

# 多柔比星脂质体联合复方红豆杉胶囊治疗晚期铂类耐药型卵巢癌的临床效果

宋琪<sup>1</sup> 夏义欣<sup>1</sup> 路泽军<sup>2</sup> 赵春艳<sup>1</sup> 张卓梅<sup>1</sup> 陈琳<sup>1</sup> 刘红<sup>1</sup>

(1 武警总医院妇产科,北京,100039; 2 海军总医院肿瘤科,北京,100048)

**摘要** 目的:探讨脂质体多柔比星联合复方红豆杉胶囊治疗难治复发的铂类药物耐药的卵巢癌患者的临床效果及不良反应。方法:选取行紫杉醇联合顺铂或卡铂化疗 37 例复发性铂类药物耐药的卵巢癌患者,复发后随机分为观察组(多柔比星脂质体联合复方红豆杉胶囊治疗)20 例,对照组(单药多柔比星脂质体治疗)17 例,方案为:多柔比星脂质体(30~40 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注),复方红豆杉胶囊,2 粒/次,口服,3 次/d,共 15 d,每 3 周为 1 个周期;评价临床疗效及不良反应,监测患者化疗前后心电图、心肌酶谱、左心室射血分数的变化,以进一步评估多柔比星脂质体的心脏毒性。结果:联合复方红豆杉胶囊有效率为 35.00%,单药组为 23.53%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组疾病控制率为 75%,对照组为 58.82%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组 KPS 评分改善优于对照组(65% 比 47.06%, $P < 0.05$ )。2 组均未出现心脏毒性反应。主要不良反应为血液学毒性和胃肠道反应。其中观察组无 III~IV 度血液学毒性和胃肠道反应发生;2 组 I~II 度血液学毒性发生率为 30.00% 比 29.41%,I~II 度胃肠道反应发生率为 60.00% 比 47.06%。差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:对于顺铂或卡铂耐药型卵巢癌患者,多柔比星脂质体联合复方红豆杉胶囊疗效优于单药多柔比星脂质体,且不良反应轻,生命质量获益明显,有良好耐受性。

**关键词** 多柔比星脂质体;复方红豆杉胶囊;顺铂;卡铂;卵巢癌

## Clinical Study of Liposomal Doxorubicin Combined with Hongdoushan Capsule in the Treatment of Advanced Platinum Resistant Ovarian Cancer

Song Qi<sup>1</sup>, Xia Yixin<sup>1</sup>, Lu Zejun<sup>2</sup>, Zhao Chunyan<sup>1</sup>, Zhang Zhuomei<sup>1</sup>, Chen Lin<sup>1</sup>, Liu Hong<sup>1</sup>

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, General Armed Police Hospital, Beijing 100039, China;

2 Department of Oncology, Navy PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**Abstract Objective:** To analyze the effectiveness of liposomal doxorubicin combined with Hongdoushan capsule in the treatment of advanced platinum resistant ovarian cancer. **Methods:** A total of 37 patients with advanced platinum resistant ovarian cancer were divided into combined group (20 cases) and single drug group (17 cases). The combination group was given the treatment of liposomal doxorubicin (30~40 mg/m<sup>2</sup> intravenously) and Hongdoushan capsule (0.6 g 3/d), and the single drug group was given the treatment of liposomal doxorubicin alone. The short-term efficacy and toxicity were evaluated. ECG, left ventricular ejection fraction, myocardial enzyme changes were monitored to evaluate cardiac toxicity of liposomal doxorubicin. **Results:** Efficacy rate was 35% in combined group and 23.53% in single group. There was statistical significance between the two groups ( $P < 0.05$ ). The control rate for disease was higher in combined group than the single group, and there was statistical significance between the two groups ( $P < 0.05$ ). KPS score of the combined treatment group improved significantly better than the control group (65% vs 47.06%). The incidences of nausea, vomiting, diarrhea and skin rash, dysfunction of hepatic function in the combined group were higher than the single drug group, while there were no differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Liposomal doxorubicin combined with Hongdoushan capsules in the treatment of advanced platinum resistant ovarian cancer has better clinical benefits and improvement for the quality of life than the single group. The therapy method is worthy to be popularized.

