

卡培他滨联合草酸铂加健脾散结中药治疗晚期复发食管癌的临床观察

陈春永 朱迪盈 林少峰

(广东省中医院内科, 广东省广州市大德路 111 号, 510120)

摘要 目的:通过健脾散结中药加上卡培他滨联合草酸铂的方案,比较卡培他滨联合草酸铂的方案治疗晚期复发食管癌的疗效和不良反应。方法:将既往接受过 PF 方案化疗的复发的晚期食管癌 76 例,随机分为中药组与对照组各 38 例。对照组进行化疗同时配合口服大剂量的维生素 B6,中药组在化疗同时配合健脾散结中药内服。结果:中药组治疗晚期复发食管癌的有效率 (RR)71.1% 明显高于对照组 44.7% ($P < 0.05$),而在毒副反应方面,譬如恶心呕吐、腹泻、贫血、血小板减少、肝功能损害、白细胞减少、手足综合征、脱发、神经毒性,中药组发生的几率也比对照组明显降低。结论:相对于卡培他滨联合草酸铂的方案,健脾散结中药加上卡培他滨联合草酸铂治疗晚期复发食管癌具有良好的减毒增效的作用,值得进一步的深入研究。

关键词 晚期复发食管癌/中医药疗法;健脾理气;卡培他滨;草酸铂

Effects of Spleen Invigorating and Mass Resolving TCM Medicines on Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer Relapse

Chen Chunyong, Zhu Diying, Lin Shaofeng

(Dept. of Internal Medicine, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Add.: No. 111, Dade Road, Guangzhou, Guangdong Province, Post code: 510120)

Abstract Objective:To compare efficacy and adverse effect of a chemo therapy (Capecitabine + Oxaliplatin) and the therapy plus spleen invigorating and mass resolving TCM medicines for advanced esophageal cancer relapse. **Methods:** Seventy six patients with advanced esophageal cancer relapse and past PF chemo treatment, were randomly divided to the TCM group (38 cases) and control group (38 cases) to receive the TCM medicine, or Vitamin B6 respectively in addition to the chemo treatment. **Results:** The effective rate of the TCM group (71.1%) was significantly higher than that of the control group (44.7%, $P < 0.05$). Such adverse effect as vomiting, diarrhea, anaemia, plate-reduction, liver impairment, aleucocytosis, hand-foot syndrome, alopecie; neurotoxicity were also significantly reduced in the TCM group compared to the control group. **Conclusion:** Spleen invigorating and mass resolving TCM medicine can enhance efficacy and reduce adverse effect of the chemo treatment for advanced esophageal cancer relapse.

Key Words Advanced esophageal cancer relapse/ Chinese medical therapy; Spleen invigorating and qi regulating; Capecitabine; Oxaliplatin

食管癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,50% 以上的食管癌患者诊断时已属晚期,对于晚期食管癌的姑息治疗及辅助治疗,化疗具有重要地位,已逐步成为食管癌综合治疗的重要部分^[1]。卡培他滨 (capecitabine, Xeloda, 希罗达) 联合草酸铂 (Oxaliplatin, L -

OHP, 奥沙利铂) 的抗肿瘤作用已经得到肯定,现广泛运用于晚期食管癌、胃癌、大肠癌的临床治疗中^[2-3]。但在使用该方案的化疗过程中出现的毒副反应,如手足综合征、恶心、腹泻、呕吐、神经毒性等^[2,4-5],严重影响治疗效果和患者的生活质量,已经引起了广泛的关

关节炎证候诊断指标的降维处理后,降维后的效果如何还需要进行必要的验证。理论上我们可以用 Logistic 回归分析方程、因子得分模型估计的因子得分值等进行验证,但由于进入模型的指标太多,上述方程式过于繁琐,因此,进行验证的工作量非常大。我们仅对具有单证诊断的 398 份病例进行了 58 个优化指标 9 个证型的判别分析验证。结果显示:总体上该模型共判对 343 名占 86.18%,判错 55 名占 13.82%,诊断准确率为 86.18%。说明有上述 58 个指标对 9 个证型的判别函数具有很好的判别能力,我们筛选的证候因子

