DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.16.022
第25卷第16期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 16
1456 2003年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)16-1456-03

CAP方案联合维拉帕米治疗晚期肺腺癌疗效分析

胡义德[1],谢启超[1],王红梅[2] ([1]第三军医大学附属新桥医院全军肿瘤治疗中心,重庆 400037;[2]解放军第309医院肿瘤科,北京 100091)

提 要:目的 观察环磷酰胺+阿霉素+顺铂(CAP)方案联合维拉帕米与单用CAP方案治疗晚期肺腺癌的疗效、毒副作用差异。方法 1998年4月至2001年12月,经病理证实且KPS评分≥60分的56例晚期(ⅢB期或Ⅳ期)初治肺腺癌病人被分为A、B组,其中A组30例,B组26例,分别采用CAP方案和CAP联合维拉帕米方案治疗,每21 d重复,共3周期。结果 A组总有效率(CR+PR)低于B组,分别为26.7%和38.5%,二者比较差异有显著意义($P<0.05$);A、B组中位生存期分别为5.4个月和7.3个月,两组比较差异有显著意义($P<0.05$);两组治疗副反应相似,主要毒副反应仍为骨髓抑制及胃肠道反应,联合维拉帕米治疗所增加的毒副反应轻微。结论 CAP联合维拉帕米治疗可提高晚期肺腺癌的化疗效果,延长患者生存期,毒副反应可以耐受,具有进一步推广应用价值。

关键词:维拉帕米;多药抗药性;肺腺癌;化疗
中图法分类号:R734.2;R972.4;R730.53 文献标识码:A

Treatment effects of CAP combined with verapamil in chemotherapy of patients with advanced lung adenocarcinoma

HU Yi-de, XIE Qi-chao, WANG Hong-mei (Cancer Center of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic efficacy and side effects of cyclopnosphamide, adriamycin, cisplatin (CAP) or CAP combined with verapamil(VPL) in chemotherapy of patients with advanced lung adenocarcinoma. Methods A total of 56 patients(male: 27, female: 29, average age: 48 years old, age range: 32—78 years old) with stage ⅢB/Ⅳ lung adenocarcinoma confirmed pathologically from April 1998 to December 2001 were divided into two groups: group A (30 patients), treated with cyclophosphamide (CTX, 600 mg·m^{-2}·d^{-1}) on days 1 and 8, adriamycin (ADM, 40 mg/m^2) on day 1, and cisplatin (CDDP, 30 mg·m^{-2}·d^{-1}) on days 1, 2 and 3 and group B (26 patients), treated with the same dose of CTX, ADM and CDDP and an additional oral VPL treatment (60 mg *t.i.d.* on days 1—7). Each of the 3 cycles was repeated every 21 days. Results The patients in group A had a lower response rate (26.7% *vs* 38.5%, $P<0.05$) than those in group B, but patients in group B had a longer overall survival (OS) (median OS: 5.4 months *vs* 7.3 months, $P<0.05$). The treatment was well tolerated and the side effects were similar in both groups. Little side effects attributed to VPL were found. Conclusion CAP combined with verapamil can improve the effect of chemotherapy in the treat

Key words: verapamil; multidrug resistance; lung adenocarcinoma; chemotherapy

化疗是晚期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗的主要手段。近年来,肺癌化疗新药不断涌现,但是治疗效果仍不满意,其原因主要是由于恶性肿瘤所具有的原发和(或)获得性抗药性。最近,人们针对肿瘤抗药性产生机制,作了大量克服肿瘤抗药性的工作,维拉帕米作为第1个被发现的化疗增敏剂,正被广泛的研究。我科联合解放军第309医院肿瘤科,1998年4月至2001年12月收治56例晚期肺腺癌患者,在使用环磷酰胺+阿霉素+顺铂(cyclopnosphamide, adriamycin, cisplatin, CAP)方案化疗的同时,用或不用维拉帕米进行治疗,观察疗效及毒副作用差异。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究所纳入的患者均为住院治疗的初治患者,预期生存期≥3个月,男性27例,女性29例,年龄32~78岁,平均48岁,患者原发灶或转移灶均通过X线胶片、CT片或经MRI资料评

