

抗 癌 新 药
复 方 环 磷 酰 胺 片

(肠 溶 衣)

荣获1987年辽宁省优质产品称号

临 床 应 用 参 考 资 料

辽宁省本溪第三制药厂

R979.1
507

前 言

环磷酰胺已是目前临床应用最广的抗恶性肿瘤药物，对肿瘤有较好的治疗作用，但因该药具有明显的骨髓抑制和胃肠道不良反应等毒付作用，因而在临床使用上受到了一定的限制。对此，辽宁省药物研究所，于八三年初为减少单方环磷酰胺的毒付作用，并通过新的药物配伍增加抗癌疗效。开始了对环磷酰胺复制剂的研究，筛选出与人参茎叶总皂甙配伍的复方制剂，并进行试制和临床药理研究，此后与本溪市第三制药厂协作，完成了质量标准的研究，在此基础上，本溪市第三制药厂又完善了小试工艺，进行了中试生产工艺和产品稳定性的研究，与此同时进行了一年多的临床试验，终于验证了该药组方的合理性和科学性。一九八六年，复方环磷酰胺片，经辽宁省卫生厅组织专家通过技术鉴定。

复 方 环 磷 酰 胺 片

主要成份：本品主要由环磷酰胺、人参茎叶总皂甙等药物组成。

功能与主治：主要用于恶性淋巴瘤，急性淋巴细胞白血病，多发性骨髓瘤肺癌，神经细胞癌，也用于乳腺癌、鼻咽癌及肾母细胞癌等。具有保护白血球，减轻毒付作用，延长化疗时间，保证正常治疗并能使部分肿瘤缩小，个别消失，体重增加，一般状态改善的独特功效。

目 录

前言

复方环磷酰胺片主要成份，功能与主治

复方环磷酰胺保护白血球及血小板临床观察总结····· 1

复方环磷酰胺片技术评议证书····· 7

人参茎叶皂甙升白作用研究····· 14

应用复方环磷酰胺治疗中，晚期

肿瘤33例疗效观察

辽宁中医学院附属医院肿瘤科····· 封菊秋 27

复方环磷酰胺保护 白血球及血小板临床观察总结

环磷酰胺 (C T X) 为临床应用较广的抗肿瘤药物，因该药有明显的骨髓抑制作用以及其他毒付反应，使其在临床应用上受到一定限制。据辽宁省药物研究所动物试验表明，环磷酰胺与人参茎叶皂甙伍用，有利于保护骨髓功能，本溪市制药三厂根据上述动物试验结果，试制了“复方环磷酰胺片”，即环磷酰胺50mg及等量人参茎叶皂甙合制而成，提供给沈阳第五人民医院肿瘤科，北京市肿瘤防治研究所、本溪市卫生学校附属医院肿瘤科，进行临床试验观察。自1984年7月~1985年10月，上述三个医疗单位应用“复方环磷酰胺片”治疗恶性肿瘤共71例并服普通环磷酰胺片（不含人参茎叶皂甙）治疗恶性肿瘤共14例作为对照，并将其白血球、血小板变化及其他毒付反应总结如下：

一、临床资料

1、病种：

观察组

乳癌20例，肺癌16例，恶性淋巴瘤8例，胃癌4例，结肠癌3例，食管癌3例，甲状腺癌2例，颈淋巴结转移癌2例，皮肤癌、基底细胞癌、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、精原细胞癌、腹水癌、直肠癌、肝癌、胰腺癌、睑板癌、卵巢瘤、鼻咽癌各1例，诊断记录不清者1例，共71例。

对照组

乳癌1例、肺癌7例，恶性淋巴瘤2例，肝癌2例，腹水癌1例，脂肪肉瘤1例，共14例、

2、性别：

性 别	男	女
观 察 组	29例	42例
对 照 组	10例	4例

3、年令分布：

	21~ 30岁	31~ 40岁	41~ 50岁	51~ 60岁	61~ 70岁	71岁以上
观 察 组	2 例	6 例	12例	32例	14例	5 例
对 照 组	0	1 例	2 例	4 例	3 例	4 例

