

黄芪注射液联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床疗效分析 *

焦亦妮¹ 王喜华¹ 彭妍¹ 李有秋²

(1 湖南省攸县人民医院妇科 湖南 攸县 412300 ;2 湖南师范大学医学院 湖南 长沙 410013)

摘要 目的:观察黄芪注射液联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性。**方法:**将 62 例晚期卵巢癌患者随机分成两组,其中 31 人为治疗组,接受黄芪注射液联合 TP 治疗,31 人采用 TP 治疗。从总效率、疾病控制、毒副反应等指标进行评价。**结果:**治疗组的总效率、疾病控制、骨髓抑制以及肝肾功能与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组的中性粒细胞、心脏毒性、脱发、肌肉关节疼痛、胃肠道反应与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**黄芪注射液联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床疗效显著,降低了化疗的毒副反应。

关键词:黄芪注射液;TP 方案;晚期卵巢癌

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)27-5284-04

Clinical Effect of the Advanced Ovarian Cancer Treated by Huangqi Injection Combined with TP Regimen*

JIAO Yi-ni¹, WANG Xi-hua¹, PENG Yan¹, LI You-qiu²

(1 People's Hospital of Youxian city, Youxian, Hunan province, 412300;

2 School of Medicine, Hunan normal University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To explore clinical efficacy and safety of advanced ovarian cancer treated by Huangqi injection combined with TP Regimen. **Methods:** 62 patients with advanced ovarian cancer were randomly divided into the treating group (31 people) and control group (31 people). The treating group was treated with Huangqi injection combined with TP Regimen; the control group was only applied to TP Regimen. The clinical efficacy and safety were evaluated by calculating the total effect rate, disease control rate and observing the toxicity reaction. **Results:** There is no statistical difference in total effect rate, disease control rate, bone marrow suppression and function of liver and kidney between the two groups ($P>0.05$). Compared with control group, the treating group showed significant difference in Neutrocytopenia, cardiac toxicity, Hair loss, Muscle and joint ache, and Gastrointestinal reaction ($P<0.05$). **Conclusion:** Huangqi injection plus TP Regimen had markedly clinical efficacy in treating the advanced ovarian cancer. It also plays a role in reducing the toxicities of chemotherapy.

Key words: Huangqi injection; TP Regimen; Advanced ovarian cancer

Chinese Library Classification: R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)27-5284-04

前言

卵巢癌(Ovarian cancer)是女性最常见的、恶性程度最高的肿瘤之一,早期诊断率低而致死率在各类妇科肿瘤中位居首位,严重威胁妇女健康。卵巢癌的 5 年生存率仍较低,成为严重威胁妇科肿瘤患者生命的恶性疾病。在西方发达国家,卵巢癌的发病率仅次于宫体癌排名第二位;在我国,卵巢癌的发病率也呈上升趋势,排名第三位,仅位于宫颈癌和宫体癌之后。近 40 年来随着诊断水平的提高以及其他综合因素,卵巢癌发病率呈逐年上升趋势,其治疗方法主要有手术、放疗、化疗以及中医药联合化疗。晚期卵巢癌的进行手术根除效果不佳,大多选择联合化疗以及中西医结合治疗。鉴于以上情况,研究卵巢癌的致病因素、制定合理的治疗方案、提高卵巢癌患者的生存时间及改善预后的研究势在必行。为提高卵巢癌患者的生存率,

许多学者做了一系列研究与观察,尤其针对疗效的评估,如周碧芳^[1]、张频^[2]、谭理慧^[3]、张颖^[4]等人运用联合化疗方案治疗卵巢癌取得了成效。除此之外,中药联合化疗药物治疗卵巢癌的效果也得到了认可。如参麦注射液联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌^[5]、桂枝茯苓丸加减联合 DP 方案治疗晚期卵巢癌 20 例^[6]。到目前为止,未见文献报道黄芪注射液联合 TP 方案治疗卵巢癌的临床疗效分析,因此本文旨在评价黄芪注射液联合 TP 化疗方案(紫杉醇联合卡铂)治疗晚期卵巢癌的疗效分析,为临床决策提供最佳的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 5 月~2011 年 12 月在我院肿瘤内科就诊的 62 例未行手术治疗,接受一线化疗和药物治疗的卵巢癌患者,

* 基金项目:湖南省教育厅基金项目资助(09C632)

