

斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合草酸铂与替加氟持续泵入治疗 晚期胃癌的比较研究

刘思海 冯雯 朱瑞霞 付正传

(山东省枣庄矿业集团中心医院肿瘤治疗中心 枣庄 277000)

摘要:目的:探讨斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合草酸铂与替加氟持续泵入治疗晚期胃癌的效果。方法:64 例晚期胃癌患者分别接受方案 A(32 例)、方案 B(32 例)治疗。方案 A(A 组):替加氟 800mg/m²,CIV(24h),d1~5;LV 200mg/m²,ivgtt(2h),d1~5;L-OHP 85mg/m²,ivgtt(2h),d1;斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液 50mL,d1~28。方案 B(B 组):替加氟 800mg/m²,CIV(24h),d1~5;LV 200mg/m²,ivgtt(2h),d1~5;L-OHP 85mg/m²,ivgtt(2h),d1;28d 为 1 个周期。结果:方案 A:CR7 例,PR16 例,有效率 71.9%;方案 B:CR5 例,PR16 例,有效率 65.6%;方案 A 优于方案 B,差异无显著性意义($\chi^2=0.5909$, $P=0.59$)。A 组患者出现血中白细胞及血小板下降、血清尿素氮及转氨酶升高的数量明显少于 B 组,A 组患者 Karnofsky 评分明显高于 B 组患者、精神状态明显好于 B 组患者、消化道反应明显轻于 B 组患者,且 A 组患者在疼痛缓解、食欲及睡眠改善、体重增加等方面均优于 B 组($P<0.05$)。两种方案的不良反应均易于接受。结论:斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合草酸铂与替加氟持续泵入治疗晚期胃癌具有协同作用,并且具有提高接受化疗患者的生活质量、减轻化疗药物对患者的毒副作用、提高患者对化疗药物的耐受作用,可以作为晚期胃癌安全有效的治疗方案。

关键词: 肿瘤学;胃癌;辅助化疗;疗效;替加氟;草酸铂;PICC;斑蝥酸钠

Abstract:Objective:To study the effect of l Disodium Cantharidinate and Vitamin B₆ Injection combined with oxaliplatin and tegafur in the treatment of advanced gastric cancer.Methods:64 cases advanced gastric cancer were treated with regimenA,regimenB.RegimenA: tegafur800mg/m²,CIV(24h),d1~5;LV200mg/m²,ivgtt(2h),d1~5; L-OHP135mg/m², ivgtt(2h),d1. Disodium Cantharidinate and Vitamin B₆ Injection 50mL,d1~28.RegimenB: tegafur800mg/m²,CIV(24h),d1~5;LV200mg/m²,ivgtt(2h),d1~5; L-OHP135mg/m², ivgtt(2h),d1Regimen A and B were repeated every 28 days.Results:There were 5 CR,16 cases in the regimen B; 4 CR,16 PR cases in the regimen A; 65.6% and 71.9% respectively.The difference did not reach the level of statistical significance ($\chi^2=0.5909$, $P=0.59$).The adverse effects of the two regimens were mild.Conclusion:The study of Disodium Cantharidinate and Vitamin B₆ Injection combined with oxaliplatin and tegafur in the treatment of advanced gastric cancer is safe and effective.

Key words: Oncology;gastric carcinoma;chemotherapy;oxaliplatin;tegafur;PICC;Disodium Cantharidinate

中图分类号:R 735.2

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2008)04-0003-02

晚期胃癌是我国发病率及死亡率较高的恶性肿瘤之一,疗效欠佳。化疗是晚期胃癌的主要治疗手段,斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液为传统生物药材斑蝥经加工制成的静脉注射剂,具有骨髓保护、免疫调节、直接杀伤肿瘤细胞及诱导肿瘤细胞凋亡的作用。我们治疗中心 2005 年 1 月~2007 年 1 月对 64 例晚期胃癌患者应用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合草酸铂与替加氟持续泵入治疗晚期胃癌,并进行比较,现报告如下:

1 临床资料

1.1 病例选择 2005 年 1 月~2007 年 1 月枣庄矿业集团中心医院肿瘤治疗中心住院的晚期胃癌患者 64 例。男 37 例,女 27 例;年龄 21~70 岁,平均年龄 53.4 岁;一般情况按 Karnofsky 评分为 60~90 分,预期生存期超过 3 个月。所有患者均有病理学依据,其中中分化腺癌 6 例,低分化腺癌 27 例,黏液性腺癌 18 例,印戒细胞癌 13 例。64 例中 17 例未行手术,腹腔淋巴结转移 33 例,锁骨上淋巴结转移 11 例,肝脏

Substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein [J]. Nature,1991,352(1): 73-77

[3]Kawasaki T,Nosho K.IGFBP3 promoter methylation in colorectal cancer: relationship with microsatellite instability,CpG island methylator phenotype, and p53[J].Neolasia,2007,9(12): 1 091-1 098

[4]Vrieling A,Voskuil DW,Bonfrer JM,et al.Lycopene supplementation elevates circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and -2 concentrations in persons at greater risk of colorectal cancer [J]. Am J Clin Nutr , 2007, 86(5): 1 456-1 462

[5]Shin A, Ren Z, Shu XO,et al. Expression patterns of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its receptor in mammary tissues and their associations with breast cancer survival [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007,105(1): 55-61

[6]Pavelic J, Pavelic L, Karadza J,et al. Insulin-like growth factor family and combined antisense approach in therapy of lung carcinoma[J]. Mol Med,2002,8(3): 149-157

[7]Stoeltzing O,Liu W,Reinmuth N,et al.Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha,vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by all insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer [J].Am J Pathol,2003,163 (3): 1

001-1 011

[8]Liu NF, He QL.The regulatory effects of cytokines on lymphatic angiogenesis[J]. lymphology,1997,30(1): 3-12

[9]Dunn SE, Ehrlich M,Sharp NJ,et al.A dominant negative mutant of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits the adhesion invasion and metastasis of breast cancer[J].Cancer Res,1998,58(15): 3 353-3 361

[10]Bjorndahl M,Cao R,Nissen L,et al.Insulin-like growth factor 1 and 2 induce lymphangogenesis in vivo [J].Protl Acad Sci USA,2005,102 (43): 15 593-15 598

[11]Kucab JE,Dunn SE. Role of IGF-1R in Mediating Breast Cancer Invasion and Metastasis[J].Breast Dis,2003,17: 41-47

[12]Yonemura Y,Endo Y,Tabata K, et al.Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer [J]. Int J Clin Oncol JT, 2005,10(5): 318-327

[13]Nakamura Y,Yasuoka H,Tsujimoto M,et al.Importance of lymph vessel in gastric cancer: a prognostic indictor in general and predictor for lymph node metastasis in early stage cancer [J].Clin Pathol, 2006,59 (1): 77-82

(收稿日期: 2008-01-30)

转移 15 例,肺转移 17 例,所有转移灶均具有客观测量性。初次接受化疗者 29 例,既往接受过化疗者 35 例,并且停止至少 1 个月以上。整个治疗期间均采用 PICC 管,并定期复查血常规、肝功能、肾功能和心电图、CA724、CA199、CEA。

1.2 两组患者临床情况 64 例患者随机分为两组,两组一般资料见表 1。

表 1 两组胃癌患者临床资料 例										
组别	TNM		性别		平均年龄(岁)	Karnofsky 评分	病理			
	Ⅲ	Ⅳ	男	女			中分化腺	低分化腺	黏液性腺	印戒细胞
A 组	17	15	23	9	52.2	60~90	3	13	10	6
B 组	16	16	14	18	54.7	60~90	3	14	8	7

1.3 化疗方案

1.3.1 方案 A 替加氟(方克)800mg/m², CIV(24h), d1~5; LV 200mg/m², ivgtt(2h), d1~5; L-OHP 85mg/m², ivgtt(2h), d1; 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液(国药准字 H20053863, 10mL/支), 每次 30mL 加生理盐水 250mL 静脉点滴, 每日 1 次, 4 周为 1 个疗程。

1.3.2 方案 B 替加氟(方克)800mg/m², CIV(24h), d1~5; LV 200mg/m², ivgtt(2h), d1~5; L-OHP 85mg/m², ivgtt(2h), d1。28d 为 1 个周期。

1.4 疗效评价标准 观察指标包括外周血白细胞、血小板、食欲、消化道副反应改善、疼痛减轻、体重增加、肝功能、肾功能、Karnofsky 评分^[1]、临床缓解率、镇痛效果。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD), 以 CR、PR 为有效(RR)。疗效判定采用影像学 and 胃镜结合的方式。镇痛效果^[2]: 无缓解(NR): 与治疗前相比, 疼痛无明显变化; 轻度缓解(MR): 疼痛程度稍减, 仍有明显疼痛, 要求镇痛; 明显缓解(AR): 疼痛程度明显减轻, 可以忍受; 完全缓解(CR): 疼痛完全消失; 相对缓解(PR): 即为 AR+CR。

