

白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤 治疗胰腺癌的临床疗效

巩天晓 王海莉 王豪勋 韩娜 王健

(郑州大学第二附属医院肿瘤内科, 郑州, 450014)

摘要 目的:探讨白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤治疗胰腺癌的临床疗效。方法:选取2013年4月至2017年6月郑州大学第二附属医院收治的胰腺癌患者66例,随机分为对照组及观察组,每组33例。对照组患者以GEM化疗方案联合白蛋白结合型紫杉醇治疗,观察组在对照组的基础上联合抑癌散结汤治疗,连续治疗6个月后,统计2组临床疗效及KPS评分;检测并比较治疗前后2组血清肿瘤标志物水平;比较2组患者治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗6个月后观察组RR为75.76%,较对照组的51.52%显著升高($P < 0.05$);治疗6个月后,观察组患者KPS评分有效率为87.88%,较对照组的66.67%显著升高($P < 0.05$);且观察组KPS评分亦显著高于对照组($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原19-9(CA19-9)、糖链抗原125(CA125)水平均显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);与对照组比较,观察组治疗期间Ⅰ+Ⅱ级恶心呕吐、转氨酶升高及Ⅲ+Ⅳ血小板减少患者比例均显著降低($P < 0.05$)。结论:白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤可显著降低胰腺癌患者血清肿瘤标志物水平,有效提高患者临床疗效,并减少相关化疗不良反应,改善患者预后。

关键词 胰腺癌;白蛋白;紫杉醇;抑癌散结汤;肿瘤标志物;不良反应

Clinical Randomized Controlled Study on Albumin Bound Paclitaxel Combined with Yiai Sanjie Decoction in the Treatment of Pancreatic Cancer

Gong Tianxiao, Wang Haili, Wang Haoxun, Han Na, Wang Jian

(Department of Oncology Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of albumin bound paclitaxel combined with Yiai Sanjie Decoction in the treatment of pancreatic cancer. **Methods:** A total of 66 cases of pancreatic cancer patients in our hospital from April 2013 to June 2017 were selected and divided randomly into control group and study group, with 33 cases in each group. Patients in control group were treated with GEM chemotherapy regimens combined with albumin bound paclitaxel, and patients in study group were treated with Yiai Sanjie Decoction on the basis of control group. 6 months after continuous treatment, the clinical efficacy and KPS scores in 2 groups were statistically compared; the serum tumor markers molecules before and after treatment in 2 groups were detected and compared; the occurrence of adverse reaction in 2 groups were compared during treatment. **Results:** The RR in study group 6 months after treatment was 75.76%, which was higher than that 51.52% in control group ($P < 0.05$); the KPS score effective rate in study group 6 months after treatment was 87.88%, which was higher than that 66.67% in control group ($P < 0.05$), and the KPS score in study group 6 months after treatment was also higher than that in control group ($P < 0.01$); compared with before treatment, the serum CEA, CA125 and CA19-9 levels in 2 groups decreased after treatment, and study group was lower than control group ($P < 0.05$); compared with control group, the proportion of patients with Ⅰ+Ⅱ class nausea and vomiting, aminotransferase on the high side and thrombocytopenia in study group decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Albumin bound paclitaxel combined with Yiai Sanjie Decoction can reduce the serum tumor markers molecules content of pancreatic cancer patients, enhance the clinical efficacy significantly, and lessen the adverse reaction of chemotherapy, improve the patients' prognosis.

Key Words Pancreatic cancer; Albumin; Paclitaxel; Yiai Sanjie Decoction; Tumor markers molecules; Adverse reaction