作者简介:焦亦妮(1970-),女,妇科副主任医师,主要从事妇科疾病的治疗及机制研究,

E-mail: ssdlf@163.com

(收稿日期:2012-04-10 接受日期:2012-04-30)

按 FIGO^[7]分期法进行分期并经病理科确诊组织类型,其中期 34 例,期 28 例,上皮性卵巢癌 26 例,浆液性卵巢癌 12 例,粘液性卵巢癌 16 例,腺癌 5 例,非上皮性卵巢癌 3 例,肿瘤直径≤ 3cm 患者 29 例,肿瘤直径>3cm 患者 33 例。所有患者分为两组,其中治疗组 31 例,年龄 26~65 岁,平均年龄(43±6.6)岁,对照组 31 例,年龄 28~68 岁,平均年龄(42±8.2)岁。两组患者的年龄、肿瘤直径、卵巢癌分类以及肿瘤分期相互比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。具体临床资料见表 1 和图 1。

1.2 临床治疗治疗方法

对照组实行 TP 方案:紫杉醇(135mg/m²)+卡铂(400mg/m²)溶于生理盐水静脉滴注给药。为预防紫杉醇可能出现的过敏反应,给药前 12 h 及 6 h 口服地塞米松,每次 30 mg。化疗前 30 min 给予苯海拉明 50 mg 肌注,雷米替丁 50 mg。治疗组在对照组的基础上应用黄芪注射液 30 mL,加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, Qd。在给予紫杉醇的过程中,进行心电监护,并注意观察有无过敏反应,4w 为 1 个疗程,3 个疗程后评价疗效。

1.3 观察指标及疗效判断标准

根据 RECIST^[8]统一标准,12w 后观察近期疗效及不良反应,其中近期疗效参照实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。其中 CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为疾病控制。抗癌药物不良反应标准评估分为 0~度,以~度为严重反应^[9]。

1.4 统计学处理

实验结果均采用 Prism Graph Pad5.0 统计软件进行统计分析和处理,所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 X² 检验, P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料与近期疗效对比

全组每例完成 4 个周期后评价疗效。图 1 与表 1 是两组患者临床资料的统计分析。治疗组 31 例,CR 0 例,PR 23 例(74.2%),SD 6 例(19.4%),PD 2 例(6.4%),总有效率 74.2%(表 2,图 2),疾病控制率 93.6%(表 2,图 3)。对照组 31 例,PR 20 例(64.5%),SD 7 例(22.6%),PD 4 例(12.9%),总有效率 64.5%(表 2,图 2),疾病控制率为 87.1%(表 2,图 3)。两组总有效率和疾病控制率相比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

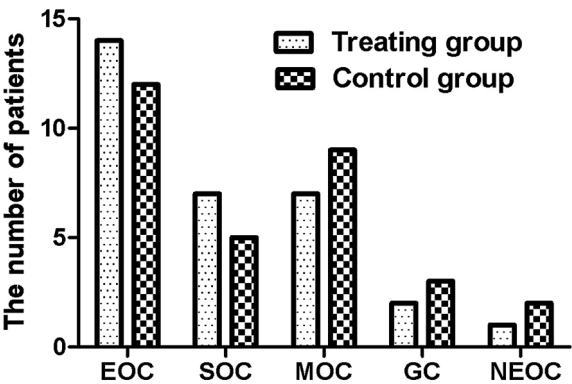


图 1 两组患者卵巢癌的病理分型

Fig. 1 The pathological classification of Ovarian Cancer of the two groups
EOC: 上皮性卵巢癌; SOC: 浆液性卵巢癌; MOC: 粘液性卵巢癌; GC: 腺癌; NEOC: 非上皮性卵巢癌。
EOC:Epithelial ovarian cancer; SOC: serous ovarian cancer; MOC: mucinous ovarian cancer; GC: glandular cancer; NEOC: non-epithelial ovarian cancer

表 1 两组患者的临床资料对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of the clinical data of the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	Case	Age(y)	Tumor diameter (cm)	TNM type	
				TNM	TNM
Treating group	31	43± 6.6	3.42± 0.67	16	15
Control group	31	42± 8.2	3.56± 0.82	18	13

表 2 两组患者近期疗效的比较(n%)
Table 2 The comparison of the short-term effect between two groups(n%)

Group	Case	CR	PR	SD	PD	CR+ PR	CR+PR+SD
Treating group	31	0	23(74.2)	6(19.4)	2(6.4)	23(74.2)#	29(93.6)#
Control group	31	0	20(64.5)	7(22.6)	4(12.9)	20(64.5)	27(87.1)

Notes: # represents vs the total effect and disease control of the control group, P>0.05.

