

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.017

## 紫杉醇脂质体和紫杉醇在晚期食管癌治疗中的临床研究

崔红利, 刘海燕, 杨 均, 刘 卉, 张艳梅, 樊丽琳, 王 军, 陈东风<sup>△</sup>

(第三军医大学野战外科研究所大坪医院消化内科, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 比较紫杉醇脂质体和紫杉醇治疗晚期食管癌的安全性及临床疗效。**方法** 将该科近 3 年收治的 90 例晚期食管癌患者分为 2 组。紫杉醇脂质体组(试验组)45 例给予紫杉醇脂质体 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注, 第 1、8 天; 奈达铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注, 第 1 天。紫杉醇组(对照组)45 例给予紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第 1、8 天; 奈达铂 75 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第 1 天。3 周为 1 个周期, 化疗 2 个周期后按 WHO 标准进行评估近期疗效及不良反应。**结果** 近期疗效方面, 紫杉醇脂质体和紫杉醇相比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但在紫杉醇溶媒产生的过敏反应方面, 试验组明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 紫杉醇脂质体或紫杉醇联合奈达铂治疗晚期食管癌疗效确切, 两种紫杉醇疗效相当, 但紫杉醇脂质体的过敏反应明显低于紫杉醇, 值得临床推广。

**[关键词]** 食管肿瘤; 药物疗法; 紫杉醇脂质体; 紫杉醇; 奈达铂**[中图分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)19-2641-03

## Clinical study of paclitaxel liposomes and paclitaxel in the treatment of advanced esophageal cancer

Cui Hongli, Liu Haiyan, Yang Jun, Liu Hui, Zhang Yanmei, Fan Lilin, Wang Jun, Chen Dongfeng<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Reserch Institute of Surgery

Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the safety and clinical efficacy between paclitaxel liposomes and paclitaxel in patients with advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 90 patients with advanced esophageal cancer were enrolled into this study and were randomly divided into paclitaxel liposomes treatment group(treatment group) and paclitaxel treatment group(control group). The patients of each group were treated with paclitaxel liposomes or paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 and 8, and nedaplatin 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1, respectively. After two cycles of chemotherapy, three weeks per period, we evaluated the short term efficacy and adverse reactions according to the WHO standard. **Results** The short term efficacy between control group and treatment group showed no significance statistically ( $P>0.05$ ). However, the incidence of allergic reactions in the treatment group was significantly lower than control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Paclitaxel liposomal or paclitaxel combine with nedaplatin was effective equivalently in the treatment of patients with advanced esophageal cancer. But the allergic reactions of paclitaxel liposomal were lower than paclitaxel. It is worthy of clinical promotion.

**[Key words]** esophageal neoplasms; drug therapy; paclitaxel liposomal; paclitaxel; nedaplatin

食管癌发病率位于世界恶性肿瘤发病率的第 9 位, 而我国食管癌的发病率和病死率位居第 2, 仅次于胃癌<sup>[1]</sup>。手术是食管癌主要治疗手段, 但能行根治手术者仅占 1/3, 而且术后的转移、复发率约为 40%, 放化疗是术后及不能手术或不愿手术的食管癌患者的“标准治疗模式”<sup>[2]</sup>。紫杉醇治疗晚期食管癌在 90 年代已经应用于临床, 近年来, 国内外研究表明, 单药紫杉醇对食管癌就有一定的疗效<sup>[3-4]</sup>, 紫杉醇是目前临床上常用的第 3 代化疗药物, 紫杉醇制剂是将紫杉醇溶于聚氧乙烯蓖麻油与无水乙醇的混合溶媒中, 进入人体后易引起过敏反应, 故用药前要予以地塞米松、苯海拉明及 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂预处理抗过敏药物。而脂质体具有两亲性, 毒性低, 是一种较为理想的药物载体<sup>[5]</sup>。紫杉醇脂质体是用磷脂等将紫杉醇包裹以避免溶媒引起的过敏反应, 并可不做预处理, 这为临床用药提供了方便, 使患者免除了大剂量使用激素产生的不良反应。而紫杉醇脂质体因其临床效果较好且不良反应较紫杉醇小, 近年来逐渐得到广大临床医务工作者关注<sup>[6]</sup>。应用紫杉醇脂质体治疗

晚期食管癌的报道较少见, 为此笔者进行了对照研究, 应用紫杉醇脂质体或紫杉醇联合奈达铂治疗晚期食管癌, 对紫杉醇脂质体与紫杉醇的临床疗效及不良反应进行比较, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组患者共 90 例。其中男 45 例, 女 45 例, 年龄 41~74 岁, 中位年龄 57 岁。鳞癌 69 例, 腺癌 13 例, 腺鳞癌 8 例。转移部位包括肝脏转移 32 例, 肺转移 12 例, 锁骨上淋巴结转移 26 例, 腹腔多发淋巴结转移 20 例, 术后局部复发 9 例, 两个以上部位转移 10 例。入选标准: 患者均经病理学诊断为食管癌; 患者不能手术或不愿手术; 无穿孔前征象(包括龛影、穿透性溃疡、扭曲成角); 肝肾功能及血常规均在能耐受化疗的指征范围; 无严重内科其他疾病; 未接受过放疗或化疗; 签署知情同意书。患者按照入院先后分组, 分别纳入对照组、试验组两组, 对照组(紫杉醇、奈达铂) 45 例, 试验组(紫杉醇脂质体、奈达铂) 45 例, 见表 1。