二、病 例 选 择：

选择临床确诊的恶性肿瘤患者，用药前白血球 $>4000/\text{mm}^3$ ，血小板 $>8\text{万}/\text{mm}^3$ ，分组进行观察，

三、药 物 及 使 用 方 法

观察组服用本溪制药三厂提供的复方环磷酰胺片，对照组服用普通环磷酰胺片，服用方法两组均系50 mg（指含纯环磷酰胺量）每日三次口服，或100 mg每日两次口服，连续服药，总量8~12克为一疗程，服药期间禁用其他升白药物。

四、疗效判定标准

观察组与对照组使用同一标准，一疗程完毕后即用药总量达8克后，白血球不少于4000，血小板不少于8万为有效。白血球低于4000，血小板低于8万为无效。

五、结 果

	总例数	有 效	无 效	有效率
观 察 组	71	62	9	88.3%
对 照 组	14	9	5	64.2%

分组观察结果

	单 位	总例数	有效	无效	有效率
观 察 组	沈 阳 市 五 院	44	41	3	93.1%
	本溪卫校附属医院	10	9	1	90%
	北 京 肿 瘤 所	17	12	5	70.5%
对 照 组	沈 阳 市 五 院	4	3	1	75.0%
	本溪卫校附属医院	4	3	1	75.0%
	北 京 肿 瘤 所	6	3	3	50%

六、毒付反应

观察组

轻度恶心21例，食欲下降4例，＜恶心伴有食欲下降者计算在恶心组＞脱发6例，乏力1例，无1例因毒付反应而停药者。

对照组：

呕吐5例、恶心6例、脱发5例，＜食欲下降伴有恶心者，不做单独统计＞，7例因严重的胃肠道反应被迫停药。

七、讨 论：

1、临床试用表明，观察组＜复方环磷酰胺组＞防止白血球及血小板下降有效率为87.3%，而对照组＜普通磷酰胺组＞有效率为64.2%，两组有显著差异，说明复方环磷酰胺对患者白血球及血小板有明显保护作用。

2、沈阳市五院肿瘤科及本溪卫校附属医院肿瘤科对毒付反应观察结果表明，复方环磷酰胺能减轻胃肠道反应，〔观察组无1例因胃肠反应而停药，对照组7例因严重的胃肠道反应而被迫停药〕

3、北京市肿瘤防治研究所及沈阳市第五医院肿瘤科均观察到服用“复方环磷酰胺”后肿瘤缩小，体重增加，一般状态改善，（北京市肿瘤所2例，沈阳市五院3例），对照组尚未见到肿瘤缩小之病例，当然对照组病例数少，又因肠道反应拒绝服药，尚不足以说明复方环磷酰胺有增效作用，但沈阳市第五人民医院肿瘤科四例自身对照者，即先服“复方环磷酰胺，停药两个月后，再服普通环磷酰胺；其中1例在先服用复方环磷酰胺时肿瘤明显缩小，另1例腹水明显减轻，一般状态改善。而后服普通环磷酰胺时肿瘤又有所增大，腹水又有所增加，综合上述情况初步说明复方环磷酰胺

有一定增效作用。

4、复方环磷酰胺经临床使用验证，确有保护白血球及血小板之作用，并能减轻胃肠道反应，使病人得以坚持服药，延长化疗时间至少5周，从而提高疗效，表明复方环磷酰胺优于普通环磷酰胺

典型病例

一、王淑兰 女 55岁沈五院住院号854594，食道癌，食道中段3Cm钡充盈缺损服复方环磷酰胺一个疗程(8.0g)后，食道病灶消失，吞咽困难明显改善，无毒付反应。

二、刘培教 男 56岁，沈五院住院号(第七卫生院)食道癌，食道中下段10Cm钡充盈缺损服复方环磷酰胺(8g)后，钡充盈缺损7Cm，吞咽困难明显改善，无毒付反应。

三、刘铁民 男 67岁，沈五院住院号847148大腿脂肪肉瘤，服复方环磷酰胺一个疗程(9.5g)后，大腿上5个肉瘤(其中最小者直径1Cm)基本消失，其他肿瘤也有缩小，无毒付反应。而改服单纯环磷酰胺片，则肉瘤增大并且恶心呕吐，食欲下降。

