

消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床研究*

王先国¹, 田 宁¹, 张山燕¹, 陈景华¹, 周 远¹, 陈文婷²

(1. 山东省泰安市肿瘤医院, 山东 泰安 271000; 2. 山东省泰安市中心医院, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 探讨消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌的临床疗效及安全性。方法 采用随机数字表法将2014年9月至2016年12月泰安市肿瘤医院收治的100例前列腺癌患者分为对照组和观察组,各50例。两组患者均给予常规化疗,观察组患者加用消癌平注射液直肠给药。两组患者均以3周为1个疗程,共治疗6个疗程。结果 观察组总有效率为90.00%,明显高于对照组的66.00% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者视觉模拟评分(VAS)和血清前列腺特异抗原(PSA)、Spondin-2、X抗原家族成员1b(XAGE-1b)水平较治疗前降低,卡氏生活质量量表(KPS)评分较治疗前升高,且观察组改善幅度均明显优于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者外周血CD₈⁺水平较治疗前明显降低,CD₃⁺及CD₄⁺水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为6.00%,明显低于对照组的20.00% ($P < 0.05$)。结论 消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床疗效较好,能改善血清PSA、Spondin-2、XAGE-1b水平,提高机体免疫功能,减轻疼痛,且安全性较好。

关键词: 消癌平注射液;直肠给药;化学治疗;前列腺癌;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6;R273

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0048-03

Clinical Study on Rectal Administration of Xiaoaiping Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Prostate Cancer

WANG Xianguo¹, TIAN Ning¹, ZHANG Shanyan¹, CHEN Jinghua¹, ZHOU Yuan¹, CHEN Wenting²

(1. Shandong Tai'an Cancer Hospital, Tai'an, Shandong, China 271000; 2. Tai'an City Central Hospital, Tai'an, Shandong, China 271000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of rectal administration of Xiaoaiping Injection combined with chemotherapy in the treatment of prostate cancer. **Methods** Totally 100 patients with prostate cancer admitted to Tai'an Cancer Hospital from September 2014 to December 2016 were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 50 cases in each group. The patients in the two groups were given routine chemotherapy. The patients in the observation group were given rectal administration of Xiaoaiping Injection. The patients in the two groups were treated for 6 courses with 3 weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 66.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Visual Analogue Scale (VAS) score, the levels of serum prostate-specific antigen (PSA), Spondin-2 and X antigen family member 1b (XAGE-1b) in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the KPS score in the two groups was significantly higher than that before treatment, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The level of CD₈⁺ in peripheral blood of patients in the observation group was significantly lower than that before treatment, while the levels of CD₃⁺ and CD₄⁺ of patients in the observation group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 6.00%, which was significantly lower than 20.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The rectal administration of Xiaoaiping Injection combined with chemotherapy is effective in the treatment of prostate cancer. It can improve the levels of serum PSA, Spondin-2 and XAGE-1b, it also can improve the immune function of the body and alleviate pain with good safety.

Key words: Xiaoaiping Injection; rectal administration; chemotherapy; prostate cancer; clinical efficacy

前列腺癌好发于中老年男性,且近年来的发病率逐年增高,并有年轻化趋势^[1]。其发病隐匿,早期并无特异性症状,确诊时多处于病理晚期^[2]。目前,临床一线治疗方案为雄激素去除,初期疗效明显,中后期多数患者敏感性会逐渐下降甚至丧失,最终转化为激素抵抗性前列腺癌,增加治疗难度^[3]。化学治疗(简称化疗)对前列腺癌虽有一定疗效,但单独使用的疗效不理想^[4]。消癌平注射液为临床常用治疗肿瘤的中药制剂,具有清热解毒、软坚散结作用,经直肠给药能直达病灶,被广泛用于

胃癌、肝癌、肺癌、食道癌等的辅助治疗^[5]。本研究中探讨了消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:经多普勒彩超、前列腺CT检查,以及经前列腺穿刺活检确诊为前列腺癌;预计生存期超过3个月;临床资料完整,依从性高;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:山东省自然科学基金[2014ZRB14237]。

第一作者:王先国,男,大学本科,副主任医师,研究方向为恶性肿瘤的治疗,(电子信箱)chenentao_1975@126.com。

排除标准:接受过细胞毒性药物、雌激素、抗雄激素、酮康唑、睾丸切除术治疗;造血系统和其他脏器功能障碍;代谢性疾病或消化系统疾病;脑脊膜转移;精神、意识障碍。

病例选择与分组:选取泰安市肿瘤医院 2014 年 9 月至 2016 年 12 月收治的前列腺癌患者 100 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 50 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 50$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	转移部位(例)		
			淋巴结	肺	肝
对照组	65.33 ± 10.79	22.45 ± 4.03	31	12	7
观察组	66.28 ± 9.40	22.51 ± 3.27	33	11	6
t/χ^2 值	0.469	0.699		0.183	
P 值	0.320	0.874		0.913	

