

## 博莱霉素联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤的疗效观察

郑忠涛<sup>1</sup>, 祝叶<sup>2\*</sup>, 李霞<sup>3</sup>

1. 海口市人民医院 神经外科, 海南 海口 570208

2. 海口市人民医院 全科医学科, 海南 海口 570208

3. 万宁市人民医院 神经外科, 海南 万宁 571500

**摘要:** **目的** 研究注射用盐酸博莱霉素联合替莫唑胺胶囊治疗脑胶质瘤的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2018年1月海口市人民医院收治的60例脑胶质瘤患者为研究对象, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组患者口服替莫唑胺胶囊, 150 mg/m<sup>2</sup>, 1次/d, 连续服用5 d, 然后停药23 d, 再重复给药, 1个治疗周期为28 d; 治疗组患者在对照组基础上静脉注射注射用盐酸博莱霉素, 1支/次, 1次/d, 连续给予2 d, 然后停药26 d, 再重复给药, 1个治疗周期为28 d。两组患者均接受治疗2个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组的生命质量测定量表(QLQ-C30)评分和1年生存率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床有效率(ORR)分别为46.67%、63.33%, 疾病控制率(DCR)分别为66.67%、86.67%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组认知评分、躯体评分、角色评分、社会功能评分、情绪评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组认知评分、躯体评分、角色评分、社会功能评分、情绪评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组和治疗组1年生存率分别为46.67%、73.33%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用盐酸博莱霉素联合替莫唑胺胶囊治疗脑胶质瘤具有较好的临床疗效, 能改善生活质量, 延长患者生存期, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用盐酸博莱霉素; 替莫唑胺胶囊; 脑胶质瘤; QLQ-C30评分; 1年生存率

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2334-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.018

## Clinical observation of bleomycin combined with temozolomide in treatment of glioma

ZHENG Zhong-tao<sup>1</sup>, ZHU Ye<sup>2</sup>, LI Xia<sup>3</sup>

1. Department of Neurosurgery, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

2. Department of General Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

3. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Wanning, Wanning 571500, China

**Abstract:** **Objective** To study the efficacy of Bleomycin Hydrochloride for injection combined with Temozolomide Capsules in treatment of glioma. **Methods** Patients (60 cases) with glioma in Haikou People's Hospital from January 2015 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were *po* administered with Temozolomide Capsules, 150 mg/m<sup>2</sup>, once daily, continuous administration for 5 d, then withdrawal for 23 d, then repeated administration, a treatment cycle for 28 d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Bleomycin Hydrochloride for injection on the basis of the control group, 1 branch/time, once daily, continuous administration for 2 d, then withdrawal for 26 d, then repeated administration, a treatment cycle for 28 d. Patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and QLQ-C30 score and 1-year survival rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 46.67% and 63.33%, respectively, and the DCR in the control and treatment groups were 66.67% and 86.67%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, cognitive score, somatic score, role score, social function score, and emotional score in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher

收稿日期: 2019-04-18

作者简介: 郑忠涛(1982—), 男, 海南万宁人, 主治医师, 从事神经外科学方向。E-mail: zhuewt@163.com

\*通信作者 祝叶

than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 1-year survival rate in the control and treatment groups were 46.67% and 73.33%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bleomycin Hydrochloride for injection combined with Temozolomide Capsules has clinical curative effect in treatment of glioma, can improve the quality of life, and prolong the survival time of patients, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Bleomycin Hydrochloride for injection; Temozolomide Capsules; glioma; QLQ-C30 score; 1-year survival rate

脑胶质瘤是临床一种常见的中枢神经系统肿瘤,最常见的包括胶质母细胞瘤、肿瘤脑胶质瘤中的星型胶质瘤等,具有病死率高、进展快等特点<sup>[1]</sup>。目前临床上主要通过手术进行治疗,术后配合放疗和化疗等治疗手段。替莫唑胺是一种具有抗肿瘤活性的烷化剂,能够通过对脱氧核糖核酸(DNA)碱基的强甲基化发挥抗肿瘤作用<sup>[2-3]</sup>。博来霉素是一种糖肽类抗肿瘤抗生素,能够抑制肿瘤细胞DNA合成,发挥抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。本研究选取2015年1月—2018年1月海口市人民医院收治的60例脑胶质瘤患者为研究对象,研究注射用盐酸博来霉素联合替莫唑胺胶囊的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取2015年1月—2018年1月海口市人民医院收治的60例脑胶质瘤患者为研究对象,男37例,女23例,年龄36~65岁,平均年龄( $48.74 \pm 5.89$ )岁,47例肿瘤次全切除,13例肿瘤部分切除。