2.2 毒副反应

两组卵巢癌患者接受化疗之后的毒副反应主要表现为,骨髓抑制、中性粒细胞减少、心脏毒性、脱发、肌肉关节疼痛、胃肠道反应等,经过对症治疗之后,症状均消失。治疗组中性粒细胞减少患者 12 例(38.7%),低于对照组 16 例(51.6%),两者相比差异有统计学意义(P<0.05),治疗组心脏毒性 7 例(22.6%)、脱发

23 例(74.2%)、肌肉关节疼痛 10 例(32.3%)、胃肠道反应 19 例(61.3%) 分别与对照组心脏毒性 17 例 (54.8%)、脱发 28 例(90.3%)、肌肉关节疼痛 17 例 (54.8%)、胃肠道反应 10 例(32.3%)相比,有统计学差异(P<0.01)。两组患者的肝肾功能损伤不大,相互比较没有统计学差异(P>0.05)(表 3)。

3 讨论

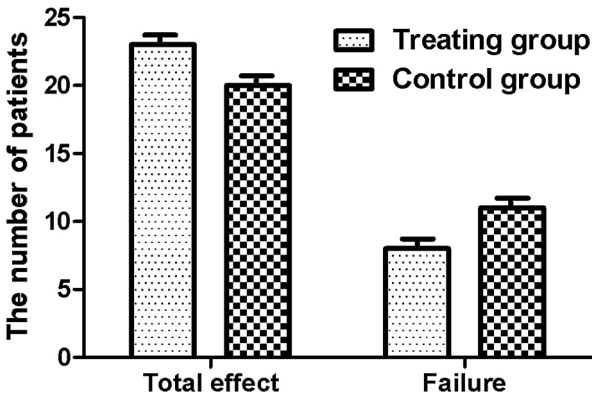


图 2 两组卵巢癌患者总有效率的比较

Fig. 2 Comparison of the total effective rate between two groups

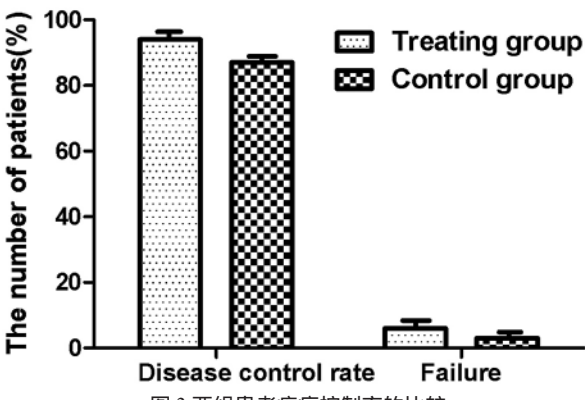


图 3 两组患者疾病控制率的比较

Fig.3 Comparison of the disease control rate between two groups

表 3 两组患者毒副反应的比较

Table 3 The comparison of the toxicity reaction between the two groups

Indexes	Treating group(n=31)				Control group(n=31)			
	0				0			
Bone marrow suppression	7#	13	9	2	8	6	14	3
Neutrocytopenia	19**	7	5	0	12	10	6	3
Cardiac toxicity	24**	5	2	0	14	9	6	2
Hair loss	8**	11	11	1	3	9	17	2
Muscle and joint ache	21**	2	8	0	14	7	10	0
Damage of liver and kidney	23#	3	5	0	22	4	5	0
Gastrointestinal reaction	12**	7	11	1	21	4	3	3

Notes: # represents vs the toxicity reaction of the control group, P>0.05.

* represents vs the toxicity reaction of the control group, P<0.05.