**Key Words** Liposomal doxorubicin; Hongdoushan capsule; Cisplatin; Carboplatin; Ovarian cancer

中图分类号:R284;R739.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.029

卵巢癌是妇科常见的 3 大恶性肿瘤之一,卵巢恶性肿瘤占女性恶性肿瘤的 2.5%~5.0%,占妇科恶性肿瘤的 20%。近 20 年来,卵巢癌发病率逐年上升,且大部分患者就诊时已属晚期,因此,在女性生

殖系统肿瘤中,卵巢癌是造成死亡原因最高的一种肿瘤<sup>[1-2]</sup>。卵巢癌病理类型以上皮性癌占绝大多数,为60%~85%。目前卵巢癌的治疗原则是以手术为基础及联合铂类药物的化疗。但晚期卵巢癌患者的生存率仍未见明显提高,即使经过手术、放化疗等综合治疗,仍有49%~64%会出现复发,且复发后常对多种化疗药耐药,治疗难度大<sup>[3-4]</sup>。我们回顾性分析37例应用脂质体多柔比星联合复方红豆杉治疗的难治复发性铂类药物(顺铂或卡铂)耐药型卵巢癌患者的临床数据资料,以探讨其临床治疗效果及有关不良反应。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年6月至2015年8月中国人民解放军武警总医院收治的临床晚期卵巢癌患者(Ⅲ~Ⅳ期)37例,年龄42~69岁,平均年龄(57.23±8.72)岁。铂类药物敏感者是指卵巢癌患者经铂类药物治疗后达到完全缓解,停止化疗后肿瘤复发,复发时间间隔>6个月;铂类药物耐药者是指经铂类药物治疗后未达到完全缓解,或完全缓解后复发,复发时间间隔≤6个月。

1.2 诊断标准 所有患者均符合以下条件:病理确诊为卵巢癌。病理类型:黏液性囊腺癌3例,浆液性囊腺癌33例及子宫内膜样癌1例;按国际妇产科联盟2009年FIGO分期原则:Ⅲ期28例,Ⅳ期9例。

1.3 纳入标准 一般状况可,无明显心、肝、肾功能及血液系统检查异常,血常规、肝肾功能水平无明显异常,心肌酶谱、心电图、左心室射血分数无明显异常;预计生存期3个月以上;所有患者自愿使用本研究方案治疗;没有同时使用其他化疗药物。

1.4 排除标准 排除本方案药物过敏者及其他禁忌证者。

1.5 脱落与剔除标准 剔除纳入后发现不符合纳入标准的患者;治疗过程中出血过敏反应、病情进展、不能耐受治疗的,退出治疗观察。

1.6 治疗方法 对照组:以多柔比星脂质体(石药集团,生产批号:150907)(35~40 mg/m<sup>2</sup>)为化疗方案。观察组:在多柔比星脂质体基础上联合复方红豆杉胶囊(重庆赛诺生物,生产批号:151014),2粒/次,口服,3次/d,共15 d。治疗3周为1个疗程,使用上述方案作为卵巢癌复发后一线治疗方案的患者4例、二线治疗方案的患者9例、三线及以上治疗方案的患者2例。所有患者均完成2~6周期化疗,化疗2周期后评价疗效及不良反应。当出现血红蛋白、白细胞、血小板减少时,行重组人粒细胞集落刺

激因子、促红细胞生成素、重组人血小板生成素等治疗。若治疗过程中病情进展或出现不耐受反应,则中断该化疗方案。

1.7 观察指标 每周至少检查2~3次血常规及肝肾功能水平,酌情调整检验次数。每次化疗前后均应检查心电图、超声心动检查及心肌酶谱(肌红蛋白、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白)。每2周期化疗后行CT、MRI、PET-CT等检查及肿瘤标志物CA125检测,评估化疗效果。

