

# 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗经典型骨肉瘤 30 例

姜洋<sup>1</sup> 牛晓辉<sup>1</sup> 高叶梅<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探索复方斑蝥胶囊对经典型骨肉瘤患者化疗期间的减毒增效作用及安全性评价。**方法:**收集 2017 年 10 月至 2018 年 10 月收治的病理学确诊为经典型骨肉瘤且符合入组标准的患者 60 例,其中男 38 例,女 22 例。随机分为实验组与对照组,对照组仅以骨肉瘤经典化疗方案治疗,实验组在此基础上加复方斑蝥胶囊 3 粒/次,2 次/d,在术前 2 个月及术后 2 个月连续服用。4 个月后评价 1 年内无进展生存时间、保肢率、毒副反应、生活质量等。**结果:**两组患者一般情况差异无统计学意义( $P>0.05$ );毒副反应方面,实验组白细胞减少及血红蛋白减少明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Karnofsky 生活质量评分方面,实验组的改善优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但保肢率和无进展生存时间等指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**复方斑蝥胶囊能够改善患者生存质量,降低骨髓抑制发生率,对骨肉瘤患者有一定减毒增效的疗效,并且具有安全性。

**[关键词]** 中药;化疗;骨肉瘤

**[中图分类号]** R738.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2020)02-0063-03

骨肉瘤(Osteosarcoma)是最常见的骨原发恶性肿瘤,1970 年代开始采用术前化疗-手术-术后化疗方案<sup>[1]</sup>,使骨肉瘤患者总生存率从 10%~20% 提升至 50%~70%,但时至今日仍有 30%~50% 的骨肉瘤患者因为肿瘤的复发或肺部转移而死亡<sup>[2]</sup>。中医药作为肿瘤治疗六大原则之一,起到举足轻重的作用,复方斑蝥胶囊作为常用抗癌中成药,应用于原发性肝癌、肺癌、淋巴瘤等治疗<sup>[3-6]</sup>,但未见对骨肉瘤的疗效观察。北京积水潭医院采用复方斑蝥胶囊联合化疗治疗经典型骨肉瘤 30 例,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

病例来源于北京积水潭医院骨肿瘤科 2017 年 10 月至 2018 年 10 月收治的经病理学确诊为经典型骨肉瘤的住院患者,共 60 例,随机分成治疗组和对照组(各 30 例)。

### 1.2 诊断标准

诊断包括影像学诊断与病理学诊断相结合。病理组织学表现符合经典型骨肉瘤定义。影像学诊断主要包括 X 线与 CT。1)X 线表现:骨质破坏、软组织肿块、骨膜反应、不规则新生骨。2)CT 表现:病变局部不同程度骨质疏松和破坏,破坏区呈虫噬状、斑片状,边界不清,邻近骨皮质中断,病变内可见不同程度的肿瘤成

骨,常伴有较明显软组织肿块形成。

### 1.3 纳入标准

1)病理学确诊为经典型骨肉瘤,需要接受化疗的患者;2)身体状况尚好,ECOG 评分 0~2 分;3)年龄 12~65 岁,性别不限;4)入组前未接受任何抗肿瘤治疗;5)无化疗禁忌证;6)预计生存期 $\geq 3$  个月;7)自愿参加,依从性好,能配合临床观察,经伦理委员会批准并签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

1)原发病灶无病理组织学诊断;2)经确诊后其他部位出现转移灶;3)妊娠、哺乳期妇女;4)有严重感染且未得到控制;5)有严重的心脏疾病;6)有不易控制的精神、神经疾病或精神障碍,依从性差;7)同时参与其他临床试验;8)研究者认为有不宜参加本试验的其他情况。

### 1.5 剔除标准

1)依从性差,未按规定用药,无法判断疗效;2)中途退出试验,以及疗程过半后退出试验;3)违反入组标准者;4)主要评价指标缺失,资料不全者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

将入组患者采用随机数字表法完全随机分组,以 1:1 分为试验组和空白对照组。空白对照组采用经典型骨肉瘤标准化疗方案:第 1 天,甲氨蝶呤 10 g/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~5 天,异环磷酰胺 3 g/m<sup>2</sup> 静脉滴注;第 1 天,顺铂 120 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~3 天,阿霉素

30 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注。试验组化疗方案同空白对照组, 化疗周期及化疗间期口服复方斑蝥胶囊 3 粒/次, 2 次/d, 连续 4 个月。如保肢手术, 术前化疗 2~4 个周期, 术后化疗 12~18 个周期; 如为截肢手术, 不进行术前化疗, 术后进行 12~18 个周期化疗。具体治疗原则遵循《经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识》<sup>[7]</sup> 进行。

