

复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞治疗晚期食管癌的疗效观察

黄晓奇¹, 王运锋²

1. 淄博市妇幼保健院, 山东 淄博 255029

2. 登封市人民医院 肿瘤科, 河南 登封 452470

摘要: **目的** 探讨复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞治疗晚期食管癌的临床疗效及安全性。**方法** 选取2010年2月—2012年6月淄博市妇幼保健院收治的晚期食管癌患者80例,采用数字分组法分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组患者静脉滴注注射用雷替曲塞,3 mg/m²加入到0.9%氯化钠溶液100 mL中,15 min滴完,1次/3周。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方斑蝥胶囊,3粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗6周。观察两组的临床疗效,比较两组患者生活质量、不良反应及生存率的情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的有效率分别为30.00%、57.50%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的心理、躯体、认知及社会评分均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且与对照组相比,治疗组这些观察指标的改善程度更显著,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组迟发性腹泻、恶心呕吐、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝肾功能异常的不良反应发生率明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随访发现对照组第2年和第3年的生存率分别为17.50%、5.00%,治疗组患者第2年和第3年的生存率分别为37.50%、20.00%,两组生存率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞治疗晚期食管癌具有较好的临床疗效,可改善患者的生活质量,降低不良反应率,增加患者生存率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方斑蝥胶囊; 注射用雷替曲塞; 晚期食管癌; 生活质量; 生存率

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-1045-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.028

Clinical observation of Compound Banmao Capsules combined with raltitrexed in treatment of advanced esophageal cancer

HUANG Xiao-qi¹, WANG Yun-feng²

1. Zibo City Maternity and Child Care Hospital, Zibo 255029, China

2. Department of Oncology, People's Hospital of Dengfeng, Dengfeng 452470, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Compound Banmao Capsules combined with raltitrexed in treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced esophageal cancer in Zibo City Maternity and Child Care Hospital from February 2010 to June 2012 were divided into the control and treatment groups by digital grouping method, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Raltitrexed for injection, 3 mg/m² added into normal saline 100 mL, iv for 15 min, once every 3 weeks. Patients in the treatment group were po administered with Compound Banmao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, adverse reactions, and survival rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 30.00% and 57.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of mental function, physical function, cognitive function, and social function were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). Incidence of adverse reactions of delayed diarrhea, nausea and vomiting, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, and liver and kidney dysfunction in the treatment group were obviously lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Follow up showed that the second and third year survival rate in the control group were 17.50% and 5.00%,

收稿日期: 2015-11-05

作者简介: 黄晓奇(1970—), 本科, 主管药师。Tel: 18653367702 E-mail: hxq5029@sina.com

respectively, but the survival rates in the second and third year in the treatment group were 37.50% and 20.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Banmao Capsules combined with raltitrexed has clinical curative effect in treatment of advanced esophageal cancer, and can improve quality of life of patients, decrease incidence of adverse reactions, and increase survival rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Banmao Capsules; Raltitrexed for injection; advanced esophageal cancer; quality of life; survival rate

食管癌属于一种消化道恶性肿瘤,是食管腺上皮或鳞状上皮的异常增生所形成^[1]。化疗是晚期食管癌主要治疗手段,目前治疗食管癌的化疗药物较多,但一线化疗方案导致病情再进展或无效时,若继续原化疗方案,患者的身体状况难以接受,此时则需进入二线化疗方案或药物的选择。但是,当前食管癌二线化疗方案的选择需进一步临床研究和探讨。复方斑蝥胶囊是一种中药复方的抗肿瘤制剂,该药物不仅具有抗肿瘤作用,还能使免疫系统得到调节^[2]。雷替曲塞属于一种哇琳叶酸盐类药物,对胸苷酸合成酶而产生细胞毒可起到抑制作用,相比 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的抗肿瘤活性更强,安全性更好^[3]。因晚期患者一线化疗或食管癌术后辅助均已使用氟尿嘧啶类药物,产生耐药性的可能性较大,因此本研究针对晚期食管癌患者采用复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞的二线治疗方案,且对其近期疗效和药物不良反应进行观察,以此为晚期食管癌二线化疗方案选择提供有效的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 2 月—2012 年 6 月淄博市妇幼保健院收治的晚期食管癌患者 80 例作为研究对象。所有研究对象均签署知情同意书,其中男 51 例,女 29 例;年龄 28~87 岁,平均(56.8±1.5)岁;预计生存期 4~9 个月,平均(6.5±1.6)个月;生活质量(QOL)评分 56.58~79.25 分,平均(65.6±1.23)分;功能状态量表(KPS)评分 55.45~75.63 分,平均(62.8±1.25)分。

