

康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇对进展期胃癌患者的血清炎症因子和生存情况的研究

王琳¹, 曹 舫¹, 张彦兵², 陈 玲^{3*}

1. 陕西省肿瘤医院 临床药学室, 陕西 西安 710061

2. 陕西省肿瘤医院 肿瘤内科, 陕西 西安 710061

3. 陕西省肿瘤医院 药学部, 陕西 西安 710061

摘要: 目的 研究康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇对进展期胃癌的不良反应及安全性。方法 选择2016年1月—2018年1月陕西省肿瘤医院治疗的60例进展期胃癌患者作为研究对象, 用抽签法随机将患者分为对照组和观察组, 每组各30例。对照组患者在第1~14 d口服替吉奥胶囊, 80 mg/(m²·d); 并在第1天和第8天静脉滴注紫杉醇注射液 135 mg/m²。观察组在对照组的基础上, 在化疗第1天时开展腹腔热灌注治疗, 把2 500 mL的0.9%氯化钠注射液注入一次性的药袋中, 加热后按照20 mL/min的速度灌注入患者的腹腔内, 然后把200 mL康莱特注射液加入500 mL的0.9%氯化钠注射液, 迅速且恒温地滴入患者的腹腔中, 灌注时间为1 h。每周治疗1次, 共连续4周。观察两组患者的不良反应发生情况、生存率、复发率及平均生存时间, 同时比较白细胞介素-10 (IL-10) 和白细胞介素-2 (IL-2) 水平。结果 治疗后, 两组的血清IL-2水平明显降低, IL-10水平明显升高 ($P<0.05$), 且观察组IL-2水平显著低于对照组, IL-10水平高于对照组 ($P<0.05$)。观察组生存率及平均生存时间显著高于对照组 ($P<0.05$), 复发率显著低于对照组 ($P<0.05$)。结论 康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇能降低进展期胃癌患者的复发率, 提高生存率, 明显增强免疫力, 安全可靠。

关键词: 康莱特注射液; 腹腔热灌注; 替吉奥; 紫杉醇; 进展期胃癌; 安全性

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2485-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.024

Effect of Kanglaite Injection intraperitoneal thermal perfusion combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium, and paclitaxel on serum inflammatory factors and survival of patients with advanced gastric cancer

WANG Lin¹, CAO Fang¹, ZHANG Yanbing², CHEN Ling²

1. Clinical Pharmacy, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China

2. Department of Oncology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China

3. Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To study the adverse reactions and safety of Kanglaite intraperitoneal thermal perfusion combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium, and paclitaxel in advanced gastric cancer. **Methods** A total of 60 patients with advanced gastric cancer treated in Shaanxi Provincial Cancer Hospital from January 2016 to January 2018 were selected as study subjects, and randomly divided into control group and observation group by lottery, with 30 patients in each group. Patients in the control group were po administered with given Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules for 80 mg/(m²·d) on the 1st to 14th day, and iv administered with Paclitaxel Injection for 135 mg/m² on day 1 and 8. On the basis of the control group, patients in the observation group was given intraperitoneal hyperthermic perfusion therapy on the first day of chemotherapy. 2 500 mL of 0.9% sodium chloride injection was injected into the disposable medicine bag. After heating, the patient's abdominal cavity was perfused at the speed of 20 mL/min. Then, 200 mL Kanglaite Injection were added into 500 mL Sodium chloride injection, was infused into the abdominal cavity of the patient rapidly and stably for 1 h. Once a week for 4 weeks. After treatment, the occurrence of adverse reactions, survival rate, recurrence rate, and average survival time of patients in two groups were observed, and the levels of IL-10 and IL-2 were also compared. **Results** After treatment, serum levels of IL-2 was significantly decreased, but IL-10 were significantly

收稿日期: 2020-03-17

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目(2014K11-01-02-12)

第一作者: 王琳(1986—), 女, 陕西西安人, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: wzc526601@163.com

*通信作者: 陈玲(1982—), 女, 陕西西安人, 本科, 主管药师, 研究方向为药事管理。E-mail: 27376231@qq.com

increased ($P < 0.05$), and the levels of IL-2 in the observation group was significantly lower than that of the control group, IL-10 level was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The survival rate and average survival time of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the recurrence rate was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanglaite Injection intraperitoneal thermal perfusion combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium, and paclitaxel can reduce the recurrence rate of advanced gastric cancer patients, improve the survival rate, significantly enhance the immunity, safe and reliable.