优化组合有很高的诊断价值。
但是,用判别分析进行检验属于原始判别,即原始分类和信息同时进入模型,以原始分类与判别结果对比,看错判多少例。这种判别因为事先输入了原始分类,所以结果并不十分可信。另一方面,由于判别分析所建立的判别函数是线性模型,而证候是非线性复杂系统,四诊信息是证候的各层级结构逐级涌现的结果,证候与症状之间的关系是非线性的,显然,这也说明判别分析结果的可靠性值得商榷。

(2009-09-28 收稿) □

注。近年来,我们采用卡培他滨联合草酸铂加中药的方案治疗晚期复发食管癌,具有良好的减毒增效的作用,临床效果显著。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选观察病例76例,均为本院门诊患者,年龄在20~70岁之间,中位年龄55岁。对照组38例,男23例,女15例;中药组38例,男21例,女17例。全组患者均为食管癌术后曾接受过3~6个周期以上的PF方案(顺铂与5-FU联合)化疗,无效或缓解后再次进展。所有患者体能状态karnofsky评分均在70分以上,预计生存期大于3个月以上;血常规、肝肾功能、心电图正常;既往抗肿瘤治疗结束在4周以上。

1.2 治疗方法 卡培他滨联合草酸铂化疗方案:卡培他滨1250mg/m²,分2次餐后温开水送服,第1~14天口服;草酸铂130mg/m²,静脉滴注2~3h,第1天,忌食冷饮及躯体保暖24h。每3周为1个周期。第3个周期完成后评价疗效,并且详细观察记录不良反应。

对照组在化疗同时配合口服大剂量维生素B₆,每次100mg,每日3次。

中药组在化疗同时配合中药内服。处方:黄芪30g,党参30g,淮山药15g,茯苓15g,白术15g,法半夏15g,陈皮5g,猫爪草20g,熟地黄15g,半枝莲15g,穿破石30g,煅牡蛎30g,穿山甲5g,甘草5g。煎取200mL,早晚分服,每天1剂。

2 评价标准和统计学方法

2.1 疗效及毒副反应的评价标准 疗效按照WHO1981年制定的标准进行评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效率(RR) = CR + PR,有效者4周后再次复查确认。毒副反应按WHO抗癌药物急性与亚急性毒副反应及分度标准评价,分为0~IV度。

2.2 统计学方法 数据分析采用SPSS13.0统计软件

包,分类资料用百分率进行描述,采用 χ^2 检验比较组间的差距,取 $\alpha = 0.05$ 为显著性检验水平, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

3 治疗结果

3.1 近期疗效 76例晚期复发食管癌患者均接受3个周期的卡培他滨联合草酸铂治疗,均进行评价。对照组中获得CR 1(2.6%)例,PR 16(42.1%)例,SD 13(34.2%)例,PD 8(21.1%)例。而中药组CR达2(5.3%)例,PR达25(65.8%)例,SD达9(23.6%)例,PD 2(5.3%)例。中药组的有效率(RR)71.1%(27例)显著性的高于对照组44.7%(17例)($P < 0.05$)。见表1。

表1 第3个周期化疗完成后近期疗效情况

组别	例数	近期疗效					P
		CR	PR	SD	PD	RR(%)	
对照组	38	1	16	13	8	44.7	<0.05
中药组	38	2	25	9	2	71.1	<0.05