入选标准:(1)临床诊断均参照《肺癌 TNM 分期标准》(UICC 制定)、《常见恶性肿瘤诊治规范》(1999 年)相关标准^[4],经病理学诊断确诊为食管癌 III~IV 期,其中腺癌者 12 例,鳞癌者 68 例;(2)患者在 QOL 和 KPS 评分均在 60 分以上,评估生存时间≥30 d,未出现其他脏器疾病者;(3)经螺旋 CT(SCT)证实无法实施或者不愿接受手术治疗且肿瘤病灶可测量;(4)参与本研究前 30 d 内未接受抗癌治疗者。

1.2 药物

复方斑蝥胶囊由重庆希尔安药业有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 100127;注射用雷替曲塞由南京正大天晴制药有限公司生产,规格 2 mg/支,产品批号 100112。

1.3 分组和治疗方法

所有患者采用数字分组法分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 24 例,女 16 例;年龄 29~87 岁,平均(45.4±1.5)岁;预计生存期 4~9 个月,平均(6.3±1.1)个月;QOL 评分 56.72~79.25 分,平均(66.72±0.52)分;KPS 评分 55.64~75.63 分,平均(64.19±8.24)分。治疗组男 27 例,女 13 例;年龄 28~86 岁,平均(45.2±1.2)岁;预计生存期 5~9 个月,平均(6.8±1.9)个月;QOL 评分 56.58~78.46 分,平均(66.88±0.68)分;KPS 评分 55.45~75.42 分,平均(63.22±9.01)。两组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者每次提前 30 min 对其进行常规止吐处理后再进行化疗,化疗期间给予常规补液和保肝治疗,并注意保暖,避免接受冷刺激,定期对患者肝肾功能、血常规进行复查。对照组患者静脉滴注注射用雷替曲塞,3 mg/m²加入到 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中,15 min 滴完,1 次/3 周。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方斑蝥胶囊,3 粒/次,2 次/d。两组患者均以治疗 3 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。

1.4 临床疗效评估标准

参照文献^[5],并采取国际卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准进行评估。完全缓解(CR):患者临床症状完全缓解,临床各指标值接近正常;部分缓解(PR):患者临床症状大部分缓解,临床各指标值有明显变化;疾病稳定(SD):患者临床症状明显缓解,部分指标明显变化;疾病进展(PD):患者临床症状及相关指标均无变化,或有加重现象。

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

1.5 观察指标

两组患者治疗前均接受血常规、肝肾功能、肿瘤病灶检测;治疗期间详细观察、记录药物的不良反

应,并根据 WHO 的抗癌药物常见不良反应分级标准^[6]分为: 0、I、II、III、IV度评估;采取 QOL^[7]对患者核心生活质量进行评估,主要涉及 5 个维度(即心理、躯体、认知、角色、社会)及疲倦、疼痛、呕吐等指标,指标评分越高者其生活质量就越高;两组患者均接受 3 年期随访,详细记录患者生存率情况。

1.6 统计学处理方法

本研究所得数据均录入 Excel 表格并采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,采用平均值 $\bar{x} \pm s$ 表示所有计量资料,采用 χ^2 检验实验中平均值间统计结果,并采用 *t* 检验计量资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 有 6 例,PR 有 6 例,有效率为 30.00%;治疗组 CR 有 13 例,PR 有 10 例,有效率为 57.50%,两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组生活质量比较

治疗前,两组患者的生活质量评估没有显著差

异。治疗后,两组患者的心理、躯体、认知及社会评分均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且与对照组相比,治疗组这些观察指标的改善程度更显著,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。但两组患者的角色、疲倦、疼痛及呕吐评分差异无统计学意义,见表 2。

2.3 两组不良反应比较

在治疗过程中,两组患者并未发生周围神经、心脏毒性反应。治疗组迟发性腹泻、恶心呕吐、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝肾功能异常的不良反应发生率低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组生存率比较

