

复方天仙胶囊联合放疗治疗中晚期食管癌的临床研究

王秀艳, 张 岩

沈阳二四二医院 消化内科, 辽宁 沈阳 110034

摘要: **目的** 探讨复方天仙胶囊联合放疗治疗中晚期食管癌的临床研究。**方法** 选取 2012 年 12 月—2014 年 8 月沈阳二四二医院收治的中晚期食管癌患者 64 例, 将患者随机分为治疗组 (32 例) 和对照组 (32 例)。对照组患者采用 6MV-X 线直线加速器进行三维适形放疗方法照射, 至总剂量为 60~70 Gy, 6~7 周常规分割治疗, 5 次/周, 2 Gy/次。治疗组给予复方天仙胶囊, 餐后 30 min 口服, 3 粒/次, 3 次/d, 2 个月为 1 个疗程。使用 2 周后同步放疗, 方法同对照组。放疗结束后 3 个月对两组患者临床疗效、放射不良反应和生活质量改善状况进行评价; 在治疗前 1 d 和治疗全程结束后第 2 天采集血清样本, 测定外周血 NK 细胞活性、血清 NO 水平和血清 IL-12 水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 62.5%, 治疗组总有效率为 87.5%, 两组总有效率比较的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后放射不良反应和 Karuafsky 评分比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的外周血 NK 细胞数目均较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组外周血 NK 细胞数目明显低于对照组, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血清 NO 和 IL-12 水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 IL-12 水平较治疗前降低, 血清 NO 水平较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01, 0.05$)。**结论** 复方天仙胶囊联合放疗治疗中晚期食管癌具有较好的临床疗效, 改善患者生活质量。

关键词: 复方天仙胶囊; 放疗; 食管癌; 疗效

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)03-0279-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.011

Clinical study on Compound Tianxian Capsules combined with radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer

WANG Xiu-yan, ZHANG Yan

Department of Gastroenterology, Shenyang 242 Hospital, Shenyang 110034, China

Abstract: Objective To explore the effect of Compound Tianxian Capsules combined with radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** The patients with advanced esophageal cancer (64 cases) who were cured in Shenyang 242 Hospital from December 2012 to August 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 32 cases. The patients in two groups were accepted treatment with help of 6 MV - X line linear accelerator by three dimensional conformal radiotherapy irradiation method. The total dose was 60 — 70 Gy, and conventional therapy was divided into five times a week during 6 — 7 weeks, 2 Gy/time. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Tianxian Capsules, 30 min after meals, 3 capsules /time, three times daily. A course included two months. Radiotherapy was adopted in patients in treatment group after two weeks, and other treatment was the same as the control group. After the treatment of radiotherapy for three months, the efficacies, adverse reactions, and quality of life were evaluated. Blood samples were collected 1 d before treatment and second day after treatment to detect peripheral blood NK cell activity and the levels of NO and IL-12. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 62.5% and 87.5%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). There were differences of adverse reactions and Karuafsky scores after treatment between two groups ($P < 0.05$). Peripheral blood NK cell numbers in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Peripheral blood NK cell numbers in the treatment group were significantly lower than those of the control group, with difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NO and IL-12 in the treatment group were better than those of control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The levels of IL-12 in two groups after treatment were significantly decreased, while the level of NO were decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P <$

收稿日期: 2015-03-10

作者简介: 王秀艳 (1972—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为消化道疾病防治研究。Tel: 13390552732 E-mail: 2226370993@qq.com

0.05, 0.01). **Conclusion** Compound Tianxian Capsules combined with radiotherapy has the good clinical effect in the treatment of advanced esophageal cancer, and improve life qualities of patients.

