

华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的临床观察^Δ

佐志刚*, 汤继英, 蔡晓军[#](湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心, 湖北 十堰 442000)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3350-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.10

摘要 目的:观察华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效和安全性。方法:92例中晚期宫颈癌患者随机分为对照组(46例)和观察组(46例)。两组患者均采用盆腔调强适形放射治疗+近距离放射治疗。在此基础上,对照组患者给予紫杉醇注射液 135 mg/m², d₁+顺铂注射液 75 mg/m², d₁, 21 d 为 1 个周期,放疗第 1 天开始化疗,放疗期间同步化疗 2 个周期。观察组患者在对照组治疗的基础上给予华蟾素胶囊 0.5 g,口服,每日 3 次,于放疗当天开始口服,直至放疗结束。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血小板、功能状态(KPS)评分、体质量,疼痛患者的缓解情况及血小板异常患者的恢复情况,并记录毒性反应发生情况。结果:观察组患者完全缓解率、血小板异常患者的恢复正常率、疼痛患者治疗 3 周后的缓解率及总缓解率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者总有效率及疼痛患者治疗 4、5 周后的缓解率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血小板均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者 KPS 评分及观察组患者的体质量均显著高于同组治疗前,对照组患者的体质量显著低于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者Ⅲ~Ⅳ级白细胞下降、恶心呕吐发生率,Ⅰ~Ⅱ级腹泻发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效显著,可改善患者血液高凝状态及生存质量,减轻疼痛,降低毒性反应的发生。

关键词 宫颈癌;同步放化疗;华蟾素胶囊;紫杉醇;顺铂;疗效;安全性

Clinical Observation of Cinobufacini Capsules Combined with Paclitaxel and Cisplatin in the Treatment of Middle and Advanced Cervical Cancer

ZUO Zhigang, TANG Jiying, CAI Xiaojun (Oncology Center, the Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of cinobufacini capsules combined with paclitaxel and cisplatin in the treatment of middle and advanced cervical cancer. **METHODS:** A total of 92 patients with middle and advanced cervical cancer were randomly divided into observation group (46 cases) and control group (46 cases). Both groups received pelvic intensity-modulated radiotherapy (IMRT)+interstitial brachytherapy. Control group was additionally given Paclitaxel injection 135 mg/m², d₁+Cisplatin injection 75 mg/m², d₁, 21 d as a treatment course, and received chemotherapy for 2 cycles since the first day of radiotherapy. Observation group was additionally given Cinobufacini capsules 0.5 g orally since the first day of radiotherapy, 3 times a day, until the end of radiotherapy. Clinical efficacies as well as platelet count, KPS score, body weight, pain relief and the recovery of platelet abnormality were observed in 2 groups, and the occurrence of toxic reaction was recorded. **RESULTS:** The complete remission rate, the rate of platelet count abnormality recovery as well as remission rate and total remission rate of pain after 3 weeks of treatment in observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the total response rate and remission rate after 4, 5 weeks of treatment between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, platelet count of 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group; KPS score of 2 groups and body weight of observation group were significantly higher than before treatment; body weight of control group was significantly lower than before, and the observation group was significantly higher

病学现状分析[J].临床急诊杂志,2016,17(2):131-136.

[2] 卢中秋,洪广亮.急性有机磷农药中毒诊治中应注意的问题[J].临床急诊杂志,2015,16(10):739-741.

[3] 关里,王汉斌,赵德禄.胍类复能剂治疗急性有机磷农药

中毒的研究现状[J].中华内科杂志,2004,43(2):157-158.

[4] 中国医师协会急诊医师分会.急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识[J].中国急救医学,2016,36(12):1057-1065.

[5] 杨光承.临床治疗学[M].北京:北京科学技术出版社,2005:357-359.

(收稿日期:2017-04-07 修回日期:2017-06-19)

(编辑:陈宏)

^Δ 基金项目:十堰市科学技术研究与开发项目(No.14Y33);湖北医药学院开放基金创新团队项目(No.2011JH-2014CXTT01)

* 主治医师,硕士。研究方向:宫颈癌放射治疗增敏。电话:0719-8637386。E-mail:275346407@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤放射增敏。电话:0719-8637390。E-mail:Caixj@126.com

than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of grade III-IV neutropenia, nausea and vomiting, grade I-II diarrhea in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, cinobufacini capsules combined with paclitaxel and cisplatin show significantly therapeutic efficacy for middle and advanced cervical cancer, improve blood hypercoagulation and survival quality, relieve pain and reduce the occurrence of toxic reaction.