纳入标准:术后均经病理检查确诊为脑胶质瘤;患者术后没有接受放疗、化疗治疗;卡氏生活质量评分(KPS)大于60分;患者依从性较好,能够配合接受治疗;所有患者血液常规检查均正常:血小板(PLT)  $\geq 100 \times 10^9/L$ ,白细胞(WBC)  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(HB)  $\geq 100 g/L$ 。

排除标准:KPS小于60分;患者对本研究所使用药物过敏;患者处于妊娠期或哺乳期;患有严重肝肾功能不全、精神疾病等。

### 1.2 药物

替莫唑胺胶囊由江苏天士力帝益药业有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号141219、160119;注射用盐酸博来霉素由日本化药株式会社高崎工厂生产,规格15 mg/支,产品批号140213、160618。

### 1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男19例,女11例,年龄36~64岁,平均年龄( $48.67 \pm 5.81$ )岁,23例肿瘤次全切除,7例肿瘤部分切除。治疗组男18例,女12例,年龄36~65岁,平均年龄( $48.81 \pm 5.97$ )岁,24例肿瘤

次全切除,6例肿瘤部分切除。两组患者年龄、病程等一般资料无显著差异,具有临床可比性。

两组患者术后15 d左右均给予常规放疗,2 Gy/d,5 d/周,共持续6~7周,射线总剂量60~66 Gy,放疗结束后1周开始化疗。对照组患者口服替莫唑胺胶囊,150 mg/m<sup>2</sup>,1次/d,连续服用5 d,然后停药23 d,再重复给药,1个治疗周期为28 d;治疗组患者在对照组基础上静脉注射注射用盐酸博来霉素,1支/次,1次/d,连续给予2 d,然后停药26 d,再重复给药,1个治疗周期为28 d。两组患者均接受治疗2个周期。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[5]</sup>

完全缓解(CR):所有靶病灶均全部消失,并且持续时间 $\geq 4$ 周;部分缓解(PR):经过治疗后,患者所有靶病灶两径之和与基线水平进行比较减少30%以上;进展(PD):经过治疗后,患者基线病灶长径增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶;稳定(SD):经过治疗后,患者基线病灶长径和没有达到PR或增加没有达到PD。

疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 生命质量测定量表(QLQ-C30)评分** 两组患者于治疗前后采用QLQ-C30对评价患者生活质量,该量表包括认知、躯体、角色、社会功能和情绪,评分越高代表患者生活质量越好<sup>[6]</sup>。

**1.5.2 1年生存率** 观察和记录两组患者1年生存例数,计算1年生存率。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者粒细胞减少、肝功能异常恶心、呕吐、骨髓抑制等不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行处理。计数资料比较选用 $\chi^2$ 检验,计量资料比较选用 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组CR为5例,PR为9例,SD为6例,ORR为46.67%,DCR为66.67%;治疗组

CR为7例,PR为12例,SD为7例,ORR为63.33%,DCR为86.67%,两组ORR和DCR比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

## 2.2 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后,两组认知评分、躯体评分、角色评分、社会功能评分、情绪评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组认知评分、躯体评分、角色评分、社会功能评分、情

绪评分明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

## 2.3 两组不良反应比较

在治疗中,对照组和治疗组肝功能异常发生率分别为33.33%、30.00%,粒细胞减少发生率分别为40.00%、43.33%,恶心、呕吐发生率分别为30.00%、36.67%,骨髓抑制发生率分别为23.33%、26.67%,两组不良反应发生率差异无统计学意义,见表3。

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/%	DCR/%
对照	30	5	9	6	10	46.67	66.67
治疗	30	7	12	7	4	63.33*	86.67*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表2 两组 QLQ-C30 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

Table 2 Comparison on QLQ-C30 score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