四、孟玉清 女 56岁，沈阳东药总厂住院患者，腹水癌，服复方环磷酰胺一个疗程(7.95g)后腹水减少，无毒付反应，改服单纯环磷酰胺片则腹水增加，严重恶心呕吐，拒绝用药。

五、宋玉兰 女 56岁北京肿瘤所住院号8446455，双肺转移癌，用药前嗜睡，精神较差，体重48Kg，服复方环磷酰胺一个疗程后自觉精神明显好转，体重增至51.5Kg，恶心减轻，食欲增加，胸片转移癌缩小。

肿瘤变化及毒付反应统计表

类别	项 目	组 别		观察组		对照组		备 注
		例数	%	例数	%	例数	%	
肿瘤变化	肿 瘤 明 显 缩 小	5	7.9	0				
	肿 癌 缩 小	7	9.9	0				
	病情稳定, 无转移病灶	58	81.7	9	64.2			
	胸膜增厚, 肿瘤增大腹水增加, 病情恶化等。	1	1.4	5	35.8			
毒付反应	无	45	63.4	1	7.1			
	轻度	15	21.1	1	7.1			
	有	11	15.5	5	35.8			
	严重被迫停药	0		5	50.0			

白血球变化情况统计表

项 目 \ 组 别	观 察 组		对 照 组		备 注
	例数	%	例数	%	
白血球上升	15	21.1	1	7.1	
白血球不变或只下降 10%以内	11	15.5			
白血球降而复升	27	38.0	1	7.1	
白血球降至4000以上	9	12.7	7	50.0	
白血球降至4000以下	9	12.7	5	35.8	
合 计	71	100	14	100	

沈阳市第五人民医院肿瘤科

北京市肿瘤防治研究所

本溪市卫校附属医院肿瘤科

一九八五年十一月二十二日

抗癌新药——复方环磷酰胺片

技术评议会会议纪要

辽宁省药物研究所、本溪市第三制药厂

一九八六年一月二十三日至二十四日，辽宁省卫生厅在本溪市召开了抗癌新药复方制剂——复方环磷酰胺片技术评议会。参加会议的有医药主管部门、医药院校、科研、医疗、药品检验等十六个单位，共计三十四名代表。其中付教授以上科技人员十名。

环磷酰胺已是目前临床应用最广的抗恶性肿瘤药物，但由于该药具有明显的骨髓抑制和胃肠道的不良反应，因而在临床使用上受到了一定的限制。对此，辽宁省药物研究所于一九八三年初为减少单方环磷酰胺的毒付作用，开始对环磷酰胺的复方制剂研究，筛选出与人参茎叶总皂甙配伍的复方制剂，并进行了组方、试制和临床药理研究；此后，于本溪市第三制药厂协作，完成了质量标准的研究；在此基础上，本溪市第三制药厂又完成了中试生产工艺和产品稳定性的研究。

复方环磷酰胺片急性毒性试验表明：雄性小鼠灌胃，其LD₅₀为1321.3mg/mg，不增加环磷酰胺毒性。药理试验表明：伍用等量的人参茎叶总皂甙能够对抗环磷酰胺所致的白血球减少，能使骨髓有核细胞数量显著增加，并与白血球的变化呈平行关系，表明人参茎叶总皂甙能刺激骨髓造血

机能。通过沈阳市第五人民医院、北京市肿瘤防治研究所、本溪市卫校附属医院，对71例恶性肿瘤患者临床观察，表明：对白血球及血小板有明显的保护作用。

通过14例使用单方环磷酰胺对照观察，以及既往应用单方环磷酰胺的31例，病例统计，复方环磷酰胺明显优于单方环磷酰胺，并能减轻胃肠道不良反应。在临床观察中还见到服用该药后有的患者肿瘤缩小，体重增加，一般状态改善，这与动物试验的结果基本一致。