Key words: Kanglaite Injection; intraperitoneal thermal perfusion; advanced gastric cancer; safety

近年来,胃癌的发病率随着生活习惯、自然环境和饮食安全的改变,呈逐年上升的趋势,并且由于其症状表现的非特异性,极易被患者忽视而延误治疗,绝大部分被发现时已到晚期,其死亡率已位居各种恶性肿瘤之首^[1]。胃肠道肿瘤发生转移的一个重要途径及主要的致死原因是腹腔内转移及复发,因此治疗消化道恶性肿瘤的又一直接且有效,并逐渐应用于临床的方法是腹腔化疗^[2]。腹腔热灌注疗法通过利用肿瘤细胞对于热的高敏感性,加上药物直接杀伤肿瘤细胞的效果,在晚期和进展期胃癌患者中具有较好的疗效^[3]。替吉奥胶囊目前在日本已成为治疗晚期胃癌的一线用药,由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成,在临床应用中显示出较好的抗肿瘤活性,并且能够有效降低胃肠道不良反应^[4]。紫杉醇注射液属于紫杉烷类化合物,能促进微管蛋白聚合,抑制微管蛋白解聚,减少细胞有丝分裂周期,能促进胃癌细胞的凋亡,抑制胃癌细胞增殖,对正常组织细胞分裂有较少抑制作用。紫杉醇与替吉奥之间有协同抗肿瘤作用,联合化疗耐受性较好^[5]。康莱特注射液是从中药薏苡仁中提取制成的具有双相广谱抗癌活性的天然抗癌药物,该药能使癌细胞停滞在G2/M期,抑制癌细胞增殖并导致癌细胞凋亡;可调节细胞因子以提高肿瘤病人免疫功能,起抗恶液质作用^[6-7]。本研究采取康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇治疗进展期胃癌,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年1月陕西省肿瘤医院治疗的60例进展期胃癌患者作为研究对象。其中男39例,女21例;年龄39~76岁,平均(54.69±6.43)岁;低分化癌25例,高中分化癌35例;IIIa期43例,IIIb期17例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:经病理学诊断为进展期胃癌的术后患者^[8],无脱落病例,无远处脏器转移,患者均知情同意。

排除标准:合并血管瘤、全身或者局部感染者;有凝血功能障碍者;多器官功能衰竭者;出现远处转移者;体温超过38.5℃者;活动性结核者;出现严重的腹腔黏连者;合并膈疝或者腹股沟疝者;安装心脏起搏器者;有各种的穿刺禁忌症者。

1.3 分组和治疗方法

用抽签法随机将患者分为对照组和观察组,每组各30例。对照组男20例,女10例;年龄40~76岁,平均(55.29±7.38)岁;低分化癌12例,高中分化癌18例;IIIa期22例,IIIb期8例。观察组男19例,女11例;年龄39~76岁,平均(54.32±6.73)岁;低分化癌13例,高中分化癌17例;IIIa期21例,IIIb期9例。两组的基线资料对比无差异,具有可比性。

对照组患者口服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135,规格:20 mg/粒,生产批号:20150817、20160924、20170723),第1~14天,80 mg/(m²·d);同时静脉滴注紫杉醇注射液(海口市制药厂有限公司,国药准字H20043045,规格:30 mg:5 mL,生产批号:20151022、20160222、20170721),第1、8天,135 mg/m²。观察组在对照组的基础上采取BR-TRG-II型体腔热灌注治疗系统,将药液自动加热并将温度控制在41~43℃。在化疗第1天开展腹腔热灌注治疗,把2 500 mL 0.9%氯化钠注射液注入一次性的药袋中,加热后按照20 mL/min的速度灌注入患者的腹腔内,然后把200 mL康莱特注射液(浙江康莱特药业有限公司,国药准字Z10970091,规格:100 mL/支,生产批号:20151211、20161026、20171107)加入500 mL 0.9%氯化钠注射液,迅速且恒温地滴入患者的腹腔中,灌注时间为1 h。每周治疗1次,共连续4周。