Key words: Compound Tianxian Capsules; radiotherapy; esophageal cancer; efficacy

食管癌是我国最常见的恶性肿瘤, 放疗和手术是治疗食管癌的常规手段^[1-2], 但治疗效果均不理想, 预后较差, 食管癌患者5年总生存率为15%~25%^[3]。目前晚期食管癌的治疗主要采用放疗联合中医药疗法, 在临床上已经得到广泛的应用^[4]。复方天仙胶囊是以祛邪为主的抗癌中药制剂, 研究表明, 该制剂可诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 从而缓解症状, 减轻毒副反应^[5-6]。因此本研究旨在观察复方天仙胶囊在中晚期食管癌患者放疗中的增敏效果, 为临床的合理使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年12月—2014年8月沈阳二四二医院收治的中晚期食管癌患者64例。诊断标准参照中国食管癌规范化诊治指南(2011版)进行诊断。年龄18~80岁; Karuafsky评分 ≥ 80 ; 经病理证实的食管上段或中段鳞癌; 能进半流质饮食; 食管病变长度 ≤ 8 cm, 无穿孔、出血征象; 临床检查无锁骨上淋巴结转移和远处播散; 肝、肾功能正常, 外周血白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 ≥ 80 g/L; 无其他恶性肿瘤。将患者随机分为治疗组(放疗增敏组)32例, 男21例, 女11例, 年龄39~79岁, 平均56.4岁。对照组(单纯放疗组)32例, 男20例, 女12例, 年龄42~76岁, 平均54.2岁。全部病例均经X线分型, 其中髓质型38例, 蕈伞型13例, 溃疡型13例。治疗组病变部位59%集中在中段, 肿瘤横径43% > 5 cm。对照组病变部位56%集中在中段, 肿瘤横径46% > 5 cm。至治疗结束, 无失访、死亡病例; 随访至3个月结束时无患者死亡。

1.2 治疗方法

对照组患者采用6MV-X线直线加速器进行三维适形放疗方法照射, 至总剂量为60~70 Gy, 6~7周常规分割治疗, 5次/周, 2 Gy/次。治疗组给予复方天仙胶囊(通化白山药业股份有限公司, 规格0.25 g/粒, 产品批号20120111、20130603), 餐后30 min口服, 3粒/次, 3次/d, 2个月为1个疗程。使用2周后同步放疗, 方法同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效观察 放疗结束后3个月对两组患者临

床疗效、放射不良反应和生活质量改善状况进行评价(Karuafsky评分)。临床疗效评价按照WHO(1981)标准^[7], 分为完全缓解(complete response, CR): 所有可见病变完全消失并至少维持4周以上; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少50%以上, 维持4周以上; 稳定(stable disease, SD): 达不到PR标准但尚未出现进展; 进展(progressive disease, PD): 肿瘤病灶两径乘积增大 $> 25\%$, 或出现新病灶。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

1.3.2 外周血NK细胞活性检测 患者在治疗前1 d和治疗全程结束后第2天采集空腹静脉血标本。采用FACS Calibur流式细胞仪检测NK细胞数目, 反映外周血NK细胞活性。

1.3.3 血清IL-12水平测定 患者在治疗前1 d和治疗全程结束后第2天采集血清样本。采用双抗体夹心ABC-ELISA法测定血清IL-12水平。

1.3.4 血清NO水平测定 患者在治疗前1 d和治疗全程结束后第2天采集血清样本。采用比色法检测血清 NO_2^-/NO_3^- , 间接反映血清NO水平。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料构成比采用 χ^2 检验, 两组总有效率之间比较采用非参数两样本率比较。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗后, 对照组CR 8例, PR 12例, 总有效率为62.5%; 治疗组CR 19例, PR 9例, 总有效率为87.5%, 两组总有效率比较的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示治疗组较对照组的效果好。结果见表1。

两组放疗期间血常规、心电图、肝肾功能均未见异常改变。放射不良反应包括胃肠道反应、放射性肺炎、放射性食管炎和骨髓抑制等, 两组患者化疗后放射不良反应和Karuafsky评分比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 提示治疗组较对照组不良反应发生少, 生活质量有所提高。结果见表2。

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	32	8	12	8	4	62.5
治疗	32	19	9	3	1	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组不良反应和生活质量的比较

Table 2 Comparison of adverse reactions and quality of life between two groups

组别	n/例	不良反应 (n, %)				Karufsky 评分
		胃肠道反应	放射性肺炎	放射性食管炎	骨髓抑制	
对照	32	24 (75.0)	18 (56.3)	17 (53.1)	26 (81.3)	69
治疗	32	20 (62.5) *	11 (34.4) *	10 (31.3) *	18 (56.3) *	78*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者外周血 NK 细胞活性比较

两组患者治疗前外周血 NK 细胞数目水平无明显差异, 治疗后两组患者的外周血 NK 细胞数目均较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组患者外周血 NK 细胞数目明显低于对照组, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表3 NK 细胞测量值比较