1.8 疗效判定标准 依据实体瘤现行RECIST疗效评判标准,分别为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。临床控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.9 不良反应 依据WHO化疗药物毒性标准分为0~Ⅳ度,其中,Ⅲ~Ⅳ度为严重不良反应。评估心脏毒性依据中国稳定型心绞痛诊治指南(2007年)相关标准。异常指标包括:ST-T改变(心电图上ST段下移>0.05 mV,T波低平<同导联R波的1/10,或双向倒置);左心室射血分数低于55%;伴发心律失常;或肌酸激酶同工酶>5 ng/mL、肌红蛋白>110 ng/mL、肌钙蛋白>0.9 ng/mL。

1.10 统计学方法 利用SPSS13.0统计软件进行统计分析,采用单因素方差分析法分析数据,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较 37例患者均可评价疗效。2周期化疗后评价疗效,近期疗效在观察组与对照组中均未出现CR病例,观察组显示了较高的有效率(35.00%比25.53%)及临床控制率(75.00%比58.82%),2组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 2组治疗铂类耐药型卵巢癌近期疗效比较

组别	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	病情稳定 (例)	病情进展 (例)	有效率 (%)	控制率 (%)
观察组( $n=20$ )	0	7	8	5	35.00	75.00*
对照组( $n=17$ )	0	4	6	7	23.53	58.82

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

2.2 2组患者远期疗效比较 治疗前后KPS评分的改善在观察组患者中有明显优势,生命质量改善率(提高+稳定)为90.00%比76.47%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

2.3 不良反应

2.3.1 一般不良反应 37 例患者均可评估各自不良反应,Ⅳ度不良反应未出现,37 例患者中没有因化疗不良反应而终止治疗。少数病例出现转氨酶升高、腹泻或口腔炎,对照组出现 1 例Ⅲ度骨髓抑制,经对症治疗后好转,观察组未见Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性。Ⅰ~Ⅱ度的血液学毒性和消化道毒性发生率观察组稍高于对照组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。白细胞减少者给予 G-CSF 治疗后达到正常水平;血红蛋白减少和血小板减少者部分给予促红素治疗,后者给予重组人白介素-11 治疗,治疗后均达到正常水平;胃肠道反应患者给予加强止吐、护胃等治疗后好转。口腔黏膜炎给予维生素 B 或黏膜保护剂对症治疗后好转;其中没有出现手足综合征患者。

表 2 2 组生命质量 KPS 评分比较[例(%)]

组别	提高	稳定	下降
观察组( $n=20$ )	13(65.00)	5(25.00)	2(10.00)
对照组( $n=17$ )	8(47.06)	5(29.41)	4(23.53)

表 3 2 组临床不良反应比较[例(%)]

不良反应类型	联合组( $n=20$ )	单药组( $n=17$ )
胃肠道毒性		
Ⅰ-Ⅱ	12(60.00)	8(47.06)
Ⅲ-Ⅳ	0	0
血液学毒性		
Ⅰ-Ⅱ	6(30.00)	5(29.41)
Ⅲ-Ⅳ	0	1(5.88)
肝功能受损		
Ⅰ-Ⅱ	4(20.00)	3(17.65)
Ⅲ-Ⅳ	0	0
肾功能受损		
Ⅰ-Ⅱ	1(5.00)	1(5.88)
Ⅲ-Ⅳ	0	0

2.3.2 心脏毒性反应 37 例患者在用药过程及化疗结束后超声心动检查示左心室射血分数无异常,检测心肌酶谱水平无异常,检查心电图没有明显改变,未观察到出现心脏毒性反应。

