

# 吉西他滨联合奥沙利铂治疗化疗无效的淋巴瘤的临床观察

马海燕\*,徐颖(解放军第91中心医院,河南焦作 454003)

中图分类号 R733.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3412-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.14

**摘要** 目的:观察吉西他滨联合奥沙利铂治疗化疗无效的淋巴瘤的临床疗效和安全性。方法:60例化疗无效的淋巴瘤患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组患者给予吉西他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注30 min;观察组患者在对照组治疗的基础上给予奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>静脉滴注2~6 h。两组患者在治疗同时均给予还原型谷胱甘肽1.2 g静脉滴注,昂丹司琼8 mg肌肉注射。21 d为1个疗程,治疗2个疗程后评价疗效、毒性反应及生存率。结果:观察组患者总有效率、6个月生存率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者毒性反应、3个月生存率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:吉西他滨联合奥沙利铂治疗化疗无效的淋巴瘤患者较单用吉西他滨疗效更好,安全性亦较好,可提高患者生存率。

**关键词** 吉西他滨;奥沙利铂;化疗;淋巴瘤;疗效

## Clinical Observation of Gemcitabine Combined with Oxaliplatin in the Treatment of Lymphoma Patients after Failure of Chemotherapy Regimens

MA Hai-yan, XU Ying(No. 91 Central Hospital of PLA, Henan Jiaozuo 454003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in the treatment of lymphoma patients after failure of chemotherapy regimens. METHODS: 60 lymphoma patients after failure of chemotherapy regimens were randomly divided into observation group and control group. Control group was given gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> intravenously, d<sub>1</sub>, d<sub>8</sub>, for 30 min. Observation group was given oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> intravenously, d<sub>1</sub>, for 2-6 h on the basis of control group. Both groups received reduced glutathione 1.2 g intravenously and ondansetron 8 mg intramuscularly. A treatment course lasted for 21 d, and therapeutic efficacy, toxic reaction and survival rate were evaluated after 2 cycles. RESULTS: Total effective rate and 6 months survival rate of observation group were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The toxic reaction and 3 months survival rate of both groups had no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with gemcitabine alone, GEMOX regimen can get a better therapeutic efficacy in lymphoma patients after failure of chemotherapy regimens with acceptable safety and can improve survival rate effectively.

**KEYWORDS** Gemcitabine; Oxaliplatin; Chemotherapy; Lymphoma; Therapeutic efficacy

学和生命体征平稳。

综上所述,芬太尼辅助硬膜外麻醉较咪达唑仑疗效更显著,且安全性较好。但是,由于本研究纳入的样本较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 叶媛,鄢秀英,朱萍.咪达唑仑联合芬太尼静脉辅助硬膜外麻醉的临床观察[J].重庆医学,2011,40(2):153.
- [2] 夏燕飞,黄浩,周嘉莉,等.全身麻醉和硬膜外麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能的影响[J].中华老年医学杂志,2012,31(2):144.
- [3] 朱寿美,田玉芹.硬膜外麻醉剖宫产术中寒战的原因分析及护理进展[J].中华现代护理杂志,2011,17(15):1 859.
- [4] 杨霞,闫秋菊.653例妊娠高血压疾病患者在腰麻联合硬膜外麻醉下行剖宫产术的护理进展[C].2012年全国妇产科新技术、新理论进展研讨会论文集.2012:412.
- [5] 梁永新,古妙宁,王世端,等.硬膜外麻醉下妇科手术患者右美托咪啶和咪达唑仑镇静效果的比较[J].中华麻醉学杂志,2010,30(7):887.
- [6] 宦嫣,李海冰,刘志强.腰椎麻醉联合硬膜外麻醉前预输

羟乙基淀粉130/0.4氧化钠注射液预防低血压的临床观察[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2013,9(3):381.

- [7] 姜爱华,陈林静,史秀姗,等.不同麻醉方法用于腹腔镜子宫切除术患者的效果[J].中华麻醉学杂志,2012,32(6):752.
- [8] 任玉娥,刘玉华,刘广召,等.硬膜外输注地塞米松-布比卡因-芬太尼混合液联合牛痘疫苗致炎兔皮提取物治疗重度带状疱疹神经痛的效果[J].中华麻醉学杂志,2012,32(6):683.
- [9] 张建华,孔蕊,崔利娜,等.罗哌卡因联合芬太尼用于产妇自控硬膜外分娩镇痛的疗效观察[J].中国药房,2012,23(32):3 016.
- [10] 陈龙,成勤,左明章.利多卡因混合芬太尼用于开胸术后老年病人自控静脉镇痛的效果[J].中华麻醉学杂志,2013,33(2):255.
- [11] 冯雪珍.护理干预对硬膜外麻醉并发寒战的效果分析[J].实用医学杂志,2011,27(16):3 059.
- [12] 黄蓓.腰麻或硬膜外麻醉术后尿潴留的耳压干预及护理[J].临床和实验医学杂志,2010,9(21):1 671.

