

# 消癌平注射液直肠给药联合常规化疗治疗上皮性卵巢癌的临床观察

李凤霞\*, 宋爱英#, 唐寅, 邹香妮(黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R737.31;R283.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2815-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.28

**摘要** 目的:观察消癌平注射液直肠给药联合常规化疗治疗上皮性卵巢癌的临床疗效和安全性。方法:选择确诊为上皮性卵巢癌的初诊患者60例,按入院顺序随机分为观察组和对照组各30例。所有患者均接受紫杉醇+卡铂(TC)化疗方案,共4~6个疗程。其中,对照组患者接受TC 3周化疗方案,即紫杉醇175 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注3 h+卡铂AUC 5~7.5,静脉滴注1 h。观察组在此基础上,再经直肠给予消癌平注射液,每次20~30 ml,每日1次,每2周1个周期。比较两组患者的临床有效率、1年无进展生存率和中位无进展生存期,以及不良事件发生率。结果:观察组的有效率为83.33%,高于对照组的53.33%,差异有统计学意义( $\chi^2=13.20, P<0.05$ );观察组的1年无进展生存率为86.67%,中位无进展生存期为11.3个月,对照组分别为63.33%和7.2个月,组间比较差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。两组不良事件发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.53, P=0.47$ )。结论:消癌平注射液直肠给药联合常规化疗治疗上皮性卵巢癌,疗效良好,安全性高,患者1年无进展生存率高,中位无进展生存期长。

**关键词** 消癌平注射液;直肠给药;联合化疗;上皮性卵巢癌

## Clinical Observation of Xiaoaiping Injection with Rectum Administration Combined Conventional Chemotherapy in the Treatment of Epithelial Ovarian Tumor

LI Feng-xia, SONG Ai-ying, TANG Yin, ZOU Xiang-ni (First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of Xiaoaiping injection with rectum administration combined with conventional chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian tumor. **METHODS:** 60 patients diagnosed as epithelial ovarian tumor were divided into observation group and control group according to the actual order, with 30 cases in each group. All patients received TC chemotherapy, 4-6 cycles in total; And patients in control group received TC chemotherapy for 3 weeks, i.e. paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, 3 h, i.v.+carboplatin AUC=5-7.5, 1 h, i.v.. Based on this, observation group was additionally given Xiaoaiping injection with rectum administration, 20-30 ml each time, once a day, 2 weeks as a treatment course. Clinical effective rate, 1-year progression-free survival rate and median progression free survival and the incidence of adverse events were compared between 2 groups. **RESULTS:** Effective rate of observation group was 83.33%, and higher than that of control group (53.33%); there was statistically significant difference ( $\chi^2=13.20, P<0.05$ ); 1-year progression-free survival rate of observation group was 86.67%, and median progression free survival was 11.3 months; those of control group were 63.33% and 7.2 months; there was statistically significant difference between 2 groups ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ( $\chi^2=0.53, P=0.47$ ). **CONCLUSIONS:** Xiaoaiping injection with rectum administration combined with conventional chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer show good curative effect and safety, high 1-year progression-free survival rate and long median progression-free survival.

**KEYWORDS** Xiaoaiping injection; Rectum administration; Combined chemotherapy; Epithelial ovarian tumor

- 临床特征和助孕治疗分析[J].实用妇产科杂志,2011,27(3):217.
- [11] 曾祥丽.152例无痛人流后引起闭经的临床病因分析[J].中国医药导刊,2011,13(2):357.
- [12] 王永红.HMG小剂量递增法治疗特发性低促性腺激素性腺功能减退性不孕1例[J].临床医药实践杂志,2004,13(4):311.
- [13] 李致远,王文玲.继发性闭经的中西医治疗进展[J].中医研究,2013,26(1):78.
- [14] Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(4):287.
- [15] 凌秀凤,李红霞.黄体生成素与辅助生殖[J].国外医学妇幼保健分册,2003,14(5):285.
- [16] 谭真,李洁,李涛,等.黄体生成素在人类卵母细胞和种植前胚胎的表达[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(3):44.
- [17] 张晓丽,杨丽丽,胡玥玥.促排卵治疗低促性腺激素性闭经并发OHSS 1例分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(4):841.