## 1.2 方法

表 1 食管癌对照组与试验组病例构成

组别	男 (n)	女 (n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	临床分期(n)			
				I	II	III	IV
对照组	24	21	57.2 $\pm$ 16.5	0	0	18	27
试验组	30	15	54.3 $\pm$ 13.5	0	0	19	26

**1.2.1 治疗方法** 对照组用药前 30 min 预处理:地塞米松 10 mg 静脉注射,苯海拉明 40 mg 肌肉注射,法莫替丁 40 mg 静脉滴注。试验组 45 例给予紫杉醇脂质体 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1、8 天;奈达铂 75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天,静脉滴注。对照组 45 例给予紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第 1、8 天;奈达铂 75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天,静脉滴注。3 周为 1 个周期,紫杉醇脂质体或紫杉醇用法:用 5%葡萄糖溶液 10 mL 注入药物瓶内,振荡 4~5 min,待完全溶解后注入 5%葡萄糖液 500 mL 静脉滴注<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 疗效评价** 按 WHO 抗肿瘤药物疗效评价标准。临床完全缓解(CR):所有可见病灶完全消失,持续 4 周以上;部分

缓解(PR):肿瘤缩小 50%以上,维持 4 周以上,无病灶进展,无新病灶出现;好转(MR):肿瘤缩小大于 25%,但小于 50%,无新病灶出现;稳定(SD):肿瘤缩小或增大均小于 25%,无新病灶出现;进展(PD):肿瘤增大大于 25%,或出现新病灶。化疗 2 周期后行影像学检查客观评价肿瘤变化。不良反应按 WHO 化疗药物毒性分级标准评定。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

试验组 CR 0 例,PR 18 例,SD 18 例,PD 9 例,有效率 40.0%;对照组 CR 0 例,PR 13 例,SD 18 例,PD 14 例,有效率 28.9%。两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。患者的不良反应延长紫杉醇在体内的半衰期,发生率试验组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 紫杉醇脂质体组与紫杉醇组疗效及不良反应比较[n(%)]

组别	瘤灶数 (n)	临床疗效				不良反应				
		CR	PR	SD	PD	骨髓抑制	皮肤潮红	呼吸困难	消化道症状	肌肉痛
对照组	45	0(0)	13(28.9)	18(40.0)	14(31.1)	9(20.00)	22(48.90)	9(20.00)	14(31.10)	9(20.00)
试验组	45	0(0)	18(40.0)	18(40.0)	9(20.0)	9(20.0)	13(28.90)	2(4.44)	10(22.2)	3(6.67)

## 3 讨 论

紫杉醇是紫杉烷类中一种四环二萜类化合物,大量文献表明它可以诱导肿瘤细胞发生凋亡<sup>[8]</sup>,从而到达抗肿瘤的作用,但在临床应用中也会出现许多不良反应,如过敏反应、骨髓抑制、肝脏等不良反应。相对而言,紫杉醇脂质体解决了紫杉醇的溶解度问题、提高了紫杉醇在溶液中的稳定性;避免过敏反应但不影响抗肿瘤活性,减少患者对紫杉醇产生耐药性,提高机体对紫杉醇的耐受性,加之紫杉醇脂质体具有靶向性,可以直接穿过肿瘤新生血管壁间隙作用于肿瘤组织,减少紫杉醇的不良反应。本研究表明,两种紫杉醇疗效相当,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但在因聚氧乙烯蓖麻油作为溶媒而产生的呼吸困难、皮肤潮红、肌肉痛等相关毒性方面,试验组出现上述反应的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这些结果说明,紫杉醇脂质体在减少过敏反应等方面要优于紫杉醇。紫杉醇通过干预癌细胞微管蛋白、干扰有丝分裂过程而阻滞细胞的生长,是近十余年来最有效的广谱抗癌药之一<sup>[9]</sup>。尽管紫杉醇具有良好的抗肿瘤活性,但紫杉醇在水中的溶解度很小,给其静脉给药带来了很大困难。为解决这一难题,在注射剂中加入了表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油。以增强其水溶性,但可能引起许多不良反应,如过敏反应、神经毒性<sup>[10]</sup>、心血管毒性<sup>[11]</sup>、外周神经病变等<sup>[12]</sup>。即使通过预处理仍不能有效彻底阻止这些不良反应的发生。由于紫杉醇脂质体技术改变了紫杉醇的药代动力学方式,紫杉醇脂质体在肝、肺及消化系统器官中浓度升高,突显出器官靶向性<sup>[13]</sup>,同时延长紫杉醇在体内的半衰期,从而血药浓度明显增高,使肿瘤细胞暴露在紫杉醇有效杀伤浓度的时间延长,明显提高了药物的疗效和增强了