(收稿日期:2013-11-27 修回日期:2014-07-28)

\*副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:my.855@163.com

淋巴瘤是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤,在临床上有部分患者经2种或2种以上化疗药物治疗后仍为无效。研究发现,二线药物治疗淋巴瘤有一定的缓解率,但完全缓解率不足30%<sup>[1]</sup>。目前,临床上尚无确切的二线治疗方案。但是Gopal AK等<sup>[2]</sup>认为,以吉西他滨为主的治疗方案治疗淋巴瘤具有较好的临床疗效。吉西他滨是细胞周期特异性抗代谢类药物,主要作用于DNA合成S期的肿瘤细胞,可抑制G<sub>1</sub>期向S期发展。奥沙利铂是一种新型铂类抗癌药物,可通过产生水化衍生物作用于DNA,使链内和链间发生相互交联,从而抑制DNA的合成,产生细胞毒性作用和抗肿瘤活性。笔者观察了吉西他滨联合奥沙利铂治疗化疗无效的淋巴瘤患者的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2010年1月—2013年10月我院收治的60例淋巴瘤患者,均为2种或2种以上化疗药物治疗后仍无效者。所有患

者均经病理形态学确诊<sup>[3]</sup>。其中,男性39例,女性21例;年龄27~78岁,平均(45.4±5.4)岁;体力状况(ECOG)评分:0分38例,1分19例,2分3例;霍奇金淋巴瘤19例,非霍奇金淋巴瘤41例(弥漫性大B细胞型18例,套细胞型6例,外周T细胞型8例,间变性大细胞型6例,其他3例)。纳入标准:1)预计生存期>3个月;2)1个月内未行放疗、激素等药物治疗,且存在下述情况之一者:①化疗后肿瘤体积较治疗前缩小<50%或病变进展者;②化疗后完全缓解,但半年内复发者;③完全缓解后复发≥2次者;④造血干细胞移植后复发者。排除标准:1)心、肺、肝、肾功能不全者;2)结缔组织病者;3)出血性疾病者;4)使用西妥昔单抗等靶向药物治疗等。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。两组患者性别、年龄、ECOG评分等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	ECOG,例			霍奇金淋巴瘤,例	非霍奇金淋巴瘤,例				
				0分	1分	2分		弥漫性大B细胞型	套细胞型	外周T细胞型	间变性大细胞型	其他
观察组	30	19/11	45.3±4.9	18	10	2	10	8	4	4	3	1
对照组	30	20/10	45.5±5.6	20	9	1	9	10	2	4	3	2

对照组患者给予吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,规格:0.2 g)1 000 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>静脉滴注30 min;观察组患者在对照组基础上给予奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)130 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>静脉滴注2~6 h。两组患者在治疗同时均给予还原型谷胱甘肽(山东绿叶制药有限公司)1.2 g静脉滴注,昂丹司琼(齐鲁制药有限公司)8 mg肌肉注射。21 d为一疗程,治疗2个疗程后评价疗效。

### 1.3 疗效判定标准<sup>[4]</sup>

根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效标准进行评价。(1)完全缓解:肿瘤完全消失;(2)部分缓解:肿瘤体积较治疗前缩小≥50%;(3)病变稳定:肿瘤体积较治疗前缩小≥25%且<50%;(4)病变进展:肿瘤体积较治疗前缩小<25%或出现新的病灶。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。

### 1.4 毒性反应<sup>[5]</sup>

参照美国国立癌症研究院不良事件通用毒性标准第3版(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0,NCI-CTCAE V3.0)对抗癌药物常见毒性反应进行评价。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS17.0软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 1.6 随访

随访两组患者3个月、6个月的生存率。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

### 2.2 两组患者毒性反应比较

两组患者毒性反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	完全缓解	部分缓解	病变稳定	病变进展	总有效率, %
观察组	30	6	10	9	5	53.3
对照组	30	3	5	12	10	26.7
$\chi^2$						4.444
P						0.035

表3 两组患者毒性反应比较[例次(%)]

Tab 3 Comparison of toxic reaction between 2 groups [case number(%)]

组别	n	白细胞降低	血小板降低	恶性呕吐	肝功能异常	腹泻	其他
观察组	30	14(46.7)	15(50.0)	9(30.0)	11(36.7)	10(33.3)	10(33.3)
对照组	30	9(30.0)	8(26.7)	16(53.3)	14(46.7)	8(26.7)	6(20.0)
$\chi^2$		1.763	3.455	3.360	0.617	0.317	1.363
P		0.184	0.063	0.067	0.432	0.573	0.243

### 2.3 两组患者生存率比较

两组患者3个月生存率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者6个月生存率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of survival rate between 2 groups [case (%)]

组别	n	3个月生存率	6个月生存率
观察组	30	14(46.7)	11(36.7)*
对照组	30	11(36.7)	4(13.3)
t/ $\chi^2$			0.617
P			0.432

