

红乌合剂联合化疗对晚期食管癌患者近期疗效及生存质量的影响

陈爱飞, 马 骏*, 张红颖, 吴艾平, 王 琼

南京中医药大学附属淮安市中医院 肿瘤科, 江苏 淮安 223001

摘要: **目的** 研究红乌合剂联合化疗在晚期食管癌治疗中的疗效。**方法** 选取 47 例晚期食管癌患者, 分为治疗组 (24 例, 红乌合剂联合化疗组) 与对照组 (23 例, 单纯化疗组), 21 d 为 1 个周期, 2 个周期后观察临床疗效。**结果** 在近期疗效方面, 治疗组有效率为 50.0%, 疾病控制率为 87.5%; 对照组有效率为 30.4%, 疾病控制率为 60.9%。两组间有效率比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组疾病控制率比较差异显著 ($P < 0.05$)。生存质量评分方面, 在躯体、情绪、总生存质量及疼痛方面, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$)。毒副反应方面, 两组比较差异不显著 ($P > 0.05$)。**结论** 红乌合剂联合化疗治疗晚期食管癌可提高化疗疗效、改善患者生存质量, 且未增加毒副反应, 安全可靠。

关键词: 红乌合剂; 晚期食管癌; 近期疗效; 生存质量; 化疗

中图分类号: R286.91 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)21-4502-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.022

Research on short term efficacy and quality of life in treatment of advanced esophageal cancer with Hongwu Mixture in combination with chemotherapy

CHEN Ai-fei, MA Jun, ZHANG Hong-ying, WU Ai-ping, WANG Qiong

Department of Oncology, Huai'an Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Huai'an 223001, China

Abstract: Objective To research the efficacy in the treatment of advanced esophageal cancer with Hongwu Mixture in combination with chemotherapy. **Methods** Forty-seveb advanced esophageal cancer patients were admitted, then were divided into two groups, one was the treatment group (24 cases, Hongwu Mixture combined with chemotherapy), and the other was the control group (23 cases, chemotherapy alone). After two cycles treatment, the clinical efficacy was observed. **Results** In the short team efficacy, the effective rate in the treatment group was 50.0% and the disease control rate was 87.5%, while these rates were 30.4% and 60.9% respectively in the control group. The difference of the effective rate between the two groups was no statistically significant ($P > 0.05$); But the difference of the disease control rate was statistically significant ($P < 0.05$). In the scores of quality of life, the difference of the physical, emotional, overall quality of life and pain between e two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Toxic and side effects between two groups were no statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of Hongwu Mixture combined with chemotherapy in advanced esophageal cancer can improve the efficacy of chemotherapy and the quality of life. Moreover, it is safe and reliable without enhancing the toxic and side effects.

Key words: Hongwu Mixture; advanced esophageal cancer; short term efficacy; quality of life; chemotherapy

食管癌为常见恶性肿瘤之一, 2012 年, 全球范围内共有 455 800 例新发病例和 400 200 例死亡病例, 在东亚、非洲东部和南部死亡率最高^[1]。食管癌为我国常见的恶性肿瘤, 被确定为癌症主要死亡原因之一^[2]。并且大部分食管癌发现时已属于晚期, 死亡率更高^[3]。目前食管癌的西医治疗方法主要有

手术切除、放疗、化疗及分子靶向治疗, 但 5 年生存率仍不高, 为 13%左右^[4]。近年来, 中医药在食管癌的治疗中发挥越来越大的作用, 中医药辨证论治可提高食管癌治疗效果、减轻化疗所致的毒副反应, 并可提高患者的生活质量^[5-6]。食管癌在部分高发地区为最常见的恶性肿瘤, 在淮安地区, 食管癌

