冬凌草片辅助榄香烯膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的前瞻性临床分析

李志强[1] 常红娟[2] 孙仕润[3]

(1 新乡医学院第一附属医院中西医结合科,卫辉,453100; 2 新乡医学院护理学院,新乡,453003; 3 即墨市中医医院,即墨,266200)

摘要 目的:观察分析冬凌草片辅助榄香烯膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的前瞻性临床疗效及安全性。方法:选取2008年6月至2010年6月我院收治的75例浅表性膀胱癌患者,均采用保留膀胱经尿道肿瘤切除术。行前瞻性、随机对照临床研究,术后将其随机分为对照组和治疗组。治疗组38例,术后口服冬凌草片,术后1周行榄香烯膀胱内灌注;对照组37例,术后1周行榄香烯膀胱内灌注。随访2年,观察患者肿瘤复发情况及不良反应。结果:对照组平均随访26.6个月,2年复发率16.22%。治疗组平均随访29.8月,2年复发率10.53%,两组患者2年复发率相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间的不良反应比较无统计学意义($P>0.05$)。结论:冬凌草片辅助榄香烯膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发有良好疗效,不良反应少,值得在临床广泛推广。

关键词 冬凌草片;榄香烯;膀胱灌注;浅表性膀胱癌

Prospective Research on Donglingcao Tablets and Elemene for Preventing Postoperative Relapse of Superficial Bladder Cancer

Li Zhiqiang[1], Chang Hongjuan[2], Sun Shirui[3]

(1 *Integrated Medicine Department of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University*, *Henan Weihui* 453100, *China*; 2 *Nursing College of Xinxiang Medical University*, *Henan Xinxiang* 453003, *China*; 3 *Jimo Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Shandong Jimo* 266200, *China*)

Abstract **Objective**: To research on effect of Donglingcao tablets on top of intravesical infusion of Elemene for preventing postoperative relapse of superficial bladder cancer. **Methods**: 75 postoperative patients with intermediate and high-risk urothelial tumor of the bladder that performed transurethral resection of the bladder tumor, were randomly assigned into 2 groups. Observation group (38 patients) were given Donglingcao tablets on top of intravesical infusion of Elemene, and control group (37 patients) were given intravesical infusion of Elemene only. The patients were followed up for clinical, analytical and cystoscopic evaluations for 2 years. The tumor recurrence rates and side effects after the treatment were evaluated. **Results**: The recurrence rates were 16.22% of control group 2 years after operation. The recurrence rates were 10.53% of observation group 2 years after operation. The recurrence rate of observation group was lower than that of control group. And there were no significant difference of adverse reactions in two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Donglingcao tablets on top of intravesical infusion of Elemene is safe and effective in preventing superficial bladder tumor recurrence after surgery.

Key Words Donglingcao tablets; Elemene; Intravesical instillation; Superficial bladder cancer

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.08.025

膀胱癌是我国泌尿、男性生殖系统最常见的恶性肿瘤,约80%为浅表性,在初次治疗后有30%~90%患者5年内可能会复发[1],其治疗以手术为主,目前治疗浅表性膀胱癌的方法为保留膀胱经尿道肿瘤切除术[2]。虽可保留膀胱的生理功能,但术后高复发率一直是困扰临床医生的严重问题。目前临床上多采用术后膀胱灌注作为预防其术后复发的主要方法[3]。榄香烯注射液是从中药温莪术中提取的一种可诱导人膀胱癌细胞凋亡的新型非细胞毒类抗癌药,其主要活性成分是β-榄香烯,近年来已广泛应用于各种肿瘤的治疗[4],临床应用榄香烯膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发有良好疗效[5]。冬凌草片是冬凌草药材经提取后制成的浸膏片,具清热解毒、消炎止痛、健胃活血及抗肿瘤之功效。其主要成分冬凌草甲素对多种肿瘤均具有明显的抑制作用,对肿瘤有很好的疗效[6]。为进一步探讨预防术后复发的新方法,我院对2008年6月至2010年6月收治的38例浅表性膀胱癌采用冬凌草片联合榄香烯膀胱灌注进行预防术后复发,现将结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自我院2008年6月至2010年6月收治的75例明确诊断的初发浅表性膀胱癌患者,均