与对照组比较: \* $P<0.05$

vs. control group: \* $P<0.05$

### 3 讨论

淋巴瘤是一种可以部分治愈的肿瘤,由于受个体差异等因素的影响,部分患者治疗后仍无效或复发,因此对于复发或初始治疗无效的患者需采用二线治疗方案。目前,关于淋巴瘤治疗化疗无效的机制尚不明确,可能的原因有<sup>[6-7]</sup>:(1)多药耐药(MDR),基因与P-糖蛋白表达增高;(2)凋亡基因与耐药难治,Bcl-2编码的P26-Bcl-2表达增高;(3)特异性激活蛋白激酶C(PKC)活性增强;(4)抑癌基因抑制,野生型p53基因受到抑制;(5)细胞生活环境的变化。同时,还可能受到年龄 $\geq 50$ 岁、 $\geq 3$ 个淋巴结区域受累、巨大肿块(直径 $> 10$  cm)或纵膈大肿块( $>$ 第6胸椎下缘水平胸腔横径的1/3)等因素影响。

目前,临床上有多种二线治疗方案用于治疗化疗无效的淋巴瘤,但均缺乏较好的耐受性,因此寻找具有更好耐受性的治疗方案是临床研究的重点。钱均强<sup>[8]</sup>等研究发现,吉西他滨单用或联用均可作为淋巴瘤治疗的二线药物,且具有较好的临床疗效。吉西他滨是一种二氟核苷类抗肿瘤及细胞周期特异性抗代谢类药物<sup>[9]</sup>,可通过磷酸化生成吉西他滨一磷酸盐、二磷酸盐与三磷酸盐,其中吉西他滨二磷酸盐可抑制核糖核苷酸还原酶,降低脱氧核苷酸量。由于二磷酸盐消耗引起三磷酸盐降低及一磷酸盐及二磷酸盐增加,进而降低脱氧核苷酸量,阻止DNA链合成及其发生断裂,使肿瘤细胞死亡。因此,吉西他滨治疗效果与治疗剂量无明显相关性<sup>[10-11]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者总有效率、6个月生存率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义;而两组患者毒性反应发生率、3个月生存率比较,差异无统计学意义。此结论与相关文献结果一致<sup>[12]</sup>。安全性方面,有动物实验发现,每天给予吉西他滨会导致实验大鼠死亡,且其抗癌活性不明显;但当每3~4 d给1次药时,在非致死量条件下,对肿瘤模型鼠有很好的抗癌活性<sup>[13]</sup>。王永领等研究<sup>[14]</sup>发现,奥沙利铂与顺铂及卡铂相比,肾脏毒性、骨髓毒性均较低,且与DNA结合较快。一般而言,顺铂存在48 h后的延迟相,而奥沙利铂在给药1 h后即可监测到其存在。

综上所述,吉西他滨联合奥沙利铂治疗化疗无效的淋巴瘤较单用吉西他滨疗效更好,安全性亦较好,可有效提高患者生存率。但是,由于本研究纳入样本量较小,此结论尚需大样本、多中心研究进一步验证。

### 参考文献

[1] Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):860.

[2] Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma:

a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(8):1 523.

[3] 王志辉,夏忠军,李苏,等.吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶对I/II期结外NK/T细胞淋巴瘤的近期疗效及安全性分析[J]. *广东医学*, 2011, 32(2):240.

[4] Wagner JY, Schwarz K, Schreiber S, et al. Myeloablative anti-CD20 radioimmunotherapy +/- high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell support for relapsed/refractory B-cell lymphoma results in excellent long-term survival[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(6):899.

[5] 陈菲菲,张宁.中医药辨证治疗急性肾损伤合并非霍奇金淋巴瘤1例[J]. *世界中医药*, 2012, 7(3):232.

[6] Ribrag V, Caballero D, Fermé C, et al. Multicenter phase II study of plitidepsin in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3):357.

[7] Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):860.

[8] 钱均强,刘贤明.GOX方案与DICE方案二线治疗非霍奇金淋巴瘤的临床对比研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(13):760.

[9] 杨建良,石远凯,何小慧,等.吉西他滨联合奥沙利铂对多种化疗方案治疗失败后淋巴瘤患者的疗效及安全性评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(2):137.

[10] 陈蕾,刘国静,孟洁,等.弥漫性大B细胞淋巴瘤R-BECHOP方案治疗近期疗效观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(21):1 668.

[11] 吴国林,汪晓虹,宋浩,等.吉西他滨、奥沙利铂、地塞米松+利妥昔单抗挽救治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床观察[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(22):10 333.

[12] 许亚梅,白桦,郭健,等.恶性淋巴瘤中医辨证治疗[J]. *世界中医药*, 2013, 8(8):963.

[13] Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-smallcell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(2):271.

[14] 王永领,黄韵红,吴涛,等.DHAOX方案治疗难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤的临床观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(10):911.

(收稿日期:2014-05-20 修回日期:2014-08-04)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