收稿日期: 2017-08-11

作者简介: 陈爱飞 (1978—), 副主任中医师, 淮安市中医院肿瘤科主任。

*通信作者 马 骏 (1987—), 主治中医师, 医学博士, 研究方向为中医药治疗肿瘤的临床及基础研究。E-mail: rainyjun@126.com

的发病率及死亡率长期位居恶性肿瘤第1位,且大部分发现时已属晚期^[7],对居民的健康带来极大的负担。红乌合剂(红豆杉 100 g、乌骨藤 100 g、莪术 60 g、薏苡仁 60 g 水煎浓缩至 250 mL 后消毒制成制剂,250 mL/袋)为本科室治疗食管癌的经验方,临床观察中显示其可提高患者近期疗效并改善生活质量。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2014 年 8 月—2016 年 9 月本科收治晚期食管癌住院患者,共 47 例,数字随机法分为 2 组,治疗组 24 例,对照组 23 例。男性 24 例,女性 23 例;年龄 47~78 (63.32±9.94) 岁,男性年龄 47~76 (64.25±8.32) 岁,女性年龄 49~78 (66.78±8.91) 岁;上段食管癌 6 例、中段食管癌 19 例、下段食管癌 22 例;病理检查为鳞癌的 42 例、腺癌 5 例;初治患者 19 例、复治患者 28 例,复治患者中已使用化疗方案 2 种以上的 4 例;1 个部位转移的 9 例,2 个部位转移的 22 例,3 个以上部位转移的 16 例。两组间性别、年龄、病灶部位、初治及复治情况、病理类型等未见统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。本试验经过本院伦理委员会审批通过。

1.2 纳入标准

(1) 根据组织病理学确诊的无法手术及放疗的晚期食管癌患者,包括初治及复发的患者;(2) 具有可测量病灶,目标病灶总数 ≤ 5 个,每个器官病灶数 ≤ 2 个;(3) 无严重的重要器官功能障碍,如心、肝、肾、骨髓等;(4) 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分;(5) 无严重精神及神志异常;(6) 入组前 1 个月内未行放化疗治疗;(7) 预计生存期 ≥ 3 个月;(8) 自愿加入本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 既往使用过紫杉醇类药物进行化疗治疗;(2) 1 个月内参加过其他药物临床试验;(3) 依从性较差,难以配合临床试验;(4) 既往有严重的药物过敏史。

1.4 中止标准

(1) 出现严重的毒副反应难以继续治疗;(2) 不能按原计划进行本研究要求退出的;(3) 治疗中患者病情进展迅速。

2 方法

2.1 治疗方法

两组皆使用多西他赛联合奥沙利铂、氟尿嘧啶

(DOF 方案)化疗,化疗具体方案:多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 14051816、15030515) 75 mg/m² 加入 5%葡萄糖 250 mL 静滴 1 h,第 1 天给药;奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 14061415、15010916) 100 mg/m² 加入 5%葡萄糖 250 mL 静滴 2~3 h,第 1 天给药;5-氟尿嘧啶(天津金耀集团有限公司,批号 1404151、1504181) 500 mg/m² 加入 5%葡萄糖 500 mL 静滴 5 h,第 1~5 天给药,每天给药 1 次。化疗前常规使用托烷司琼、地塞米松及对症处理。用药第 1 天至下 1 次用药间隔 21 d 为 1 周期。治疗组自化疗第 1 天开始,加用红乌合剂(处方药材用水浸泡 30 min,煎煮 2 次,每次 1 h,合并滤液,煎取 250 mL 消毒包装,即得)口服,每天 3 次,每次 40~50 mL,连续口服,期间不使用其余抗肿瘤中药。2 周期后评价疗效。

2.2 近期疗效评价

使用实体瘤疗效评价标准 1.1 版本(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1, RESCIST 1.1)^[8]评价。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 10 mm 以下;部分缓解(PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%;疾病进展(PD):以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和相对增加至少 20%;除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm(出现一个或多个新病灶也视为疾病进展);疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间。

有效率=(CR 例数+PR 例数)/总病例数

疾病控制率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总病例数

2.3 生存质量评价

使用欧洲癌症治疗研究组织生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 V3.0^[9]中文版进行评价。