3.2 毒副反应 毒副反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应(见表2)。对照组中恶心呕吐发生率为60.4%,均为轻中度;中药组则降低为26.4%。骨髓抑制主要为白细胞减少,I~II度,III度发生率分别为55.3%、2.6%;中药组I~II度白细胞减少发生率下降到23.7%,未见III度白细胞减少。神经毒性主要表现为手足麻木、对冷刺激敏感,均为I~II度,中药组的发生率18.4%也明显比对照组的44.8%低。其他的不良反应中腹泻、贫血、血小板减少、肝功能损害的中药组发生率分别为15.8%、10.5%、10.5%、7.9%也比对照组的34.2%、31.6%、27.9%、16.3%低,而且中药组中均未见II度发生率。此外,中药组中手足综合征(21%)、脱发(2.6%)的发生率也明显低于对照组的42.1%、13.2%。这些数据表明中药组能够明显地降低不良反应的发生率。

表2 第3个周期化疗完成后毒副反应情况[n(%)]

毒副反应	对照组					中药组				
	0级	I级	II级	III级	IV级	0级	I级	II级	III级	IV级
恶心、呕吐	15(39.6)	14(36.8)	9(23.6)	0(0)	0(0)	28(73.6)	8(21.1)	2(5.3)	0(0)	0(0)
腹泻	25(65.8)	8(21.1)	5(13.1)	0(0)	0(0)	32(84.2)	6(15.8)	0(0)	0(0)	0(0)
贫血	26(68.4)	7(18.4)	5(13.2)	0(0)	0(0)	34(89.5)	4(10.5)	0(0)	0(0)	0(0)
白细胞减少	16(42.1)	13(34.2)	8(21.1)	1(2.6)	0(0)	29(76.3)	7(18.4)	2(5.3)	0(0)	0(0)
血小板减少	27(71.1)	7(17.4)	4(10.5)	0(0)	0(0)	34(89.5)	4(10.5)	0(0)	0(0)	0(0)
手足综合征	22(57.9)	10(26.3)	6(15.8)	0(0)	0(0)	30(79.0)	7(18.4)	1(2.6)	0(0)	0(0)
神经毒性	21(55.2)	11(29.0)	6(15.8)	0(0)	0(0)	31(81.6)	6(15.8)	1(2.6)	0(0)	0(0)
肝功能损害	28(73.7)	6(15.8)	4(10.5)	0(0)	0(0)	35(92.1)	3(7.9)	0(0)	0(0)	0(0)
脱发	33(86.8)	5(13.2)	0(0)	0(0)	0(0)	37(97.4)	1(2.6)	0(0)	0(0)	0(0)

4 讨论

卡培他滨是经合理设计的口服氟胞嘧啶氨基甲酸酯新药,口服给药后在肝脏被羧酸酯酶转化为5'-DFUR,然后被肝脏和肿瘤组织的胞嘧啶脱氢酶转化成5'-DFUR,在肿瘤部位5'-DFUR被肿瘤相关的血管生成因子胸苷磷酸化酶(TP)转化为活化的5-FU,使肿瘤组织DNA合成障碍,进而影响RNA及蛋白质的合成^[6]。草酸铂属于第3代铂类抗癌药,由于侧链被二氨环己烷(DACH)基团取代,DACH-铂复合物较顺铂复合物抑制DNA作用更强,与DNA结合速率更快,更牢固,具有更强的细胞毒作用,且与顺铂无交叉耐药性,并与5-FU有协同增效作用^[7]。因此,卡培他滨联合草酸铂治疗晚期癌症在临床上已经取得显著的效果。

由卡培他滨和草酸铂引起的毒副反应的机理目前尚不明确,可能与这两种药物的药理特点有关。卡培他滨为口服化疗药物,其本身无细胞毒性,且具有靶向杀伤肿瘤细胞的作用,但是首先被胃、小肠黏膜以原形吸收,可能会对胃肠黏膜产生刺激,从而引起胃肠道反应,比如恶心呕吐,腹泻等。而且卡培他滨代谢为5-FU后在体内经双氢胞嘧啶脱氢酶(DPD)分解,产生的代谢产物 α -氟- β 内酰胺在末梢血管堆积从而引起手足综合征,临床上常用口服大剂量维生素B₆、西乐葆、维生素E等来缓解此症状。草酸铂具有明显的细胞毒性作用,靶向性不强,且为静脉注射药物,因此易造成骨髓抑制和外周神经毒性^[8],从而引起贫血、血小板减少、白细胞减少等不良反应。对于草酸铂引起的毒副反应的防治,目前临床上常用卡马西平等药物^[9],但疗效均不确切。