\* 主管药师, 硕士。研究方向:药剂学。电话:0451-82111401。E-mail: lifengxia1022@163.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:运用中医辨证施治理论治疗肿瘤。电话:0451-82111401。E-mail: songay59@126.com

(收稿日期:2015-01-07 修回日期:2015-04-27)

(编辑:胡晓霖)

卵巢癌发病率在妇科肿瘤中仅次于宫颈癌和宫体癌,但死亡率居首位<sup>[1]</sup>。目前其发病原因尚未确定。全身化疗是其重要治疗手段之一,不足之处是存在复发率较高的问题。近年来,中药扶正和补益的效果正逐渐被越来越多的临床医师所接受<sup>[2-3]</sup>,其中部分中药对卵巢癌有一定的治疗效果。本研究对60例卵巢癌患者经直肠给予消癌平注射液并联合常规化疗,取得了一定疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

所选病例为2011年2月—2013年2月我院收治的确诊为上皮性卵巢癌的初治患者,共60例。其中,国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期<sup>[4]</sup>为I<sub>A</sub>/I<sub>B</sub>期(G<sub>2</sub>)6例,II/III期13例,IV期41例;年龄28~76岁,中位年龄55岁,平均年龄(57.6±13.8)岁。患者均无心、肺、肝、肾等重要器官的功能障碍,无肠道梗阻、坏死、穿孔、化学性腹膜炎、腹腔脏器损伤和腹痛,无痔疮,无消化道腹泻等疾病。排除极度虚弱、不宜接受肠道给药者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。按入院顺序将60例患者随机分成观察组和对照组,各30例。两组患者年龄、卡氏(KPS)评分和并发症等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

I<sub>A</sub>/I<sub>B</sub>期、IV期不宜手术或不同意手术患者,II/III期经肿瘤细胞减灭术后病灶<1 cm的患者,均接受TC化疗方案<sup>[5]</sup>,共4~6个疗程。其中,对照组接受TC 3周化疗方案,具体为紫杉醇175 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注3 h+卡铂AUC 5~7.5,静脉滴注1 h。观察组在对照组基础上再经直肠给予消癌平注射液(通化神源药业有限公司,规格:2 ml/支),每次20~30 ml,每日1次,每2周为1个周期。直肠给药具体方法:嘱患者清理宿便后再给药,给药前先将药液水浴加热至同体温37℃。患者左侧卧位,将给药导管(涂好凡士林或石蜡油)插入肛门10~15 cm,用注射器通过导管缓慢向直肠推入消癌平注射液,完毕后拔出导管,让患者臀部抬高约10 cm,保持药物在肠道内30 min,以利药物的吸收。

### 1.3 观察指标和评价标准

参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准<sup>[6]</sup>,每2月进行超声检查及腹盆腔CT扫描检查以评估疗效,检查全血细胞计数、肝功能,记录血常规、肝肾功能异常等不良事件。有疾病进展的患者终止用药治疗,退出临床研究。所有患者用药完成后均接受随访,可由临床医师决定患者是否接受进一步的治疗。每3月随访1次(电话或门诊),至少1年。比较两组患者的临床有效率、1年无进展生存率和中位无进展生存期,以及不良事件发生率。

1.3.1 疗效评价标准<sup>[6]</sup> 完全缓解(CR):患者全部病灶完全消失,且至少可维持4周以上时间;部分缓解(PR):患者的基线病灶缩小>50%,且维持在4周以上;稳定(SD):患者的基线病灶缩小<50%或增大<25%,无新病灶出现;恶化(PD),患者的基线病灶增大>25%或有新病灶出现。CR+PR为有效。

