

# 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效及不良反应的对比分析

张富斌, 崔李宁, 徐科君

宁波市第一医院妇产科, 浙江 宁波 315010

**摘要:**目的 对比分析紫杉醇脂质体与传统紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效及不良反应。方法 将92例晚期卵巢癌患者按照随机数字表法分为研究组和对照组, 每组46例。研究组采用紫杉醇脂质体联合卡铂进行化疗; 对照组采用传统紫杉醇联合卡铂进行化疗。对比2组治疗后临床疗效及治疗过程中不良反应发生情况。结果 研究组总有效率为76.09%, 对照组为69.57%, 2组疗效对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 2组白细胞减少、血小板降低、血红蛋白减少、肾功能异常、腹泻、脱发、厌食的发生率对比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 研究组肌肉关节痛(4.35%)、呼吸困难(2.17%)、恶心呕吐(13.04%)、面部潮红(13.04%)、周围神经毒性(8.70%)、皮疹(4.35%)的发生率显著低于对照组(21.74%、15.22%、34.78%、36.96%、28.26%、19.57%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.133, 4.929, 5.974, 7.015, 5.845, 5.060, P < 0.05$ )。结论 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效相当, 但紫杉醇脂质体的不良反应发生率显著低于传统紫杉醇。

**关键词:**紫杉醇脂质体; 紫杉醇; 卵巢癌; 不良反应

**中图分类号:** R737.31 R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)05-0808-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.024

**Comparison of efficacy and toxicities of paclitaxel liposome and traditional paclitaxel combined with carboplatin in the treatment of ovarian cancer** ZHANG Fu-bin, CUI Li-ning, XU Ke-jun. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Ningbo City, Zhejiang Province, Ningbo, Zhejiang 315010, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the paclitaxel lipid body and traditional paclitaxel combined with carboplatin in the treatment of ovarian cancer the curative effect and adverse reaction of contrast analysis. **Methods** Altogether 92 patients with late-stage ovarian cancer were divided into two groups, with 46 cases in each group. Study group was treated with paclitaxel liposome combined with carboplatin chemotherapy. The control group used traditional paclitaxel and carboplatin chemotherapy. The clinical effect and adverse reaction of the two groups after treatment were compared. **Results** The total effectiveness rate was 76.09% in the study group and 69.57% in the control group. There was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The white blood cell reduction, thrombocytopenia, hemoglobin reduction, renal dysfunction, diarrhea, hair loss, and incidence of anorexia between the two groups were compared. The difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Muscle and joint pain (4.35%), dyspnea (2.17%), nausea (13.04%), vomiting (13.04%), facial flushing (8.70%), peripheral neurotoxicity (4.35%), rash of incidence of the study group were significantly lower than those of the control group (21.74%, 15.22%, 34.78%, 36.96%, 28.26%, 19.57%). The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 6.133, 4.929, 5.974, 7.015, 5.845, 5.060, P < 0.05$ ). **Conclusion** The curative effects of paclitaxel lipid body and traditional paclitaxel plus carboplatin in the treatment of ovarian cancer were even, but the adverse reactions of paclitaxel liposome occurred was significantly lower than that of the conventional paclitaxel.

**Key words:** Paclitaxel liposome; Paclitaxel; Ovarian cancer; Adverse drug reaction

紫杉醇是临床广泛用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的一线化疗药物, 由于其不易提取且不溶于水, 通常以聚氧乙基蓖麻油作为溶媒进入机体发挥疗效<sup>[1]</sup>。脂质体是紫杉醇脂质体进入血液并发挥药效的载体, 具有低毒、溶解度高、制作简便等特点, 逐步得到广大医患的认可<sup>[2]</sup>。本研究对46例卵巢癌患者采用紫杉醇脂质体联合卡铂化疗, 与常规紫杉醇联合卡铂化疗进行疗效对比, 探讨其临床运用价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取2013年9月—2014年8月我院收治的晚期卵巢癌患者92例, 全部患者经病理学确诊, 按照随机数字表法分为2组, 每组46例。研究组年龄38~73岁, 平均(53.06 ± 6.18)岁, 临床分期Ⅲ期39例, Ⅳ期7例; 其中黏液性腺癌5例, 浆液性腺癌34例, 透明细胞癌5例, 内膜样癌2例; 肿瘤细胞减灭术后残余肿瘤病灶直径 > 2 cm者21例, ≤ 2 cm者25例。对照组年龄37~71岁, 平均(52.98 ± 6.07)岁, 临床分期Ⅲ期38例, Ⅳ期8例; 其中黏液性腺癌4例, 浆液性腺癌33例, 透明细胞癌6例, 内膜样癌3例; 残余肿瘤病灶直径 > 2 cm者20例, ≤ 2 cm者26例。2组患者年龄、临床分期、癌症类型、残余肿瘤病灶直径对