1.2 方法

两组患者均给予盐酸表柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20041211,批号为 20140522,规格为每支 5 mL:10 mg),化疗第 1 天,静脉滴注,50 mg/m²;多西他赛注射液(瀚晖制药有限公司,国药准字 H20093520,批号为 20140615,规格为每支 0.5 mL:20 mg),化疗第 2 天,静脉滴注,75 mg/m²;泼尼松龙片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021098,批号为 20140226,规格为每片 5 mg)化疗第 2 天开始口服,每次 10 mg,每日 2 次。观察组患者加用消癌平注射液(通化金马药业集团股份有限公司,国药准字 Z20025869,规格为每支 2 mL),每次 20 mL,每日 1 次,具体操作方法:于患者便后水浴加热药物原液,保持温度在 37℃ 左右,准备直肠给药管、滴液袋或注射器,连接直肠给药管和滴液袋或注射器,给药管出药端涂抹凡士林或液状石蜡润滑,并将加热好的药物原液灌入滴液袋或注射器准备直肠给药,患者取左侧卧位,将直肠给药管出药端顺肛门插入直肠或乙状结肠内,深度保持在 15~18 cm,缓慢注入药物原液,完毕后,拔出给药管,患者臀部抬高 20 cm,保持 30 min,如有溢液及时处理。两组患者均以 3 周为 1 个疗程,连续治疗 6 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

相关因子:治疗前后采集患者外周血各 10 mL,取 5 mL,以半径为 13.5 cm、2 000 r/min 离心 15 min,分离血清;剩余 5 mL 加肝素抗凝,置 2~8℃ 冰箱中保存,备用。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清前列腺特异抗原(PSA)、Spondin-2、X 抗原家族成员 1b(X antigen family member 1b, XAGE-1b)水平,试剂盒由研域(上海)化学试剂有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

采用贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪检测外周血 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平。

疼痛情况和生活质量:采用视觉模拟评分(VAS)法评价疼痛情况,记 0~10 分,评分越高表示疼痛感越强;采用卡氏生活质量(KPS)量表评价生活质量,将健康状况划分为 10 个等级,每个等级 0~10 分,满分为 100 分,评分越高表示生活质量越好。

疗效判定标准^[7]:血清 PSA < 4 ng/mL 为完全缓解;PSA 下降 50% 以上为部分缓解;PSA 下降 25%~50%,或 PSA 较治疗前升高小于 25% 为稳定;PSA 升高大于 25% 为进展。总有效 = 完全缓解 + 部分缓解。

安全性:比较两组患者治疗过程中胃肠道反应、脱发、红斑、低血压等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	14(28.00)	19(38.00)	11(22.00)	6(12.00)	33(66.00)
观察组	20(40.00)	25(50.00)	4(8.00)	1(2.00)	45(90.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 8.392$, * $P = 0.004 < 0.05$ 。

表 3 两组患者 VAS 及 KPS 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 50$)

组别	VAS		KPS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.17 ± 2.33	5.81 ± 1.86*	77.04 ± 4.36	87.43 ± 5.44*
观察组	8.06 ± 2.51	4.02 ± 1.45*	76.87 ± 5.29	96.14 ± 5.82*
t 值	0.227	5.367	0.175	7.731
P 值	0.410	0.000	0.431	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者血清 PSA、Spondin-2 及 XAGE-1b 水平比较($\bar{X} \pm s$, μg/L, $n = 50$)

组别	PSA		Spondin-2		XAGE-1b	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73.05 ± 3.88	55.39 ± 2.56*	27.34 ± 4.16	12.27 ± 2.35*	41.18 ± 6.37	16.34 ± 3.75*
观察组	72.76 ± 4.02	39.95 ± 2.11*	27.06 ± 4.22	4.60 ± 1.08*	40.95 ± 6.29	8.02 ± 1.33*
t 值	0.367	32.910	0.334	20.970	0.182	14.786
P 值	0.357	0.000	0.370	0.006	0.428	0.000

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 50$]

组别	胃肠道反应	脱发	红斑	低血压	合计
对照组	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	10(20.00)
观察组	1(2.00)	1(2.00)	0(0)	1(2.00)	3(6.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.332$, * $P = 0.07 < 0.05$ 。

表6 两组患者外周血T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, \%, n=50$)

组别	CD ₃ ⁺		CD ₄ ⁺		CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48.57 ± 12.26	48.01 ± 13.77	45.21 ± 6.39	46.35 ± 8.40	26.26 ± 4.58	26.10 ± 4.73
观察组	49.03 ± 13.11	71.63 ± 14.69*	45.83 ± 7.12	63.78 ± 9.14*	26.02 ± 4.81	22.12 ± 3.18*
t值	0.181	8.295	0.458	9.928	0.256	4.938
P值	0.428	0.000	0.324	0.000	0.399	0.000

