

# 胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床研究

何文静, 伏晓月, 谢 兰<sup>△</sup>

(四川省人民医院妇产科, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 观察胎盘多肽注射液联合紫杉醇加卡铂(TC)方案治疗晚期卵巢癌的临床疗效。**方法** 将 80 例接受肿瘤细胞减灭术的晚期卵巢癌患者分为对照组和治疗组, 每组 40 例。对照组单用 TC 方案化疗, 治疗组在对照组基础上加用胎盘多肽注射液。观察两组患者的近期疗效、卡氏评分(KPS)及化疗毒副反应的发生情况。**结果** 治疗组和对照组的近期有效率分别为 90.00% 和 87.50%, 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗组患者生活质量 KPS 评分明显优于对照组( $P<0.05$ ), 白细胞减少、恶心呕吐、肝功能损伤、心脏毒性、肌肉关节疼痛等不良反应的发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 胎盘多肽注射液联合 TC 化疗方案治疗晚期卵巢癌能改善其生活质量并减轻化疗药物的毒副反应。

**[关键词]** 卵巢肿瘤; 胎盘多肽; 紫杉醇; 卡铂**[中图分类号]** R737.31**[文献标识码]** B**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0931-03

## Clinical research on Placenta Polypeptides Injection combined with chemotherapy in treating advanced ovarian cancer

He Wenjing, Fu Xiaoyue, Xie Lan<sup>△</sup>

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical effect of the Placenta Polypeptides injection combined with paclitaxel plus paraplirin(TC) chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. **Methods** Eighty patients with advanced ovarian cancer receiving tumor cytoreductive surgery were divided into the treatment group and control group, 40 cases in each group. The control group accepted single TC chemotherapy, while on this basis the treatment group was added with the Placenta Polypeptides injection. The short-term effect, KPS scores and occurrence of chemotherapeutic toxic reactions were observed in both groups. **Results** The short-term effective rates in the treatment group and control group were 90.00% and 87.50% respectively, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ); the living quality KPS score in the treatment group was significantly better than that in the control group, the difference indicated statistical significance( $P<0.05$ ). The occurrence rates of adverse reactions, including leukopenia, nausea and vomiting, liver function damage, heart toxicity, muscle and joint pain were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The Placenta Polypeptides injection combined with TC chemotherapeutic regimen in the treatment of advanced ovarian cancer could improve the quality of life of the patients, reduce the toxic and adverse reactions of chemotherapeutic drugs.

**[Key words]** ovarian neoplasms; placenta polypeptides; paclitaxel; paraplirin

卵巢癌是女性生殖道恶性肿瘤致死率最高的肿瘤,其早期诊断率低,多数患者就诊时已发展到Ⅲ期或Ⅳ期<sup>[1]</sup>,严重威胁妇女的健康。目前晚期卵巢癌的治疗主要采用肿瘤细胞减灭术,术后给予铂类为基础的联合化疗<sup>[2]</sup>。虽然疗效确切,但是化疗常会引起骨髓抑制、肝肾功能损伤、恶心呕吐等毒副反应,从而影响化疗的进程。为了提高化疗的疗效,减轻化疗的不良反应,在化疗期间可使用生物免疫调节剂。已发现的生物免疫调节剂中最有效的是肽类免疫剂,胎盘多肽作为一种新型的肽类免疫剂,与传统的制剂相比,不仅规避了排异、过敏等风险,而且在免疫调节方面更有效<sup>[3]</sup>。胎盘多肽注射液是从胎盘中提取的具有广泛活性的小分子多肽,能增强机体的细胞免疫功能,具有抗肿瘤等作用<sup>[4]</sup>,可用来辅助治疗恶性肿瘤。有研究表明胎盘多肽注射液与化疗药物联合,对肺癌、结肠癌、非霍奇淋巴瘤、乳腺癌<sup>[5]</sup>、原发性肝癌<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>、食管癌<sup>[3]</sup>、口腔癌<sup>[8]</sup>等中晚期恶性肿瘤有一定的辅助治疗作用。本研究采用胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌取得较满意的临床疗效,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取本院 2014 年 1 月至 2015 年 6 月收治的