1.5 统计学处理 采用 Stata 8.0 软件对数据进行统计学处理, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 见表 2。方案 A 优于方案 B, 差异无显著性意义($\chi^2=0.5909$, $P=0.59$)。

分组	疗效				
	CR	PR	NC	PD	RR
A 组	7(21.9)	16(50.0)	5(15.6)	4(12.5)	23(71.9)
B 组	5(15.6)	16(50.0)	6(18.8)	5(15.6)	21(65.6)

2.2 生活质量比较 见表 3。两组相比, 在白细胞降低、血清转氨酶、血清尿素氮及 Karnofsky 评分、精神状态、消化道反应的改善、疼痛缓解、食欲改善等方面, A 组的生存质量明显优于 B 组, 证明斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液能够改善晚期恶性肿瘤患者的身体状况、减少化疗药物对患者的毒副作用。

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 在我国农村的胃癌死亡率居首位, 城市中为第二位^[3]。晚期胃癌患者的 5 年生存率小于 5%, 中位生存期 6~9 个月^[4], 因此晚期胃癌的治疗依然是巨大难题。化疗主要用于胃癌术后辅助治疗和姑息治疗, DDP、5-Fu/CF 联合是晚期胃癌的基础方案, 但有效率不高。

斑蝥素自 20 世纪研究并应用于临床, 为动物性抗肿瘤药, 对多种癌症有效, 系“以毒攻毒”之品, 本身有一定毒性。

表 3 两组患者治疗后生活质量的比较 例(%)

观察项目	A 组	B 组	χ^2 检验	P
白细胞降低	17(53.1)	25(78.1)	4.4329	<0.05
血清转氨酶升高	4(12.5)	23(71.9)	23.1271	<0.05
血清尿素氮升高	4(12.5)	18(56.2)	13.0708	<0.05
血小板降低	11(34.4)	10(31.2)	0.0709	>0.05
Karnofsky 评分增加	19(59.4)	10(31.2)	5.1074	<0.05
精神状态良好	17(53.1)	7(21.9)	6.6667	<0.05
恶心、呕吐	8(25.0)	20(62.5)	9.1429	<0.05
疼痛缓解	20(62.5)	10(31.2)	6.2745	<0.05
食欲改善	19(59.4)	10(31.2)	5.1074	<0.05
睡眠改善	15(46.9)	11(34.4)	1.0364	>0.05
体重增加	23(71.9)	22(68.8)	0.0749	>0.05

斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液是由斑蝥酸钠和维生素 B₆ 配制而成的抗肿瘤注射剂, 能抑制肿瘤细胞蛋白质和核酸的合成, 继而影响 RNA 和 DNA 的生物合成, 最终抑制癌细胞的生成和分裂; 可降低肿瘤细胞 cAMP 磷酸二酯酶活性, 提高过氧化氢酶活力, 改善细胞能量代谢, 同时降低癌毒素水平; 可直接抑制癌细胞内 DNA 和 RNA 合成及前体的渗入, 使癌细胞形态和功能发生变化, 直接杀死癌细胞。我们应用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液治疗晚期胃癌, 取其高纯度、低毒性的特点, 直接杀灭肿瘤细胞, 提高机体免疫功能, 临床取得初步疗效, 进一步探讨尚需大宗病例总结观察。替加氟作为第二代 5-Fu 的衍生物是目前主要的静脉应用的 5-Fu 类似物。研究证实^[5], 持续静脉滴入替加氟与静脉注射替加氟相比, 无论是在动物体内还是人体内, 5-Fu 的浓度均逐渐提高, 而且维持时间显著延长。草酸铂是继顺铂、卡铂之后的第三代铂类抗癌药, 主要作用机制是通过与 DNA 形成加合物抑制细胞增殖, 对顺铂及卡铂耐药的细胞株均有显著的抑制作用。与 5-Fu 具有明显的协同作用, 而且对 5-Fu 耐药的肿瘤依然有效^[6-8]。这种第三代的抗癌药不会引起肾毒性和脱发, 骨髓抑制和末梢神经炎是草酸铂的主要副作用。