与会代表认为：复方环磷酰胺片组方设计合理，科学性较强，系国内首次研制生产的抗癌新复方制剂。通过动物药理实验和临床表明：对环磷酰胺所致的毒付作用有一定的对抗作用，具有一定的临床应用价值。该药生产工艺比较成熟，原料易得，并有质量控制标准，已具备工业生产条件，建议尽快投产，应用于临床。并建议药厂继续对其产品稳定性进行系统考查。特别是在贮存期间环磷酰胺分解产物考查。并要进一步对其抗肿瘤作用的观察。

抗癌新药复方环磷酰胺片技术评议会审评委员会成员

评议会职务	姓名	单位	职务	技术职称	签字	字
主任委员	张文范	中国医科大学	科主任	教授		
副主任委员	何毅人	辽宁省卫生厅	处长	主任药师		
委员	张汝华	沈阳药学院		副教授		
委员	李芳生	辽宁省基础医学研究所		研究员		
委员	付百川	辽宁省基础医学研究所		研究员		
委员	陈英杰	沈阳药学院		副教授		
委员	高文博	辽宁省药检所	室主任	副主任药师		
委员	程世杰	辽宁省卫生厅	副处长	主管药师		
委员	冯玉书	辽宁省药物研究所		助理		
委员	刘胜先	辽宁省卫生厅		主管药师		

一九八六年一月二十四日于本溪

抗癌新药复方环磷酰胺片技术评议会代表名单

单 位	姓 名	职 务	技技职称
辽宁省卫生厅	何 毅 人	处 长	主任药师
辽宁省卫生厅	程 世 杰	副 处 长	主管药师
辽宁省卫生厅	刘 胜 先		主管药师
辽宁省药品检验所	高 文 博	室 主 任	副主任药师
辽宁省药品检验所	李 玉 华		副主任药师
辽宁省药物研究所	赵 凤 云		药 师
辽宁省药物研究所	冯 玉 书		助 研
辽宁省药物研究所	郑 淑 忱		助 研
辽宁省药物研究所	刘 英 华		助 研
本溪市人民政府	龙 献 福		付 市 长
本溪市人民政府	任 英	经委主任	
本溪市人民政府	彭 逢	副 处 长	工 程 师
本溪市科学技术委员会	韩 嘉 章	主 任	工 程 师
本溪市科学技术委员会	唐 桂 梅	副 主 任	工 程 师
本溪市科学技术委员会	吕 纯 仁		工 程 师
本溪市科学技术委员会	徐 丁 科	督 导 员	
本溪市卫生局	盛 超	局 长	主任医师

单 位	姓 名	职 务	技技职称
本溪市卫生局	李 福 生		药 师
本溪市药品检验所	任 其 昌	副 所 长	主管医师
北京肿瘤研究所	庞 玉 滨		主治医师
中国医科大学	张 文 范	科 主 任	教 授
辽宁省基础医学研究所	李 芳 生		研 究 员
辽宁省基础医学研究所	付 百 川		研 究 员
辽宁省肿瘤医院	封 菊 秋		主治医师
沈阳药学院	张 汝 华		副 教 授
沈阳药学院	陈 英 杰		副 教 授
沈阳药学院	李 焕 秋	室 主 任	讲 师
沈阳市传染病院	王 迎 春	科 主 任	主治医师
沈阳市第五人民医院	李 炳 仁	科 主 任	副主任医师
本溪市第三医院	张 凤 翔	科 主 任	主治医师
本溪市医药总公司	赵 普 弟	副 经 理	工 程 师
本溪市医药总公司	韩 枫	副 书 记	助 工
本溪市医药总公司	王 洪 兴	副 科 长	工 程 师
本溪市广播电台	赵 新		记 者

单 位	姓 名	职 务	技术职称
本溪电视台	刘 允 策		记 者
本溪日报社	赵 广 和		记 者
本溪市第三制药厂	姜 允 贤	厂 长	
本溪市第三制药厂	高 淑 芳	书 记	助 工
本溪市第三制药厂	李 友 生	副 厂 长	工 程 师
本溪市第三制药厂	郭 庆 山	副 厂 长	
本溪市第三制药厂	张 淑 文	副 科 长	主管药师
本溪市第三制药厂	张 林 魁	副 科 长	工 程 师
本溪市第三制药厂	卢 明 安	副 所 长	助 工
本溪市第三制药厂	李 东		助 工