中图分类号:R289.5;R735.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.034

胰腺癌是一种比较常见的消化系统恶性肿瘤性疾病,近年来其发病率呈逐渐升高趋势,发病隐匿、迅速,易侵犯周围组织,并发生局部浸润或远处转

移,治疗难度大^[1-2]。化疗是进展期胰腺癌患者的不可或缺的治疗方案,吉西他滨是其治疗的一线药物,但疗效有限,近年来白蛋白结合型紫杉醇以独特的

剂型优势在胰腺癌的治疗中取得突破性进展,有效提高患者临床疗效,减少不良反应^[3-4],近年来中西医结合治疗胰腺癌的研究日渐增多^[5],本研究以白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤治疗胰腺癌,分析其临床疗效、对肿瘤标志物及化疗不良反应的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 4 月至 2017 年 6 月本院收治的胰腺癌患者 66 例,随机分为对照组及观察组,每组 33 例。对照组男 19 例,女 14 例;平均年龄(51.23±7.89)岁;TNM 分期:Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 7 例。观察组男 18 例,女 15 例;平均年龄(50.96±8.47)岁;TNM 分期:Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 5 例。2 组患者基线资料间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[6];西医诊断参照《实用肿瘤内科学》^[7]中的相关诊断依据;所有患者入院后均经 CT、MRI 等影像学检查及病理学活检确诊。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;Karnofsky (KPS) 评分超过 60 分者;预计生存期至少 6 个月者;美国癌症联合会(AJCC)TNM 分期Ⅱ-Ⅳ期;入院前确诊前未接受过任何放化疗及激素治疗者;对本研究所用药物均无过敏反应者;患者及家属对本研究内容及意义均知情并同意者。

1.4 排除标准 伴有严重精神疾病、心血管疾病或其他系统疾病者;肿瘤扩散且发生远处转移者;伴有严重肠梗阻或急性感染者;合并其他恶性肿瘤者等。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗依从性差,未能严格按照治疗计划进行者;2)治疗期间因发生严重不良反应必须终止治疗计划者;3)中途主动退出本研究者等。

1.6 治疗方法 对照组患者进行 GEM 化疗:吉西他滨 1 000 mg/m² 加生理盐水 100 mL, d1, d8 静脉滴注, 1 次/d, 30 min/次;同时以白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² 加生理盐水 100 mL, d1, d8, 静脉滴注, 1 次/d, 30 min/次;21 d 为 1 个周期, 2 个周期间隔 1 周,持续化疗 6 个周期。观察组在对照组的基础上联合抑癌散结汤治疗,药方组成:当归、清半夏、茯苓、党参、川芎、莪术、三棱、麦冬、枸杞子各 10 g, 熟地黄 12 g, 黄芪、丹参、急性子 15 g、石见穿各 30 g。1 剂/d, 水煎, 分早晚 2 次服用, 服 3 周停 1 周, 连续治疗 6 个月。治疗期间 2 组患均予以心电

监护, 化疗前进行给予地塞米松、5-羟色胺受体拮抗剂等进行止吐治疗。治疗 6 个月后进行疗效评估。

1.7 观察指标 1)治疗 6 个月后统计 2 组患者临床疗效;2)治疗 6 个月后评估并比较 2 组患者 KPS 评分,较治疗前增加超过 10 分为有效;较治疗前增加不足 10 分或降低不足 10 分为稳定;较治疗前降低超过 10 分为恶化^[8]。KPS 评分有效率=(有效例数+稳定例数)/总例数×100%。3)分别于治疗前及治疗 6 个月后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,经 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,以酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 125(CA125)等肿瘤标志物水平。4)参照 WHO 不良反应标准^[9]将化疗不良反应分为 0-Ⅳ级:无不良反应为 0 级;轻度不良反应为Ⅰ级;中度不良反应为Ⅱ级;重度不良反应或合并其他严重不良并发症为Ⅲ-Ⅳ级。

1.8 疗效判定标准 参照实体瘤疗效评价(RECIST)标准^[10]进行疗效评估:病灶完全消失为完全缓解(CR);病灶体积缩小超过 30% 为部分缓解(PR);病灶缩小介于 PR 及疾病进展(PD)之间为稳定(SD);病灶体积较治疗前增加,甚至出现新病灶为 PD。总缓解率(RR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 6 个月后对照组患者 CR 0 例,PR 17 例,SD 10 例,PD 6 例;RR 为 51.52%。观察组患者 CR 2 例,PR 23 例,SD 6 例,PD 2 例;RR 为 75.76%。观察组 RR 较对照组显著升高($P<0.05$)。

2.2 治疗后 2 组患者 KPS 评分比较 治疗 6 个月后,观察组患者 KPS 评分有效率为 87.88%,较对照组的 66.67% 显著升高($P<0.05$);且观察组 KPS 评分亦显著高于对照组($P<0.01$)。见表 1。

表 1 治疗后 2 组患者 KPS 评分比较

组别	有效 (例)	稳定 (例)	恶化 (例)	有效率 [例(%)]	KPS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
对照组($n=33$)	14	8	11	22(66.67)	59.97±9.65
观察组($n=33$)	18	11	4	29(87.88)*	83.21±10.12*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组患者血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA/($\mu\text{g/L}$)	CA125/($\mu\text{g/L}$)	CA19-9/(U/L)
对照组($n=33$)			
治疗前	9.18 $\pm$ 1.96	96.57 $\pm$ 12.03	81.46 $\pm$ 9.45
治疗 6 个月后	6.43 $\pm$ 1.88 *	76.22 $\pm$ 11.09 *	60.33 $\pm$ 10.04 *
观察组($n=33$)			
治疗前	9.14 $\pm$ 2.01	98.36 $\pm$ 11.45	80.12 $\pm$ 10.01
治疗 6 个月后	5.02 $\pm$ 2.16 * Δ	52.14 $\pm$ 10.95 * Δ	43.28 $\pm$ 9.54 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 6 个月后比较, $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者不良反应比较[例(%)]

