

(61.9%)。

2.3 硝酸甘油停减率

用阿魏酸钠治疗前用硝酸甘油 36 例,用阿魏酸钠治疗后,停用硝酸甘油 12 例,硝酸甘油减量者 18 例,其中硝酸甘油用量减少 80% 以上者 3 例,用量减少 50 ~ 80% 者 15 例,总硝酸甘油停减率 30 例(83.3%)。

2.4 对心率及血压的影响

治疗前后心率及血压均无明显改变,见表 1。

表 1 治疗前后心绞痛患者心率及血压的变化(42 例)

组别	HR (bpm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
治疗前	73.5 ± 3.4	130.0 ± 0.5	83.0 ± 6.0
治疗后	73.4 ± 3.8	131.0 ± 7.5	84.0 ± 4.0

注:治疗前后心率及血压均无统计学差异(P>0.05)。

2.5 对血液流变性的影响

治疗后血流变等及血脂检测均有明显改善,见表 2。

表 2 治疗前后心绞痛患者血液流变及血脂的变化

组别	全血低切 粘度	全血高切 粘度	血浆比 粘度	红细胞 压积比	血小板粘附率 (%)	胆固醇 (mmol·L ⁻¹)
治疗前	8.72 ± 1.33	6.25 ± 0.34	1.84 ± 0.15	0.52 ± 0.06	39.27 ± 12.40	5.43 ± 1.03
治疗后	7.78 ± 1.17	5.82 ± 0.29	1.58 ± 0.67	0.44 ± 0.10	33.10 ± 5.72	4.40 ± 1.30
P 值	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

2.6 不良反应

治疗过程中未发现不良反应。42 例患者治疗前后血常规、肝肾功能,未发现异常改变。

3 讨论

阿魏酸钠是具有活血化瘀作用的中药当归、川芎的提纯制剂,化学名为 3-甲氧基-4 羟基桂皮酸钠,具有抑制血小板聚集、促进血小板解聚、抗血栓形成、解除血管平滑肌痉挛、抗氧化和自由基、提高膜稳定性功能^[3]。用药 20 d 后冠心病患者的心悸、胸痛症状、硝酸甘油停减情况及心电图缺血情况均有明显改善,血流变、血脂异常也得到很好调节,治疗前后患者心率及血压无明显变化、未发现不良反应、未发现血尿常规、肝肾功能的异常改变。表明阿魏酸钠注射液对心血瘀阻型冠心病心绞痛有较好疗效。

参 考 文 献

1 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床标准化联合专题组. 缺血性心脏病命名及诊断标准[J]. 中华心血管杂志, 1981, 9(1): 71
2 郑牧蓂. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 68-73
3 刘会荣. 阿魏酸钠的药理作用与临床[J]. 中国药业, 2005, 14(3): 78-79
(2006-05-31 收稿 2006-10-17 修回)

甲孕酮治疗癌症恶病质的疗效

梁艳 陈充抒 (武警总医院药剂科 北京 100039)

摘 要 目的: 观察甲孕酮治疗癌症恶病质效果, 并对其机理作初步探讨。方法: 将我院 1997 年 1 月 ~ 1999 年 4 月入院晚期癌症患者随机分为两组: 第 1 组 30 例第 1 周期接受化疗及甲孕酮治疗, 第 2 周期单独化疗; 第 2 组 30 例 2 周期均单独进行化疗。检测两组患者血清中肿瘤坏死因子(TNF-α)含量, 并观察比较患者食欲, 体重及骨髓抑制情况。结果: 甲孕酮治疗组可使 18/30(60%) 患者改善食欲, 16/30(53.3%) 患者体重增加, 与对照组比较有统计学意义(P<0.05), 两组间血清中 TNF-α 含量比较无统计学差异(P>0.05)。结论: 甲孕酮可明显改善晚期癌症患者的食欲及体重。但甲孕酮未见明显骨髓保护作用, 无降低晚期癌症患者血清中 TNF-α 浓度作用。

关键词 甲孕酮; 癌症恶病质; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2007)06-0573-02

