经验交流

文章编号:1000-5404(2014)07-0728-02

回生口服液对卵巢癌患者化疗疗效及凝血功能的影响

王毅峰[1],宋文广[2],范扶民[1],王瑞林[2],赵金红[1] (063000 河北 唐山,河北省唐山市工人医院:妇产科[1],放化疗科[2])

[关键词] 回生口服液;卵巢癌;抗肿瘤;中药治疗
[中图法分类号] R289.5; R737.31 [文献标志码] B

中医药治疗肿瘤在我国具有悠久的历史,近半个世纪以来,与现代医学相结合,形成了独特的中西医结合肿瘤治疗体系,对进一步提高手术和放化疗的治疗效果、减少其毒副作用以及提高患者生活质量显示出了积极意义。本研究运用辨证与辨病相结合的原理,将回生口服液联合化疗用于卵巢癌的治疗,着重考察其对化疗近期疗效和凝血功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年1月1日至2012年12月31日在我院妇产科或放化疗科住院,病理诊断为卵巢癌,以一线或二线化疗为目的女性患者作为研究对象,年龄限制在18~75岁。

1.2 研究方法

1.2.1 病例入组 经医院专家委员会和伦理委员会同意,采用开放性非随机的方法,由患者自愿入组并签署知情同意书。入组前全面评估患者的身体机能状态,具备化疗条件,排除有严重心肝肾疾病和出血倾向者,除外持续应用抗血小板药物者。分为服药组和对照组,2组患者均按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南(中国版)给予一线或二线化疗。服药组患者在化疗基础上给予回生口服液10 mL 3次/d口服,连续服用至少2个化疗周期,对照组仅给予单纯化疗。化疗期间2组若出现Ⅱ°以上粒细胞减少时允许应用粒细胞集落刺激因子,出现Ⅱ°以上血小板减少时允许应用白介素-11,服药组同时暂停服用回生口服液,直至血小板恢复正常,至少完成2个化疗周期为有效病例。

1.2.2 观察与评价 患者入组后按照化疗的常规要求,每周检测1次血常规,每个化疗周期前(即上一化疗周期结束)检查肝肾功能、血清CA-125水平,凝血系列,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB),化疗前及每2周期化疗后行相应影像学检查。影像学有可测量病灶者,以RECIST评价标准判断近期疗效[1]。无影像学可测量病灶者,以血清CA-125水平依据Rustin评价标准评价近期疗效:CA-125水平连续6周保持正常为完全缓解(CR),CA-125水平较最高值减少50%为部分缓解(PR),升高25%为进展(PD),介于PD与PR之间为稳定(SD)[2]。有效率(RR)=(CR+PR)/可评价总例数×100%。本研究的主要终点——疾病进展时间(PFS)定义为从入组到肿瘤复发或疾病进展的时间,总生存期(OS)为从入组至死亡或失访的时间。

1.3 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件。2组间一般资料构成比的比较采用χ^2检验,生存期采用Kaplan-Maier曲线法记录,并用log-rank检验,血小板(PLT)计数和凝血系列指标以$\bar{x} \pm s$形式记录,采用t检验。

2 结果

2.1 入组情况

共纳入有效病例92例,年龄28~75岁,依据患者意愿,加入服药组者49例,对照组43例,截止2013年7月31日,随访时间7~62个月,中位随访时间33个月,共完成化疗528个周期,单个患者平均化疗5.7(4~16)个周期。患者一般情况见表1,2组一般临床资料间差异无统计学意义,具有可比性。

表1 入组病例一般情况

项目	服药组	对照组
入组病例数	49	43
年龄(岁)	52(28~75)	53(30~75)
<40	7(14.3)	5(11.6)
40~60	26(53.0)	23(53.5)
>60	16(32.7)	15(34.9)
病理分型[例(%)]		
浆液性乳头状腺癌	38(77.5)	33(76.7)
粘液性囊腺癌	4(8.2)	3(7.0)
子宫内膜样腺癌	3(6.1)	2(4.7)
其他	4(8.2)	5(11.6)
临床分期[例(%)]		
Ⅰ期	5(10.2)	7(16.3)
Ⅱ期	6(12.2)	5(11.6)
Ⅲ期	28(57.1)	22(51.2)
Ⅳ期	10(20.4)	9(20.9)
是否一线治疗[例(%)]		
是	27(55.1)	20(46.5)
否	22(44.9)	23(53.5)
化疗方案(周期)	284	244
TP[周期(%)]	118(41.5)	104(42.6)
GP[周期(%)]	66(23.2)	56(23.0)
PC[周期(%)]	42(14.8)	34(13.9)
IP[周期(%)]	26(9.2)	22(9.0)
Non-P[周期(%)]	32(11.3)	28(11.5)
疗效评价方法[例(%)]		
RECIST	18(36.7)	15(34.9)
Rustin	31(63.3)	28(65.1)

TP:紫杉醇或多西他赛加铂类;GP:吉西他滨加铂类;PC:环磷酰胺加铂类;IP:伊立替康加铂类;Non-P:不含铂方案

[通信作者] 王毅峰,电话:(0315)3722383,E-mail:songwenguang1@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131114.1425.010.html(2013-11-14)