组别	I	II	III	IV	I + II	III + IV
对照组($n=33$)						
恶心呕吐	9(27.27)	11(33.33)	5(15.15)	3(9.09)	20(60.61)	8(24.24)
转氨酶升高	10(30.30)	4(12.12)	2(6.06)	0(0.00)	14(42.42)	2(6.06)
血小板减少	7(21.21)	4(12.12)	3(9.09)	3(9.09)	11(33.33)	6(18.18)
观察组($n=33$)						
恶心呕吐	5(15.15)	6(18.18)	2(6.06)	1(3.03)	11(33.33) *	3(9.09)
转氨酶升高	4(12.12)	2(6.06)	0(0.00)	0(0.00)	6(18.18) *	0(0.00)
血小板减少	3(9.09)	2(6.06)	1(3.03)	0(0.00)	5(15.15)	1(3.03) *

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 治疗前后 2 组患者血清肿瘤标志物水平比较

与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 125(CA125)水平均显著降低($P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$)。见表 2。

2.4 2 组患者不良反应发生情况比较 与对照组比较,观察组治疗期间 I + II 级恶心呕吐、转氨酶升高及 III + IV 血小板减少患者比例均显著降低($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

胰腺癌是目前医学界难以攻克的难治性疾病,手术是其根治的主要治疗方法,但术后患者病灶远处转移率高,且术后易复发,因此化疗成为胰腺癌不可或缺的治疗方案,其可有效延长患者生存期并改善生命质量。吉西他滨是目前治疗胰腺癌金标准化疗药物;白蛋白结合型紫杉醇则是一种新型紫杉醇制剂,其以白蛋白为载体,可有效避免传统紫杉醇助溶剂的不良反应,并有效提高紫杉醇的药物浓度,提高化疗效果^[11-13],但化疗后患者均会伴发不同程度的消化系统不适及血液毒性,因此仍需继续寻求更为安全、有效的胰腺癌综合治疗方案。

中医对胰腺癌的记载始于《难经·五十六难》:“心之积名曰伏梁,起脐上,大如臂,上至心下”。伏梁是中医对胰腺癌的疾病描述,且中医学将胰腺癌归属于“癥瘕”“积聚”“黄疸”等范畴,主要症状为腹中积块、黄疸及疼痛等。中医认为胰腺癌的主要

病机为七情失调、肝气郁结、气机不畅,脾虚生湿、湿郁化热、热毒内蓄,湿热内侵,积聚成瘤,故应遵循攻邪通腑、健脾理气、软坚散结、清热解毒等主要治疗原则^[14]。本研究所用抑癌散结汤中当归、熟地黄、枸杞子具有滋阴补血等功效;清半夏可消肿祛痰、降逆止呕;茯苓、党参、黄芪具有益气补中的功效;川芎则擅行气活血;莪术、急性子、三棱、麦冬、丹参、石见穿可消肿散结、活血化瘀、扶正祛邪;诸药合用,共奏益气养阴、散结化瘀等功效,同时也符合扶正祛邪的治疗原则^[15-16]。本研究中治疗 6 个月后观察组 RR 为 75.76%,较对照组的 51.52% 显著升高;且观察组患者 KPS 评分有效率及 KPS 评分也均显著高于对照组,提示白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤可显著改善胰腺癌患者临床症状及生命质量,明显提高患者临床疗效。

胰腺癌患者肿瘤组织中 CEA、CA19-9、CA125 及 CA50、CA242 等肿瘤标志物水平显著高于癌旁组织及正常组织,其对肿瘤的诊治、预后评估具有重要参考价值。吉西他滨是二氟核类抗代谢药,可有效抑制核糖核苷酸酶,抑制 DNA 合成,发挥显著的抗癌疗效;白蛋白结合型紫杉醇是新型的靶向紫杉醇制剂,增加肿瘤间质紫杉醇的浓度,进而显著提高抗肿瘤效果,有效杀灭肿瘤细胞^[17]。此外,随着中药成分研究日渐增多,越来越多的中药均被发现具有显著的抗癌效果,本研究所用抑癌散结汤中当归、黄芪、莪术等均具有显著的抗肿瘤作用,且已广泛应用