2.4 不良反应

予美国国立癌症研究所通用毒性标准 3.0 版本[National Cancer Institute Common Terminology Criteria (version 3.0), NCI-CTC 3.0]评价化疗不良反应,标准分级 0~IV 度。具体标准为①恶心:0 度,无恶心;I 度,可进食,食量正常;II 度,食量明显下降,但可进食;III 度,不能进食。②呕吐:0 度,无呕吐;I 度,24 h 内 1 次;II 度,24 h 内 2~5 次;III 度,24 h 内 6~10 次;IV 度,24 h 内 >10 次或需输液。③口腔溃疡:0 度,口腔黏膜无异常;

I 度, 无痛性溃疡, 红斑, 轻度口疮; II 度, 红斑疼痛, 水肿, 溃疡, 但可进食; III 度, 红斑疼痛, 水肿, 溃疡, 不能进食; IV 度, 需肠内或肠外支持治疗。④血液学毒性: 白细胞 ($\times 10^9/L$): 0 度, ≥ 4.0 ; I 度, $3.0 \sim 3.9$; II 度, $2.0 \sim 2.9$; III 度, $1.0 \sim 1.9$; IV 度, <1.0 。血红蛋白 (g/L): 0 度, 正常; I 度, $10.0 \sim$ 正常值; II 度, $8.0 \sim 9.9$; III 度, $6.5 \sim 7.9$; IV 度, <6.5 。血小板 ($\times 10^{12}/L$): 0 度, 正常; I 度, $75.0 \sim$ 正常值; II 度, $50.0 \sim 74.9$; III 度, $25.0 \sim 49.9$; IV 度: <25.0 。⑤周围神经毒性: 0 度, 正常; I 度, 感觉异常和 (或) 腱反射减弱; II 度, 严重感觉异常和 (或) 轻度无力; III 度, 不能耐受的感觉异常和 (或) 显著运动障碍; IV 度, 瘫痪。

2.5 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件统计分析, 计量资料使用 t 检验, 计数资料使用 χ^2 检验; 等级资料使用 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 近期疗效

所有病例均完成 2 周期化疗, 均可评估, 经 42 d 治疗后, 治疗组 CR 1 例, PR 11 例, SD 9 例, PD 3 例, 有效率为 50.0%, 疾病控制率为 87.5%; 对照组 CR 1 例, PR 6 例, SD 7 例, PD 9 例, 有效率为 30.4%, 疾病控制率为 60.9%。有效率相比两组无统计学意义 ($P > 0.05$), 疾病控制率相比两组差异显著 ($P < 0.05$), 表明化疗联合红乌合剂治疗晚期食管癌可提高疾病控制率。结果见表 1。

3.2 生存质量

治疗后, 在躯体、情绪、总生存质量及疼痛方面, 治疗组与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后与治疗前相比, 在躯体、总生存质量、疲倦、疼痛、失眠方便有显著改善 ($P < 0.05$); 对照组治疗后与治疗前相比, 在躯体、疲倦及疼痛方面有所改善, 差异显著 ($P < 0.05$)。所有项目治疗前 2 组间无显著差异 ($P > 0.05$)。生活质量评分结果见表 2 和 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on short term efficacy between two groups

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	疾病控制率/%
对照	23	1	6	7	9	30.4	60.9
治疗	24	1	11	9	3	50.0	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者近期生活质量 (功能性) 评分比较

Table 2 Comparison of short term QOL in terms of functional scores between two groups

组别	时间	例数	EORTC QLQ-C30 V3.0 评分					
			躯体	角色	认知	情绪	社会功能	总生存质量
对照	治疗前	23	77.3 $\pm$ 12.5	71.6 $\pm$ 11.5	77.8 $\pm$ 8.9	73.1 $\pm$ 12.1	80.4 $\pm$ 14.6	69.5 $\pm$ 12.8
	治疗后	23	75.6 $\pm$ 13.4 [#]	73.4 $\pm$ 13.2	73.4 $\pm$ 12.8	69.4 $\pm$ 15.3	78.9 $\pm$ 13.7	64.7 $\pm$ 14.2
治疗	治疗前	24	76.6 $\pm$ 9.8	71.1 $\pm$ 10.7	78.3 $\pm$ 9.6	72.4 $\pm$ 11.9	81.1 $\pm$ 13.8	69.7 $\pm$ 13.4
	治疗后	24	78.2 $\pm$ 12.1 ^{#*}	73.2 $\pm$ 9.2	77.2 $\pm$ 10.9	80.3 $\pm$ 13.2*	80.4 $\pm$ 11.7	73.4 $\pm$ 16.9 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$, 表 3 同