**基金项目:**浙江省医药卫生科技项目一般项目(2016137724); 浙江省宁波市自然科学基金(2013A610228, 2013A610-225); 浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYA198)  
**通信作者:**张富斌, E-mail: 124343547@qq.com

比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。全部患者自愿签订知情同意书,符合伦理相关规定。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①初诊患者,卡氏功能评分(Karnofsky)不低于70分;②化疗前肝肾功能、心电图、血尿常规正常;③全部患者行肿瘤细胞减灭术。排除标准:①过敏体质者;②肿瘤细胞转移者;③心肝肺肾功能严重不足者;④依从性差,精神异常者。

1.3 治疗方法 ①研究组:给予紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司,批准文号:国药准字H20030357,生产批号:20120912),每次135~175 mg/m<sup>2</sup>,每3周一次,共治疗6次。给药方法,首次给药30 mg,加入10 ml的0.9%氯化钠注射液,充分振摇5 min后加入100 ml的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注30 min;二次给药将剩余全部剂量加入10 ml的0.9%氯化钠注射液,充分振摇5 min后加入500 ml的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注3 h。化疗前30 min,静脉推注20 mg地塞米松、50 mg苯海拉明、300 mg西咪替丁。②对照组:给予紫杉醇(Hospira Australia Pty Ltd,批准文号:H20090175,生产批号:20120624),每次135~175 mg/m<sup>2</sup>,每3周一次,共治疗6次。给药方法,首次给药30 mg,加入10 ml的0.9%氯化钠注射液,充分振摇5 min后加入100 ml的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注30 min;二次给药将剩余全部剂量加入10 ml的0.9%氯化钠注射液,充分振摇5 min后加入500 ml的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注3 h。化疗前30 min,静脉推注20 mg地塞米松、50 mg苯海拉明、300 mg西咪替丁。全部患者给予卡铂(Corden Pharma Latina S. P. A.,批准文号:20110231,生产批号:20130104)0.3 g/m<sup>2</sup>,化疗第2天注射,加入500 ml的0.9%氯化钠注射液静脉滴注2 h。全部患者均以3周为1个疗程,连续治疗6个疗程。

1.4 疗效标准 根据WHO制定的实体肿瘤疗效标准拟定<sup>[3]</sup>:①完全缓解(CR),肿瘤病灶全部消失,且无新的病灶出现;②部分缓解(PR),肿瘤面积降低 $\geq 50\%$ ;③稳定(SD),肿瘤面积降低 $< 50\%$ ,或增加 $< 25\%$ ;④进展(PD),肿瘤面积增加 $\geq 25\%$ 。有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.5 观察指标 观察并记录患者治疗过程中不良反应的发生情况,包括白细胞减少、血小板降低、血红蛋白减少、肾功能异常、肌肉关节痛、呼吸困难、恶心呕吐、面部潮红、周围神经毒性、皮疹、腹泻、脱发、厌食,按照美国国立癌症研究所制定的不良反应分级标准进行评定<sup>[4]</sup>。

1.6 统计学方法 全部数据录入SPSS 20.0统计学软件进行统计分析,计数资料采用百分率表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示

