

不同剂量卡介苗膀胱灌注联合中药治疗 浅表性膀胱肿瘤术后临床观察

李海昌, 曹艳君

清华大学玉泉医院泌尿外科, 北京 100049

[摘要] 目的: 观察不同剂量卡介苗膀胱灌注联合中药治疗浅表性膀胱肿瘤术后患者的复发与不良反应情况。方法: 将 198 例浅表性膀胱肿瘤术后患者按卡介苗灌注剂量分为 3 组, 分别接受 120 mg、60 mg 和 30 mg 3 种不同剂量的卡介苗膀胱灌注, 随访 6~24 月, 选取临床和随访资料完整的病例, 观察肿瘤复发和不良反应发生情况。结果: 60 mg 组患者的膀胱灌注不良反应较 120 mg 组轻 ($P < 0.05$), 肿瘤复发率低于 30 mg 组 ($P < 0.05$)。结论: 卡介苗灌注剂量为 60 mg 时不良反应更轻, 肿瘤复发率更低。

[关键词] 膀胱癌; 卡介苗 (BCG); 膀胱灌注; 益肾化痰; 扶正抗癌

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 03-0206-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.100

膀胱肿瘤是泌尿外科常见的疾病, 绝大部分为恶性肿瘤, 手术治疗是其首选的治疗方式, 但术后高复发率一直以来是令临床医师棘手的问题。卡介苗 (BCG) 目前已广泛用于预防膀胱肿瘤术后的复发并取得了满意的临床疗效, 但是 BCG 膀胱灌注存在量-效与副反应问题, 如何在两者之间找到最佳的平衡点具有重要的临床意义, 本院采用不同剂量 BCG 对 198 例膀胱肿瘤术后患者行灌注治疗, 现报道如下。

1 临床资料

选取 2005 年 6 月—2011 年 11 月在本院治疗的 198 例临

床资料完整的浅表性膀胱肿瘤患者为研究对象, 本组患者手术治疗的方式主要有经尿道膀胱肿瘤电切术和膀胱部分切除术, 均经术后病理检查提示膀胱移行细胞癌, 术后均接受 BCG 膀胱灌注治疗。按 BCG 灌注剂量不同分为 120 mg、60 mg 和 30 mg 3 组。患者在接受 BCG 膀胱灌注前均被告知可能出现的不良反应, 依自愿原则进行, 随访 6~24 月。3 组患者均未合并明显的基础性疾病, 性别、年龄、肿瘤分级和分期等情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 具体数据见表 1。

表 1 3 组患者的临床资料

例

组别	n	男/女	年龄(岁)	分级			分期				手术方式	
				级	级	级	Tis/Ta	T ₁	T ₂	T ₃	膀胱肿瘤电切术	膀胱部分切除术
120 mg 组	65	32/33	45.3±13.4	42	17	6	9	41	8	7	54	11
60 mg 组	76	37/39	46.7±12.5	50	20	6	12	47	10	9	64	12
30 mg 组	57	28/29	45.2±14.1	38	15	4	8	38	7	4	48	9

2 治疗方法

本组所有患者于术后 1 周开始口服益肾化痰、扶正抗癌中药, 连续服用 1 年。基本方组成: 半枝莲、蛇莓、白花蛇舌草、龙葵、白英各 30 g, 炙黄芪 20 g, 黄柏、知母、白术、当归、丹参、枸杞子各 10 g。伴血尿者可加大蓟、小蓟、旱莲草; 少腹疼痛者可加川楝子、延胡索; 合并尿路感染者可加蒲公英、车前草, 每天 1 剂, 水煎分 3 次服用。BCG (规格: 每支 60 mg, 细菌数: 878 万个 /mg, 温度: 4℃) 溶于 50 mL

0.9% NaCl 注射液, 行膀胱灌注, 保留 2 h, 采用不同的体位 (仰、俯、左和右侧卧位) 约 30 min。本组所有患者膀胱灌注在术后 1 周开始, 每周 1 次, 共 8 次, 第 9 周开始改为每月 1 次, 持续 1 年后改为 2 月 1 次。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 每次灌注前行血常规、尿常规检查, 每 3 月复查肝肾功能。观察每次灌注后的全身及局部反应。第 1 年内每 3 月、第 2 年后每 6 月行膀胱镜检查 1 次。随访 2 年, 观

[收稿日期] 2014-10-25

[作者简介] 李海昌 (1973-), 男, 主治医师, 主要从事泌尿系肿瘤的基础和临床研究。

察术后膀胱肿瘤复发情况及灌注的不良反应。不良反应的判定：系统性BCG反应：排除其他原因后，持续12h体温 $>39.5^{\circ}\text{C}$ ，持续48h体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，合并肺炎、肝炎和其他器官功能衰竭(包括循环衰竭、呼吸衰竭和弥漫性血管内凝血)其中之一者；变态反应：关节或局部皮肤出现皮疹；非细菌性膀胱炎：尿频、尿痛、排尿困难。