食管癌属于中医“噎膈”范畴,《诸病源候论》记载:“噎膈者,饥欲得食,但噎塞迎逆于咽喉胸膈之间,食物难入,名曰噎”。本病发病与痰瘀交结、脾肾亏虚有关。晚期食管癌多属于气虚阳微者,治宜“健脾益气,温阳散结”。基于此,我们在运用卡培他滨联合草酸铂化疗的同时,重用黄芪、党参、淮山药、茯苓、白术、陈皮扶正补虚,益气健脾,法半夏燥湿化痰,半枝莲清热解毒,熟地黄补血滋阴,益精填髓,配合穿破石、猫爪草、穿山甲、煅牡蛎等达到软坚散结,活血通络效果。据多项现代实验及临床研究,健脾理气中药能提高机体免疫功能^[10-11]。本组健脾理气中药以四君子汤为基础,可提高机体免疫功能,提高机体对化疗的耐受性;猫爪草、穿山甲、煅牡蛎有消散癥瘕,缩小肿块的功用^[12],全方共奏健脾理气,化痰散结之功。

卡培他滨联合草酸铂加健脾散结中药治疗晚期复

发食管癌的方案不仅疗效确切,而且在防治毒副反应方面也是颇有成效,值得更深入的基础和临床研究。

参考文献

- [1] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 1997, 8: 163-8.
- [2] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36-46.
- [3] Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer: A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4217-4223.
- [4] 常柏玲, 刘逸之, 孟敏, 等. 卡培他滨联合草酸铂治疗难治性食管癌的临床观察. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(4): 575-577.
- [5] 鲍宗麟. 卡培他滨联合草酸铂治疗难治性食管癌的临床观察. *中国医师进修杂志*, 2006, 29(6): 55-57.
- [6] Venturini M. Rational development of capecitabine. *Eur J Cancer*, 2002, 38 (Suppl 12): 3-9.
- [7] Raymond E, Channy SC, Taamma A, et al. Oxaliplatin: a review of pre-clinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 1998, 9(10): 1053-1071.
- [8] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 395-397.
- [9] Grothey A. Oxaliplatin safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol*, 2003, 30 (Suppl 15): 5-13.
- [10] 陈玉春. 健脾理气合剂免疫调节作用的探讨. *中成药*, 1994, 01, 01: 16(1): 39-40.
- [11] 游捷. 健脾理气方联合Ril-2对荷瘤小鼠化疗免疫抑制的影响. *上海医科大学学报*, 1999, 03, 25; 26(2): 113-115.
- [12] 胡照明. 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草, 第1版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 545, 2487, 2375.

(2009-12-04 收稿) □

《中医皮肤性病学》(临床版)出版

由全国中医皮肤科重点学科带头人范瑞强教授、邓丙戌教授、杨志波教授主编, 禚国维教授、欧阳恒教授、徐宜厚教授等全国著名中医皮肤科老专家主审的《中医皮肤性病学》(临床版)已于2010年1月出版。

全书分总论、各论和附录3大部分。主要介绍了中医皮肤性病的发展历史、基本理论、治疗方法和预防护理及对本学科中的常见和疑难少见皮肤性病的中医病因病机、辨证分型、治疗进行了论述。

该书大16开精装, 140余万字, 近200幅临床彩色照片, 可供中高级临床医生, 尤其是中医皮肤性病科的临床医生阅读, 高等医学院校的学生, 西医、中西医结合工作者亦可参考使用。定价138元。

邮购地址: 北京市复兴路15号科学技术文献出版社。邮编100038。电话: 010-58882931, 13691070855, 联系人: 薛士槟。