1.4 观察指标

1.4.1 炎症因子 在治疗前后采取ELISA法检测白细胞介素(IL)-2和IL-10水平,试剂盒购自江莱生物公司。

1.4.2 不良反应 观察两组治疗期间白细胞减少、恶心呕吐、肾功能异常、腹泻、心电图异常和肝功能

异常等不良反应情况。不良反应分级:I级表示不良反应较为轻微;II级表示不良反应为中度,但仍能耐受;III级表示不良反应为重度,无法耐受;IV级表示不良反应较为剧烈,完全无法耐受^[9]。

1.4.3 随访情况 记录生存率、复发率及平均生存时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,两组间计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比用 t 检验,将计数资料用百分率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血清 IL-2 和 IL-10 水平比较

治疗后,两组血清 IL-2 水平明显降低,IL-10 水平明显升高($P < 0.05$),且观察组 IL-2 水平显著低于

对照组,IL-10 水平高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组不良反应情况对比

两组患者治疗期间白细胞减少、恶心呕吐、肾功能异常、腹泻、心电图异常和肝功能异常发生率无明显差异,见表 2。

2.3 两组生存率、复发率及平均生存时间比较

观察组患者生存率及平均生存时间显著高于对照组($P < 0.05$),复发率显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

胃癌作为一种极为常见的消化道恶性肿瘤,具有侵袭性强、病变程度高、复发转移率高以及预后差等临床特点。胃癌的发生及发展是一个较为复杂的过程,与人群居住的地理位置、幽门螺杆菌感

表 1 两组血清 IL-2 和 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-2 and IL-10 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-2/(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	27.34±2.45	20.32±1.76*	152.39±7.41	163.48±9.24*
观察	30	26.93±3.16	13.28±1.24*#	153.82±7.53	169.24±10.15*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组不良反应比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例					恶心呕吐/例				
		I级	II级	III级	IV级	发生率/%	I级	II级	III级	IV级	发生率/%
对照	30	9	5	2	2	60.00	7	6	2	0	50.00
观察	30	9	6	1	1	56.67	6	5	3	0	46.67

组别	n/例	肾功能异常/例					腹泻/例				
		I级	II级	III级	IV级	发生率/%	I级	II级	III级	IV级	发生率/%
对照	30	0	0	0	0	0.00	3	2	0	0	16.67
观察	30	0	0	0	0	0.00	3	3	0	0	20.00

组别	n/例	心电图异常/例					肝功能异常/例				
		I级	II级	III级	IV级	发生率/%	I级	II级	III级	IV级	发生率/%
对照	30	0	0	0	0	0.00	1	0	0	0	3.33
观察	30	0	0	0	0	0.00	2	0	0	0	6.67

表 3 两组生存率、复发率及平均生存时间比较

Table 3 Comparison of survival rate, recurrence rate, and average survival time between two groups

组别	n/例	生存率		复发率		平均生存时间/月
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	
对照	30	12	40.00	11	36.67	26.73±1.45
观察	30	19	63.33*	6	20.00*	30.19±2.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

染、周围环境、生活方式、饮食习惯、基因背景以及宿主的易感性等多种因素相关^[10]。胃癌发生转移的重要途径是腹膜播散,这也是胃癌患者术后死亡和复发的重要原因。除早期胃癌外,大多数的胃癌患者在术后极易出现复发。而出现淋巴结转移的进展期胃癌患者的局部复发率甚至超过80%;即便行根治切除手术治疗的早期胃癌患者,术后会转移和复发的患者依旧高达50%,晚期胃癌治疗较棘手,预后较差,并且难以治愈,5年生存率不到10%,中位生存期往往只有6~9个月^[11-12]。因而提高术后生存率的重要方法是降低胃癌腹腔内的转移率及复发率。