### 3 讨论

在我国,卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤,卵巢癌发病率仅次于子宫颈癌和子宫内膜癌,居第 3 位。近 20 年来,卵巢癌发病率逐年上升,并且由于卵巢癌早期缺乏自觉症状及目前尚无有效的筛查方法和措施,临床大多卵巢癌患者就诊时已属晚期,60%~70% 患者已有卵巢外的种植和转移,因此,晚期卵巢癌死亡率很高<sup>[5-6]</sup>。目前,卵巢癌主要治疗原则为以手术为基础及联合如顺铂、卡铂等铂

类药物的化疗,虽然有一定的临床治疗效果,但卵巢癌后期复发率仍然较高,且复发之后对多种化疗药物产生一定的耐药性,治疗相当困难。加之后期患者身体状况较弱,治疗方案上常建议行单药化疗,常用药物包括:依托泊苷、多柔比星脂质体及培美曲塞等<sup>[7-8]</sup>。

脂质体多柔比星是我国自主研发的抗肿瘤纳米制剂产品,同一般的多柔比星比较,多柔比星脂质体具有较强的靶向性,而对骨髓及心脏的毒性却明显减低。目前,美国食品药品监督管理局已批准脂质体多柔比星用于铂类(顺铂或卡铂)化疗药物治疗后病情进展或复发的晚期卵巢癌患者<sup>[9-10]</sup>。脂质体多柔比星可直接进入并作用于心脏、胃肠道等富含毛细血管的器官组织,并长期聚集在病灶内,从而避免了药物对身体其他机体组织的毒性反应。检测经多柔比星脂质体化疗的肿瘤患者,其肿瘤病灶中的多柔比星脂质体药物浓度明显高于周边正常组织。研究表明,脂质体多柔比星比一般多柔比星提高 50% 以上的临床疗效,而脂质体多柔比星的不良反应不超过后者的 10%。在多项有关脂质体多柔比星单药治疗难治复发性铂类药物耐药的卵巢癌的研究中,其有效率最高可达 29%。另有研究者报道脂质体多柔比星单药治疗难治性复发卵巢癌,其中中位无进展生存期亦有 5.7 个月,中位总生存期 11 个月<sup>[11-13]</sup>。

复方红豆杉胶囊主要成分是红豆杉皮、红参、甘草、二氧化硅。其中,臣药红参是一种扶正固本的强壮剂,君药红豆杉具有解毒、通络及驱邪功用,佐药甘草甘温,益气和中,调和诸药。本方证多为湿聚痰结、邪毒蕴热、正气虚亏和气滞血瘀,治疗宜扶正固本、解毒驱邪。研究证实,红豆杉中含 40 多种抗癌活性物质,如紫杉醇、三尖杉宁碱、10-脱乙酰巴卡亭Ⅲ等。紫杉醇能促进游离蛋白聚合,或者直接聚合在细胞微管上,从而增加微管的稳定性;细胞在有丝分裂过程中细胞骨架需要解聚才能形成纺锤体,纺锤体牵拉染色体向两极移动,而紫杉醇可抑制细胞骨架的解聚,从而干扰纺锤体的形成,使染色体不能向两极移动,阻断了细胞的有丝分裂过程<sup>[14]</sup>。红参中的人参皂苷成分能抗肿瘤血管生成,抑制肿瘤细胞增殖。甘草中所含的甘草甜素,经过水解后释放出的葡萄糖醛酸,与含羧基及羟基的产物结合,减少毒性物质吸入,从而减轻化疗药物的不良反应,并提高机体的免疫功能,明显减弱化疗药物的毒性损伤<sup>[15]</sup>。所以,复方红豆杉胶囊的功效包括:强力杀

伤肿瘤细胞并增强机体免疫;其血药浓度波动较小,因此药效持久稳定;抗瘤谱广;不良反应较轻。本组37例患者,应用多柔比星脂质体联合复方红豆杉胶囊治疗铂类耐药晚期卵巢癌取得了35%的有效率。联合用药组不良反应无明显增加,患者生命质量改善明显,患者易于接受。