癌症恶病质是伴随晚期癌症患者出现的一种综合征, 是晚期癌症患者的主要死亡原因之一^[1]。甲孕酮及甲地孕酮已成为抗恶病质的有效药物, 但其应用剂量还存在争议, 作用机理尚不清楚。本文试从中等剂量甲孕酮(MPA)的临床应用进行探讨并对其抗癌症恶病质机理加以初步研究。

1 资料与方法

1.1 病例选择入组标准

①患者无严重心脏病及糖尿病史, 无血栓现象。②无腹水及水肿。③入组后未接受孕激素、皮质激素及代谢激素治疗。④肝肾功能及血常规正常, 近期体重 1 月内下降 >5% 者。根据以上标准共选择 60 例晚期患者, 患者均有病理组织学或细胞学诊断, 其中男性 35 例, 女性 25 例, 最大年龄 77 岁, 最小年龄 28 岁, 平均 51 岁。非小细胞癌 26 例, 乳腺癌

10 例, 小细胞肺癌 9 例, 结肠癌 7 例, 肝癌 5 例, 胃癌 3 例。35 例既往有手术史, 54 例曾行化疗或放疗。体重近期减轻 10% 以上者 24 例, 减轻 5% ~ 10% 者 39 例。

1.2 实验方法

将符合入组标准患者按入院先后顺序随机分为两组每组 30 例。实验组, 30 例第 1 周期化疗同时口服 MPA250 mg bid 共计 21 d; 第 2 周期单独行化疗。对照组, 30 例两周期均单独进行化疗, 于每次化疗周期结束时采静脉血 2 ml, 分离血清, 置低温冰箱保存。两组患者的性别、年龄、病情等资料具可比性(P>0.05)。

1.3 观察指标

①观察各组食欲情况, 食欲分为好转、无变化、差。②以每次化疗前一天称体重作为基础体重, 观察各组体重变化,

每周称重1次,体重分为增加、无变化、减轻。③注意观察与甲孕酮有关的不良反应,包括水肿、血糖升高、阴道出血、有无血栓形成等。④每周行两次血常规检查。⑤毒性反应:按WHO抗癌药物毒性反应分度标准。

1.4 化疗方案

非小细胞肺癌(MMC VDS CDDP或CTX ADM CDDP),小细胞肺癌(CTX ADM VCR或VP16 CDDP),乳腺癌(CTX MTX 5FU或CTX ADM 5FU CDDP),结肠癌(CDDP CF 5FU)肝癌(5-FU MMC ADM),胃癌(5FU MMC ADM)。21 d为一周期。

1.5 主要试剂、药品及检测

MPA购自北京医科大学实验药厂,TNF- α 放免试剂盒购自北京福瑞公司,TNF- α 检测严格按说明书进行。

1.6 统计方法

组间均数比较采用 t 检验,率的比较采用四格表确切概率法。

2 结果

2.1 在所有接受MPA治疗的病人中有18例(60%)食欲增加,而单独接受化疗的病人中有4例食欲增加,两组比较有统计学差异($P < 0.01$),见表1。

表1 两组食欲比较

组别	例数	增加(%)	无变化(%)	差(%)
实验组	30	18(60)*	7(23.3)	5(16.7)
对照组	30	4(13.3)	9(30)	17(56.7)

注:*两组食欲比较 $P < 0.01$

2.2 在接受甲孕酮治疗的患者中,有16例(53.3%)体重增加,其中体重增加(1~2 kg)13例,增加2 kg以上者3例,平均增加1.4 kg。而单独接受化疗的患者中有4例(13.3%)体重增加,两组比较有统计学差异($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组体重比较

组别	例数	增加(%)	无变化(%)	减轻(%)
实验组	30	16(53.3)*	9(30)	5(16.7)
对照组	30	4(13.3)	7(23.3)	19(63.3)

注:*两组体重增加比较 $P < 0.01$

2.3 在接受甲孕酮治疗的30例患者化疗中有11例出现Ⅲ°以上骨髓抑制与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$),见表3。

表3 各治疗组骨髓抑制情况比较

组别	例数	骨髓抑制情况				
		0°	I°	II°	III°	IV°
实验组	30	4	7	10	9	2
对照组	30	2	5	9	11	3

2.4 各周期治疗患者血清中TNF- α 值比较均无统计学差异($P > 0.05$),见表4。

表4 各周期患者血清中TNF- α 值

组别	TNF- α 值($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	
实验组	2.19 \pm 1.83	2.31 \pm 1.42
对照组	2.29 \pm 1.53	2.27 \pm 1.13