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170293);重庆市科委应用基础研究资助项目(2001)

作者简介:胡义德(1965-),男,重庆市潼南县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事恶性肿瘤放化疗敏感性与抗性的分子调控方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68774701

收稿日期:2002-09-20;修回日期:2003-04-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

估, 所有患者均通过病理学或细胞学确诊, 分期依照 1997 UICC 的 TNM 分期标准, IIIb 期 23 例, Ⅳ期 33 例, Kamofsky 评分≥60 分, 继往无心脏疾病史, 心电图正常且安静状态下心率大于 70 次/ min, 肝肾功能正常, 白细胞≥4.0× 10^9/ L。

1.2　治疗方法

将病人分为 A 组及 B 组。A 组 30 例, 用环磷酰胺 (CTX, 600 $mg\cdot m^{-2}\cdot d^{-1}$) 第 1、8 天, 100 ml 生理盐水稀释后快速静脉点滴; 阿霉素 (ADM, 40 $mg\cdot m^{-2}\cdot d^{-1}$) 第 1 天, 100 ml 生理盐水稀释后静脉点滴; 顺铂(CDDP, 30 $mg\cdot m^{-2}\cdot d^{-1}$)第 1、2、3 天连续静脉滴注, 适当水化利尿, 以上治疗每 21 d 重复, 共 3 周期。B 组 26 例, 在 A 组的基础上联合维拉帕米(VPL, 60 mg 3/ d, 第 1 ~ 7 天)口服治疗。

化疗期间常规使用盐酸格拉斯琼止吐, 每周至少复查血象 2 次, 根据白细胞下降程度决定是否使用粒或粒-巨噬细胞集落刺激因子, 化疗前后定期监测心电图、肝功、肾功, 电解质、血糖等。治疗完成后 4 周通过复查 X 线胶片、CT、MRI 或核素骨扫描判断效果。研究期限内同时进行随访, 随访率为 90%以上。

1.3　疗效评价

按 WHO 实体瘤近期疗效标准, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 无变化(SD)和进展(PD), 以 CR+ PR 为总有效率(ORR)。

1.4　毒性评价标准

按照 WHO 1981 年统一标准评价毒性。

1.5　统计学方法

SSPC11.0 软件包上进行数据处理, 采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　疗效分析

A 组总有效率(CR+ PR)低于 B 组($P<0.05$), 分别为 26.7%和 38.5%, 见表 1; A、B 组中位生存期分别为 5.4 个月和 7.3 个月, 两组比较差异有显著意义($P<0.05$)。

表 1　CAP 方案联合 VPL 治疗晚期 NSCLC 疗效

Tab 1　Treatment effects of CAP combined with verapamil on advanced NSCLC

Group	Stage	Number of case	Treatment response(case) CR	PR	SD	PD	Overall response rate(%)	Median survival duration(month)
A	IIIb	14	2	3	6	3	35.7	
	Ⅳ	16	0	3	6	7	18.8	5.4*
	Total	30	2	6	12	10	26.7*	
B	IIIb	13	2	4	4	3	46.1	
	Ⅳ	13	1	3	7	2	30.8	7.3
	Total	26	3	7	11	5	38.5	

*: $P<0.05$ *vs* B

2.2　毒副反应

从表 2 可以看出, 几乎没有因为使用维拉帕米而产生的严重心血管系统毒性反应, 部分 B 组患者在开始接受 VPL 时有轻微头昏、心悸, 几天后即适应, 主要副反应仍为造血系统损伤导致白细胞下降、血小板减少, 恶心呕吐比例仍较高, 但两组间差异无显著意义($P>0.05$)。