发生胃癌术后腹腔内转移及复发的主要原因有:往往进展期胃癌被发现时已到晚期,患者的胃肠浆膜会被侵袭胃癌,直接脱落至患者腹腔进一步形成种植;手术区域切断的淋巴管以及血管中的癌细胞伴随血液、淋巴流入到腹腔内或者手术时标本切缘的癌细胞发生脱落;腹腔中残留微小的癌灶^[12]。腹腔热灌注不但能通过温热灌注有关的药物而将患者腹腔中游离的癌症细胞去除,还能通过温热方法与有关的药物进行结合,杀死腹腔中残留的癌细胞。康莱特注射液可以使癌细胞停滞在G2期和M期,抑制癌细胞的增殖,促进癌细胞凋亡;并且有效调节细胞因子的表达,肿瘤患者的免疫功能被增强,发挥抗恶液质的效果^[13-14]。本研究发现,两组治疗期间的白细胞减少、恶心呕吐、肾功能异常、腹泻、心电图异常和肝功能异常发生率无明显差异,证明了联合使用康莱特注射液腹腔热灌注不会增加不良反应,具有较高的安全性。康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇能提高血清IL-10水平,并降低IL-2水平,表明热灌注疗法可以增强免疫能力以及T淋巴细胞的活性,有效促进IL-10的合成。热灌注疗法通过改变肿瘤细胞的免疫原性,激活检测系统,引发细胞免疫反应,进而有效杀死肿瘤细胞^[15]。

本研究发现,观察组3年的生存率及平均生存时间明显高于对照组,且复发率较低。其原因为,采取腹腔热灌注疗法能促使康莱特注射液渗透入肿瘤细胞中,有效破坏深层的肿瘤细胞,与常温相比,经过加热后的康莱特注射液的抗癌活性显著增加,且经患者的腹腔内给药,药物的代谢速度比较慢,可以保持比较长的高药物浓度,大大延长了药物作用于肿瘤细胞的时间,药物的作用效果更为直

接,对癌细胞的杀伤效果更为显著,而且提高了肝脏以及门静脉中的药物浓度,有助于治疗以及预防肝内的微小转移灶和门静脉内的肿瘤细胞,进而使中药康莱特注射液对癌细胞的直接杀伤效果明显增强。

综上所述,康莱特注射液腹腔热灌注联合替吉奥和紫杉醇能降低进展期胃癌患者的复发率,提高生存率,明显增强免疫力,安全可靠。

参考文献

- [1] 王鑫昊, 李云龙. 靶向药物在进展期胃癌中的研究进展[J]. 中国医药, 2017, 12(2): 316-320.
- [2] 谭岁赛, 黄秋林. 腹腔热灌注化疗在进展期胃癌中的应用进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2017, 9(4): 258-260.
- [3] 李阳, 张义胜. 腹腔热灌注化疗在腹膜转移胃癌的应用现状[J]. 沈阳医学院学报, 2017, 19(4): 364-367.
- [4] 覃辉, 张茜倩, 李家华. 替吉奥胶囊对胃癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响及机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(11): 1086-1090.
- [5] 郭晓冬, 韩克起, 方盛泉, 等. 紫杉醇、顺铂和替吉奥联合化疗方案治疗晚期胃癌的疗效和安全性[J]. 肿瘤, 2012, 32(6): 453-457.
- [6] 徐学新, 张炜, 温爱萍. 康莱特腹腔热灌注联合FORFOX4方案治疗进展期胃癌的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(12): 18-20.
- [7] 莫安徽, 麦泽锋, 王燕艳, 等. 康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 2019, 34(4): 1080-1083.
- [8] 潘保云. 胃癌的病理诊断分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(13): 209-210.
- [9] Helling M, Venulet J. Drug recording and classification by the WHO research centre for international monitoring of adverse reactions to drugs[J]. Methods Inf Med, 1974, 13(3): 169-178.
- [10] 贺新爱, 郜娜娜, 邹明雷. 胃癌发病的相关因素分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(31): 7015-7017.
- [11] 李国立, 相小松. 晚期胃癌综合治疗国内外指南解析[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(10): 1128-1131.
- [12] 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌腹膜转移的转化治疗策略: 新辅助腹腔内联合全身化疗[J]. 外科理论与实践, 2017, 22(1): 28-31.
- [13] 阮强, 崔书中, 张相良, 等. 精确腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移及其并发恶性腹水中的临床应用[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(4): 340-342.
- [14] 詹姗姗, 王志刚, 傅木昌. 康莱特联合氟尿嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1): 87-89.
- [15] 黄晓峰. 康莱特联合XELOX方案治疗进展期胃癌患者的近期疗效及IL-2、IL-10的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(6): 974-976, 981.