[#] $P < 0.05$ vs pretreatment of same group; * $P < 0.05$ vs posttreatment of control group, same as Table 3

表 3 两组患者近期生活质量 (症状性) 评分比较

Table 3 Comparison of short term QOL in terms of endecytic scores between two groups

组别	时间	例数	EORTC QLQ-C30 V3.0 评分									
			疲倦	恶心呕吐	疼痛	呼吸困难	失眠	食欲丧失	便秘	腹泻	进食困难	
对照	治疗前	23	19.8±11.4	20.7± 9.8	21.3±13.6	17.7± 8.9	43.7±12.7	26.4±15.3	15.8±9.6	10.9±7.2	22.4±18.7	
	治疗后	23	22.5± 9.1 [#]	22.4±13.6	20.4±15.2 [#]	16.8±12.1	42.6±18.9	30.9±13.6	18.4±9.5	11.5±9.1	37.8±21.9	
治疗	治疗前	24	20.3± 9.8	19.6±11.5	20.4±12.5	18.3± 7.9	44.3±13.9	24.8±11.6	16.8±7.9	11.6±7.8	21.6±19.8	
	治疗后	24	19.6± 9.5 [#]	18.4±10.1	16.5± 9.7 ^{##}	17.9±10.2	40.2±12.4 [#]	29.7±15.2	18.2±8.6	12.5±9.4	34.2±22.4	

3.3 不良反应

两组患者者在血液学毒性、恶心、呕吐、周围神经毒性、肝毒性、肾毒性及口腔溃疡方面未见明显差异，无统计学意义 ($P>0.05$)，表明红乌合剂未加重化疗毒副反应。两组患者皆未见过敏反应。不良反应情况见表 4。

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison of toxic reaction between two groups

组别	例数	不良反应	不同程度患者例数/例			
			I	II	III	IV
治疗	24	血液学毒性	6	4	1	0
		恶心、呕吐	14	3	1	0
		周围神经毒性	8	1	0	0
		口腔溃疡	6	0	0	0
对照	23	血液学毒性	7	2	1	1
		恶心、呕吐	12	4	1	0
		周围神经毒性	8	2	0	0
		口腔溃疡	6	0	0	0

4 讨论

晚期食管癌，手术与放疗已无法取得满意效果，在其辅助与姑息治疗中，化疗地位无可替代，并且作为最主要的治疗手段之一。但化疗疗效不理想，有效率 24%~57%^[10]。中医药在中晚期食管癌患者的治疗中在增加化疗疗效、提高患者生存质量、降低化疗毒副反应及保护肝肾功能等方面具有良好疗效^[11]。

《诸病源和论》中有言：“噎膈者，饥欲得食，但噎塞迎逆于咽喉胸膈之间，在胃口之上，未曾入胃即带痰涎而出”。《中医内科学》中指出噎膈的基本病机为痰、气、瘀交阻于食道、胃脘，以致食道狭窄。红乌合剂由红豆杉 (100 g)、乌骨藤 (100 g)、莪术 (60 g)、薏苡仁 (60 g) 组成。古无红豆杉之名，相似称呼有紫杉、红豆树、丹桤木等，至民国以后称为红豆杉，后人归纳为解毒散结、活络止痛、利水消肿、化食驱虫之功^[12]；乌骨藤又名通关藤，具有通经活血、止血、祛风湿之功；莪术具有行气破血、消积止痛之功；薏苡仁具有健脾渗湿、除痹止泻、清热排脓之功。全方共奏活血行气、散结止痛、健脾渗湿之功。