在随访期间,对照组患者第 1 年的生存率为 52.5%,治疗组患者第 1 年的生存率为 57.5%,两组生存率比较差异无统计学意义。对照组第 2 年和第 3 年的生存率分别为 17.50%、5.00%,治疗组患者第 2 年和第 3 年的生存率分别为 37.50%、20.00%,两组生存率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

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	有效率/%
对照	40	6	6	4	24	30.00
治疗	40	13	10	14	3	57.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	心理/分	躯体/分	认知/分	社会/分
对照	治疗前	1.15 ± 0.64	1.44 ± 0.31	1.70 ± 0.43	2.32 ± 0.72
	治疗后	1.92 ± 0.63*	1.69 ± 0.36*	2.31 ± 0.69*	2.91 ± 0.90*
治疗	治疗前	1.16 ± 0.58	1.45 ± 0.32	1.71 ± 0.44	2.31 ± 0.68
	治疗后	2.21 ± 0.58*▲	2.25 ± 0.42*▲	2.85 ± 0.72*▲	3.35 ± 0.87*▲

组别	观察时间	角色/分	疲倦/分	疼痛/分	呕吐/分
对照	治疗前	2.16 ± 0.47	2.14 ± 0.63	1.90 ± 0.42	1.61 ± 0.64
	治疗后	2.17 ± 0.63	2.20 ± 0.16	1.94 ± 0.99	1.42 ± 0.15
治疗	治疗前	2.15 ± 0.52	2.15 ± 0.58	1.91 ± 0.41	1.60 ± 0.62
	治疗后	2.18 ± 0.58	2.23 ± 0.62	1.93 ± 0.65	1.52 ± 0.13

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3 两组不良反应比较 (n = 40)

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups (n = 40)

组别	迟发性腹泻					恶心呕吐				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%
对照	2	3	2	1	20.00	4	3	2	1	20.00
治疗	1	0	1	0	5.00*	2	1	0	0	7.50*

组别	中性粒细胞减少					血小板减少				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%
对照	2	3	2	2	22.50	3	2	3	2	25.00
治疗	1	0	1	0	5.00*	2	1	0	0	7.50*

组别	贫血					肝肾功能异常				
	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	不良反应发生率/%
对照	6	3	2	0	27.50	4	3	1	1	22.50
治疗	4	0	0	0	10.00*	1	1	0	0	5.00*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

表4 两组生存率比较 (n = 40)

Table 4 Comparison on survival rate between two groups (n = 40)

组别	第1年随访		第2年随访		第3年随访	
	生存例数/例	生存率/%	生存例数/例	生存率/%	生存例数/例	生存率/%
对照	21	52.50	7	17.50	2	5.00
治疗	23	57.50	15	37.50*	8	20.00*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

3 讨论

食管癌在恶性肿瘤疾病中较为常见,且死亡率较高。大多数食管癌患者在诊断时因局部晚期或出现远处转移而失去最佳治疗机会。即使患者接受根治性手术,术后出现转移、复发的患者约占50%。临床治疗晚期食管癌,传统化疗采用联合治疗方案,以氟尿嘧啶和顺铂类药物为主,国际在此基础上推荐采用顺铂和紫杉醇联合方案。对于晚期食管癌这些方案在一线治疗的总有效率达到20%~65%。但绝大部分晚期食管癌患者经一线化疗后病情会出现进展,且降低患者生活质量,约20%患者仅有1年生存率,多需更换为二线化疗。延长患者生命及使患者生活质量得到改善是二线化疗的主要目的,而目前临床上对于二线化疗选择哪种方案尚无定论,因此根据患者一线治疗情况及身体状况选择方案。另外,化疗药物易导致腹泻、恶心呕吐、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝肾功能异常等毒副作用,若药物选择不当易影响治疗进展和效果^[8]。

