [2] 潘浩. 新型烷化剂替莫唑胺的临床应用进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 488-490.
- [3] 吴诚, 靳浩, 梅兴国. 盐酸多柔比星制剂研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 658-661.
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范 (2018 年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [5] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [6] Schag C C, Heinrich R L, Ganz P A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines [J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(3): 187-193.
- [7] 熊萍. 脑胶质瘤: 最常见的脑癌 [J]. 大众医学, 2017, 12(2): 16-19.
- [8] 师蔚, 郭振宇. 脑胶质瘤发病机制、诊断与治疗的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(9): 869-871.
- [9] 董佳玮, 李子为, 蔡金全. 脑胶质瘤“综合诊断”和治疗模式的研究进展 [J]. 转化医学电子杂志, 2017, 12(12): 72-76.
- [10] 陈剑飞. 口服化疗药替莫唑胺临床应用进展 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(21): 159-160.
- [11] 高燕. 抗肿瘤药多柔比星新型递送系统的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(3): 273-276.
- [12] 曾吉玲, 杨振宇, 马千权, 等. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在胶质瘤侵袭和转移中的作用 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(2): 301-305.
- [13] 张正保, 覃川, 晏怡, 等. 血清胰岛素生长因子-1 和胶质纤维酸性蛋白在脑胶质瘤分级及预后评估中的临床价值 [J]. 华西医学, 2013, 28(1): 20-22.
- [14] 李永利, 杨立庄. 血管内皮细胞特异性生长因子与胶质瘤血管生成 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(1): 93-94.