KEYWORDS Cervical cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Cinobufacini capsule; Paclitaxel; Cisplatin; Therapeutic efficacy; Safety

在我国,宫颈癌发病率和病死率居于妇科恶性肿瘤第二位,大多数患者发病时已属于中晚期,而同步放疗是标准治疗手段。中晚期宫颈癌由于侵犯宫旁组织及器官,通常伴有下腹部坠胀痛及腰骶部疼痛等症状,严重影响患者的生存质量。晚期恶性肿瘤患者血液易呈现高凝状态,而易继发血栓,这不仅干扰了放化疗的正常进行,还可明显降低患者的生存质量,甚至危及生命。血小板是反映机体凝血状态的敏感指标,肿瘤患者血小板的升高与肿瘤的复发和转移具有相关性^[1]。中医药在治疗恶性肿瘤中具有独特的疗效,可通过改善患者的生存质量及血液的高凝状态,来提高患者对放化疗的耐受性及疗效^[2]。华蟾素是临床上常用的抗肿瘤中成药,在多种实体恶性肿瘤中具有增效作用^[3],该药能抑制宫颈癌的增殖和转移,提高疗效及减轻毒副反应^[4]。在本研究中笔者观察了华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年6月—2016年1月我院肿瘤科收治的92例中晚期宫颈癌患者,年龄32~66岁。按随机数字表法将所有患者分为观察组(46例)和对照组(46例)。两组患者年龄、病理类型、美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG)评分、临床分期、疼痛数字(NRS)评分、血小板计数等基本资料比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经宫颈活检、病理学证实为宫颈癌;(2)均为首诊,影像学上有可测量病灶;(3)按国际妇产科协会(FIGO)分期为II B~IV A,无手术指征;(4)ECOG评分为0~1分;(5)血常规、心、肝、肾功能基本正常,均无放化疗禁忌证;(6)影像学证实无远处转移;(7)预计生存期>6个月;(8)自愿接受放化疗。排除标准:(1)影像学证实有远处转移者;(2)有手术指征者;(3)有放化疗禁忌证者;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)依从性差,无法完成研究者。

1.3 治疗方法

1.3.1 放疗方案 两组患者均采用盆腔调强适形放疗治疗(IMRT)+近距离放射治疗。IMRT:采用瓦里安Eclipse TPS计划系统勾画靶区、临床靶体积(CTV)、计

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=46)	对照组(n=46)
年龄,岁	47.34±2.57	46.56±2.36
病理类型,例		
高分化鳞癌	29	31
中分化鳞癌	8	7
低分化鳞癌	7	6
腺癌	2	2
ECOG评分,分		
0	28	30
1	18	16
临床分期,例		
II B期	20	19
III A期	7	6
III B期	14	15
IV A期	5	6
NRS评分,分		
0	7	7
1~3	27	26
4~6	12	13
7~10	0	0
血小板计数, $\times 10^9 L^{-1}$		
>300	28	26
≤300	18	20

划靶体积(PTV)和危及器官(OAR),给予靶体积处方剂量——CTV:45 Gy/25F,阳性淋巴结靶区:60 Gy/25F。近距离放射治疗:采用¹⁹²Ir高剂量率后装,在盆腔外照射15次后开始近距离放射治疗,每周1次,共8~10次,管腔治疗A点平均总剂量为33.5 Gy。

1.3.2 化疗方案 对照组患者给予紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,规格:16.7 mL:100 mg,批准文号:国药准字H20058719)135 mg/m²,加入5%葡萄糖注射液500 mL中,静脉滴注3 h,d₁+顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,规格:6 mL:30 mg,批准文号:国药准字20043888)75 mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,静脉滴注,d₁,21 d为1个周期,放疗第1天开始化疗,放疗期间同步化疗2个周期。观察组患者在对照组治疗的基础上给予华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,规格:0.25 g/粒,批准文号:国药准字Z20050846)0.5 g,口服,每日3次,于放疗当天开始口服,直至放疗结束。两组均给予适当辅助治疗,同步放化疗结束后继续进行2个周期化疗。治疗期间每周检查血常规1~2次,每2周复查肝、肾功能。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后血小板计数、功能状态(KPS)评分、体质量,疼痛患者的缓解情况及血小板异常患者的恢复情况。疼痛缓解:止痛药物用量减少 $\geq 50\%$,疼痛程度减轻 $\geq 50\%$ 。血小板正常: $\leq 300 \times 10^9 L^{-1}$ 。