卵巢癌是一种常见的女性生殖器官恶性肿瘤,近年来其发病率和死亡率有逐年升高的趋势,增长速度已超过了宫颈癌和子宫内膜癌。卵巢癌早期因多无临床症状,难以发现和诊断,而一旦确诊 70%以上已是晚期^[10]。中晚期卵巢癌患者多不适合手术切除,治疗手段以化疗为主。McGuire WP 报道^[11]紫杉醇作用于微管/微管蛋白系统,通过促进微管蛋白聚合,保持微管蛋白的稳定性,抑制细胞有丝分裂,产生广泛的抗肿瘤活性,并与其他抗肿瘤药物无交叉耐药,对卵巢癌、乳腺癌有独特疗效^[12]。目前卵巢癌的标准一线化疗方案主要是铂类和紫杉烷类的联合化疗方案^[13]。顺铂是一种铂类金属化合物,与 DNA 结合形成交叉键,达到破坏 DNA 的结构与功能的母,使之不能复制,20 世纪 80 年代以来顺铂已成为卵巢癌化疗的关键药物。目前,紫杉醇联合铂类已成为美国国立综合癌症网络推荐的治疗卵巢癌的标准化疗方案,在抑制肿瘤的生长、转移和分化中起着重要作用^[14-16]。黄芪注射液具有增强机体免疫功能、耐缺氧及应激能力,促进机体代谢,强心降压,增强肝肾功能,调节血糖等药理作用^[17]。

本次临床试验研究发现,卵巢癌患者主要以上皮性卵巢癌为主,黄芪注射液联合 TP 化疗方案总有效率以及疾病控制率比单纯运用 TP 化疗方案虽有提高,但两者相比较无统计学差异,这与郝颂华等人报导的结果一致^[5]。这说明黄芪注射液在提高治疗卵巢癌的近期疗效这方面作用不明显,从毒副反应反面

分析,治疗组和对照组没有对肝肾功能产生较大的损害,治疗组中性粒细胞减少、心脏毒性、脱发、肌肉关节疼痛、胃肠道反应的毒副反应均明显低于对照组,这说明黄芪注射液增强机体免疫功能,降低了毒副反应的程度,发挥了黄芪注射液与 TP 的协同作用。

综上所述,黄芪注射液联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌,保护机体免疫功能免受破坏,增加化疗耐受性,降低化疗引起的毒副反应,是治疗晚期卵巢癌一个较为理想的方案,值得在临床推广和医务工作者借鉴。

参考文献(References)

[1] 周碧芳,韩克. 拓扑替康联合铂类治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 现代妇产科进展, 2007(8): 577-580
Zhou Bi-fang, Han Ke. The efficacy analysis of topotecan plus platinum in patients with advanced ovarian epithelial carcinoma[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2007(8): 577-580

[2] 张频,冯奉仪,吴令英,等. 奈达铂治疗恶性肿瘤的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2006(3): 230-234
Zhang Pin, Feng Fen-yi, Wu Ling-ying, et al. Phase multicenter clinical trial of nedaplatin in the treatment of malignant tumors[J]. Chinese Journal of Oncology, 2006(3): 230-234

[3] 谭理慧,昌燕华,王喜华. 紫杉醇联合顺铂不同给药途径治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 肿瘤药学, 2012, 2(1): 61-64
Tan Li-hui, Chang Yan-hua, Wang Xi-hua, et al. Efficacy of Paclitax-