综上所述,应用多柔比星脂质体联合复方红豆杉胶囊方案治疗晚期铂类耐药卵巢癌有一定的疗效,红豆杉服用方便,患者有良好的依从性,且不良反应较轻,提高了患者生命质量,但仍需扩大样本加以验证。

#### 参考文献

- [1] Forde GK, Chang J, Ziogas A, et al. Costs of treatment for elderly women with advanced ovarian cancer in a Medicare population[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3):479-484.
- [2] Jones MR, Kamara D, Karlan BY, et al. Genetic epidemiology of ovarian cancer and prospects for polygenic risk prediction[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3):705-713.
- [3] Hinchcliff E, Melamed A, Bregar A, et al. Factors associated with delivery of neoadjuvant chemotherapy in women with advanced stage ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, pii: S0090-8258(17)31460-9.
- [4] Korkmaz T, Seber S, Basaran G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; In the light of completed trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98:180-188.
- [5] Assis J, Pereira C, Nogueira A, et al. Genetic variants as ovarian cancer first-line treatment hallmarks: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 61:35-52.
- [6] Fuh KC, Shin JY, Kapp DS, et al. Survival differences of Asian and

Caucasian epithelial ovarian cancer patients in the United States[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(3):491-497.

- [7] Eoh KJ, Lee JY, Nam EJ, et al. Long-Term Survival Analysis of Intraperitoneal versus Intravenous Chemotherapy for Primary Ovarian Cancer and Comparison between Carboplatin-and Cisplatin-based Intraperitoneal Chemotherapy[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(12):2021-2028.
- [8] Falci C, Dieci MV, Guarneri V, et al. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: from chemotherapy to targeted agents[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(9):1041-1050.
- [9] Eitan R, Fishman A, Meirovitz M, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin citrate (Myocet) for treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a retrospective analysis[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(1):101-105.
- [10] Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(7):CD006910.
- [11] Pisano C, Cecere SC, Di Napoli M, et al. Clinical trials with pegylated liposomal Doxorubicin in the treatment of ovarian cancer[J]. *J Drug Deliv*, 2013, 2013:898146.
- [12] Rakowski JA1, Ahmad S, Holloway RW. Use of pegylated liposomal doxorubicin in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: current concepts[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(1):31-40.
- [13] Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2011, 3:219-225.
- [14] Mukherjee S, Diaz Valencia JD, Stewman S, et al. Human Fidgetin is a microtubule severing the enzyme and minus-end depolymerase that regulates mitosis[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(12):2359-2366.
- [15] 谭永忠, 李静, 李忠友, 等. 复方红豆杉胶囊治疗中晚期恶性肿瘤临床观察[J]. *重庆医学*, 2002, 31(6):525-526.

(2016-02-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第365页)

- [6] 韩柯, 向前. 便通胶囊联合莫沙必利治疗老年痔患者术后便秘的临床疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(15):213-2216.
- [7] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 山东: 山东科学出版社, 2001:5.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. *北京中医药*, 2011, 30(1):3-7.
- [9] 王吉耀, 朱畴文. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:1951.
- [10] 许建明, 胡乃中, 谢惠君, 等. 枸橼酸莫沙必利片治疗功能性消

化不良的随机对照双盲临床试验评价[J]. *基础医学与临床*, 2001, 21(增刊):54.

- [11] 肖飞, 翟莉, 唐庆, 等. 便通胶囊治疗慢性便秘的作用机制分析[J]. *世界中医药*, 2016, 11(12):2802-2803.
- [12] 谈运良, 刘沛生, 沈凯, 等. 便通胶囊健脾固本作用的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(S1):291-293.
- [13] 赵文龙, 杨彦华, 贾天柱. 白术生制品对脾虚大鼠血清 SS, GAS, CHE 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14):212-215.

(2018-01-08 收稿 责任编辑:徐颖)