3.2 统计学方法 数据均经SPSS17.0统计软件进行分析，计量资料比较采用方差分析，率的比较采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 3组患者不同时间点肿瘤复发率比较 见表2。120mg组和60mg组不同时间点肿瘤复发率相比，差异均无统计学意义($P>0.05$)，但复发率均明显低于30mg组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	6月	12月	24月
120mg组	65	6(8.6) ^①	11(17.2) ^①	15(23.4) ^①
60mg组	76	7(9.3) ^①	14(18.1) ^①	19(25.3) ^①
30mg组	57	10(17.4)	14(24.8)	21(37.2)

与30mg组比较，^① $P<0.05$

4.2 3组不良反应情况比较 见表3。120mg组3项不良反应发生率均高于60mg组和30mg组($P<0.05$)。120mg组患者中有2例出现系统性BCG反应，60mg组中有1例患者出现过敏反应。30mg组中无系统性BCG反应和过敏反应发生。

不良反应	120mg组(n=65)	60mg组(n=76)	30mg组(n=57)
非细菌性膀胱炎	47(74.2)	44(58.2) ^①	17(29.3) ^①
血尿	37(57.1)	34(41.1) ^①	20(35.2) ^①
低热	27(42.3)	24(32.2) ^①	15(26.8) ^①
系统性BCG反应	2(3.2)	0	0
过敏反应	0	1(1.3)	0

与120mg组比较，^① $P<0.05$

5 讨论

中医药在肿瘤治疗中具有重要地位，刘嘉湘教授^[4]提出了扶正治癌法，认为肿瘤是一种全身性疾病，全身属于虚，局部属于实，为本虚标实之病。人体正气亏虚，六淫邪毒易于侵入，以致出现功能失调，气滞、血瘀、痰凝、毒聚等一系列病理变化作用日久形成肿瘤。因此，正虚是肿瘤发生的根本原因，也是疾病发展和病机演变的关键所在。益肾化痰、扶正抗癌中药是依据八纲、气血、脏腑等辨证，采用益气、养血、滋阴、温阳等方法治疗肿瘤；同时注重先天之本和后天之本——脾肾两脏。益肾化痰、扶正抗癌的方剂中，黄柏善清相火、退虚热，为实热、虚热两清之品；知母具有清热泻火，生津润燥

的作用；当归补养气血，用于身体虚弱，气血两亏；炙黄芪补气生血，能增强机体的免疫功能，它的独特疗效在于能补血，炙黄芪与IL-2/LAK抗肿瘤作用相似，并对IL-2/LAK有抗肿瘤效应并有明显的增强作用；白术健脾燥湿利水，能调节机体的免疫，对肿瘤细胞具有直接杀伤作用，其抗肿瘤作用与它对免疫功能的调节作用密切相关；枸杞子具有滋补肝肾、益精养血、明目消翳、润肺止咳的功效，其可抑制癌细胞DNA合成，干扰细胞分裂，使癌细胞增殖能力下降；还可改变癌细胞线粒体结构，导致细胞氧化，产生能量减少，影响癌细胞DNA复制与蛋白质的合成；龙葵、白花蛇舌草清热解毒，利湿通淋，可提高体内自然杀伤细胞的活性；而蛇莓、白英、半枝莲具有清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛等作用；延胡索有活血、利气、止痛、通小便四大功效，其“能行血中气滞，气中血滞，故专治一身上下诸痛”，延胡索中的延胡索乙素为镇痛的主要有效成分，其镇痛作用较吗啡弱但优于复方阿司匹林，对钝痛的作用优于锐痛，与吗啡等麻醉性镇痛药相比副作用少而安全，没有成瘾性。镇痛时对呼吸没有明显抑制，也无便秘等副作用。车前草为利水渗湿中药，对多种致病菌如金黄色葡萄球菌、宋内氏痢疾杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌及伤寒杆菌均有不同程度的抑制作用。