差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者疗效比较 研究组疗效与对照组对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 2组患者不良反应发生情况比较 2组白细胞减少、血小板降低、血红蛋白减少、肾功能异常、腹泻、脱发、厌食的发生率对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组肌肉关节痛、呼吸困难、恶心呕吐、面部潮红、周围神经毒性、皮疹的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.133, 4.929, 5.974, 7.015, 5.845, 5.060, P < 0.05$ ),见表2。

表1 2组晚期卵巢癌患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD
研究组	46	16(34.78)	19(41.30)	8(17.39)	3(6.52)
对照组	46	14(30.43)	18(39.13)	9(19.57)	5(10.87)

注:2组患者疗效比较, $Z = 1.392, P = 0.418$ 。

## 3 讨论

卵巢癌是临床常见的妇科恶性肿瘤,临床治疗的基本原则为肿瘤细胞减灭术联合辅助化疗<sup>[5]</sup>。辅助化疗能有效延长癌症患者的生存期,在晚期癌症的治疗中具有重要临床研究价值。紫杉醇属于二萜类药物,具有广谱抗肿瘤作用,其药理作用机制可概括为其作用于肿瘤细胞M期及G2期,阻止微管形成纺锤体丝及纺锤体,从而阻断肿瘤细胞增殖及分化,目前临床广泛用于卵巢癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌的治疗<sup>[6]</sup>。由于紫杉醇结构较为复杂,不易合成及提取,且不溶于水,临床紫杉醇使用时通常采用聚氧乙基蓖麻油作为溶媒。而聚氧乙基蓖麻油在机体降解过程中会释放组织胺,刺激补体系统,引起严重的过敏反应,同时在血液中聚氧乙基蓖麻油会形成微小颗粒包裹紫杉醇分子,阻碍其在组织间扩散,严重影响抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。

紫杉醇脂质体是将脂质体作为药物载体把紫杉醇分子包裹在其双分子层中,有效地增加了紫杉醇脂质体的水溶性,提高了紫杉醇的靶向性,提高了机体的耐受程度<sup>[8]</sup>。脂质体被看作为紫杉醇的“导弹”,其发挥的优势可概括为:①促使细胞摄取药物分子,防止细胞产生耐受;②减轻了药物分子的毒性;③促使药物的组织分布情况及动力性质发生明显改善;④延长药物在机体的降解时间,延长药物发挥疗效时间<sup>[9-10]</sup>。陈爱云等研究表明,脂质体能促使紫杉醇具有更好的稳定性及溶解性<sup>[11]</sup>。本研究采用的卡铂是一种铂类复合药物,其药理作用为与肿瘤细胞DNA结合形成交叉键,破坏DNA结构以阻断其合成及复制,发挥较强的抗肿瘤作用,且药物毒性较低<sup>[12]</sup>。沈成蓉等<sup>[13]</sup>研究表明,紫杉醇药物与卡铂联用能发挥更好的抗肿瘤作

用,且引起的不良反应更少。

表2 2组晚期卵巢癌患者不良反应发生情况(例)

组别	例数	白细胞减少					血小板降低					血红蛋白减少					肾功能异常				
		I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
研究组	46	11	5	1	0	36.96	2	0	0	0	4.35	18	2	0	0	43.48	2	1	0	0	6.52
对照组	46	10	5	2	0	36.96	2	1	0	0	6.52	16	2	1	0	41.30	3	1	0	0	8.70
$\chi^2$ 值		0.000					0.212					0.045					0.155				
P 值		1.000					0.646					0.833					0.694				

  

组别	例数	肌肉关节痛					呼吸困难					恶心呕吐				
		I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
研究组	46	2	0	0	0	4.35	1	0	0	0	2.17	4	1	1	0	13.04
对照组	46	7	2	1	0	21.74	4	3	0	0	15.22	10	4	2	0	34.78
$\chi^2$ 值		6.133					4.929					5.974				
P 值		0.013					0.026					0.015				

  

组别	例数	面部潮红					周围神经毒性					皮疹				
		I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
研究组	46	4	2	0	0	13.04	4	0	0	0	8.70	2	0	0	0	4.35
对照组	46	11	5	1	0	36.96	9	3	1	0	28.26	8	1	0	0	19.57
$\chi^2$ 值		7.015					5.845					5.060				
P 值		0.008					0.016					0.024				