卵巢癌初治患者共 80 例,均行肿瘤细胞减灭术,术后国际妇产科联盟(FIGO)分期为Ⅲ期或Ⅳ期。纳入标准:(1)所有患者均行卵巢肿瘤细胞减灭术,术后病理证实为卵巢上皮癌,按 FIGO 的手术-病理分期标准<sup>[9]</sup>分期属Ⅲ或Ⅳ期;(2)治疗前未接受其他化疗药物治疗;(3)卡氏评分(KPS)大于 60 分,预计生存期大于 6 个月;(4)年龄 30~70 岁;(5)无化疗禁忌证;(6)癌抗原 125(CA125) $>35$  U/mL。排除标准:(1)转移性卵巢癌患者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)复诊时出现转移者,或出现新病灶需更换治疗方案者;(4)放弃治疗者。将 80 例患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组:患者平均年龄(45.50±3.20)岁;FIGO 分期,Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 5 例;肿瘤标志物 CA125 水平为(605.21±35.13)U/mL;组织病理学类型,浆液性囊腺癌 26 例,黏液性囊腺癌 8 例,子宫内膜样癌 5 例,透明细胞癌 1 例。治疗组:患者平均年龄(44.10±2.50)岁;FIGO 分期,Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 7 例;肿瘤标志物 CA125 水平为(592.22±40.15)U/mL;组织病理学类型,浆液性囊腺癌 28 例,黏液性囊腺癌 6 例,子宫内膜样癌 4 例,透明细胞癌 2 例。两组患者年龄、FIGO 分期、CA125 水平及组织病理学类型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组患者均行肿瘤细胞减灭术。术后两组患者均采用 TC 方案(紫杉醇加卡铂)全身化疗:第 1 天,紫杉醇注射液(四川太极制药公司)135~175 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注大于 3 h;卡铂注射液(齐鲁制药公司)300~400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,21 d 为 1 个周期。治疗组在每周化疗开始时给予胎盘多肽注射液 8 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中,连续静脉滴注 7 d。6 个周期后进行各项指标的比较。

**1.2.2 观察指标** (1)近期疗效:血清 CA125 是上皮性卵巢癌最常用的肿瘤标志物,研究表明上皮性卵巢癌患者的血清 CA125 下降水平与其近期临床疗效相关,可以作为评价近期疗效的指标<sup>[10]</sup>。因此本研究分别检测了患者化疗前及化疗 6 个周期结束时的血清 CA125 水平,于 6 个周期化疗后评价患者的近期疗效,根据 Rustin 标准以血清 CA125 下降超过 75% 为有效<sup>[11]</sup>。(2)生活质量:以 KPS 评分标准在治疗前后评价<sup>[12]</sup>,凡在疗程结束后比治疗前增加 10 分及以上者为提高,增加或减少小于 10 分者为稳定,减少 10 分及以上者为下降,生活质量改善率=(提高+稳定)/总例数×100%。(3)毒副反应:按 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒副反应标准评价<sup>[13]</sup>,分为 0~IV 度,评价骨髓抑制、恶心呕吐、肝肾功能损伤、心脏毒性、脱发、肌肉关节疼痛等化疗毒副反应。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后近期疗效比较** 对照组和治疗组的总有效率分别为 87.50% 和 90.00%,两组患者完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)及进展(PD)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗后近期疗效比较[n(%), n=40]

组别	CR	PR	NC	PD	总有效
对照组	27(67.50)	8(20.00)	1(2.50)	4(10.00)	35(87.50)
治疗组	29(72.50)	7(17.50)	2(5.00)	2(5.00)	36(90.00)

**2.2 两组患者治疗后 KPS 评分情况比较** 治疗组 KPS 评分提高者较对照组增加,而 KPS 评分下降者较对照组明显减少,与对照组比较,治疗组患者的生活质量明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗后 KPS 评分情况比较[n(%), n=40]

组别	提高	稳定	下降	生活质量改善
对照组	8(20.00)	17(42.50)	15(37.50)	25(62.50)
治疗组	19(47.50) <sup>a</sup>	16(40.00)	5(12.50) <sup>a</sup>	35(87.50) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

**2.3 两组患者化疗毒副反应发生情况比较** 治疗组患者的白细胞减少、恶心呕吐、肝功能损伤、心脏毒性、肌肉关节疼痛的发生低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者化疗毒副反应比较(n=40, n(%))

毒性反应	治疗组					对照组					P
	I	II	III	IV	合计	I	II	III	IV	合计	
白细胞减少	10(25.00)	10(25.00)	1(2.50)	0	21(52.50)	16(40.00)	16(40.00)	3(7.50)	1(2.50)	36(90.00)	<0.05
恶心呕吐	3(7.50)	5(12.50)	5(12.50)	0	13(32.50)	11(27.50)	8(20.00)	4(10.00)	0	23(57.50)	<0.05
肝功能损伤	6(15.00)	0	0	0	6(15.00)	14(35.00)	1(2.50)	0	0	15(37.50)	<0.05
心脏毒性	2(5.00)	0	0	0	2(5.00)	6(15.00)	3(7.50)	0	0	9(22.50)	<0.05
肌肉关节疼痛	3(7.50)	3(7.50)	0	0	6(15.00)	9(22.50)	5(12.50)	1(2.50)	0	15(37.50)	<0.05