1.3.2 无进展生存率 即接受给药治疗开始至末次随访时无疾病进展患者占全部患者的比例。

1.3.3 无进展生存期 从入院到患者出现肿瘤进展或死亡的时间。

1.3.4 不良事件 依据美国国立癌症研究所(NCI-CTC)常规毒性判定标准<sup>[7]</sup>进行评价。

## 1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用Z检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗6个月后比较两组患者临床疗效。结果,观察组有效率为83.33%,对照组为53.33%,组间比较差异有统计学意义( $\chi^2=13.20, P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR
观察组	30	8(26.67)	17(56.67)	3(10.00)	2(6.67)	25(83.33)*
对照组	30	3(10.00)	13(43.33)	9(30.00)	5(16.67)	16(53.33)

注:与对照组比较, $\chi^2=13.20, *P<0.05$

Note: vs. control group,  $\chi^2=13.20, *P<0.05$

### 2.2 两组患者无进展生存率和中位无进展生存期的比较

随访1年,比较两组患者的无进展生存率和中位无进展生存期,差异均有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。两组患者无进展生存率和中位无进展生存期的比较见表2。

表2 两组患者无进展生存率和中位无进展生存期的比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of progression free survival rate and median progression free survival [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	无进展生存率, %	中位无进展生存期, 月
观察组	30	4(13.33)	8(26.67)	14(46.67)	4(13.33)	86.67*	11.3*
对照组	30	0	6(20.00)	13(56.67)	11(23.33)	63.33	7.2

注:与对照组比较, $\chi^2=3.85, *P<0.05; Z=-4.12, *P<0.01$

Note: vs. control group,  $\chi^2=3.85, *P<0.05; Z=-4.12, *P<0.01$

### 2.3 两组患者不良事件比较

两组患者均无严重不良事件发生,多为1~2级毒性反应,经对症处理,包括暂缓用药、减慢输液速度,或酌情给予抗组胺药物等症状均得以缓解和消失。两组患者不良事件发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.53, P=0.47$ ),详见表3。

表3 两组患者不良事件比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse events between 2 groups (case)

组别	寒战		恶心			感觉异常/麻木			过敏		丙氨酸氨基转移酶↑		中性粒细胞↓			血小板↓		
	1级	2级	1级	2级	3级	1级	2级	1级	2级	1级	2级	3级	1级	2级	3级	1级	2级	3级
观察组	1	2	1		1	1	1	1	1	4	5	1	5	8	1			
对照组	1	2	1	2	1	1	2	3	5	1	9	7	2					

## 3 讨论

目前,公认的卵巢癌全身化疗的标准方案是紫杉类联合卡铂静脉给药<sup>[8-9]</sup>。有研究表明,3周TC方案获得的肿瘤缓解率可达65.6%,无进展生存期17个月,3年总生存率65%<sup>[10]</sup>。也有研究结果显示,接受腹腔化疗的患者较单纯静脉给药的患者生存期延长了16个月<sup>[11]</sup>。现代药理学研究发现,消癌平注射液具有明显的抗肿瘤活性。它可通过使肿瘤细胞的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路受阻,导致其磷酸化作用受抑制、细胞活性降低,解除对周期依赖蛋白抑制物p27表达的抑制作用,从而使肿瘤细胞周期阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,达到抑制肿瘤细胞增生的作用<sup>[12]</sup>。本研究中,观察组患者在常规化疗基础上额外经直肠给予消癌平注射液,临床有效率为83.33%,高于对照组的53.33%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。直肠用药可以使局部保持较长时间有效药物浓度,使药物更好地发挥抗肿瘤作用,结合全身化疗,能取得较单纯化疗更满意的治疗效果。

已有文献报道,与卵巢癌复发有关的危险因素包括低分化(G<sub>3</sub>)、卵巢癌外转移、与周围组织粘连、腹腔冲洗液阳性等<sup>[13]</sup>。一项动物实验发现,胎牛血清(FBS)中含有的细胞因子可以通过激活PI3K促使Akt磷酸化,调节细胞骨架肌动蛋白重排,从而导致人乳突状卵巢腺瘤细胞(Caov-3)细胞形成片状伪足,促进肿瘤细胞的迁移<sup>[14]</sup>。而在用FBS诱导Caov-3细胞的同时,使用消癌平注射液进行干预后,发现消癌平注射液具有类似PI3K特异性抑制剂LY294002的作用,即可通过抑制PI3K活性,抑制Akt的磷酸化,从而抑制Caov-3细胞骨架肌动蛋白的重排以及FBS诱导的细胞侵袭转移作用。本研究对全部患者随访1年,发现观察组患者的无进展生存率为86.67%,高于对照组的53.33%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,观察组患者是经直肠给药,因人体的直肠具有丰富的动脉、静脉和淋巴丛,直肠黏膜具有很强的吸收功能,消癌平注射液通过肠黏膜被吸收进入肠静脉和最后进入大循环中,可以避开肝脏的首关效应,提高生物利用度,所以获得了更好的抗肿瘤临床疗效。

