参菝抗瘤液联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察

潘迎英 许 纯

(张家港市中医医院, 张家港, 215600)

摘要 目的:评价参菝抗瘤液联合化疗治疗晚期胃癌的临床疗效。方法:将40例晚期胃癌患者随机分为治疗组(参菝抗瘤液+化疗组)和对照组(化疗组)。对照组给予FOLFOX4方案化疗,治疗组同时加用参菝抗瘤液30 mL/d口服,连用1周,2周为一周期。结果:1)治疗组肿瘤近期客观疗效有效率高于对照组,但无统计学意义($P > 0.05$);2)经治疗后,治疗组患者KPS评分升高率优于对照组,2组比较有统计学意义($P < 0.01$);3)治疗组体重增加及稳定者比例均高于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);4)骨髓抑制比较,治疗组显著低于对照组($P < 0.01$);5)消化道反应比较,治疗组明显低于对照组,化疗不良反应小($P < 0.05$)。结论:参菝抗瘤液联合化疗治疗晚期胃癌有改善生活质量,减轻化疗不良反应的作用。

关键词 胃癌/药物治疗;抗肿瘤药(中药)/参菝抗瘤液;化学疗法

Clinical Observation on Shenba Kangliu Liquid Combined with Chemotherapy Treating Advanced Gastric Cancer

Pan Yingying, Xu Chun

(Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of treating advanced gastric cancer with Shenba Kangliu Liquid combined with chemotherapy. **Methods:** Forty cases of advanced gastric cancer were randomly divided into the treatment group (Shenba Kangliu Liquid + chemotherapy) and the control group (chemotherapy). Patients in the control group were only received FOLFOX4, while Shenba Kangliu Liquid (30 ml/d, d1-14) was added for the first week for patients in the treatment group combined with chemotherapy as well and Shenba Kangliu Liquid was stopped in the second week. Two weeks were set as one course. **Results:** 1) The effective rate of recent tumor objective efficacy in the treatment group was superior to that of the control group, showing no statistical significance ($P > 0.05$). 2) KPS scores were significantly better in the treatment group than those in the control group. There was statistically significant difference ($P < 0.01$). 3) Changes in weight gain and patients' stability of the treatment group were better than those in the control group, showing statistical significance ($P < 0.05$). 4) The bone marrow suppression of the treatment group was also lower than that of the control group ($P < 0.01$). 5) The gastrointestinal reaction of the treatment group was obviously lower with fewer side effects than that of the control group, which indicated statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Treating advanced gastric cancer with Shenba Kangliu Liquid combined with chemotherapy may improve quality of life and reduce side effects from chemotherapy.

Key Words Gastric cancer/drug therapy; Antineoplastic drugs (TCD)/Shenba Kangliu Liquid; Chemotherapy

中图分类号:R242;R735.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.031

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,在全世界恶性肿瘤的病死率中居第二位^[1],近年来,中西医结合综合治疗胃癌在临床上得到了较好的应用,根据胃癌的病机特点,我院曹林华院长提出了健脾活血法,结合多年临床实践化裁经典方药,研发张家港院内制剂参菝抗瘤液(批号:131106)(由太子参、白术、茯苓、陈皮、生半夏、生牡蛎、天龙、菝契、藤梨根、绿梅花、三棱、莪术、野葡萄藤、山慈菇等组成),在临床使用中取得良好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年7月至2015年1月我科收治不能手术或术后复发转移的胃癌住院患者40例,其中男25例,女15例,年龄30~75岁;中位年龄55岁;均经病理学或组织细胞学确诊,按TNM分期临床分期均为IV期。中医辨证分型为脾胃虚弱,瘀毒内结。病理类型腺癌41例,黏液腺癌16例,印戒细胞癌3例;预计生存期 ≥ 3 个月,KPS评分 ≥ 60 分,治疗前血常规、肝肾功能、心电图基本正

常。将40例随机分为参菝抗瘤液加化疗组(治疗组)和单纯化疗组(对照组),以患者就诊顺序为编号(1~40),用SPSS 18.0统计软件在计算机上产生40例随机数字表,按就诊先后顺序纳入病例,其中治疗组20例,对照组20例,2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组单纯采用化疗药物,FOL-FOX4方案(L-OHP 85 mg/m²,静脉滴注2 h,第1天;CF 200 mg/m²,静脉滴注2 h,第1、2天;5-FU 400 mg/m²,静脉推注,第1天;5-FU 600 mg/m²,持续静注22 h,第1、2天),14 d为1个周期,8周期后评价疗效。在化疗期间及化疗后予以对症支持治疗,如保肝、护胃、止吐等。治疗组在化疗的基础上联合参菝抗瘤液30 mL口服,2次/d,从化疗开始的第1天开始连用1周。4周期后评定近期疗效、生活质量及不良反应。