美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中把从红豆杉中提取的紫杉醇类联合化疗方案推荐为

食管癌一线方案，可见其在食管癌治疗中不可或缺的作用。复方红豆杉胶囊联合放疗可提高中晚期食管癌治疗效果，未见严重毒副反应^[13]。范薇等^[14]研究乌骨藤制剂消癌平注射液的抗肿瘤活性，发现其可抑制食管癌细胞增殖，抑制其运动、迁移、侵袭并具有抗血管生成等作用；李凯等^[15]使用消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌可提高化疗疗效、改善患者生活质量以及减轻化疗毒副反应。莪术提取物榄香烯乳联合放化疗可提高中晚期食管癌的近期疗效、减轻化疗反应及改善放化疗耐受性^[16]。薏苡仁内成分薏苡仁三酰甘油联合同步放化疗治疗无手术指征的食管癌患者较单纯放化疗亦有疗效优势、能保护患者免疫功能^[17]。

本研究结果可以看出，红乌合剂联合化疗治疗晚期食管癌较单纯化疗在近期疗效方面可提高疾病控制率；在生存质量评分方面，躯体、情绪、总生存质量及疼痛评分均较对照组有所提高；两组不良反应相比未见统计学差异 ($P>0.05$)。表明红乌合剂联合化疗治疗晚期食管癌可提高化疗疗效、改善患者生存质量，且未增加不良反应，安全可靠，可作为晚期食管癌综合治疗手段之一。下一步将进一步扩大样本量进行随机双盲多中心的研究，并进一步进行动物实验及细胞分子实验探讨其抗肿瘤作用机制。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2007 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66.
- [4] Lin Y, Totsuka Y, He Y, *et al.* Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China [J]. *J Epidemiol*, 2013, 23(4): 233-242.
- [5] 袁金艳, 刘小玲, 马 甜. 中医药对食管癌患者化疗毒副反应及生活质量的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(1): 100-101.
- [6] 刘 洁, 李立平, 赵亚刚. 食管癌中医证型分布与中药治疗研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(7): 1772-1774.
- [7] 王志敏, 杜云翔, 山顺林, 等. 2009—2011 年淮安市食管癌流行病学与治疗现状分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(5): 334-337.
- [8] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 指

- 南 1. 1 版 [A] // 全国临床肿瘤大会暨 2009 年 cscO 学术年会论文集 [C]. 厦门: 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 2009.
- [9] 邱彩锋, 赵继军. QLQ-C30 的应用及计分方法 [J]. 国际护理学杂志, 2005, 24(11): 701-703.
- [10] 张春珍, 王俊生. 晚期食管癌的化疗进展 [J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(6): 679-680.
- [11] 严卿莹, 张 恺, 阮善明, 等. 中医药治疗中晚期食管癌疗效的 Meta 分析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(1): 43-50.
- [12] 李良松, 冯仲科, 刘德庆. 红豆杉名实与功用通考 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1682-1685.
- [13] 崔娟娟, 江晓燕, 谭 程. 复方红豆杉胶囊联合调强放疗治疗老年中晚期食管癌的临床疗效分析 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28 (4): 323-325.
- [14] 范 薇, 杜鸿志, 林森森, 等. 消癌平注射液抗食管癌作用及抗血管形成作用的研究 [A] // 第八届中国肿瘤学术会议暨第十三届海峡两岸肿瘤学术会议论文汇编 [C]. 济南: 中国抗癌协会、中华医学会肿瘤分会, 2014.
- [15] 李 凯, 邹华伟. 消癌平联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(16): 1272-1273.
- [16] 顾本兴, 胡建斌, 刘 海, 等. 榄香烯乳联合顺铂同步放化疗后 PF 巩固化疗治疗中晚期食管癌 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(10): 600-603.
- [17] 蔡茂怀, 柏会明, 仇红艳, 等. 薏苡仁甘油三酯联合放化同步治疗无手术指征食管癌患者的临床研究 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(8): 1139-1142.