1.5 疗效判定标准

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。总有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 毒性反应

参照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)分级为0~IV级。0级:正常或无毒性反应;I级:轻度毒性反应;II级:中度毒性反应;III级:重度毒性反应;IV级:极重度或威胁生命的毒性反应。

1.7 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;等级资料采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者CR显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者RR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR, %
观察组	46	36(78.26)*	7(15.21)	3(6.53)	0	93.47
对照组	46	27(58.69)	15(32.61)	4(8.70)	0	91.30

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血小板计数比较

治疗前,两组患者血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血小板计数均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血小板计数比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9 L^{-1}$)

Tab 3 Comparison of platelet count between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \times 10^9 L^{-1}$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	46	350.38 \pm 17.54	177.56 \pm 13.66**
对照组	46	347.85 \pm 18.22	274.46 \pm 16.32*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者血小板异常的恢复情况比较

治疗后,观察组有25例患者血小板恢复正常,正常

率为89.29%(25/28);对照组有13例患者血小板恢复正常,正常率为50.00%(13/26);观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组疼痛患者的缓解情况比较

治疗3周后观察组患者疼痛缓解率及总缓解率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组疼痛患者的缓解情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of pain relief between 2 groups [case(%)]

组别	n	治疗3周后	治疗4周后	治疗5周后	总缓解率, %
观察组	39	18(46.15)*	16(41.03)	3(7.69)	94.87*
对照组	39	9(23.07)	11(28.21)	7(17.95)	69.23

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后KPS评分、体质量比较

治疗前,两组患者KPS评分、体质量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者KPS评分及观察组患者体质量均显著高于同组治疗前,对照组患者体质量显著低于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后KPS评分、体质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	KPS评分,分		体质量,kg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	66.5 \pm 4.30	77.20 \pm 4.51**	51.30 \pm 2.10	53.20 \pm 2.20**
对照组	46	65.9 \pm 3.90	70.60 \pm 3.61*	51.50 \pm 1.90	49.70 \pm 1.80*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.6 毒性反应

观察组患者III~IV级白细胞下降、恶心呕吐发生率,I~II级腹泻发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表6。

表6 两组患者毒性反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of toxic reaction between 2 groups [case(%)]

毒性反应	观察组(n=46)			对照组(n=46)		
	0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级
白细胞下降	15(32.61)	25(54.35)	6(13.04)*	9(19.57)	23(50.00)	14(30.43)
恶心呕吐	22(47.82)	18(39.13)	6(13.04)*	10(1.74)	17(36.96)	19(41.30)
便秘	32(69.57)	11(23.91)	3(6.52)	30(65.22)	12(26.09)	4(8.69)
腹泻	35(76.08)	7(15.22)*	4(8.69)	22(47.83)	18(39.13)	6(13.04)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

3 讨论

有文献报道,宫颈癌同步放化疗的有效率为67%,中位生存时间为25个月,但其疗效仍有提升的空间^[5]。目前,宫颈癌同步放化疗最常用的一线方案为紫杉醇联合顺铂。紫杉醇是一种新型抗微管药物,主要作用于微

管和微管蛋白,其作用机制为通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白的稳定,抑制细胞有丝分裂,最终阻碍肿瘤细胞的分裂、繁殖,促进肿瘤细胞死亡。顺铂是第一代铂类药物,作用类似烷化物,主要与肿瘤细胞DNA链发生碱基作用,抑制DNA复制。紫杉醇联合顺铂已被证实具有放疗增敏作用^[6]。

华蟾素胶囊是中华大蟾蜍的干蟾皮加工制成的中药制剂,其主要成分包括蟾毒内酯类、华蟾素毒类、吲哚类生物碱和5-羟色胺等,具有清热解毒、利水消肿、软坚散结、活血止痛等作用,是具有明确疗效的抗肿瘤中成药。华蟾素的抗肿瘤机制为抑制肿瘤细胞增殖及肿瘤细胞DNA合成,诱导细胞凋亡、调控癌基因、抑制肿瘤新生血管生成等,目前已广泛用于肝癌、胃癌、肺癌等恶性肿瘤的治疗^[7]。有研究发现,华蟾素联合放化疗用于恶性肿瘤疗效显著,对放化疗具有协同作用^[8]。华蟾素对宫颈癌的增敏作用机制为抑制宫颈癌Hela细胞增殖,诱导细胞凋亡,使细胞中止于放疗相对敏感的DNA静止期(G₀期)和合成前期(G₁期),而放疗不敏感的DNA合成期(S期)效果显著降低^[9]。本研究结果显示,观察组患者CR显著高于对照组,差异有统计学意义;而两组患者RR比较,差异无统计学意义。

