

康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌的临床研究

王伟华, 陈 前, 江道文

上海市闵行区中心医院, 上海 201199

摘要: **目的** 探讨康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌的临床疗效, 并探讨其对患者免疫功能和生活质量的影响。**方法** 2012 年 5 月—2014 年 4 月上海市闵行区中心医院收治的中晚期食管癌患者 78 例, 随机分为对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例), 对照组采用放射治疗, 治疗组在对照组的基础上给予康艾注射液 60 mL 加入 250 mL 生理盐水, 静脉点滴, 1 次/d, 4 周为 1 疗程, 两组均连续治疗 2 个疗程。治疗后, 评价两组的疗效、生活质量、细胞免疫功能。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 61.54%、56.41%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组生活质量 (QOL) 评分提高率 74.36%, 对照组为 43.59%; 治疗组体质量好转率 56.41%, 对照组为 33.33%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 比例升高, $CD8^+$ 比例下降, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组这些观察指标与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组各指标无明显变化, 与治疗前相比差异无统计学意义。**结论** 康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌具有较好的临床疗效, 可以提高患者的生活质量和体质量, 减轻放疗的不良反应, 具有较好的临床应用价值。

关键词: 康艾注射液; 放射治疗; 食管癌; 细胞免疫

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)09-1032-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.018

Clinical study of Kangai Injection combined with radiotherapy in treatment of advanced esophageal carcinoma

WANG Wei-hua, CHEN Qian, JIANG Dao-wen

Shanghai Minhang Central Hospital, Shanghai 201199, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Kangai Injection combined with radiotherapy for advanced esophageal cancer and its effect on immune function and quality of life. **Methods** Patients with advanced esophageal cancer were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were given radiation therapy, and patients in the treatment group were iv administered with 60 mL Kangai Injection, adding 250 mL normal saline for iv drip, once daily, 4 weeks as one course. Two groups were continuous treated for two courses. After treatment, the treatment efficacy, quality of life, and cellular immunity function were evaluated. **Results** After treatment, the effective rates in the treatment and control groups were 61.54% and 56.41%, respectively, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The increasing rate of QOL in the treatment and control groups were 74.36% and 43.59%, while body weight improvement rates were 54.61% and 33.33%, and the difference was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, and NK of the treatment group increased, $CD8^+$ decreased, with statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.01$). Those detection indexes were compared with control group, and difference was statistically significant ($P < 0.01$). The indexes of control group were not changed, compared with those before the treatment, the differences had no statistically significance. **Conclusion** Kangai Injection can improve the quality of life and body weight and reduce toxicity, with good clinical application value for the treatment of advanced esophageal cancer.

Key words: Kangai Injection; radiation therapy; advanced esophageal cancer; cell immunity

目前, 我国食管癌的患病率和死亡率均较高^[1], 症状隐匿, 发现时多已到中晚期, 失去手术意义, 给人民群众的健康造成严重威胁。由于食管癌早期临床多以放疗作为主要治疗手段。从中医角度来讲,

收稿日期: 2014-06-13

作者简介: 王伟华, 男, 工作于上海市闵行区中心医院胸外科。Tel: 18117378430 E-mail: wangweihuamh@163.com

食管癌的发病与本虚标实、正气亏虚有关。康艾注射液具有匡扶正气、散结解毒的作用，能够调节机体内环境、提高机体免疫力。上海市闵行区中心医院采用康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌，取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究经上海市闵行区中心医院伦理委员会审查，符合“赫尔辛基宣言”，所有患者及家属均表示自愿参加并书面签署知情同意书。患者均为上海市闵行区中心医院 2012 年 5 月—2014 年 4 月收治的病理学或细胞学确诊食管癌患者，TNM 分期 III 期及以上^[2]；首次接受放疗；无肿瘤病史；无抗肿瘤治疗史；CT 检查无远处转移；患者可自行进食流食或半流食；心、肝、肾功能正常，无外周感觉神经病变，卡氏评分 70 分以上，预计生存期 ≥ 3 个月。