表 2　病人治疗的毒副反应

Tab 2　Side effects of the treatment on patients

Side effect (WHO grade)	Grade Ⅰ (%)		Grade Ⅱ (%)		Grade Ⅲ(%)		Grade Ⅳ(%)	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
Leukopenia	32	34	12	14	6	5	2	3
				5	2	3	0	0
Anemia	3	4	3	3	2	2	0	0
Infection	11	10	8	6	4	5	0	0
Nausea/ vomiting	33	30	24	21	11	12	4	3
Toxicity of kidney	5	4	3	3	2	3	0	0
Hepatic toxicity	6	3	4	2	3	2	0	0
Alopecia	14	16	10	11	6	7	2	3
Dizzy	8	12	6	8	4	5	0	0
Palpitation	6	11	5	6	4	3	0	0
Hypotension	3	4	3	2	0	0	0	0
Arrhythmia	6	7	2	3	0	0	0	0
Heart failure	0	0	0	0	0	0	0	0

3　讨论

毒性中晚期癌症化疗由于肿瘤细胞所产生的原发和(或)获得性多药抗药性(Multidrug resistace, MDR), 往往导致治疗效果极差[1,2]。肿瘤 MDR 产生的原因纵多, mdr-1 基因的过表达是其重要原因之一, 该基因定位于人染色体 7q21.1, 其编码的产物为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), 是含有 1 280 个氨基酸、分子质量约为 170× 10^3 的跨膜蛋白, 为一种 ATP 依赖性转运排出泵, 可将细胞内的化疗药物泵出细胞外, 使细胞内药物浓度降低, 从而产生抗药性, 易引起 MDR 的药物主要为一些天然来源和疏水性药物, 如阿霉素和长春碱类。

钙通道阻滞剂维拉帕米(VPL)是首先被用于逆转 MDR 的化疗增敏药物。研究表明, 维拉帕米它能竞争性的与 P-糖蛋白结合, 抑制该蛋白的泵出功能, 提高细胞内阿霉素和长春碱等化疗药的浓度, 从而达到增

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

强化疗效果的作用。Arvelo 等[3] 应用移植了未曾接受过化疗的小细胞肺癌患者癌细胞的裸鼠模型做试验，将裸鼠分为两组，第一组只给予含阿霉素的化疗，第二组在此基础上加用 VPL，结果显示：第二组小鼠阿霉素的血浆半衰期显著延长。Belpomme 等[4] 在一个包含 99 例已经产生 MDR 的转移性乳腺癌患者的临床试验中，将患者随机分为两组：VCR＋5-Fu 或者 VCR＋5-Fu ＋VPL，结果发现后者的化疗有效率高于前者，分别为 11％和 27％，中位生存时间后者明显高于前者，分别为 209 d 和 323 d，差异显著；胡义德等[5,6] 研究 VPL 对具有 MDR 肺腺癌细胞株 A549/ADM 的逆转作用，结果提示无细胞毒作用剂量的 VPL 可以逆转该耐药株对阿霉素和长春新碱的耐药性。但有关 VPL 在非小细胞肺癌实际治疗中应用的报道较少。

本组试验中，单用 CAP 方案(A 组)和联合应用维拉帕米(B 组)治疗晚期肺腺癌的总有效率分别为 26.7％和 38.5％，二者比较差异有显著意义($P<0.05$)；A、B 组中位生存期分别为 5.4 个月和 7.3 个月，两组比较差异有显著意义($P<0.05$)；两组治疗副反应相似，主要毒副反应仍为骨髓抑制及胃肠道反应，联合维拉帕米治疗所增加的毒副反应为轻微头昏、心悸，几天后即适应。无化疗相关性死亡。表明 CAP 联合维拉帕米治疗可提高晚期肺腺癌的化疗效果，延长患者生存期，毒副反应可以耐受，具有进一步推广应用价值。

参考文献：

[1] 李昆霖，吴国明，黄桂君，等. 一条新肺腺癌多药耐药细胞 DNA 片段在胃癌中表达的研究[J]. 第三军医大学学报，2003，25(4)：324－326.