作者简介:李志强(1978.11—),男,主治医师,硕士,主要研究方向:中西医结合肿瘤疾病的临床研究,E-mail:21735781@qq.com

经肿瘤组织病理学明确诊断为移行细胞癌。行前瞻性、随机对照临床研究,术后将其随机分为对照组和治疗组。治疗组 38 例,其中男 28 例,女 10 例,年龄 29 ~ 71 岁,平均(53.45 ± 4.53)岁。根据 UICC 和 WHO 评定标准:G119 例,G214 例,G35 例;PTis5 例,PTa13 例,PT120 例。手术方法:经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)29 例,膀胱部分切除术 9 例。对照组 37 例,其中男 28 例,女 9 例,年龄 28 ~ 72 岁,平均(54.16 ± 4.89)岁。根据 UICC 和 WHO 评定标准:G120 例,G213 例,G34 例;PTis4 例,PTa12 例,PT121 例。手术方法:TURBT 27 例,膀胱部分切除术 10 例。所有患者术前均未有全身化疗或盆腔放疗史。入组条件:卡氏评分大于 70 分,肝肾功能正常,骨髓造血功能无明显受损,全身无重要脏器受损及转移灶。入组者均排除明显肝肾功能不全者以及不能按计划接受治疗和随访者。两组患者的一般资料无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2　治疗方法　对照组术后 1 周行膀胱内灌注,灌注前首先排空膀胱,并适当限制水分摄入量,榄香烯注射液(大连金港制药有限公司)400 mg 溶于 40 mL 0.9% 的氯化钠溶液,经导尿管注入膀胱,每隔 30 min 改变 1 次体位,保留 2 h,然后经尿道排出。每周 1 次,连续 6 次;以后 1 次/月,连续 12 次。

治疗组术后口服冬凌草片(河南省济源市济世药业有限公司),3 片/次,3 次/d,1 个月为 1 个疗程,连续服用 12 个疗程。并在术后 1 周行榄香烯注射液膀胱内灌注,具体步骤按照对照组进行。

1.3　随访情况　所有患者于每次灌注后行常规检查,前 3 个月内每月复诊 1 次,以后每 3 个月随访、复诊 1 次至术后 2 年,如发现可疑病变即行活检以明确有无肿瘤复发。所有患者随访时间均是从第一次入院治疗结束出院时开始至 2 年后,随访方式主要是门诊复诊,上门回访填表,通信(电话)随访。随时记录用药期间出现的局部及全身反应,并在随访期间定期检测血常规、尿常规、肝功能、肾功能。本组失访病例以死亡计,随访少于 2 年就已死亡的病例均作为复发病例。

1.4　统计学处理　采用 SPSS 17.0 统计学软件对全部数据进行统计分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 c2 检验,$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　生存情况　由表 1 可看出,获 2 年生存者,治疗组 35 例,生存率为 92.11%;对照组 33 例,生存率为 89.19%。两组组间 2 年生存情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1　两组患者的生存情况比较

组别	例数	2 年生存/例	2 年生存率/%
对照组	37	33	89.19
治疗组	38	35	92.11

2.2　术后复发　由表 2 可看出,对照组平均随访 26.6 个月,1 例于治疗后半年内复发,检查提示肿瘤多发性浸润性膀胱肌层(T2),行膀胱全切术痊愈;2 例于 1 年内复发,3 例 2 年内复发,均再行 TURBT 治疗。对照组的 2 年复发率 16.22%。

表 2　两组患者的 2 年复发情况比较(例)

组别	例数	半年内复发	1 年内复发	2 年内复发	2 年复发率
对照组	37	1	2	3	16.22%
治疗组	38	1	2	2	10.53% *

注:与对照组相比,* $P < 0.05$。

治疗组平均随访 29.8 个月,1 例于治疗后半年内复发,检查提示肿瘤多发浸润膀胱肌层(T2),行膀胱全切术痊愈;2 例患者 1 年内复发,1 例患者 2 年内复发,均再行 TURBT 治疗。治疗组的 2 年复发率 10.53%,两组患者 2 年复发率相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3　不良反应　由表 3 可看出,所有病例于试验过程中无严重不良反应出现。对照组 3 例发生不良反应(8.11%),其中 1 例为轻度发热,2 例灌注后膀胱刺激征。治疗组 4 例发生不良反应(10.53%),其中 1 例轻微恶心、头晕,1 例出现血尿,2 例灌注后膀胱胱刺激征。两组患者的不良反应比较,无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3　两组患者的不良反应情况比较(例)