- el plus Cisplatin in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer by Different Administration Routes[J]. Anti-tumor Pharmacy,2012,2(1): 61-64
- [4] 张颖,王建,王东,等. 紫杉醇加铂类和环磷酰胺加铂类方案对卵巢上皮性癌疗效[J]. 现代生物医学进展,2009,9(1):66-68
Zhang Yin, Wang Jian, Wang Dong, et al. Comparison of Curative Effect in Treatment of Ovarian Carcinoma by Platinum plus Taxinol or Platinum plus Cyclophosphamide[J]. Progress in Modern Biomedicine,2009,9(1):66-68
- [5] 郝颂华,杨玲竹,王欣. 参麦注射液联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2010,(4):315-316
Hao Song-hua, Yang Ling-zhu, Wang Xin, et al. Effects of Shenmai Injection Combined with TP Regimen on the Treatment of Advanced Ovarian Cancer[J]. Basic and Clinical Oncology,2010,(4):315-316
- [6] 徐力,陈敏. 桂枝茯苓丸加减联合 DP 方案治疗晚期卵巢癌 20 例[J]. 现代中医药, 2011,(2):11-14
Xu Li, Chen Min. 20 cases patients with advanced ovarian cancer in the treatment of Guizhifulin capsule combined with DP Regimen [J]. Modern Traditional Chinese Medicine,2011,(2):11-14
- [7] Kohorn E I. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment[J]. Int J Gynecol Cancer,2001,11(1):73-77
- [8] Clark O H, Benson A R, Berlin J D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors [J]. J Natl Compr Canc Netw,2009,7(7):712-747
- [9] Piccart M J, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results [J]. J Natl Cancer Inst,2000,92(9):699-708
- [10] Petricoin E F, Ardekani A M, Hitt B A, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer [J]. Lancet,2002,359(9306): 572-577
- [11] McGuire W P, Hoskins W J, Brady M F, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med,1996,334(1):1-6
- [12] 孙燕,张湘茹,洪婉君,等. 安素泰治疗晚期肿瘤[J]. 中国新药杂志. 1998(3):10-13
Sun Yan, Zhang Xiang-ru, Hong Wan-jun, et al. Results of paclitaxel in the management of advanced cancer[J]. Chinese New Drugs Journal,1998(3):10-13
- [13] 毛文娟. TP 方案治疗 81 例卵巢癌的近期疗效观察 [D]. 大连医科大学, 2011
Mao Wen-juan. Surveys of Short-term Efficacy of TP Therapeutic Regimen Applied to 81 Cases of Ovarian Cancer Patients [D]. Dalian medical university,2011
- [14] Hennessy B T, Coleman R L, Markman M. Ovarian cancer [J]. Lancet,2009,374(9698):1371-1382
- [15] Johan O. R. Gustafsson, Martin K. Oehler, Andrew Ruskiewicz, et al. MALDI Imaging Mass Spectrometry (MALDI-IMS) Application of Spatial Proteomics for Ovarian Cancer Classification and Diagnosis[J]. Int. J. Mol. Sci,2011,12(1):773-794
- [16] Payam Zahedi, Raquel De Souza, Loan Huynh, et al. Combination Drug Delivery Strategy for the Treatment of Multidrug Resistant Ovarian Cancer[J]. Mol. Pharmaceutics,2011,8 (1):260-269
- [17] 刘玉莲,杨丛忠. 黄芪药理作用概述[J]. 中国药业 2004 (10): 79
Liu Yu-lian, Yang Cong-zhong. Summarizing the pharmacological function of Huangqi[J]. China Pharmaceuticals,2004,(10):79

(上接第 5217 页)

- [8] 于学慧, 张世栋, 张承梅. 抗肿瘤药物研究的新型模式生物斑马鱼 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(7): 496-500
Yu Xue-hui, Zhang Shi-dong, Zhang Cheng-mei. Zebrafish: a new model for anti-cancer agents[J]. Chinese Journal of New Drugs,2006,15 (7):496-500
- [9] Stnnae M, Braunbeck T. Effects of triphenyltin acetate on survival, hatching success, and liver ultrastructure of early life stages of zebrafish(Danio rerio)[J]. Ecotoxicol Environ Safety,1999,44:25-39
- [10] Charles B, Kimmel, William W, et al. Stages of embryonic development of the zebrafish[J]. Development Dynamics,1995,203:253-310
- [11] 袁宗勤, 于燕光, 丛日浩, 等. 温度对斑马鱼胚胎发育的影响研究 [J]. 现代农业科学. 2009,16(4):188-220
Yuan Zong-qin, Yu Yan-guang, Cong Ri-hao, et al. A Study on effects of temperature on embryo development in zebrafish [J]. Modern Agricultural Sciences,2009,16(4):188-220
- [12] 李乙根, 黄文瑾, 黄诚. 斑马鱼在新药发现中的应用[J]. 生命科学, 2011,3(3):173-178
Li Yi-gen, Huang Wen-jin, Huang Cheng. Zebrafish in drug discovery [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences,2011,3(3):173-178
- [13] 张化莲, 张梅月, 周爱青. 紫杉醇对宫颈癌 Hela 细胞增殖和荷瘤裸小鼠肿瘤生长抑制作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2006, 19(4): 291-293
Zhang Hua-lian, Zhang Mei-qing, Zhou Ai-qing. The effect of inhibition of growth induced by paclitaxel in cervical cancer Hela Cells[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology,2006,19(4):291-293
- [14] 黄慧琳, 刘华钢, 蒙怡, 等. 氯化两面针碱和羟基喜树碱对斑马鱼胚胎孵育的影响[J]. 中国实验方剂杂志 2011, 17(21): 238-241
Huang Hui-lin, Liu Gang-hua, Meng Yi, et al. Effect of nitidine chloride and hydroxycamptothecine on development of zebrafish embryo [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011,17(21):238-241
- [15] Liu S, Leach S D. Zebrafish models for cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2011,6:71-93