## 3 讨论

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一,在美国卵巢癌的发病率居第二位,仅次于宫体癌,而在我国其发病率次于宫颈癌和宫体癌居第三位,但病死率却高居女性生殖道恶性肿瘤之首<sup>[14]</sup>。由于缺乏有效的早期诊断方法,70% 的患者因出现症状而得以诊断时已属晚期,常出现腹腔内广泛播散转移和远处转移,临床疗效不理想,病死率和复发率较高。肿瘤细胞减灭术联合术后化疗是晚期卵巢癌缺一不可的主要治疗方法<sup>[1]</sup>。术后化疗能够杀灭残存的癌细胞而控制疾病的复发,是提高晚期卵巢癌患者生存率的关键,是晚期卵巢癌最重要的辅助治疗方法。目前卵巢癌的标准一线化疗方案主要是紫杉类联合铂类药物<sup>[15-17]</sup>。化疗药物不仅杀伤肿瘤细胞,也会损伤机体的正常组织导致骨髓抑制、肝肾毒性、心脏毒性、恶心呕吐、腹泻腹痛等一系列不良反应,从而影响患者的生活质量<sup>[18]</sup>,影响化疗的正常进行。如何在提高化疗疗效的同时减轻化疗药物的毒副作用,这一难题时刻困扰着临床医生。研究者发现化疗药物杀伤肿瘤细胞的同时也会杀伤白细胞和 T 细胞,从而降低机体的免疫功能<sup>[19]</sup>,并且肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能密切相关<sup>[20]</sup>。近年来发现生物免疫调节剂能增强机体的免疫力,增强化疗疗效,减轻化疗的不良副反应,对肿瘤患者的化疗有

一定的辅助作用。

胎盘多肽注射液是一种新型的肽类生物免疫调节剂,它的相对分子质量仅为 5 000,由健康产妇胎盘中所含的 8 000 多种营养成分中提取出。胎盘多肽具有广泛的生物活性,它能抗衰老、抗突变、抗变态反应;它能促进骨髓造血细胞的生存、增殖、分化,减轻化疗药物的血液学毒性;它能增强机体的细胞免疫应答,激活 T 细胞,提高免疫能力和抗癌能力<sup>[21-22]</sup>,从而广泛应用于多种疾病的治疗。

本研究在传统化疗方案的基础上,加用胎盘多肽注射液,旨在探讨其对术后的晚期卵巢癌患者化疗的辅助作用。结果显示,两组的近期疗效相当( $P > 0.05$ ),但 KPS 评分治疗组明显高于对照组( $P < 0.05$ ),表明胎盘多肽注射液联合 TC 方案化疗能改善术后晚期卵巢癌患者的生活质量。化疗药物会使肿瘤患者出现不同程度的骨髓抑制而导致感染、内脏出血等并发症。本研究结果表明,治疗组的晚期卵巢癌患者白细胞减少的发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ ),并且晚期卵巢癌患者接受 TC 方案化疗后均出现了不同程度的恶心呕吐、肝功能损伤、心脏毒性、肌肉关节疼痛等毒副反应,而化疗同时加用胎盘多肽注射液的患者其毒副反应的发生率均低于单纯化疗,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示胎盘多肽注射液联合 TC 方案

化疗能减轻术后晚期卵巢癌患者化疗药物的毒副作用。但是本研究尚未揭示胎盘多肽作用的确切机制,并且胎盘多肽联合化疗能否改善患者的远期疗效也有待进一步随访。

综上所述,本研究提示晚期卵巢癌术后化疗联合胎盘多肽注射液,能提高患者的生活质量,减轻化疗药物的毒副作用,另外,胎盘多肽具有较好的临床安全性,目前尚无其不良反应的相关报道。因此,胎盘多肽注射液可作为化疗的辅助用药,在肿瘤的综合治疗中具有良好的应用前景。

#### 参考文献

[1] 崔恒,李艺. 卵巢癌规范性治疗中的若干问题[J]. 中国癌症防治杂志,2012,4(1):9-13.

[2] 沈铿,崔恒,丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2014:83-111.