组别	总计	轻度发热	轻度恶心、头晕	血尿	膀胱刺激征
对照组	3	1	0	0	2
治疗组	4	0	1	1	2

3　讨论

膀胱癌是临床泌尿系统中发病率最高的恶性肿瘤,且多为浅表性,治疗以外科手术为主[6]。浅表性膀胱癌指 Ta、T1、Tia 膀胱肿瘤,占膀胱肿瘤的 2/3 左右,具有低分化易复发的生物学特性,以肿瘤复发作为评价预后的主要指标,单纯手术治疗易复发[7],膀胱内灌注作为一种局部治疗手段,是预防其术后复发的最有效方法之一,可有效地预防膀胱癌复发或延迟复发,防止复发时患者的病情进展,已获得临床上肯定并得到了广泛应用[8],但长期采用则保护作用降低[9]。经尿道膀胱肿瘤切除术后辅以灌注化疗或灌注免疫治疗是目前国内外对浅表性膀胱癌的标准治疗,理想的膀胱

灌注药物应具备对肿瘤细胞敏感性强、不良反应少、术后复发率低、价格适宜、使用方便等特点[10]。因此，寻找安全有效预防膀胱癌术后复发的膀胱内灌注药物，已引起国内外医生及患者的广泛重视。

榄香烯是从姜科植物温莪术提取的以β－榄香烯为主的榄香烯类抗癌化合物，现代药理研究证明其具有抗炎、抗肿瘤、提高免疫力和升白细胞之功效，能较强的抑制和杀伤多种肿瘤细胞。其主要机制为抑制肿瘤细胞的DNA、RNA和蛋白的合成，防止肿瘤细胞从S期进入G2、M期，降低肿瘤的分裂增殖诱导肿瘤细胞凋亡和分化[11]。此外，有文献报道[12]榄香烯直接抑制或杀伤肿瘤的同时，还能激发机体产生特异性抗肿瘤免疫，增强机体对肿瘤细胞的杀伤活性。

冬凌草为我国分布广泛一种唇形科香茶菜属植物，味苦甘、性微寒，具有清热解毒、消炎止痛、健胃活血及抗肿瘤等作用。其主要的化学成分为冬凌草甲素、冬凌草乙素、冬凌草丙素、冬凌草丁素和冬凌草戊素等组成的贝壳杉烯类的二萜类化合物，其中最重要的抗癌有效成分确定为冬凌草甲素。冬凌草甲素抗癌的机制为诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞的增殖，引起细胞G2/M期阻滞，降低肿瘤细胞的端粒酶活性，抑制肿瘤组织的生长。同时还具有抗突变作用，并能增强其他抗肿瘤药物的疗效[13]。业已证明冬凌草的水及醇提物对体外培养的细胞及食道癌细胞株有明显的细胞毒作用对多种动物移植性肿瘤有一定的抗肿瘤作用并有抗菌消炎等功效[14－15]。

化疗药物的作用机制对淋巴因子激活杀伤细胞的增殖和抗肿瘤灌性的调解乍用，达到发挥抗肿瘤活性的目的，早期应用能达到消灭局部残存肿瘤[16－17]。采用榄香烯膀胱腔内序贯灌注联合冬凌草防治膀胱癌术后复发是为了克服以往单用化疗药物疗效不佳，降低膀胱癌术后复发，是目前一种新的治疗方法。本研究中，对照组术后的2年复发率为13.81%，不良反应为8.11%，与国内其他学者报道相似[18－19]，提示榄香烯膀胱灌注能较好的预防膀胱癌术后复发，且无严重血尿、尿道狭窄发生，无骨髓抑制、肝肾功能损害等全身不良反应，以提高患者生存率及生活质量。治疗组的2年复发率10.53%，且不良反应与对照组比较无统计学意义。提示冬凌草片增强榄香烯的抗肿瘤疗效，减少预防浅表性膀胱癌术后的复发率。因此，冬凌草片辅助榄香烯膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发疗效确实，不良反应率少，是一种预防浅表性膀胱癌术后复发的有效的治疗措施，具有很高的临床推广、应用价值。

参考文献

[1]赵红星，王荣江，钱宇峰，等. 双介入联合膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌的临床研究[J]. 中国肿瘤，2006，15(8)：701－703.