1.3 合并用药 1)2组患者在使用化疗药物前半小时均予止吐药(托烷司琼5 mg)预防消化道反应;2)白细胞减少,出现Ⅱ度以上骨髓抑制者可使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(立生素)治疗,出现Ⅱ度以上肝功能损害可予保肝药(天晴甘美)治疗,不作为预防性用药;3)根据主管医师判断需使用镇痛药物及其他对症治疗药物如抗生素、退热药、止泻药等的患者,可以合并使用;4)观察期间禁止使用其他规定的用药外的治疗胃癌的中药和西药等。

1.4 观察指标 消化道反应,血细胞学检查,Kamofsky评分等,分别于治疗前、治疗后1 d内作观察记录。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 近期疗效评价判定标准 WHO实体瘤客观疗效判定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),比较2组临床有效率(CR+PR)、临床获益率(CR+PR+SD)。

1.5.2 体力状况判定采用KPS评分标准 根据治疗前后的变化判定疗效。治疗后评分增加 ≥ 10 分者为有效,评分不变者为稳定,评分下降 ≥ 10 分者为无效。

1.6 统计学方法 采用SAS 18.0统计软件包计量资料:服从正态分布和方差齐性要求,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;否则采用Wilcoxon秩和检验。计数资料:组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。等级型资料:组间比较采用秩和检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 肿瘤近期疗效比较 2组共40例患者完成4周期化疗,第4周期化疗结束后进行CT检查,治疗组5例患者疾病进展,对照组6例患者疾病进展。表1示,治疗组总有效率(CR+PR)为40.00%,对照组总有效率为35.00%,虽然治疗组总有效率稍高于对照组,但2组比较(χ^2 检验), $P > 0.05$,差异无统计学意义。

表1 2组患者的近期疗效比较(n,%)

组别	CR	PR	SD	PD	CR+PR
治疗组	0	8(40.00%)	7(35.00%)	5(25.00%)	8(40.00%)
对照组	0	7(35.00%)	7(35.00%)	6(30.00%)	7(35.00%)

2.2 体力状况改善情况 见表2。

表2 2组患者治疗后KPS评分情况比较(n,%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	20	7	8	5	75.0
对照组	20	2	5	13	35.0

治疗后2组KPS评分情况比较(χ^2 检验), $P = 0.012 < 0.05$,治疗后2组比较差异有统计学意义,治疗组明显优于对照组。

2.3 体重变化比较 见表3。

表3 2组患者治疗后体重变化比较(n,%)

组别	例数	增加	稳定	下降
治疗组	20	7(35.0)	10(50.0)	3(15.0)
对照组	20	3(15.0)	5(25.0)	12(60.0)

治疗组体重增加及稳定者比例均高于对照组,2组比较差异有统计学意义(Mann-Whitney)检验, $P = 0.031 < 0.05$ 。

2.4 不良反应 按照WHO抗肿瘤药急性及亚急性毒性反应分度标准,分为0、I、II、III、IV度,观察结果显示白细胞减少、恶性呕吐、腹痛腹泻等,但均不严重。经Ridit检验,比较治疗组与对照组,在恶心呕吐、腹痛腹泻2项中差异有统计学意义。见表4。

表4 2组化疗不良反应比较(n,%)

不良反应	组别	0度	I度	II度	III度	IV度	χ^2	P
白细胞减少	治疗组	5	10	4	1	0	0.88	> 0.05
	对照组	3	10	6	1	0		
腹痛腹泻	治疗组	12	7	1	0	0	6.94	< 0.05
	对照组	4	12	4	0	0		
恶心呕吐	治疗组	7	11	2	0	0	25.90	< 0.05
	对照组	0	2	10	8	0		

3 讨论

胃癌是临床常见的恶性肿瘤,发现时大多已为晚期,已失去手术治疗的机会,治疗的目的是最大限度地延长生存期,改善患者的生活质量。化疗成为不能手术及术后复发者的主要治疗方法,与最佳支持治疗相比,全身化疗可显著改善患者生活质量,并可使中位 OS 由 3~5 个月延长至 7.5~12 个月^[2]。