[3] 曾富春,王友于. 胎盘多肽注射液在高龄食管癌中的应用[J]. 中华全科医学,2015,13(1):24-26,143.

[4] 徐春华,于力克. 胎盘多肽注射液在晚期非小细胞肺癌患者化疗中的作用[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(10):772-775.

[5] 陈燕平,王瑞芳. 胎盘多肽注射液辅助治疗中晚期恶性肿瘤的临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿(上半月),2009,4(17):54-55.

[6] 苏红艳,刘也夫. 胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2015,30(3):283-286.

[7] 赵丽莉,张彤,付培德,等. 胎盘多肽注射液联合化疗改善胃癌患者生活质量的临床研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(4):310-313.

[8] 潘剑,张壮,杨文宾,等. 胎盘多肽注射液辅助治疗中晚期口腔癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(7):864-866.

[9] 朱熠,张国楠. 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌 FIGO2013 分期和临床意义的解读[J]. 肿瘤预防与治疗,2015,28(5):291-294.

[10] 汤继英,陈萍,蔡晓军,等. 血清 CA125 与上皮性卵巢癌及输卵管癌患者化疗疗效的相关性[J]. 实用癌症杂志,2015,30(4):485-487.

[11] 陈艳,叶大风,谢幸. 血清 CA125 测定在上皮性卵巢癌病情监测中的作用[J]. 国外医学(计划生育分册),2005,24(2):90-94.

[12] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2003:274-276.

[13] 孙燕. 抗肿瘤药物的近期和远期不良反应[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:102.

[14] 万德森. 临床肿瘤学[M]. 4版. 北京:科学出版社,2014:282.

[15] Aleksandra KK, Lisowska KM. Ovarian cancer - from biology to clinic [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015,2(69):1275-1290.

[16] Gustafsson JO, Oehler MK, Ruzkiewicz A, et al. MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-IMS)-Application of spatial proteomics for ovarian cancer classification and diagnosis [J]. Int J Mol Sci, 2011,12(1):773-794.

[17] Zahedi P, De Souza R, Huynh L, et al. Combination drug delivery strategy for the treatment of multidrug resistant ovarian cancer [J]. Mol Pharm, 2011,8(1):260-269.

[18] 梁若笛. 增免抑瘤方辅助治疗对晚期卵巢癌术后化疗不良反应和患者生存质量的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(11):2588-2590.

[19] Hogberg T. Chemotherapy: current drugs still have potential in advanced ovarian cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010,7(4):191-193.

[20] Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015,36(2):298-308.

[21] 袁红丹,张丽,陈慧平,等. 胎盘多肽注射液联合化疗对非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 实用药物与临床,2013,18(7):557-559.

[22] 侯江涛,汪双双,杨晓军,等. 胎盘多肽注射液对重症肌无力患者免疫指标的影响[J]. 海南医学,2012,23(7):28-29.

(收稿日期:2016-08-09 修回日期:2016-11-07)

(上接第 930 页)

[9] Zhang H, Benlabed M, Spapen H, et al. Prostaglandin E<sub>1</sub> increases oxygen extraction capabilities in experimental sepsis [J]. J Surg Res, 1994,57(4):470-479.

[10] Gezginici-Oktayoglu S, Orhan N, Bolkent S. Prostaglandin-E<sub>1</sub> has a protective effect on renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation mediated gastric damage in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2016,36(1):142-150.

[11] 罗晓红,牛小娟,许瑞元,等. 血必净治疗高原多器官功能障碍综合征猪模型的疗效及治疗前后肺组织中 NF- $\kappa$ B mRNA 的表达变化[J]. 中国急救医学,2015,8(35):730-734.

[12] 孙杰,张小坤,付素珍,等. 持续肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程

度的影响[J]. 广东医学,2015,36(3):387-391.

[13] 郭亚春,封桂英,宋鸿儒,等. CIA 小鼠血清中 IL-27、IL-10、IL-17 的动态分析[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(6):803-805,821.

[14] 刘仕成,贾飞勇,徐乃军,等. 高压氧对孤独症大鼠行为及外周血 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 水平的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2015(1):37-40.

[15] Young GJ, Harter N, Luu M. An unusual migratory polycyclic eruption after administration of prostaglandin E in a neonate [J]. JAAD Case Rep, 2016,2(5):377-379.

[16] 张万祥,李志军. 前列腺素 E<sub>1</sub> 联合血必净对肺间质纤维化大鼠转化生长因子  $\beta$ -1 的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(12):913-915.

(收稿日期:2016-08-26 修回日期:2016-11-24)