从食管癌的中医角度分析,该病以气滞血瘀、热毒结滞、正气内虚、痰湿内阻为主要病因,临床治疗以祛邪化癖、补正气、阴阳调和、标本兼顾^[9]。复方斑蝥胶囊是以斑蝥、黄芪、人参及刺五加为主要组分,具有抑制和杀灭肿瘤细胞、激活体内免疫系统的双重作用^[10]。据相关研究表明,复方斑蝥胶囊可有效抑制DNA的生物合成,可起到解疲通络、破瘀散结的作用,并含有多种酶类(如脂肪酶、蛋白水解酶等)、生物活性多肽和核苷酸,同时含有19种以上的抑制肿瘤阻止新生血管生长因子、微量元素、多种维生素及16种以上的氨基酸等,这些活性成分的生理功能均较强,可有效调节肿瘤患者的生命活动^[11]。研究表明,复方斑蝥胶囊对一些常见肿瘤(如恶性淋巴瘤、胃癌、肝癌、肺癌等)的扶正抗癌效果较好^[12]。

雷替曲塞为喹啉叶酸盐类药物,属于一种胸腺合成酶抑制剂,该药物被体内的细胞摄取后短时间内被叶酸基聚谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨

酸类化合物,与雷替曲塞相比这些代谢物抑制胸苷酸合成酶的效果更强,从而对细胞 DNA 合成起到抑制作用,其血浆消除半衰期长(50~100 h),仅需静脉滴注 15 min 即可,能长时间停留在细胞内有效发挥细胞毒性作用,目前在晚期结直肠癌临床治疗中得到广泛应用^[13]。但更有临床试验表明,该药的抗肿瘤效果更为广阔,对胸膜间皮瘤、胃癌及食管癌等的抗肿瘤效果更佳。

本研究结果显示,采用复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞治疗的治疗组抗癌效果明显优于单用雷替曲塞治疗的对照组,研究组临床治疗有效率为 57.50%,而对照组临床治疗有效率仅为 30.00%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),主要是因为中药复方用于治疗晚期食管癌具有一定的优势,首先大多数中药本身对机体的免疫能力具有调节作用,可一定程度上可有效修复机体损伤,再者因中药的不同而药效也有所不同,但能起到互补作用,激活抗癌因子,使癌变细胞被杀死,对化疗起到辅助和协同作用,有效提高了药物治疗效果。经 QOL 评估后,两组患者的心理、躯体、认知及社会方面的评分存在明显差异($P<0.05$);而两组患者的角色、疲倦、疼痛及呕吐方面的评分却表现出无明显差异性;不良反应主要涉及迟发性腹泻、恶心呕吐、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝肾功能异常反应,两组不良反应发生率比较存在明显差异($P<0.05$),其中部分患者一般状况较差无法耐受临床治疗,3个月后死亡;研究中发现本二线治疗方案对肝肾功能影响较小,患者耐受性较好,在治疗期间未出现周围神经、心脏毒性反应;3年内治疗组患者的生存率高于对照组($P<0.05$)。

综上所述,针对晚期食管癌患者采用复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞二线治疗具有较好的临床效果,

可改善患者生活质量,提升患者生存率,不良反应发生率低,在临床治疗中值得更广泛地应用与推广。

参考文献

- [1] 陈燕,钮淮元,王辛秋. 中医药治疗食管癌近况 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 24(3): 64-67.
- [2] 李碧青,邹燕,张晓娟,等. 复方斑蝥胶囊药效学研究 [J]. 现代医院, 2008, 8(3): 58-59.
- [3] 洪雷,李华,常靓,等. 雷替曲塞对人胃癌裸鼠移植瘤生长的影响及其机制 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(12): 766-770.
- [4] 中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范食管癌篇 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 228-230.
- [5] 赫捷. 食管癌规范化诊治指南 [M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 23-24.
- [6] Duffaud F, Therases P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*. 2000, 87(12): 881-886.
- [7] 朱燕波. 生命质量(QOL)测量与评价 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 45-46.
- [8] 查晓芳. 化疗药物常见的毒副作用 [J]. 医学信息, 2015, 28(12): 245.
- [9] 周衡,黄贵华. 中医对食管癌的认识和治疗研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(2): 212-215.
- [10] 谭扬,赵福友,吴穷. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌的疗效 [J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 393-395.
- [11] 王新杰,郑玉玲,樊青霞. 复方斑蝥胶囊联合 TP 方案治疗 121 例晚期食管癌的疗效 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(3): 279-281.
- [12] 谢可,张明,陈琳. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗晚期恶性肿瘤疗效观察 [J]. 西部医学, 2010, 22(8): 1472-1474.
- [13] Jarmula A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(13): 1211-1222.