随访期间,两组患者均未有严重不良事件发生,毒性反应多为1~2级,包括过敏、周围神经毒性和骨髓抑制等方面的指标异常,都与研究药物紫杉醇、卡铂等常见的副作用有关系。经暂缓用药或酌情处理后均得以缓解和消失。因消癌平注射液pH值接近中性,对肠道无刺激,所以给药后较少出现局部用药部位的不适,适合直肠给药。

本研究考察对象均为卵巢癌初治患者,而在临床实践中常遇到卵巢癌到院患者为复发或一般状况比较差的情况,故本研究的考察对象尚不全面。另外,本研究病例数偏少,1年随访时间也比较短,需要继续随访以期获得长期生存数据。

综上所述,消癌平注射液直肠给药联合常规化疗治疗上皮性卵巢癌的临床抗肿瘤疗效良好,安全性高,1年无进展生存率高,中位无进展生存期更长。

## 参考文献

- [1] 王洁茹,张婷婷,程晓东. 中药抗卵巢癌侵袭转移及化疗耐药的研究[J]. 实用肿瘤杂志,2014,29(1):98.
- [2] 周卫兵,何凤姣,姜武忠,等. 消癌平联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2009,14(11):1 029.
- [3] 刘睿,刘新敏. 中医药治疗卵巢癌进展[J]. 河北中医,2012,34(12):1 906.
- [4] Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(6): 609.
- [5] Liu J, Matulonis UA. New advances in ovarian cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2010, 24(8): 721.
- [6] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 (Suppl 1): 122S.
- [7] National Institutes of Health, National Cancer Institute NCI. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0*[EB/OL]. (2010-06-14)[2015-02-01]. [http://wenku.baidu.com/link?url=VCRQRzMKmYRyNccgy4S1nITdITQ\\_mnibFHhk6iG8LF3xbC78Aueddih4NzW-zB\\_264Bdb8hMVNHLjQ6vEoGNY6-T4AC3L-MUjZ-wkGk0vkCy](http://wenku.baidu.com/link?url=VCRQRzMKmYRyNccgy4S1nITdITQ_mnibFHhk6iG8LF3xbC78Aueddih4NzW-zB_264Bdb8hMVNHLjQ6vEoGNY6-T4AC3L-MUjZ-wkGk0vkCy).
- [8] 蔡冬燕,韩凤娟,汤欣,等. 中药对卵巢癌的辅助治疗作用[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(4):361.
- [9] 宋建武,李翠兵,宋欣颖,等. 中药注射剂辅助PD方案治疗晚期卵巢癌的临床效果与经济学评价[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(12):2 796.
- [10] 刘小北,苏全胜,冒晓蓓,等. 消癌平注射液治疗老年晚期胃癌疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床,2012,25(6):513.
- [11] 武童,赵纯全. 化疗药物在上皮性卵巢癌治疗中的应用及研究进展[J]. 中国药房,2011,22(42):4 005.
- [12] 贾军梅,赵和平,郭亚荣. 消癌平联合奥曲肽对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2011,11(10):1 130.
- [13] 胡欣欣,齐聪,张勤华. 中药抗卵巢癌转移机制的实验研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(7):1 460.
- [14] 王淳,李士怡,王晓波,等. 消癌平注射液通过PI3K/Akt信号通路调节卵巢癌细胞增殖研究[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(增刊):28.

(收稿日期:2015-02-04 修回日期:2015-04-27)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