3 讨论

癌症恶病质是姑息治疗尚未攻克的一个难点,其临床表

现为食欲不振、极度消瘦、贫血、无力和衰竭等,使患者不能接受有效的抗癌治疗,因而使癌症患者的死亡率上升近50%^[2]。

甲孕酮是人工合成孕激素的衍生物,并被用于晚期乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌,大剂量的甲孕酮在妇女乳腺癌的治疗中发现,可增加体重,提高食欲,其增加体重的原因被归于此药物的同化作用,因而被引入癌症恶病质的治疗,并获成功。但剂量过大又易引起积液、子宫不规则出血,静脉血栓形成,剂量不足疗效降低因而临床探索一个合适的剂量就成为本实验的出发点。Downer^[3]给予MPA100mg, po tid,结果发现尽管MPA可显著性地改善厌食并增加蛋白质的摄取,但在提高体重,恶病质状态及机体能量代谢未见显著性改善。本实验采取MPA 250mg po bid,进行随机对照研究,发现在此剂量下MPA可明显改善患者食欲和体重,但其食欲改善率(60%)及体重改善率(53.3%)低于国内报道^[4],考虑与MPA用药剂量有关。但本实验未显示MPA有明显骨髓保护作用,与国内报道有差异,其原因可能系:①剂量选择较小;②病例选择为晚期患者;③两组实验设计均存在治疗前经过放化疗等混杂因素的影响。因而对MPA的骨髓保护作用,尚需进一步临床验证。

TNF- α 被认为是导致癌症恶病质形成的重要细胞因子之一^[5]。仅管MPA在临床上证实可改善患者食欲,提高体重,但其确切机理尚不清楚,Mantovani^[6]等证实MPA可抑制外周单核细胞产生TNF- α ,而体内试验尚未见报道,本实验提示MPA无降低晚期癌症患者血清中TNF- α 浓度的作用,MPA抗癌恶病质提高食欲可能存在其他途径^[7-11],值得进一步研究。

在实验过程中所有患者未出现积液、子宫不规则出血,静脉血栓形成,且可明显改善食欲,提高体重,因而MPA250mg bid为一安全有效的临床剂量。

参考文献

- Argiles JM, Alvarez B, Soriano FJL. The metabolic basis of cancer cachexia[J]. *Med Res Rev*, 1997, 17(5): 477-98
- Lawson DH, Richmond A, Nixon DW. Cachexia[J]. *Ann Rev Nutr*, 1982, 2: 277-279
- Downer S, Joel S, Albright A, et al. A double blind placebocontrolled trial of medoxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia[J]. *Br J Cancer*, 1993, 63: 1102-1105
- 王金万, 张频, 王宏羽, 等. 甲孕酮改善化疗患者体重下降及骨髓抑制作用的临床观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 1995, 17(4): 283-285
- Toomey D, Hayes BD. Mechanisms mediating cancer cachexia[J]. *Cancer*, 1995, 76: 2418-2426
- Mantovani G, Maccio A, Esu S, et al. Medoxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33: 602-607
- 杨晓玲, 危佳. 醋酸甲地孕酮在晚期恶性肿瘤中的辅助疗效介绍[J]. *中国药师*, 2006, 9(2): 182-183
- 宋晓坤. 非抗癌类药物的辅助抗癌作用[J]. *中国药师*, 2001, 4(6): 459-461
- 王艳, 王英. 抗癌胶囊对实验性肿瘤的治疗及对化疗减毒作用研究[J]. *中国药师*, 2003, 6(3): 133-135
- 刘素勤, 孙亮新. 贞芪扶正胶囊配合化疗治疗晚期恶性肿瘤临床观察[J]. *药物流行病学杂志*, 2006, 15(1): 5-7
- 张建荣, 文青山. 抗肿瘤药物利用分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2004, 13(2): 87-89

(2006-07-03 收稿 2007-03-09 修回)