患者耐受能力<sup>[14]</sup>。因此,近年来紫杉醇脂质体的临床应用越来越广泛,除消化系统肿瘤外还可用于乳腺癌<sup>[5]</sup>、卵巢癌<sup>[15-16]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[17]</sup>、头颈部癌、宫颈癌也有较好的临床应用。

综上所述,紫杉醇脂质体是国际上首创的紫杉醇新型剂,它有效地克服了紫杉醇的缺陷,疗效更高,耐受性更好,且紫杉醇脂质体不良反应发生率较低。因此,对晚期食管癌患者可采用以紫杉醇脂质体为主的方案相应增加化疗周期,提高晚期食管癌生存的疗效<sup>[18]</sup>,延长生存期。

## 参考文献

- [1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:523.
- [2] 张秀,李立. 多西紫杉醇与顺铂联合用于晚期食道癌治疗的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(11):77-78.
- [3] 岳峰,贾涛. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期食管癌的疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2010,18(10):44-45.
- [4] Lin CC, Papadopoulos KP. Novel targeted therapies for advanced esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2007, 20(5):365-371.
- [5] 耿丽,陈小兵. 紫杉醇脂质体与紫杉醇新辅助化疗对乳腺癌的影响及机制[J]. 山东医药,2011,51(33):37-38.
- [6] Xu X, Wang L, Xu HQ, et al. Clinical comparison between paclitaxel liposome (Lipusu<sup>®</sup>) and paclitaxel for treatment of patients with metastatic gastric cancer[J]. Asian

- Pac J Cancer, 2013, 14(4):2591-2594.
- [7] 刘东璐. 紫杉醇不同剂型的特点及临床应用[J]. 临床合理用药, 2014, 7(3):168-169.
- [8] Zhou HB, Zhu JR. Paclitaxel induces apoptosis in human gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2003, 3(9):442-445.
- [9] Zhou J, Zhao WY, Ma X, et al. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer[J]. Biomaterials, 2013, 34(14):3626-3638.
- [10] Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: mechanisms and unanswered questions [J]. Neuropharmacology, 2014, 76 (Pt A):175-183.
- [11] Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(3):218-228.
- [12] Leal AD, Qin R, Atherton PJ, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Cancer, 2014, 120(12):1890-1897.
- [13] Mu L, Feng SS. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS[J]. J Control Release, 2006, 86(1):33-48.
- [14] 谭燕, 周建平, 全新勇, 等. 紫杉醇脂质体大鼠体内药动学考察[J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(2):69-71.
- [15] 卢佳, 芦芸, 杨永秀, 等. 紫杉醇脂质体联合卡铂治疗卵巢癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(1):110-111.
- [16] 李智敏, 王静, 胡沙, 等. 抑制卵巢癌 A2780/Taxol 细胞 hsa-miR-27a 表达对紫杉醇敏感性影响的研究[J]. 现代妇产科进展, 2010, 4(19):282-285.
- [17] 林琳, 哈敏文, 苏春勇, 等. 胸腔内灌注紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液[J]. 山东医药, 2011, 51(52):50-51.
- [18] Lin CC, Papadopoulos KP. Novel targeted therapies for advanced esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2007, 20(5):365-371.

(收稿日期:2014-11-15 修回日期:2015-02-20)

(上接第 2640 页)

- [11] Liu W, Ju CR, Chen RC, et al. Role of serum and induced sputum surfactant protein D in predicting the response to treatment in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4):1313-1317.
- [12] Güzel A, Karadag A, Okuyucu A, et al. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases [J]. Clin Lab, 2014, 60(7):1091-1098.
- [13] 庞琪, 刘晓菊, 施凯, 等. 香烟烟雾对慢性阻塞性肺疾病患者单核细胞源性巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(12):895-898.
- [14] Søndergaard J, Halling A. The PROTECCT-M study: a cohort study investigating associations between novel specific biomarkers, patient-related, healthcare system markers and the trajectory of COPD patients treated in primary care[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14:88.
- [15] 杜舒婷, 丁连明, 杨福兵, 等. 太极拳运动对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  含量的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(5):337-340.
- [16] Johansson SL, Tan Q, Holst R, et al. Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(9):L887-895.
- [17] Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1):131-141.
- [18] Issac MS, Ashur W, Mousa H. Genetic polymorphisms of surfactant protein D rs2243639, Interleukin (IL)-1 $\beta$  rs16944 and IL-1RN rs2234663 in chronic obstructive pulmonary disease, healthy smokers, and non-smokers[J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(3):343-354.

(收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-02-21)

## 《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读者免费订阅。读者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。