共收治患者 78 例，其中男 49 例，女 29 例，年龄 42~75 岁，平均年龄 (55.9 ± 11.2) 岁，中位年龄 61.9 岁，均为鳞癌，TNM 分期为 III 期 58 例，IV 期 20 例。

1.2 药物

康艾注射液由长白山制药股份有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 1203548V。

1.3 分组和治疗方法

观察对象按照随机数字表分为治疗组和对照组，每组 39 例。其中治疗组男 25 例，女性 14 例，年龄 42~74 岁，平均年龄 (55.4 ± 10.7) 岁，中位年龄 62.3 岁，TNM 分期 III 期 30 例，IV 期 9 例。对照组 39 例，男性 24 例，女性 15 例，年龄 42~75 岁，平均年龄 (56.2 ± 11.4) 岁，中位年龄 61.5 岁，TNM 分期为 III 期 28 例，IV 期 11 例。两组患者在年龄、性别、疾病分期等各方面差异无统计学意义，具有良好的可比性。

两组患者均接受放射治疗。放疗时患者仰卧，双手上举，根据临床检查、CT 和 MRI 结果在模拟定位机下定位，确定照射野后上下界分别各放 3~5 cm，采用 ^{60}Co 常规分割体外照射。肿瘤体积 (GTV) 勾画标准包括 CT 显示管壁增厚的食管，短径 1 cm 以上的肿大淋巴结；临床靶体积 (CTV) 为 GTV 前后左右外扩 0.5 cm，上下外扩 2.0 cm 及相应淋巴引流区；计划靶体积 (PTV) 为 CTV 外放 0.5 cm。2 Gy/次，5 次/周，总剂量 50~70 Gy。治疗组在此基础上给予康艾注射液 60 mL 加入 250 mL 生理盐

水，静脉滴注，1 次/d，4 周为 1 疗程，连续治疗 2 个疗程后评价疗效。

1.4 临床疗效评价^[2]

采用国际抗癌联盟 (UICC) 标准进行疗效评价，共分为 4 个等级。完全缓解 (CR)：肿瘤完全消失，无新发灶出现；部分缓解 (PR)：肿瘤减少 50% 以上，且持续 4 周以上；稳定 (SD)：肿瘤缩小不足 50% 或增大不足 25%；进展 (PD)：肿瘤增大超过 25% 或出现新发灶。

总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$

1.5 细胞免疫状态评价

治疗前和治疗 2 个疗程后抽取患者外周静脉血 10 mL，肝素抗凝，利用 Facscalibur 流式细胞仪进行 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞和 NK 细胞百分数的测定。

1.6 生活质量评价

采用食管癌生命质量测定量表 QLICP-ES 对所有患者的生活质量 (QOL) 进行评价^[3]。提高：QOL 评分增加 10 及以上；降低：QOL 评分减少 10 分及以下；其余为稳定。

对治疗前后体质量进行比较。好转：体质量增加达到或超过 2 kg；进展：体质量减少超过 2 kg；其余为稳定^[4]。

提高率 = $\text{提高例数} / \text{总例数}$

好转率 = $\text{好转例数} / \text{总例数}$

1.7 不良反应

不良反应根据国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统通用不良反应术语标准 4.0 版^[5]确定，包括急性恶心、呕吐、骨髓抑制、口腔炎、腹泻等。

1.8 统计学分析

所有数据均以 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式描述，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以 χ^2 检验进行比较；等级资料采用 Mann-Whitney 秩和检验进行。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组 CR 12 例，PR 12 例，总有效率 61.54%；对照组 CR 10 例，PR 12 例，总有效率 56.41%。两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者生活质量比较

治疗组 QOL 提高 29 例，提高率 74.36%，对照组 QOL 提高 17 例，提高率为 43.59%；治疗组体质

量好转 22 例，好转率 56.41%，对照组体质量好转 13 例，好转率为 33.33%，两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 两组治疗前后细胞免疫状态比较