  

组别	例数	腹泻					脱发					厌食				
		I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
研究组	46	11	3	0	0	30.43	17	8	5	1	67.39	14	3	0	0	36.96
对照组	46	10	12	0	0	47.83	15	10	7	2	73.91	13	4	2	0	41.30
$\chi^2$ 值		0.215					0.472					0.183				
P 值		0.643					0.492					0.669				

本研究结果显示,2组治疗后总有效率对比无显著性差异。结果提示,紫杉醇脂质体联合卡铂用于卵巢癌晚期辅助化疗能发挥与一线化疗方案(紫杉醇联合卡铂)相似的治疗效果<sup>[14]</sup>。本研究还发现,研究组治疗过程中出现肌肉关节痛、呼吸困难、恶心呕吐、面部潮红、周围神经毒性、皮疹等不良反应的发生率均显著低于对照组。结果表明,紫杉醇脂质体能有效避免由紫杉醇溶媒-聚氧乙基蓖麻油引起的一系列不良反应,对提高患者生存质量具有积极的影响<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

- [1] 任立新,王亚帝.紫杉醇联合洛铂或顺铂治疗晚期老年卵巢癌的疗效和安全性[J].中国老年学杂志,2013,33(10):2284-2286.
- [2] 梁万霞,卢成成,聂玉,等.紫杉醇引起关节肌肉痛及消炎痛栓缓解其疼痛的疗效观察[J].安徽医学,2013,34(7):906-908.
- [3] 杨宇宁.WHO肿瘤病灶分类及疗效评价、抗癌药物的毒性,肿瘤多学科综合治疗的理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2000:390-394.
- [4] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉,等.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统-通用不良反应术语标准[J].肿瘤,2012,32(2):142-144.
- [5] 夏婷,朱笕青,郑智国,等.上皮性卵巢癌患者 ERCC1 N118N 基因型与铂类药物化疗敏感性关系的研究[J].浙江医学,2015,4(9):741-742,755.
- [6] Baselga J,Manikhas A,Cortés J,et al.Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J].Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology,2014,25(3):592-598.
- [7] Smallridge RC,Copland JA,Brose MS,et al.Efatutazone, an oral PPAR- $\gamma$  agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: Results of a multicenter phase I trial[J].The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,2013,98(6):2392-2400.
- [8] Wei Y,Xue Z,Ye Y,et al.Pharmacokinetic and tissue distribution of paclitaxel in rabbits assayed by LC-UV after intravenous administration of its novel liposomal formulation[J].Biomedical Chromatography,2014,28(2):204-212.
- [9] 耿炜,周俊东,曹海英,等.顺铂周疗方案与紫杉醇脂质体同步放疗治疗中晚期宫颈癌患者的临床效果比较[J].实用临床医药杂志,2015,19(24):53-55.
- [10] Li Y,Wang X,Li J,et al.Combination therapy of liposomal paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer[J].European journal of gynaecological oncology,2015,36(1):54-58.
- [11] 陈爱云,孟云.紫杉醇脂质体对比多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的护理体会[J].实用临床医药杂志,2014,5(10):28-30.
- [12] 田文,高敬华,李永生,等.紫杉醇脂质体单药与紫杉醇脂质体联合顺铂治疗老年中晚期肺鳞癌的疗效比较[J].中国老年学杂志,2015,7(8):2076-2077.
- [13] 沈成蓉,赵美毅,钱虹,等.紫杉醇脂质体和传统紫杉醇治疗卵巢癌的疗效比较[J].中国处方药,2016,14(3):33-34.
- [14] Mahner Sven,Meier Werner,du Bois Andreas,et al.Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial[J].European journal of cancer,2015,51(3):352-358.
- [15] Gil-Gil Miguel J,Bellet M,Morales S,et al.Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel as primary chemotherapy in elderly or cardiotoxicity-prone patients with high-risk breast cancer: results of the phase II CAPRICE study[J].Breast cancer research and treatment,2015,151(3):597-606.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2016-06-21