Table 3 Measured value of NK cells

组别	观察时间	NK 细胞数目
对照	治疗前	8.72 ± 3.08
	治疗后	11.56 ± 4.57*
治疗	治疗前	9.25 ± 3.12
	治疗后	14.15 ± 4.25*▲

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

2.4 两组血清 IL-12、NO 水平的比较

两组患者治疗前血清 IL-12 和 NO 水平无明显差异, 治疗后血清 NO 和 IL-12 水平均有所改善, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 IL-12 水平较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 、 0.05), 治疗组的降低趋势较对照组明显。两组患者治疗后血清 NO 水平较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

3 讨论

临床所见食管癌病人以中晚期居多, 不但局部病灶广泛, 出现淋巴结转移, 并可能已有亚临床远

表4 治疗前后 IL-12 水平及血清 NO 水平比较

Table 4 Comparison of IL - 12 and NO around treatment

组别	观察时间	IL-12/(pg·mL ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	87.14 ± 25.83	28.34 ± 6.43
	治疗后	53.89 ± 14.36*	58.35 ± 12.30*
治疗	治疗前	89.72 ± 26.13	31.26 ± 7.15
	治疗后	41.81 ± 6.97**▲	69.51 ± 17.24*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

处播散。多数患者已经失去手术机会或放疗失败, 放射治疗后的肿瘤细胞加速再增殖是放疗失败的主要机制之一^[8]。提出同期放化疗虽然可提高中晚期食管癌的疗效, 但不良反应也有所增加。因此只有在显著增加对照组织毒性作用的前提下, 使用放射增敏剂提高肿瘤组织放射敏感性, 才具有广泛的临床应用价值。

复方天仙胶囊根据祖国医药学理论和辨证施治的原则组方, 由天花粉、威灵仙、莪术、白花蛇生草、黄花等多种中药组方, 具有清热解毒、活血化痰、涤痰除积、祛邪抗癌、固本扶正的功效。文献报道复方天仙胶囊能使淋巴细胞转化率、NK 细胞活性明显提高^[9], 表明复方天仙胶囊具有提高机体免疫功能的作用, 也能提高化疗药物的抗肿瘤疗效。NK 活性能够反映机体抗肿瘤的非特异性免疫功能, IL-12 和 NO 是肿瘤生长和转移的调节因子, 在肿瘤生长、侵袭和转移都扮演着重要的角色^[10-11],

因此选取外周血 NK 活性、IL-12 水平和 NO 水平作为观察指标。

实验结果显示, 治疗组临床疗效、血清 IL-12 水平和 NO 水平均优于对照组, 且治疗组较对照组治疗后放射不良反应发生率、生活质量均存在显著差异。结果提示复方天仙胶囊作为增敏剂联合放疗治疗中晚期食管癌具有较好的疗效和较低的不良反应以及其抗肿瘤活性较好, 对于其在临床的深入开发具有一定的意义。

参考文献

- [1] 辛 亮. 食管癌的治疗进展 [J]. 山东医药, 2014, 54(2): 97-99.
- [2] 谭榜宪. 食管癌的综合治疗 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2009, 22(2): 209-212.
- [3] Ferlay J, Shin H R, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [4] 陈 颢. 食管癌术后化疗配合中药调理临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2014(6): 1527-1531.
- [5] 康 敏, 王仁生, 刘文其, 等. 复方天仙胶囊体外对鼻咽癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 130-132.
- [6] 李如军, 张 勃. 复方天仙胶囊对恶性肿瘤的治疗作用 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(3): 339-340.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南(肿瘤分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 183-204.
- [8] Wang H B, Jiang Z B, Li M. Research on the typical miRNA and target genes in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus cancer with DNA microarray [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(2): 245-252.
- [9] 周月芬, 朱月娇. 复方天仙胶囊加联合化疗治疗中晚期食管癌疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(2): 77-79.
- [10] 何海明, 施根林. 食管癌患者血清一氧化氮含量变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2000(5): 43-44.
- [11] 杨志军, 陆朝荣, 彭捷娜, 等. 食管癌根治术雷米芬太尼麻醉时肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-12 及自然杀伤细胞功能的变化 [J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(6): 505-506.