疼痛是恶性肿瘤患者的主要症状之一, 疼痛发生率在 70% 以上, 严重影响患者的生存质量, 对疼痛的控制已成为当今科学工作者研究的重要课题之一。疼痛的最好和最积极的治疗方法是抗癌治疗, 疼痛最根本原因是肿瘤压迫浸润有关部位所致, 通过放疗、化疗、手术切除使肿瘤得到控制和消失, 疼痛得到缓解^[9]。本组结果表明, 在疼痛的综合治疗中配合应用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液治疗, 疼痛总缓解率为 62.5%, 比 B 组的疼痛总缓解率 31.2% 明显提高 ($P < 0.05$)。斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液缓解疼痛的机理尚未清楚, 有待进一步研究。在白细胞降低、血清转氨酶、血清尿素氮及 Karnofsky 评分、精神状态、消化道反应的改善、食欲改善等方面, A 组的生存质量明显优于 B 组, 证明斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液能够改善晚期恶性肿瘤患者的身体状况、减少化疗药物对患者的毒副作用。

参考文献

[1] 韩锐. 肿瘤化学预防及药物治疗[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991. 750
[2] 姚翠玲, 葛美华, 龚伟, 等. 癌症疼痛的“阶梯治疗”与“非阶梯治疗”疗效比较[J]. 肿瘤, 1993, 13(6): 270
[3] 李连弟, 饶克勤, 张思维, 等. 中国 12 市县 1993-1997 年肿瘤发病和死亡登记资料统计分析[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(9): 497-507
[4] Pplock RE. 临床肿瘤学手册[M]. 长春: 吉林科学(下转第 17 页)

1 对象与方法

1.1 对象 2001 年 2 月~2006 年 10 月我科住院的 SMI 患者 136 例,SMI 诊断符合 1991 年全国“心肌梗死一再灌注损伤和无症状性心肌梗死”专题研讨会建议采用的标准^[2],随机分为治疗组(川芎嗪组)和对照组(硝酸异山梨酯组)各 68 例。治疗组男性 46 例,女性 22 例,年龄 42~80 岁,平均 58.8 岁;对照组男性 43 例,女性 25 例,年龄 42~78 岁,平均 57.5 岁。

1.2 方法 治疗组用川芎嗪 240mg 加入 5%葡萄糖注射液 500mL 中静滴,1 次/d,14d 为 1 个疗程。对照组用硝酸异山梨酯 10mg 口服,3 次/d,两组用药期间停用其他扩血管药物。

1.3 观察指标 (1)治疗前后血液流变学有关指标变化。(2)用药前后、用药期间和随访时描记常规 12 导联心电图和动态心电图,计算 ST 段下降次数、累计持续时间、ST 段压低的面积。

1.4 统计学方法 采用治疗前后配对 t 检验和组间治疗差值比较的 t 检验。

2 结果

2.1 两组用药前后血液流变学有关指标变化 见表 1。治疗后治疗组血液流变学各项指标均有明显改善,其全血比黏度高、低切值与对照组比较,差异有显著性意义(P<0.05);血浆黏度、红细胞压积和纤维蛋白原与对照组比较,差异有非常显著性意义(P<0.01)。

表 1 两组治疗前后血液流变学变化比较 ($\bar{X} \pm S$) mPa·s

组别	n	全血比黏度		血浆黏度	红细胞压积(%)	纤维蛋白原(g/L)
		高切	低切			
对照组	治疗前 68	6.38±1.16	10.41±2.76	1.96±0.15	53.60±3.21	4.64±0.21
	治疗后 68	5.22±1.05*	8.36±1.52*	1.82±0.09*	47.87±2.57*	4.28±0.14*
治疗组	治疗前 68	6.36±1.13	11.05±2.46	1.98±0.12	53.20±3.17	4.68±0.32
	治疗后 68	4.61±1.14* [△]	7.63±1.12* [△]	1.72±0.10* ^{△△}	43.52±2.78* ^{△△}	3.94±0.42* ^{△△}

注:与治疗前相比,*P<0.01;与对照组治疗后相比,[△]P<0.05,^{△△}P<0.01。

2.2 两组用药后对 ST 段的影响 见表 2。治疗组 ST 段下降次数、持续时间、ST 段压低面积均明显减少,与对照组比较,差异有显著意义(P<0.05),提示川芎嗪改善 SMI 有显著疗效。

表 2 两组用药后对 ST 段的影响 ($\bar{X} \pm S$)

组别	n	ST 段下降次数/次	ST 段下降持续时间/s	ST 段压低面积/cm ²
治疗组	68	72.6±14.7	135.3±16.7	196.8±32.1
对照组	68	133.2±9.2	154.6±12.3	273.6±23.4
t 值		2.182	2.296	2.360
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 药物的副作用 川芎嗪在用药过程中,有 2 例妇女出现月经增多,经期提前,无其他不良反应;对照组在服药过程中有 3 例出现头痛,面色潮红,经减量后逐渐消失。