2.2 药品来源

复方斑蝥胶囊, 由北京积水潭医院中成药房提供, 重庆希尔安药业有限公司, 国药准字 Z19993409。

2.3 疗效和毒副反应评价

1 年内无进展生存时间为患者随机入组开始治疗之日起至 1 年内肿瘤进展, 包括出现肺转移、局部复发或任何原因导致死亡的时间间隔。保肢率为经过术前化疗后行保肢手术患者的百分比。毒副反应按照 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性反应分级标准分为 0~4 级, 分别评价恶心呕吐、腹泻等胃肠道不良反应; 白细胞、血红蛋白、血小板减少等骨髓抑制情况; 肝肾功能损害等。

表 1 患者一般资料统计(̄x±s)

项目	例数		年龄		保肢率	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
统计值	29	30	17.14±6.22	18.73±4.56	25/29	24/30
P	1.000		0.265		0.731	

3.2 两组患者 1 年内无进展生存期比较

本研究中, 实验组与对照组相比, 1 年内无进展生存期差异无统计学意义(P>0.05), 见表 2。

表 2 两组患者 1 年内无进展生存期比较(̄x±s)

组别	例数	1 年内无进展生存期/月	P
实验组	29	10.31±3.44	0.755
对照组	30	10.03±3.35	

3.3 毒副反应比较

表 3 两组患者不良反应比较(例)

不良反应	实验组(29 例)				对照组(30 例)				P
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级	
恶心呕吐	9	15	3	0	4	21	5	0	0.105
腹泻	4	1	0	0	13	2	0	0	0.866
白细胞减少	18	7	4	0	10	13	5	2	0.036
血红蛋白减少	14	11	3	1	9	11	7	3	0.042
血小板减少	3	1	0	0	3	3	2	0	0.283
肝功能损害	4	11	8	2	3	9	14	2	0.290
肾功能损害	2	1	0	0	3	2	0	0	1.000

3.4 生活质量情况比较

本研究采用 Karnofsky 评分, 在患者术前 2 个月及术后 2 个月评价生活质量。实验组术前平均得分 60.69 分, 术后平均得分 71.03 分; 对照组术前平均得分 62.67 分, 术后平均得分 66.67 分, 两组在生活质量改善方面有明显差异, 见表 4。

2.4 生活质量评定

根据 Karnofsky 评分进行生活质量评定: Karnofsky 评分提高, 即治疗前后评分提高 10 分; 降低, 即评分减少 10 分; 稳定, 即评分无变化。以提高+稳定计算改善率。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行分析, 定性指标用频数及百分数(%)表示, 组间比较采用卡方检验; 等级资料用非参数秩和检验 Mann-Whitney U 方法; 计数资料用独立样本 t 检验或配对 t 检验; P<0.05 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

本研究最终纳入 59 例, 实验组 30 例, 完成 29 例, 失访 1 例; 入组患者中男 20 例, 女 9 例。对照组 30 例, 完成 30 例; 男 18 例, 女 12 例。年龄与保肢率未见明显差异(P>0.05), 见表 1。

本研究中, 评价化疗期间两组患者的胃肠道反应、骨髓抑制及肝肾功能。研究发现, 实验组患者在白细胞和血红蛋白减少方面明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 但在恶心呕吐、腹泻、血小板减少、肝肾功能方面两组未见明显差异, 差异无统计学意义(P>0.05)。

全部患者中无 1 例因药物不良反应终止治疗, 未出现治疗相关性死亡, 见表 3。

表 4 两组患者手术前后的生活质量比较(̄x±s)

组别	例数	Karnofsky 评分		P
		术前 2 个月	术后 2 个月	
实验组	29	60.69±8.84	71.03±4.88	0.03
对照组	30	62.67±7.40	66.67±7.11	