(1) 原因不明的消瘦、无力，上腹无规则的疼痛，食欲下降，特别厌食肉类食品。

(2) 非怀孕和哺乳的妇女，有乳头流水或能挤出液汁。

<http://www.khbct.com/cancer/html/gongjingai/>

癌细胞图片

(3) 身体任何部位如乳腺、颈部或腹部出现逐渐增大的肿块。

癌症 <http://www.khbct.com>

(4) 干咳、痰中带血，胸闷胸痛，久治不愈。

(5) 中年以上的妇女，性交后阴道有少量出血，或平时有不规则的阴道出血，或是停经数年后又来月经，白带明显增多。

(6) 不伴腹痛的逐渐加深的黄疸和上腹包块。

(7) 肝脏肿大的速度较快，并伴有肝区疼痛。

(8) 不明原因的无痛性血尿。

(9) 皮肤溃烂长久不能愈合。

(10) 黑痣突然增大，同时伴有灼痒、破溃，出血疼痛或痣上的毛发脱落。

(11) 反复发热和顽固性的牙齿出血，皮下出血和进行性贫血。

(12) 反复出现的不明原因的高热。

(13) 口腔粘膜，或女性外阴或男性阴茎龟头上出现白斑而且迅速扩大和灼痒不适。

(14) 进行性双下肢无力，感觉异常，动作失调或伴大小便有时失禁。

(15) 无明显外力作用所致的股骨和肱骨等大骨的骨折。

(16) 进食吞咽时胸骨后有异物梗塞感、刺痛感或自觉食物通过缓慢。

(17) 鼻塞，经常少量鼻出血或鼻涕中常带血丝，伴有偏头痛、头晕、耳鸣和颈上部耳垂下方前后部位摸到肿大淋巴结。

(18) 大便习惯改变，或腹泻和便秘经常交替出现，或大便常带脓血，或大便变细变扁。

(19) 逐渐加剧的头痛，伴突然出现的短暂的视力障碍和呕吐。

(20) 青少年肘或膝关节剧痛、肿胀，用抗风湿药或抗菌素类药治疗无效等。<http://www.khbct.com/html/qitazl/728.htm>

甲孕酮治疗癌症恶病质的疗效

作者: [梁艳](#), [陈充抒](#)
作者单位: [武警总医院药剂科, 北京, 100039](#)
刊名: [中国药师](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINA PHARMACIST](#)
年, 卷(期): 2007, 10(6)
被引用次数: 0次

参考文献(11条)

1. [Amles JM, Alvarez B, Soriano FJL](#) [The metabolic basis of cancer cachexia](#) 1997(05)
2. [Lawson DH, Richmond A, Nixon DW](#) [Cachexia](#) 1982
3. [Downer S, Joel S, Allbright A](#) [A double blind placebo controlled trial of medoxyprogesterone acetate \(MPA\) in cancer cachexia](#) 1993
4. [王金万, 张频, 王宏羽](#) [甲孕酮改善化疗患者体重下降及骨髓抑制作用的临床观察](#) 1995(04)
5. [Toomey D, Hayes BD](#) [Mechanisms mediating cancer cachexia](#) 1995
6. [Mantovani G, Maccio A, Esu S](#) [Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients](#) 1997
7. [杨晓玲, 危佳](#) [醋酸甲地孕酮在晚期恶性肿瘤中的辅助疗效介绍](#) [期刊论文] - [中国药师](#) 2006(02)
8. [宋晓坤](#) [非抗癌类药物的辅助抗癌作用](#) [期刊论文] - [中国药师](#) 2001(06)
9. [王艳, 王英](#) [抗癌胶囊对实验性肿瘤的治疗及对化疗减毒作用研究](#) [期刊论文] - [中国药师](#) 2003(03)
10. [刘素勤, 孙亮新, 苴芪扶正胶囊配合化疗治疗晚期恶性肿瘤临床观察](#) [期刊论文] - [药物流行病学杂志](#) 2006(01)
11. [张建荣, 文青山](#) [抗肿瘤药物利用分析](#) [期刊论文] - [药物流行病学杂志](#) 2004(02)

相似文献(4条)