3 讨论

川芎嗪又名四甲基吡嗪,系川芎中分离提取的一种生物

碱单体,是川芎主要活血成分之一。近年来发现有以下功能:(1)抑制血小板聚集和扩张冠状血管的作用,抑制心肌再灌注时乳酸酰氢酶及血栓素 A₂(TXA₂)的释放,促进心肌合成前列腺素 2(PGI₂),使 TXA₂/PGI₂ 的比值降低,故有抗心肌缺血作用。(2)冠心病患者血脂质过氧化物(LPO)含量升高,LPO 升高是血氧自由基作用脂质的结果,而超氧化物歧化酶(SOD)有清除氧自由基、降低 LPO 的作用,川芎嗪有提高 SOD、降低 LPO 的功能,故有抗自由基损伤的作用^[3]。(3)川芎嗪有明显舒张血管的作用,可对抗多种不同诱发因素引起的不同血管段收缩。Tsai 等^[4]研究证明:川芎嗪对鼠离体大动脉有舒张作用,小电导钙激活钾通道(skca)和 ATP 敏感型钾通道(KATP)的特异性抑制剂均可抑制这种作用,说明川芎嗪的扩张血管作用与开放 skca 和 KATP 有关。(4)川芎嗪有改善心肌供血及明显的心肌保护作用^[5]。

本组应用川芎嗪治疗 68 例无症状性心肌梗死,并与硝酸异山梨酯作对照,治疗组在应用川芎嗪后其全血比黏度、血浆黏度、红细胞压积和纤维蛋白原均降低,对改善无症状性心肌梗死患者的血液流变学状态起到良好的作用,且患者的 ST 段压低次数、持续时间及压低面积明显减少,与对照组比较疗效显著(P<0.05)。川芎嗪对无症状性心肌梗死有显著疗效可能与其扩张冠状动脉、改善心肌供血、增加心肌营养的作用有关。另外,川芎嗪能使血小板内钙离子浓度降低,阻断钙离子对血小板激活和前列腺素代谢^[6],增强 NOS 的活性,刺激血小板中 NO 的生成^[7],从而起到抗血小板聚集、增加血流速度等作用,在改善患者预后、延长患者生存期等方面有较理想的远期疗效。川芎嗪不良反应小,药源丰富,是治疗无症状性心肌梗死较理想的一种药物,但其更详尽的作用机理和远期疗效有待进一步观察研究。

参考文献

[1]陈树兰,张新超,张淑青.动态心电图对无症状性心肌梗死的检测研究[J].中华心血管病杂志,1992,20(2):93
[2]胡大一,陈尚恭,戴玉华,等.全国心肌梗死-再灌注损伤和无症状性心肌梗死专题研讨会纪要[J].中华心血管病杂志,1992,20(2):77
[3]樊光辉,高肖青,陈菊梅,等.静脉点滴川芎嗪治疗冠心病前后血脂质过氧化物的变化[J].湖南医学,1994,11(1):1
[4]Tsai CC,LaiTY,Huang WC,et al.Inhibitory effects of postassium Channel blockers on tetramethylpyrazine-induced relaxation of rat aortic strip in vitro[J]. Life Sci,2002,71:32
[5]许国忠,许锦花,王俊科,等.川芎嗪对心肌保护的临床研究及电镜观察[J].中华麻醉学杂志,1994,14(6):445-447
[6]吴文元.川芎嗪治疗周围动脉粥样硬化闭塞症疗效观察[J].实用中医药杂志,2002,18(8):5
[7]Sheu JR,Kan YC,Huang WC,et al.The antiplatelet activity of tetramethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase [J].Life Sci,2000,67:937

(收稿日期:2008-02-02)

(上接第 4 页)技术出版社,2000.477~478

[5]吴萍,王理伟,周翥,等.含草酸铂和含表阿霉素联合方案治疗晚期胃癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(1):58-60
[6]Jamieson ER,Lippard SJ.Structure,recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts [J].Chem Rev,1999,99(9):2 467-2 498
[7]Saris CP,VanDe VP,Rietbroek RC,et al.In vitro formation of DNA adducts by cisplatin,lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells [J].Carcinogenesis,1966,17

(12):2 763-2 769
[8]Fiebig HH,Henb H,Vonpawel I,et al.Phase II clinical trial of lobaplatin (D-19466) in pretreated patients with small-cell lung cancer [J].Onkologie,1996,19:328-332
[9]戴珊星.恶性肿瘤的疼痛及其处理[J].肿瘤防治研究,1986,13(6):148

(收稿日期:2008-02-02)