## 4 讨论

### 4.1 复方斑蝥胶囊临床应用情况

复方斑蝥胶囊由斑蝥、人参、黄芪、女贞子、山茱萸、刺五加、半枝莲、三棱、莪术、熊胆粉、甘草组方而成。斑蝥,味辛性热,有大毒,归肝、胃、肾经。具有破血逐瘀,散结消癥,攻毒蚀疮的功效。现代研究表明,斑蝥中含有的斑蝥素具有确切的抗肿瘤作用<sup>[8,9]</sup>。有研究发现<sup>[10]</sup>,斑蝥素可抑制人骨肉瘤 U2OS 细胞生长,并诱导其死亡,说明斑蝥素可抑制骨肉瘤的生长,具有一定的抗骨肉瘤功效;另外,田艳等发现<sup>[11]</sup>,去甲斑蝥素可抑制荷瘤裸鼠肿瘤的生长,提高血清白介素 2(IL-2)和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,降低可溶性血管粘附分子(s VCAM-1)水平,故斑蝥在本组方中为君药。组方中的人参、黄芪为固元胶囊的主要成分,女贞子、黄芪为贞芪扶正胶囊的主要成分<sup>[12]</sup>,均具有确切的“扶正”功效,可增强患者的免疫功能,从而能够抵消因为化疗引起的骨髓及免疫抑制情况,有利于恢复患者自身防御能力。现代医学认为,黄芪<sup>[13]</sup>的主要成分是黄芪多糖,它属于免疫增强剂或生物反应调节剂,参与免疫多环节活动,能抵御许多损伤因子对机体的破坏,有双向免疫调节的作用。故三者共为臣药。半枝莲、三棱、莪术及熊胆粉均可消肿散结,具有“祛邪”的作用,亦为臣药。方中刺五加不但具有一定的抗肿瘤作用,亦对斑蝥具有减毒的功效,却不降低药效,是君药斑蝥的反佐药<sup>[14]</sup>。甘草可增强免疫力,又能调节诸药,为使药。复方斑蝥胶囊目前被应用于原发性肝癌、肺癌、结肠癌、恶性淋巴瘤及妇科肿瘤等恶性肿瘤,但未有其治疗骨肉瘤的临床观察及相关报道。

### 4.2 研究结果分析

复方斑蝥胶囊联合化疗治疗经典型骨肉瘤的研究中,入组 60 例患者,1 例脱失,故最终统计量为 59 例。实验组患者除常规化疗外,每日口服复方斑蝥胶囊 3 粒/盒,3 次/d;对照组仅进行常规化疗,对比两组患者 1 年内无进展生存时间、生存质量、不良反应等。研究发现,两组患者生存质量具有明显差异,实验组治疗前后 Karnofsky 评分明显优于对照组( $P=0.003$ ),说明实验组较对照组生存质量有所改善。化疗不良反应中,实验组白细胞、血红蛋白减少的不良反应发生率及发生程度较对照组明显降低( $P=0.036, 0.042$ ),但在恶心呕吐( $P=0.105$ )、腹泻( $P=0.866$ )、血小板减少( $P=0.283$ )、肝功能( $P=0.290$ )及肾功能( $P=1.000$ )方面两组未见明显差异。两组患者 1 年内无进展生存时间( $P=0.755$ )及保肢率( $P=0.731$ )方面无明显差异。

研究表明,复方斑蝥胶囊可在骨肉瘤患者化疗期

间明显改善其生活质量,降低骨髓抑制发生率,这可能与组方中扶正中药对免疫能力提升有关。但由于本次研究观察时间为 1 年,一般骨肉瘤患者病情进展多出现在发病后 1~2 年间,可在后续的研究中延长观察时间。

## 参考文献

- [1] ROSEN G, MARCOVER C, CAPARROS B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery[J]. Cancer, 1979, 43(6):2163-2177.
- [2] 牛晓辉. 中国骨肉瘤综合治疗现状与展望[J]. 中华解剖与临床杂志, 2019, 24(1):1-5.
- [3] 孟慧, 孙旭, 杨永, 等. 复方斑蝥胶囊治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2018, 24(5):71-77.
- [4] 王丽发. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(5):647-649.
- [5] 黄雄, 罗萍, 胡飞, 等. 复方斑蝥胶囊联合 MPT 方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(2C):78-79.
- [6] 宋展, 周丽荣, 王晓晨, 等. 复方斑蝥胶囊联合奥沙利铂治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5):1525-1528.
- [7] 牛晓辉, 王洁, 孙燕, 等. 经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(10):931-933.
- [8] LE A P, ZHANG L L, LIU W, et al. Cantharidin inhibits cell proliferation and induces apoptosis through G2/M phase cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma stem cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(5):2970-2976.
- [9] HAN Z, LI B, WANG J, et al. Norcantharidin inhibits SK-N-SH neuroblastoma cell growth by induction of autophagy and apoptosis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(1):33-44.
- [10] 原向伟, 范全, 黄秀芳. 去甲斑蝥素抑制人骨肉瘤 U2OS 细胞生长及其机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(9):1-3.
- [11] 田艳, 吴炎卿. 去甲斑蝥素对骨肉瘤模型裸鼠的抑瘤作用及对 IL-2、TNF- $\alpha$  和 sVCAM-1 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24):2598-2602.
- [12] 李萌, 尚进, 杨波, 等. 贞芪扶正颗粒对乳腺癌术后化疗患者疗效及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(9):12-15.
- [13] 李树颖, 秦雪梅, 李科. 黄芪多糖免疫调节作用及其机制研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(5):685-689.
- [14] 张苗苗, 贾丹, 卢晨红, 等. 刺五加提取物的化学成分及其对斑蝥素增效减毒作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6):643-648.

(收稿日期:2019-07-02)