近年来随着膀胱灌注化疗药物的进展，国内膀胱癌的死亡率降低，导致术后往往忽略了配合中药治疗，但临床观察发现运用中医中药可明显降低肿瘤复发率，改善膀胱刺激症状和减轻化疗药物的毒副作用，虽然中医药与BCG联合膀胱灌注能在一定程度上减轻BCG灌注化疗的毒副作用，但是其剂量仍占据主导地位。研究表明，随着BCG剂量的增加，其疗效和不良反应均增加，剂量越大不良反应越明显^[5]。因此如何选用最佳剂量，在保证疗效的前提下最大限度地减轻不良反应成为临床医师关注的焦点。目前国内外报道的BCG剂量从0.5~300mg不等，同时由于各家采用的菌系、菌株的毒力、活菌浓度各不相同，给相互比较造成了困难。目前Morales制定的灌注方案“BCG 120mg加生理盐水40mL膀胱灌注保留2h，每周1次，连续6次为诱导期”为国内大多数学者所认可，并取得了满意的临床疗效。BCG的最佳剂量与所用的菌株、患者的免疫状态、OT试验结果、距上次BCG治疗时间等因素有关，主张当患者出现不良反应时再调整剂量^[6]。BCG剂量太小会影响抗肿瘤作用，盲目加大剂量可导致免疫抑制从而降低疗效并增加毒副作用。本研究进行膀胱灌注时采用不同剂量的BCG，结果表明60mgBCG灌注组非细菌性膀胱炎、系统性BCG反应、血尿和低热等不良反应的发生率明显低于120mg组，但2组肿瘤复发率却相当。30mgBCG膀胱灌注组虽然不良反应的发生率低于60mg组和120mg组，但肿瘤复发率却高于另外2组。由此可见，60mg组不良反应发生情况少于120mg组，但是抗肿瘤作用明显强于30mg组。

综上所述,浅表性膀胱肿瘤患者在手术基础上采用 60 mg BCG 膀胱灌注结合口服益肾化痰、扶正抗癌中药,不仅可以发挥中医的特长,而且对西医的治疗起到辅助作用,有较高的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 刘嘉湘. 阴阳平衡与扶正治癌理论在癌症治疗中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(1): 1- 2.
- [2] 任黎刚, 汪朔, 傅素珍, 等. 卡介苗膀胱灌注对膀胱癌患者血、尿内毒素水平的影响[J]. 现代泌尿外科杂志,

2005, 10(2): 77- 79.

- [3] Lamm DL. BCG in transitional cell carcinoma- schedules of application, results and limitations [M]//In: KurthKH, MickischGH, SchroderFH, eds. Renal, bladder, prostate and testicular cancer: an update: the proceedings of the 10th congress on progress and controversies in oncological urology. New York: The Parthenon Publishing Group, 2001: 257- 264.

(责任编辑:刘淑婷,吴凌)

健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床观察

马骏¹, 陆春伟¹, 蔡定芳¹, 许剑民²

1. 复旦大学附属中山医院中医科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032

[摘要] 目的: 观察健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效。方法: 40 例患者随机分为 2 组。对照组采用 FOLFOX4 方案化疗, 观察组在对照组治疗基础上加服以健脾消瘤方。观察治疗后 2 组患者临床疗效、临床受益反应及毒副作用。结果: 近期有效率观察组 45.0%, 对照组 35.0%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组中位总生存时间、1 年生存率, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 临床受益率观察组 85.0%, 对照组 55.0%, 2 组临床受益率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者在血液毒性方面表现为骨髓的不同程度受抑, 其中白细胞减少和中性粒细胞减少方面, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血小板减少和血红蛋白减少方面, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在非血液毒性方面, 观察组神经毒性和乏力均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 其它呕吐、肝毒性、脱发等方面, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案是治疗晚期结直肠癌的有效方法, 具有延长生存期、提高患者临床受益率及减少不良反应的优点。

[关键词] 晚期结直肠癌; 健脾消瘤方; 化学治疗

[中图分类号] R735.3+7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 03-0208-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.101

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一类发病率较高的消化道恶性肿瘤,严重影响人们的身体健康和生活质量。联合化疗是对确诊时已达晚期和术后出现复发转移的结直肠癌患者的主要姑息治疗手段^[1]。目前西医多采用 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案作为晚期结直肠癌的一线化疗方案^[2],但是存在耐药、病情易复发及毒性反应等弊端限制了其疗效。中医中药具有改善生活质量、减少的不良反应以及不易复发等独特优势,笔者对本院 2009 年 3 月 - 2011 年 3 月晚期 CRC 患者以健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗,取得满意的近期疗效,现将结果报

道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例为本院中医肿瘤科收治的晚期 CRC 患者,共 40 例,均为 期结直肠癌患者。随机分为 2 组。观察组 20 例,男 11 例,女 9 例;平均年龄(43.02±9.61)岁。对照组 20 例,男 7 例,女 13 例;平均年龄(41.23±9.67)岁。2 组患者年龄、性别及病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准

[收稿日期] 2014-05-24

[基金项目] 2008 复旦青年基金项目 (30973416)

[作者简介] 马骏 (1969-),男,主治医师,研究方向:消化道肿瘤中西医结合治疗。