晚期胃癌的化疗尚无规范标准方案,联合化疗是晚期胃癌的主要治疗方法,近年来,以奥沙利铂为主的 FOLFOX4 方案为临床常用的方案^[3-4],L-OHP 是第三代铂类抗癌药,以 DNA 为作用靶点,L-OHP 的化学结构不同于 DDP,其与 DNA 结合速率快,且结合牢固作用强。L-OHP 肾毒性等不良反应相比顺铂及卡铂等大大降低,骨髓抑制作用轻,其抗癌谱广、抗癌活性高。L-OHP 主要不良反应是外周感觉神经异常,随累积剂量增加而加重,在停药后 12~13 周逐渐恢复,呈可逆性。5-FU 是治疗消化道肿瘤的标准用药,其主要作用于细胞周期的 S 期(DNA 合成期),5-FU 持续输注可使肿瘤细胞与 5-FU 接触时间延长,杀伤不断增值的 S 期细胞,提高化疗疗效。目前有大量临床研究以 L-OHP 取代 DDP 联合 5-FU 治疗晚期胃癌^[5],L-OHP 和 5-FU 有协同作用,其主要作用机制是通过产生烷化结合物作用于肿瘤细胞 DNA,抑制 DNA 的合成和复制,进而抑制肿瘤细胞的增殖^[6]。动物实验中,奥沙利铂与氟尿嘧啶联合应用具有协同作用。美国 ASCO 年会报告 FOLFOX4 方案作为晚期胃癌的一线化疗,RR 42.0%~53%,MST 8 个月左右。

在治疗肿瘤方面,我国医学一贯尊崇中西医结合治疗,胃癌在中医范畴内属于“噎膈”“反胃”等,患者长期饮食不节、劳倦内伤、情志失调,致使机体阴阳平衡及脏腑功能失调而致气滞、血瘀、痰结、邪毒内蕴等形成肿瘤。根据胃癌的病机特点,我院在临证中多年采用健脾活血法为主治疗晚期胃癌,自拟创研出张家港院内制剂参菝抗瘤液,本研究结果表明,参菝抗瘤液联合化疗治疗晚期胃癌近期有效率高于单纯应用化疗,且胃肠道反应发生率及骨髓抑制均低于对照组,说明该方能降低化疗的不良反应,改善患者体力状况,提高患者的生活质量。

参菝抗瘤液主要由太子参、白术、茯苓、陈皮、生半夏、生牡蛎、天龙、菝契、藤梨根、绿梅花、三棱、莪术、野葡萄藤、山慈菇等组成,既有抑制肿瘤细胞的作用,又能提高机体的免疫功能。现代研究证明,太子参含有糖类、苷类、环肽类及挥发油类等成分,对

消化道肿瘤细胞增殖均有一定抑制作用^[7-8]。白术主要含有挥发油和内酯类成分^[9],能降低瘤细胞增殖及侵袭性,并可直接抑制肿瘤细胞的生长^[10]。茯苓多糖可直接抑制肿瘤细胞的生长,并能增强机体免疫功能^[11]。陈皮含有多种黄酮类化合物,能促使癌细胞的凋亡,并具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用^[12]。半夏、牡蛎、壁虎、菝契、藤梨根的药理研究表明其有抗氧化、抗肿瘤、调节免疫系统等作用^[13-17]。三棱、莪术均具有抗肿瘤、抗血小板聚集、促进机体免疫力等作用^[18-19]。

在本研究中,我们应用 FOLFOX4 方案化疗联合参菝抗瘤液中医中药治疗与单用 FOLFOX4 方案化疗相比,肿瘤近期客观疗效比较稍有提高,治疗组总有效率(CR+PR)为 40.00%,对照组总有效率为 35.00%,但统计结果差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑为样本较少所致,这需要我们进一步对比研究。治疗后 2 组 KPS 评分情况比较及体重增加及稳定者比例,治疗组均明显优于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在不良反应方面,均出现白细胞减少、恶性呕吐、腹痛腹泻等,但均不严重。比较治疗组与对照组,在恶性呕吐、腹痛腹泻 2 项中差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,中医药治疗在改善患者主观症状方面有一定的优势,但是客观指标的改善则不甚明显。本研究结果表明,参菝抗瘤液对 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌有增效作用,可明显提高患者近期疗效,同时可以减轻化疗的不良反应,改善患者对化疗的耐受力,提高患者的生活质量,值得广泛应用及进一步研究。