[2] 王延明，王爱明，蒋仁述 等. 多药耐药相关蛋白基因表达与食管癌病理特征关系的临床研究[J]. 第三军医大学学报，2000，22(3)：262－264.

[3] Arvelo F，Poupon M F，Bichat F，*et al*. Adding a reverser (verapamil) to combined chemotherapy overrides resistance in small cell lung cancer xenografts[J]. Euro J Cancer，1995，31A(11)：1862－1868.

[4] Belpomme D，Gauthier S，Pujade L E，*et al*. Verapamil increases the survival of patients with anthracycline-resistant metastatic breast carcinoma[J]. Ann Oncol，2000，11(11)：1471－1476.

[5] 胡义德，钱桂生. 异搏定逆转人肺腺癌 A549 的多药抗药性[J]. 癌症，1996，15(6)：1417－1419.

[6] 单根法，钟 肱，牛恩良，等. 维拉帕米逆转肺癌细胞株多药耐药性的研究[J]. 上海第二医科大学学报，1997，17(2)：88－90.

(编辑 薛国文)

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)16-1458-01

剖宫产术后镇痛与泌乳效果的观察

Observation of analgesia and promotion of lactation following Cesarean section

唐才淇，江 露 (第三军医大学附属西南医院妇产科，重庆 400038)

为了解决剖宫产术后产妇母乳喂养困难的问题，我们对剖宫产术后硬膜外自控镇痛(Patient controlled epidural analgesia，PCEA)的产妇进行了调查，探讨术后 PCEA 对母乳喂养的影响。

1 资料与方法

资料：选择 2000 年 9 月至 2001 年 8 月采用硬膜外麻醉下行剖宫产术的产妇 780 例，孕周 37～42 周，无内分泌疾病、无乳房发育缺陷、无产科并发症。其中 320 例术后自愿接受 PCEA 为观察组，其余的 460 例为对照组。

方法：全部采用硬膜外麻醉，剖宫产术后观察组硬膜外导管不拔除，并与自控镇痛仪相连。镇痛液配制为：0.5％布比卡因 30 ml 加吗啡 2 mg 加生理盐水至 100 ml，以 2 ml/h 滴速持续注入，并根据疼痛程度随时间调节，保留 72 h。对照组术后拔管，根据伤口疼痛程度使用盐酸哌替啶止痛，观察术后 72 h 镇痛效果与副作用。

观察指标：(1)镇痛效果评定：两组均采用视觉模拟评分法(VAS)评定，0 分无痛，1～3 分可忍性痛，4～7 分不可忍性痛，8～10 分剧痛。(2)泌乳始动时间：胎儿娩出至产妇自觉乳胀，挤压乳房有乳汁排出的时间。(3)泌乳量的判定：根据日哺乳次数，新生儿日排尿次数，哺乳后睡眠情况及是否需人工补充部分牛奶来判定。①乳汁充足。哺乳≥6 次/d，婴儿排尿≥6 次/d，婴儿能安静睡眠。②乳汁欠充足。哺乳＜6 次/d，婴儿排尿＜6 次/d，需补给少量牛奶方能保证婴儿安静睡眠。③乳汁缺乏。哺乳及排尿次数＜5 次/d，哺乳后仍哭闹不安，需补给适量牛奶方能入睡。(4)术后肠鸣音听诊评分的评定及肛门排气时间的观察 0 分代表无肠鸣音，1 分代表 1～2 次/min 肠鸣音，2 分代表 3～4 次/min 肠鸣音，3 分代表 4 次/min 肠鸣音。

统计学处理：采用 SPSS 软件计算，进行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

见表 1，2，两组比较差异显著($P<0.05$)。

(下转 1461 页)

作者简介：唐才淇(1980－)，女，重庆市合川市人，护师，主要从事产科方面的研究。电话：(023)68754412

收稿日期：2002-07-23；修回日期：2003-02-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net