2.2 近期疗效

近期疗效以治疗过程中所获得的最大效果判定,服药组39例(79.6%)有效,其中CR 33例(67.3%),PR 6例(12.2%),RR 79.6%;对照组共32例(74.4%)有效,其中CR 27例(62.8%),PR 5例(11.6%),RR 74.4%。2组客观有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.348$,$P=0.555$)。

2.3 无进展生存期

因截止末次随访时间本组病例死亡患者未达病例总数的50%,故经课题组讨论决定暂不考察总生存期。服药组和对照组的平均PFS分别为32.2个月(95% *CI* 为27.0~37.4)和26.7个月(95% *CI* 为22.2~31.3),Log Rank检验,无统计学差异($\chi^2=1.877$,$P=0.171$)。

2.4 化疗前后主要凝血功能指标的变化

如表2所示,化疗后服药组与对照组比较,PLT、APTT和TT有统计学差异($P<0.05$),PT和FIB差异无统计学意义,此外,服药组化疗前后比较,除FIB之外,其余各项均有统计学差异($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者治疗前后主要凝血功能指标比较

指标	化疗前		化疗后	
	服药组	对照组	服药组	对照组
PLT($\times10^9$/L)	255.65±85.79	250.52±86.59	186.31±69.40[ab]	225.64±79.68
PT(s)	13.06±0.64	13.20±0.64	13.52±0.61[a]	13.32±0.59
APTT(s)	29.88±5.14	30.17±5.02	34.87±7.31[ab]	31.79±6.88
TT(s)	16.39±1.16	16.58±1.02	17.68±1.23[ab]	17.06±1.19
FIB(g/L)	3.87±0.91	3.82±0.94	3.72±0.96	3.79±0.99

a:$P<0.05$,与本组化疗前比较;b:$P<0.05$,与化疗后对照组比较

2.5 骨髓毒性反应

骨髓抑制仍然是化疗中常见的毒副反应,其中Ⅱ°以上粒细胞减少服药组为36例(73.5%),对照组31例(72.1%),差异无统计学意义($\chi^2=0.022$,$P=0.882$);Ⅱ°以上血小板减少服药组3例(6.1%),对照组1例(2.3%),差异无统计学意义($\chi^2=0.794$,$P=0.373$)。上述患者均给予了相应的刺激因子治疗并及时恢复。

3 讨论

中医认为,卵巢癌的发病机制在于寒凝、气滞、血瘀。其基本治疗原则应当是温阳通脉,活血化瘀[3]。临床上,血栓事件也是卵巢癌患者常出现的并发症。现代研究发现,50%的肿瘤患者和95%的肿瘤转移患者存在凝血功能异常,主要是潜在的高凝状态。文献报道,卵巢癌患者普遍存在较高水平的PLT和FIB,而且与肿瘤的分期分级相关[4]。由此推测,改善高凝状态可能对治疗卵巢癌具有积极的作用。

回生口服液经过近20年的临床验证,其抗肿瘤作用,特别是与放化疗结合的增效减毒作用,得到了业界的广泛认同[5-6]。本研究着眼于卵巢癌的血瘀证本质,探讨其对凝血功能的影响,以期从另一个侧面揭示其抗肿瘤作用机制。本研究根据NCCN指南制定化疗方案,同时结合我国临床实际情况,由患者自行选择加服中药或单纯化疗。虽非随机双盲,但对比入组资料,2组情况基本均衡,有可比性。结果显示,加服中药组较对照组近期有效率提高5%,PFS延长5.5个月,虽未显示出统计学差异,但显示了微弱的增效趋势,至少达到了非劣效性临床试验标准,如果扩大样本试验有希望得到阳性结果。通过对化疗前后主要凝血功能指标的观察,发现化疗后服药组与对照组比较,PLT显著下降、APTT和TT显著延长,而且,服药组内化疗前后比较,除FIB之外,其余各项均有显著性差异。对血液学毒性的观察发现,回生口服液对Ⅱ°以上骨髓抑制的影响与其对疗效的影响一致,提示回生口服液可能有抑制血小板的作用,而对血浆纤维蛋白原无明显影响。当然,这是否为回生口服液抗肿瘤的核心机制,还需要进行更深入的研究。

参考文献:

[1] Gehan E A, Tefft M C. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 179-181.

[2] Barber E L, Zsiros E, Lurain J R, *et al*. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2013, 24(3): 258-264.

[3] 施杞, 刘嘉湘. 现代中医药应用与研究大系. 第14卷 肿瘤科[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1996: 207-213.

[4] 徐锋, 陈德东, 陈艳. 卵巢癌与凝血功能变化的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1215-1216.

[5] 马代远, 谭榜宪, 柳弥, 等. 回生口服液联合单药奈达铂同步放化疗治疗不可切除局部晚期非小细胞肺癌[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(2): 179-181.

[6] 董华琼, 刘发兰, 田婕丽, 等. 回生口服液联合多西紫杉醇同期放化疗治疗60例食管癌临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(24): 2473, 2483.

(**收稿**:2013-09-27;**修回**:2013-10-24)

(编辑 吴培红)