1. 学位论文 [王兵](#) [癌舒康胶囊对癌症恶病质小鼠血清IL-1、IL-6及瘤组织LDH的影响](#) 2001
该课题通过T739小鼠接种LA795(小鼠肺腺癌)建立癌症恶病质动物模型,观察癌舒康胶囊对癌症恶病质小鼠治疗前后生理状况(体重、摄食量及饮水量)的变化,生存时间及生命延长率;观察瘤组织中乳酸脱氢酶的活性及与癌症恶病质发生、发展相关的血清细胞因子(IL-1、IL-6)的水平变化,产与癌症恶病质组和醋酸甲孕酮组相对比。实验结果提示:中药癌舒康胶囊对小鼠的癌症恶病质有较好的治疗作用,其作用机理与其调节IL-1、IL-6及抑制组织无糖酵解有关。
2. 学位论文 [苏玲](#) [癌舒康胶囊以癌症恶病质小鼠血清TNF- \$\alpha\$ 及血脂的影响](#) 2001
目的:该课题通过中医整体辨证的原则,并结合现代科学技术的研究,初步探讨了中药癌舒康胶囊治疗癌症恶病质的作用机理。结论:通过增强机体免疫功能,调节机体血脂代谢,中药癌舒康胶囊对小鼠的癌症恶病质具有其独特的、良好的治疗作用,尤其对于生存时间的延长有比甲孕酮组更显著的疗效。
3. 学位论文 [邹冬华](#) [中医综合治疗干预癌症恶病质临床与实验研究](#) 2002
癌症恶病质以食欲不振、极度消瘦、衰竭以及糖、脂和蛋白质代谢异常为特征,生活质量极差,是当今姑息医学尚未攻克的一个难点。该文主要进行了以下工作:1.回顾性综述了癌症恶病质的机理研究和中、西医治疗现状,认为癌症恶病质的发生机制还未完全明了,是多种调节物质失衡所致,传统医学在治疗方面应发挥独特优势。2.临床回顾性调查81例恶病质病例,生存期为179 \pm 12.1天,中位生存期149天。癌症恶病质几乎可以发生于各种肿瘤,老年男性多发。3.前瞻性临床研究采取分段随机的方法观察了20例病例(2例脱落),生存期120.83 \pm 57.1天,中位生存期106.5天。治疗组10例,以中医综合治疗为手段,对照组8例,给予单纯营养支持治疗,生存期经t检验P=0.67,两组无显著性差异。4.动物实验和基因实验选取中药单味制剂康莱特注射液和复方制剂参附注射液作为治疗组,甲孕酮为阳性对照组,以T739小鼠接种LA795瘤株复制恶病质模型,观察中医药治疗对癌症恶病质的干预情况和机制。5.基因芯片实验在基因水平初步揭示了中医药干预癌症恶病质的机理。将给药组小鼠的组织和血细胞分别提取mRNA,与空白对照组的mRNA点在2048点小鼠cDNA芯片上杂交,对所得差异表达基因运用生物信息学手段分析。
4. 期刊论文 [杨宇飞, 吴煜, 邹冬华](#) [参附注射液抗癌症恶病质基因芯片研究](#) - [中国实验方剂学杂志](#) 2004, 10(2)
目的:探讨参附注射液治疗肿瘤恶病质的作用机制。方法:应用T739恶病质动物模型的血细胞和瘤组织提取mRNA,分别在20S芯片上杂交,对差异表达基因进行分析探讨。结果:血细胞和瘤组织芯片各得到56条差异表达基因,分别有57.1%和55.4%是小鼠cDNA文库中的基因,其中相交叉的基因有9条,均呈同一的上调或下调趋势,有4条是小鼠cDNA文库中的基因。讨论:1.本结果提示小鼠cDNA文库的基因片段可能引起肌肉组织的过度消耗,导致恶病质状态。2.研究已证实,炎性细胞因子与恶病质密切相关,ADAMTS-1基因与炎症的进程相关,本实验显示该基因呈上调趋势,值得深入研究;3.SCD2在本实验中呈上调趋势,推测其表达与脂肪组织的代谢与功能相关。4.本实验中FKBP51显著下调,与同期进行的甲孕酮抗恶病质基因芯片实验得到的趋势相同,提示FKBP51在调节恶病质发生发展方面有与之相近的作用。5.PTA是糖皮质激素家族的成员,该基因表达为显著上调,提示了参附注射液在治疗恶病质状态的免疫调节作用。