治疗前，两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、T⁺B⁺NK、B、NK 细胞百分数差异无

统计学意义，治疗后，治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 升高，CD8⁺比例下降，治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，治疗组这些观察指标与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)；对照组各指标无明显变化，与治疗前相比差异无统计学意义，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
治疗	39	12	12	11	4	61.54*
对照	39	10	12	10	7	56.41

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者生活质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	QOL				体质量			
		提高/例	稳定/例	降低/例	提高率/%	好转/例	稳定/例	进展/例	好转率/%
治疗	39	29	5	5	74.36**	22	7	10	56.41**
对照	39	17	12	10	43.59	13	10	16	33.33

与对照组比较：** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 3 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n=39$)

Table 3 Comparison on cell immune function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	T ⁺ B ⁺ NK/%	B/%	NK/%
治疗	治疗前	55.39 ± 10.4	22.65 ± 11.05	43.58 ± 16.24	0.56 ± 0.21	98.15 ± 31.52	5.09 ± 2.15	23.15 ± 8.45
	治疗后	78.36 ± 14.69**▲▲	36.98 ± 15.45**▲▲	36.51 ± 9.68**▲▲	1.03 ± 0.95**▲▲	98.95 ± 24.69	5.32 ± 2.17	31.26 ± 11.25**▲▲
对照	治疗前	56.98 ± 15.62	23.14 ± 16.85	44.69 ± 8.54	0.54 ± 0.36	99.95 ± 31.48	5.10 ± 1.39	23.65 ± 14.59
	治疗后	56.84 ± 21.36	21.25 ± 9.84	45.75 ± 9.85	0.46 ± 0.18	98.48 ± 26.85	4.92 ± 2.41	25.64 ± 18.93

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗组出现白细胞降低 4 例 (10.25%)，贫血 9 例 (23.08%)，恶心、呕吐 10 例 (25.64%)，腹泻 11 例 (28.21%)，食管口腔炎 2 例 (5.13%)，对照组出现白细胞降低 7 例 (17.95%)，贫血 11 例 (28.21%)，恶心、呕吐 15 例 (38.46%)，腹泻 13 例 (33.33%)，食管口腔炎 3 例 (7.69%)，治疗组白细胞降低、恶心呕吐、腹泻发生率低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

由于发病的隐匿性，大部分食管癌发现时已失去手术机会。目前临床对中、晚期食管癌患者多采

用放射治疗，但效果并不明显，5 年生存率仅为 20% 左右。同时，放射治疗在杀灭肿瘤组织的同时，也会损伤正常组织细胞，甚至出现严重的毒副作用使治疗难以进行。探索更为广泛、有效的治疗手段，成为临床治疗食管癌的迫切需要。近年来，中医药辅助治疗恶性肿瘤成为临床研究的热点，在中晚期食管癌患者放化疗或术后放化疗中结合中医药辅助治疗，调节机体免疫状态，可以起到减毒增效的效果。

肿瘤的发生与机体的免疫功能密切相关。在患者出现免疫抑制或功能低下时，肿瘤发生率增加；反之，在恶性肿瘤进行性生长时，患者免疫功能也

相应受到抑制。而最新研究表明,免疫功能除与肿瘤的发生发展有关,对抗肿瘤治疗的效果也具有直接影响。杨国梁等^[6]发现,除肿瘤本身作用外,放疗治疗也具有抑制免疫的作用。朱娅等^[7]对老年恶性肿瘤患者放疗后 T 细胞亚群分析发现,其 CD4⁺和 NK 细胞明显降低;而纪卫政等^[8]对荷瘤小鼠的研究发现,6 Gy 照射 5 d 后小鼠外周血淋巴细胞 CD4⁺明显减少。Qu 等^[9]认为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫是抗肿瘤免疫的主要力量,改善 T 淋巴细胞免疫状态,能够提高抗肿瘤药物疗效,减少毒副作用,提高患者生存治疗。