参考文献

- [1] SHAH M A, SCHWARTZ G K. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer[J]. *emin Oncol*, 2004, 31(4): 574-587.
- [2] Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(Suppl 2): ii31-ii36.
- [3] 张成辉, 张敬伟, 李明, 等. FOLFOX4 方案联合表柔比星治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(15): 1217-1219.
- [4] 刁建峰, 杨玉荣, 宋利, 等. FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2010, 17(1): 39-40.
- [5] Santini D, Graziano F, Catalano V, et al. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as firstline chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer; results of a phase III study[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 125.
- [6] De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase III study of biweekly ox-

- aliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as firstline treatment of advanced gastric cancer patients[J]. Br J Cancer, 2005, 92(9):1644-1649.
- [7] 晏春耕. 药用植物太子参的研究及其应用[J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(2):61-65.
- [8] 黄思夏, 范文斌, 刘鹏, 等. 复方苦参注射液联合铂类化疗药物治疗中晚期胃癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22):3198.
- [9] Liu Y, Jia Z, Dong L, et al. A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2008, 5(3):337-344.
- [10] 赵桂芝, 洪学智, 戴诗文. 白术内酯的药理学研究进展[J]. 中国药房, 2009, 2(3):230-240.
- [11] 付艳, 杜楠, 孙君重, 等. 香菇多糖联合化学疗法治疗胃癌的疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 7(10):1248-1250.
- [12] 王景翔, 于宏伟, 胡瑞省. 川陈皮素研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(13):7732.
- [13] 赵永娟, 王蕾, 侯琳, 等. 半夏多糖抗肿瘤作用研究[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3):368-371.
- [14] 陈艳辉, 李超柱, 吴磊, 等. 广西产牡蛎多糖的制备和抗肿瘤活性初步研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(7):1004-1007.
- [15] 王建刚, 钱昕, 宋莹, 等. 壁虎粗多肽对3种消化道肿瘤细胞的体外抑制作用[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2012, 30(3):161.
- [16] Xu W, Liu JW, Li CL, et al. Kaempferol-7-O- β -D-glucoside (KG) isolated from Smilax china L rhizome induces G2/M phase arrest and apoptosis on HeLa cells in a p53-independent manner[J]. Cancer Letters, 2008, 264(2):229-240.
- [17] 王小平, 白吉庆, 叶峥嵘. 藤梨根提取物对裸鼠移植人胃癌 SGC-7901 细胞瘤 p53 基因蛋白的影响[J]. 现代中医药, 2012, 32(1):56-57.
- [18] 刘欣. 莪术、三棱对人肝癌细胞凋亡的影响. 中国医学生物学研究(第四卷)[M]. 成都:天地出版社, 2004:4.
- [19] KIM J H, KIM K H, KIM J H, et al. Homoisoflavanone inhibits retinal neovascularization through cell cycle arrest with decrease of cdc2 expression[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 362(4):848-852.

(2015-10-28 收稿 责任编辑:白桦)

(上接第361页)

- [13] 张淑华, 薛建芳. 复方替硝唑栓治疗阴道炎及宫颈糜烂 80 例临床观察[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(12):87-88.
- [14] 杨保红. 微波联合宫颈炎康栓治疗中重度宫颈糜烂 60 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(5):77.
- [15] Hariri TS, Mahmoud RAS, Farzaneh F, et al. Single fiber reflectance spectroscopy on cervical premalignancies; the potential for reduction of the number of unnecessary biopsies[J]. J Biomed Opt, 2013, 18(1):17002.
- [16] 张瑞青. 中医外用治疗宫颈糜烂的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(34):85-87.
- [17] 吴军高. 中医外治宫颈糜烂的临床研究[J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(18):80-81.
- [18] 赵世君. 浅谈中医治疗宫颈糜烂的有效性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(35):127.
- [19] 杜尚萍. 宫颈糜烂的中西医疗研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 7(7):1046-1049.
- [20] 杜雅娟. 中医治疗宫颈糜烂临床效果分析[J]. 中外女性健康研究, 2015, 1(10):204-204.
- [21] 张彦丽. 中医治疗宫颈糜烂的临床探析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(7):241-242.

(2016-05-27 收稿 责任编辑:王明)