目前,影响宫颈癌患者生存质量的重要因素包括疼痛和静脉血栓的形成。中晚期宫颈癌继发的疼痛按照NRS评分标准评估多为中度疼痛,需要口服止痛药物予以缓解,严重影响患者生存质量。此外,有研究发现晚期恶性肿瘤患者中约有10%的患者因血液高凝状态而继发形成深静脉血栓^[10]。血小板升高与血液高凝状态密切相关,这也是恶性肿瘤发生转移的危险信号^[11]。中医理论表明,恶性肿瘤患者的疼痛与气血瘀滞有关,病机常由血瘀、热毒、气滞、痰湿等引起,而中医药采用解郁散结、行气止痛、活血化瘀、通络止痛等辨证方法能有效缓解疼痛^[12]。中医血瘀即为血液高凝状态,抑制血液高凝状态对于治疗恶性肿瘤至关重要,而活血化瘀类中药有益于改善患者的血液高凝状态^[13]。华蟾素具有活血化瘀、改善血液微循环的作用;其活血化瘀的作用主要表现为降低血浆中血小板的数量及活性,抑制血浆凝集,改善高凝状态,减少血栓不良事件的发生^[3]。本研究结果显示,治疗后两组患者血小板均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。蟾毒内酯类和吲哚类生物碱是华蟾素的重要成分;蟾毒内酯类包含二羟蟾毒乙酸内酯,具有麻醉、止痛作用;吲哚类生物碱可收缩血管,参与痛觉的调节^[14]。有研究发现,放化疗后患者细胞自由基清除酶超氧化物歧化酶的活性降低,可增加过氧化物含量,加重细胞损伤,华蟾素则可减轻化疗药物对细胞的损伤,减少化疗引起的不良反应。本研究结果显示,治疗3周后观察组患者疼痛缓解率及总缓解率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者KPS评分及观察组患者体质量均显著高于同组治疗前,对照组患者体质量显著低于同

组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这可能与华蟾素可通过增强巨噬细胞的吞噬能力,提高患者的机体状况有关。观察组患者Ⅲ~Ⅳ级白细胞下降、恶心呕吐发生率,Ⅰ~Ⅱ级腹泻发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,华蟾素胶囊联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效显著,可改善患者血液高凝状态及生存质量,减轻疼痛,降低毒性反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,未对远期疗效进行随访,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, *et al.* The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(6):952-956.
- [2] 胡章华.华蟾素注射液联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(16):1507-1509.
- [3] 袁梅美,惠起源.华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(2):44-46.
- [4] 黄美华,朱晨宇,商远方.华蟾素对宫颈癌细胞增殖的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(13):1802-1804.
- [5] Nagy V, Coza O, Ordeanu C, *et al.* Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: long-term results of a phase III randomized trial[J]. *Strahlenther Onkol*, 2009, 185(3):177-183.
- [6] 刘美琴,王崇.多西紫杉醇或紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗晚期宫颈癌疗效比较[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5):992-994.
- [7] Kai S, Lu JH, Hui PP, *et al.* Pre-clinical evaluation of cinobufotalin as a potential anti-lung cancer agent[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3):768-774.
- [8] 罗川,高波,边宝林,等.华蟾素注射液治疗食管癌的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(14):181-185.
- [9] 张丙亮,吴华.华蟾素抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(14):152-154.
- [10] 肖晓光,梅齐,李扬,等.华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期肺癌的临床研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, 30(5):469-473.
- [11] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics: 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [12] 钟毅,周红,张卫萍,等.中医辨证论治癌痛54例[J]. *安徽中医临床杂志*, 2001, 13(6):420-422.
- [13] 王双双,李柏,翟笑枫.华蟾素注射液抗肿瘤应用及其机制研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2008, 9(20):436-438.
- [14] 刘华,徐丽娟,宋亚顺,等.华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(33):5399-5402.

(收稿日期:2016-12-25 修回日期:2017-06-16)

(编辑:陈宏)