[2]李黎明. 浅表性膀胱癌免疫治疗的现状[J]. 中国医师进修杂志，2006，29(8)：13－15.

[3]王福利，秦卫军，王禾，等. 鸦胆子和丝裂霉素及卡介苗膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的前瞻性临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志，2010，17(8)：622－624.

[4]李传刚，李墨林，舒晓宏，等. β－榄香烯对人膀胱癌BIU－87细胞磷脂代谢转换率及细胞脂膜流动性的影响[J]. 中华医学杂志，2004，84(5)：416－417.

[5]李传刚，刘用楫，范治璐，等. 榄香烯预防浅表性膀胱癌术后复发的临床观察[J]. 中华泌尿外科杂志，2005，26(4)：237－239.

[6]曹明，马辰凯，马俊，等. 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性浅表性膀胱肿瘤的安全性与有效性[J]. 中华肿瘤杂志，2011，33(5)：385－387.

[7]Huang J, Wu L, Tashiro S, et al. Reactive oxygen species mediate oridonin－induced HepG2 apoptosis through p53, MAPK, and mitochondrial signaling pathways[J]. J Pharmacol Sci, 2008, 107(4): 370－379.

[8]张俊峰，陈规划，陆敏强，等. 冬凌草甲素诱导肝癌细胞凋亡中Bcl－2及端粒酶变化的研究[J]. 中国中药杂志，2006，31(21)：1811－1814.

[9]Li X. Wang G, Zhao J, et al. Antiproliferative effect of betaelemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G₂－M phase[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(9): 894－904.

[10]杨明根，赵晓昆，吴志平，等. 苯扎溴铵、吡喃阿霉素和丝裂霉素灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效比较[J]. 肿瘤，2008，28(12)：1055－1058.

[11]曲更庆，盛玉文，陈波，等. 土荆皮乙酸B对膀胱癌5637细胞增殖和凋亡的影响膀胱局限性浸润癌保留膀胱综合性治疗[J]. 中国中药杂志，2011，36(24)：3535－3538.

[12]李传刚，李墨林，周琴，等. β－榄香烯对人膀胱癌BIU－87细胞磷脂膜功能及Bcl－2表达的影响[J]. 中草药，2007，38(6)：886－891.

[13]刘军楼，汪悦，徐力，等. 冬凌草甲素对SWl 990细胞的增殖抑制作用[J]. 中国癌症杂志，2010，20(12)：915－920.

[14]宋芳，冯一中，蒋小岗，等. 冬凌草甲素对人胰腺癌SWl990细胞系生长抑制作用[J]. 中国药理学通报，2010，26(2)：240－243.

[15]凤香，李美玉，李红枝，等. 冬凌草甲素对胰腺痛SWl900细胞凋产的影响[J]. 南方医科大学学报，2009，29(8)：1714－1715.

[16]包国建. 丝裂霉素C与卡介苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 中国现代药物应用，2007，24(7)：650－654.

[17]兰卫华，靳风烁，王洛，等. 卡介苗与丝裂霉素C膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发疗效及毒性比较的Meta分析[J]. 中华泌尿外科杂志，2006，27(1)：29－35.

[18]崔军，宋永胜，张辉，等. 榄香烯预防浅表性膀胱尿路上皮癌术后复发的回顾性分析[J]. 中国癌症杂志，2010，20(11)：864－867.

[19]王志华，叶庆，黄德樱，等. 生存素反义寡核苷酸诱导膀胱癌细胞凋亡及增强其化疗敏感性[J]. 中华医学杂志，2007，87(6)：419－424.

（2013－06－25收稿）