3 讨论

目前,临床治疗晚期前列腺癌首选内分泌疗法,通过调节机体雄激素水平来抑制细胞增殖,主要应用促黄体生成素释放激素类似物,抑制脑垂体合成促黄体生成素来降低血清睾酮水平,从而发挥疗效^[8]。但抗雄激素治疗一段时间后,多数患者对药物的敏感性会下降,进入激素抵抗性前列腺癌阶段,此时只能选用化疗。常规化疗方案治疗晚期前列腺癌有明确疗效,但单用此疗效欠佳,且对机体免疫功能影响较大,导致化疗药物耐受性变差。中医认为,前列腺癌的发病主要是由于本虚邪存、气滞血瘀、邪毒内生,故治疗应以软坚散结、理气化痰、清热解毒为宜^[9]。中药通关藤味苦,性微寒,归肺、肝经,有清热解毒、软坚散结功效,消癌平注射液的主要成分为从其中提取的多糖、生物碱、皂苷及酚酸类物质^[10]。本研究中摒弃了传统的肌肉注射或静脉注射的给药方式,采用直肠给药法,让药物迅速到达病灶部位,并联合化疗,观察了其临床疗效及安全性。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者VAS评分明显降低,KPS评分明显升高,且观察组均明显优于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗能减轻疼痛,提高生活质量。消癌平注射液中含有的通关藤碱对肿瘤细胞有直接杀灭作用,能诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞扩散和转移^[11]。现代药理学研究表明,消癌平注射液能阻断肿瘤细胞的信号通路,让肿瘤细胞在G₀/G₁期停滞^[12]。

PSA, Spondin-2, XAGE-1b均为常见的前列腺癌血清标志物,其中PSA是激肽释放酶家族的一种糖蛋白,是最早被发现的前列腺癌标志物;Spondin-2是R-Spondin家族的一种分泌型细胞外基质蛋白,通过激活Wnt/ β -catenin通路来调控前列腺癌细胞的迁移和增殖;XAGE-1b是肿瘤-睾丸抗原基因家族的近缘基因蛋白,与前列腺癌的发生、发展有紧密联系^[13-14]。治疗后,两组患者血清PSA, Spondin-2, XAGE-1b水平均明显降低,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗能明显改善血清PSA, Spondin-2, XAGE-1b水平。治疗后,观察组患者外周血CD₃⁺和CD₄⁺水平均明显升高,CD₈⁺水平明显降低($P < 0.05$),而对照组无明显变化,提示联合治疗能提高患者免疫功

能。消癌平注射液中的新C₂₁-甾体苷能彻底消除肿瘤细胞有丝分裂的原动力,从而激活机体的免疫功能^[15],且所含通关藤多糖也具有增强机体免疫功能的作用^[16]。观察组不良反应发生率明显低于对照组,提示联合治疗安全性较好。

综上所述,消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床疗效较好,能改善血清PSA, Spondin-2, XAGE-1b水平,提高机体免疫功能,减轻疼痛,且安全性较好。

参考文献:

- [1] 沈剑,孙利国. 638例前列腺癌患者临床流行病学特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(19): 3127-3129.
- [2] 钱苏波,沈海波,叶定伟,等. 转移性去势抵抗性前列腺癌多学科临床讨论[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(13): 687-690.
- [3] 舒霖欣,胡传义,王国增. 前列腺癌根治术与放化疗对前列腺癌患者临床症状和生活质量的影响对比研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 758-761.
- [4] 马琪,李永红,杨斌,等. 前列腺癌化疗安全共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(2): 85-92.
- [5] 赵俊,陆为民,许波,等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期肠癌的Meta分析[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 156-159.
- [6] 朱首伦. 探索制定《晚期前列腺癌中西医结合诊疗指南》的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [7] 任华益. 临床实用肿瘤药物手册[M]. 长沙: 湖南科学出版社, 1998: 19-38.
- [8] 曲静坤. 比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的临床评价[J]. 中国药业, 2016, 25(11): 46-48.
- [9] 朱首伦,李思怡,白遵光,等. 中医药治疗晚期前列腺癌文献质量评价[J]. 河南中医, 2018, 38(4): 585-589.
- [10] 王祁民,马银玲,李颖,等. 高效液相色谱法测定消癌平注射液中通关藤苷G含量[J]. 中国药业, 2018, 27(3): 33-34.
- [11] 李学鹏. 晚期非小细胞肺癌应用消癌平注射液联合化疗治疗的临床观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(19): 211-212.
- [12] 甘川,侯恩存,高映浩. 化疗联合消癌平注射液治疗食管癌的疗效及安全性的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2532-2538.
- [13] 吴光华,余燕明,廖春旭. 血清PSA检测联合经直肠超声引导下前列腺穿刺活检在前列腺癌诊断中的价值[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(25): 3564-3566.
- [14] 杨渝,邵志强,郭嘉祥. 前列腺癌肿瘤组织恶性分子表达与血清PSA、XAGE-1b、Spondin-2含量的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1693-1696.
- [15] 郭培中,冯凌雁,杨晓梅,等. 消癌平辅助XELOX方案治疗中晚期胃癌患者的临床疗效及对血清TNF- α 、免疫功能的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(59): 19-21.
- [16] 袁扬军. 消癌平注射液联合奥曲肽治疗对原发性肝癌患者症状、生存质量及免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11): 1748-1752.

(收稿日期: 2018-11-12)