于临床肿瘤性疾病的治疗中。本研究中治疗后 2 组患者血清 CEA、CA125 及 CA19-9 水平均较治疗前显著降低,且观察组较对照组亦显著降低。提示白蛋白结合型紫杉醇联合中药抑癌散结汤具有更为显著的抗肿瘤效果,可更有效清除机体肿瘤细胞,降低患者血清肿瘤标志物水平,抗肿瘤效果显著。胰腺病位多累及肝、胆、胃、脾等脏器,加之化疗不良反应,患者常出现消化系统障碍、脾胃气机阻滞功能失调及血液毒性等不适症状。中药治疗的优势主要体现在于整体合一辨析病症,剖析八纲、脏腑,标本兼治,且具有良好的安全性,且有研究报道,“清胰散结方”联合化疗在增强化疗效果的同时可有效降低患者化疗不良反应^[18]。本研究中观察组治疗期间 I + II 级恶心呕吐、转氨酶升高及 III + IV 血小板减少患者比例均明显低于对照组,提示白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤在增强胰腺癌患者化疗疗效的同时,可显著减少患者相关不良反应,具有良好的安全性。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤可降低胰腺癌患者血清肿瘤标志物水平,有效提高患者临床疗效,并减少相关化疗不良反应,改善患者预后。但本研究存在样本量小,观察周期短等不足,且未进行远期疗效观察,因此有待于临床进一步深入研究。

参考文献

- [1] 马东峰,潘耀振. 胰腺癌 75 例临床分析[J]. 贵州医药,2013,37(12):1086-1088.
- [2] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013,369(18):1691-1703.
- [3] 马少军,张洁,单丽珠,等. 参一胶囊联合化疗对胰腺癌患者外周血细胞水平及免疫细胞活性的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(2):134-136.

(上接第 1447 页)

- [13] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) [J]. JAMA, 2002, 288(23):2998-3007.
- [14] 文伟明,徐戈,雷敏,等. 烟酸对兔动脉粥样硬化斑块及 MK2 和

- 志,2012,18(2):134-136.
- [4] 张太平,曹喆,赵玉沛,等. 胰腺癌的化疗与放疗[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(8):619-622.
- [5] 方靖,阮善明,沈敏鹤. 胰腺癌中医临床治疗研究概况[J]. 中医学报,2015,30(3):316-318.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:107.
- [7] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:3.
- [8] 陈丽芝,金昌凤,陈素玉. 抑癌散结汤联合化疗治疗中晚期胰腺癌 30 例[J]. 中医杂志,2012,53(11):965-966.
- [9] 范正丽. 郝迎旭教授中医药防治肿瘤化疗毒副反应临证经验总结及临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [10] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90.
- [11] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19):1817-1825.
- [12] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013,369(18):1691-1703.
- [13] 朱斌,刘腾,余克富,等. 吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇化疗方案在胰腺癌治疗中的应用研究[J]. 中国药理学杂志,2015,50(15):1309-1312.
- [14] 王晓戎,刘鲁明. 刘鲁明教授运用病机理论治疗胰腺癌经验介绍[J]. 云南中医学院学报,2009,32(6):60-61.
- [15] 施海斌,张安梁. 抑癌散结汤联合缓释氟尿嘧啶治疗胰腺癌的疗效[J]. 中华胰腺病杂志,2017,17(4):251-254.
- [16] 张娟. 不同中医治疗抗胰腺癌比较及对上皮间质转化影响的实验研究[D]. 上海:上海中医药大学,2012.
- [17] 彭小波,颜芳,王斌,等. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗吉西他滨治疗失败进展期胰腺癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志,2015,25(1):63-66.
- [18] 周丽娜. “清胰散结方”联合 GEMOX 方案治疗中晚期胰腺癌 12 例临床观察[J]. 江苏中医药,2014,46(12):49-50.

(2018-04-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)

- 骨桥蛋白表达的影响[J]. 广西医学,2013,35(9):1117-1120.
- [15] 邱志兵,万松. 骨桥蛋白与血管再狭窄的关系[J]. 中华心血管病杂志,2008,36(5):470-472.
- [16] 孙玲,郭大磷,李保,等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉钙化及其严重程度的关系[J]. 中国药物与临床,2012,12(6):814-816.
- [17] 苏春贺,杨霄鹏,郭恩会,等. 血清骨桥蛋白变化与脑梗死患者动脉粥样硬化斑块稳定性关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(12):120-121.

(2018-01-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)