康艾注射液以人参、黄芪、苦参等为基本组方,具有改善机体免疫功能,减轻放化疗毒副作用的功效。药理学研究认为,康艾注射液中黄芪能够刺激和诱导白细胞介素等细胞因子释放,促进 T 淋巴细胞增殖,提高巨噬细胞吞噬功能的作用;人参则可以抑制肿瘤细胞的增殖、浸润和转移,提高 NK 细胞的杀伤活性;苦参则可以阻断 DNA 分子链合成,抑制肿瘤细胞的生长繁殖。本研究发现,康艾注射液能够明显增强患者的细胞免疫状态,使 CD3⁺、CD4⁺及 NK 细胞活性增加^[10-12]。赵东利^[13]研究也认为,康艾注射液能够增强 CD4⁺T 细胞及 NK 细胞活性,促使 TNF-β、IL-12 等细胞因子产生,从而起到调理机体细胞免疫功能的作用。现代医学研究还证明^[11],康艾注射液可以将肿瘤细胞的复制阻滞于 M 期,并诱导细胞凋亡因子 Bcl-2 的产生,从而产生直接的抗肿瘤作用。目前,康艾注射液已在复发性、难治性急性髓性白血病、非小细胞肺癌的辅助治疗中发挥重要作用^[15]。

康艾注射液能够通过多层次、多途径作用于机体,可以改善患者免疫抑制状态,与放疗联用,能够起到增效减毒的作用,减轻放疗的毒副作用,提高患者生活质量。本研究证实,康艾注射液能够明显改善中晚期食管癌患者的生活质量,使患者体质量增加明显,治疗组的总有效率为 61.54%,明显高于对照组的 56.41%,且治疗组白细胞降低、恶心呕吐、腹泻发生率低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。综上所述,康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌具有较好的临床疗效,可以提高患者的生活质量和体质量,减轻放疗的不良反

应,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 王莉,孔蔓,高芸菲,等. 康艾注射液联合化疗可改善消化道肿瘤患者生活质量 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 35(22): 78-81.
- [2] 方文涛. 国际抗癌联盟食管鳞癌 TNM 分期解读 [J]. 上海交通大学学报:医学版, 2011, 15(3): 423-427.
- [3] 戚艳波,李高峰,孟琼,等. 食管癌生命质量测定量表 QLICP-ES 的条目筛选 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 7(24): 41-56.
- [4] 王贝贝,张炜娟,栗书元. 癌症恶病质诊断标准的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 24(9): 45-47.
- [5] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 31(2): 321-326.
- [6] 杨国梁,郑树. 消化系统恶性肿瘤诊疗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 147.
- [7] 朱娅,文洽先,许斌,等. 康艾注射液联合化疗对老年恶性肿瘤患者生活质量及免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(24): 6133-6135.
- [8] 纪卫政,张莉,何艳芬. 康艾注射液对小鼠亚急性放射损伤的实验研究 [J]. 新中医, 2006, 19(8): 314-316.
- [9] Qu Y Z, Guan J Z, Pan H, et al. Effect of the aidi dripping pills on immune function of the tumor-bearing mouse [J]. *J Tradit Chin Med*, 2010, 30(2): 122-125.
- [10] 卢创新,罗执芬,周建伟,等. 黄芪多糖通过激活线粒体凋亡途径诱导食管癌 EC9706 细胞的凋亡并增加其对顺铂的敏感性 [J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(3): 145-147.
- [11] 岳峰,周进朝. 人参皂苷 Rh₂ 对人食管癌 Eca-109 细胞 TFPI-2 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(21): 178-181.
- [12] 杜好信,曹云鹏,耿国军,等. 苦参碱对人食管癌细胞株 Eca-109 增殖和凋亡的影响 [J]. 光明中医, 2012, 27(6): 365-367.
- [13] 赵东利,张晓智,张莹冰. 康艾注射液对食管癌放疗患者细胞免疫功能影响的临床研究 [J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(12): 74-76.
- [14] 章跃平,徐安,王鹰. 康艾注射液在恶性肿瘤化疗中的减毒作用 [J]. 航空航天医药, 2010, 21(1): 20-23.
- [15] 张明娟,左彩凤,柴林强. 康艾注射液联合化疗治疗中、晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 上海医药杂志, 2009, 30(5): 214-215.