组别	观察时间	认知评分	躯体评分	角色评分	社会功能评分	情绪评分
对照	治疗前	35.49±6.62	36.39±7.05	16.59±3.47	17.69±3.26	34.48±6.23
	治疗后	68.76±11.43*	68.28±12.04*	36.95±5.74*	39.85±8.45*	47.68±8.42*
治疗	治疗前	35.52±6.68	36.40±7.09	16.61±3.51	17.81±3.34	34.56±6.35
	治疗后	75.48±13.26*▲	76.35±12.93*▲	48.75±8.52*▲	47.86±9.69*▲	55.89±9.32*▲

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 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能异常		粒细胞减少		恶心、呕吐		骨髓抑制	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	30	10	33.33	12	40.00	9	30.00	7	23.33
治疗	30	9	30.00	13	43.33	11	36.67	8	26.67

## 2.4 两组 1 年生存率比较

治疗后,对照组和治疗组1年生存率分别为46.67%、73.33%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表4 两组 1 年生存率比较

Table 4 Comparison on 1-year survival rate between two groups

组别	n/例	1 年生存例数/例	1 年生存率/%
对照	30	14	46.67
治疗	30	22	73.33*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 3 讨论

脑胶质瘤细胞与周围脑组织没有明显分界,呈浸润性生长,并且肿瘤周围有明显的水肿。对于脑干肿瘤、脑深部肿瘤、脑重要功能区的相关手术切除将受到限制,完整切除更是很难完成<sup>[7]</sup>。单纯通过手术进行治疗具有术后复发率、治疗效果差等特点,术后患者平均生存期在6~10个月左右。所以脑胶质瘤术后配合放疗、化疗进行序贯治疗。

传统的烷化剂与血浆蛋白的结合率较高,所以很少烷化剂能够通过血脑屏障发挥疗效,并且药物毒性较为明显。替莫唑胺是近几年新一代烷化剂,具有有效率高、易透过血脑屏障、不良反应小和服

用方法简便等特点<sup>[8-9]</sup>。博莱霉素是一种碱性糖肽类抗肿瘤药物,能够抑制肿瘤细胞 DNA 合成,发挥抗肿瘤作用,缓释化疗,能够进一步将残余脑胶质瘤细胞杀灭,从而防止肿瘤的复发<sup>[10]</sup>。本研究采用博莱霉素联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤,治疗后,治疗组临床疗效较好 ( $P<0.05$ ),提示联用博莱霉素能够提高疗效;两组认知评分、躯体评分、角色评分、社会功能评分、情绪评分等 QLQ-C30 功能领域评分均显著升高 ( $P<0.05$ ),且治疗组升高更显著 ( $P<0.05$ );治疗组 1 年生存率显著高于对照组 ( $P<0.05$ ),提示联用博莱霉素能够提高患者生存期,并且改善患者生活质量。

综上所述,注射用盐酸博莱霉素联合替莫唑胺胶囊治疗脑胶质瘤具有较好的临床疗效,能改善生活质量,延长患者生存期,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 王 鹏,焦保华. 脑胶质瘤病人的预后多因素生存分析与相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18(6): 417-421.
- [2] 曾宪起,申长虹,浦佩玉,等. 应用替莫唑胺对照司莫司丁治疗恶性脑胶质瘤的疗效观察 [J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(4): 204-207.
- [3] 傅 浩,万林林,杨 灵,等. 放疗联合口服替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤术后患者的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(14): 1556-1558.
- [4] 孙红卫,保建基,付旭东,等. 博莱霉素缓释化疗在恶性脑胶质瘤中的应用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(1): 32-33.
- [5] 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, 111.
- [6] 孟 琼,万崇华,罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 273-274.
- [7] 许志强,徐伦山,蒋晓江,等. 脑胶质瘤的临床治疗进展 [J]. 中国临床神经科学, 2010, 18(4): 431-435.
- [8] Wang Q, 王南瑶, Shen H M, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(11): 843-845.
- [9] 梁 惠,董士丽. 国内恶性脑胶质瘤术后放疗联合替莫唑胺化疗疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(12): 2345-2348.
- [10] 陈诗师. 博莱霉素和替尼泊苷内化疗治疗脑胶质瘤的临床观察 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.