

## 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌的临床研究

刘 阳, 刘 文, 刘 念

江汉大学附属医院 普外科, 湖北 武汉 430015

**摘 要:** **目的** 探讨参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 2 月—2016 年 5 月在江汉大学附属医院诊治的胃癌患者 89 例, 按治疗方法不同分为对照组 (37 例) 和治疗组 (52 例)。对照组给予 FOLFOX4 方案化疗: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ , 滴注时间 2 h; 第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液  $200 \text{ mg/m}^2$ , 滴注时间 2 h, 尔后先静脉推注氟尿嘧啶注射液  $300 \text{ mg/m}^2$ , 然后改为静脉滴注  $600 \text{ mg/m}^2$ , 滴注时间 22 h; 2 周为 1 个化疗周期, 肿瘤明显缩小的患者继续 1 个周期化疗。治疗组患者在对照组基础上口服参一胶囊,  $20 \text{ mg/次}$ ,  $2 \text{ 次/d}$ , 连续服用 28 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的免疫功能、血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为 48.6%、71.2%, 临床受益率分别为 83.8%、96.2%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组  $\text{CD}^{3+}$ 、 $\text{CD}^{4+}$ 、 $\text{CD}^{8+}$ 、 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$  明显降低, 而治疗组这些指标明显升高, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后及术后 3 个月, 两组血清 VEGF 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清 VEGF 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组白细胞减少、血小板减少、消化系统反应、周围神经毒性发生率明显少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌具有较好的临床疗效, 可降低血清 VEGF 水平, 增强免疫功能, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参一胶囊; FOLFOX4 方案; 注射用奥沙利铂; 亚叶酸钙注射液; 氟尿嘧啶注射液; 胃癌; 有效率; 临床受益率; 免疫功能; VEGF

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1754-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.036

## Clinical study on Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 regimen in treatment of gastric cancer

LIU Yang, LIU Wen, LIU Nian

Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015, China

**Abstract:** **Objective** To study the clinical efficacy of Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 regimen in treatment of gastric cancer. **Methods** Patients (89 cases) with gastric cancer in Affiliated Hospital of Jiangnan University from January 2013 to February 2015 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into the control group (37 cases) and treatment group (52 cases). Patients in the control group were given chemotherapy with FOLFOX4 regimen: Patients were iv administered with Oxaliplatin for injection on day 1,  $130 \text{ mg/m}^2$ , infusion time of 2 h; Patients were iv administered with Calcium Folate Injection on day 1,  $200 \text{ mg/m}^2$ , infusion time of 2 h. At the same time, patients were iv administered with Fluorouracil Injection on day 1,  $300 \text{ mg/m}^2$ , then changed to iv drip,  $600 \text{ mg/m}^2$ , infusion time of 22 h, 2 weeks for one chemotherapy cycle. Patients with significantly reduced tumors continued one cycle of chemotherapy. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenyi Capsules on the basis of the control group,  $20 \text{ mg/time}$ , twice daily, treated for 28 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function, serum VEGF levels, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 48.6% and 71.2%, clinical benefit rates were 83.8% and 96.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $\text{CD}^{3+}$ ,  $\text{CD}^{4+}$ ,  $\text{CD}^{8+}$ , and  $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$  in the control group were significantly decreased, but the observational indexes in the treatment group were significantly increased, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment and 3 months after operation, the serum VEGF levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum VEGF level

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 刘 阳 (1978—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为胃肠道肿瘤的诊治。Tel: 13971535326 E-mail: liuyang887811@163.com

in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of leukopenia, thrombocytopenia, digestive system reaction, and peripheral neurotoxicity in the treatment group were significantly less than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 regimen has clinical curative effect in the treatment of gastric cancer, and can decrease serum VEGF level, enhance immune function, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenyi Capsules; FOLFOX4 regimen; Oxaliplatin for injection; Calcium Folate Injection; Fluorouracil Injection; gastric cancer; clinical efficacy; clinical benefit rate; immune function; VEGF

胃癌为常见的具有高致死率的消化系统肿瘤,患病后对患者及其家庭的生活质量造成很大影响。在目前的临床研究中,对于胃癌的治疗方案仍是以手术为主,但是较多的患者在确诊时病情已至进展期,手术无法做到完全切除,而且即使是早期的胃癌患者,术后也具有较高的复发率和转移率<sup>[1]</sup>。在当前多学科治疗模式的推动下,术前给予化疗已成为研究的重要部分。FOLFOX4 方案是奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶进行的化疗方案。有研究表明,术前给予 FOLFOX4 化疗方案对于降低胃癌的分期、提高近期疗效和肿瘤的切除效果以及改善患者预后具有积极的作用,但是毒副作用较大<sup>[2]</sup>。参一胶囊具有培元固本、补益气血的功效,与化疗配合用药,可以提高疗效,改善患者症状,抑制肿瘤的浸润和转移,有效对抗化疗毒性<sup>[3-4]</sup>。本实验研究了参一胶囊联合 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 2 月—2016 年 5 月在江汉大学附属医院诊治的胃癌患者 89 例进行回顾性分析。其中男 49 例,女 40 例;年龄 25~66 岁,平均 (44.9±9.8) 岁;肿瘤位置:16 例为胃窦部,28 例为胃体,45 例为胃底部;TNM 分期:15 例为 IIIA 期,52 例为 IIIB 期,22 例为 IIIC 期。

纳入标准:(1)经综合检查和病理诊断为胃癌患者,具有可测量病灶和手术指征;(2)预计生存时间不少于 3 个月;(3)心功能正常且无肝肾功能异常;(4)对本次治疗方案知情并签署知情同意书。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)对研究中药不能耐受或存在明显的使用禁忌者;(3)骨髓造血功能存在障碍者;(4)合并或既往有其他部位肿瘤,有放疗、化疗等肿瘤治疗史者;(5)临床病理资料不全不能完成统计分析。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按治疗方法不同分为对照组 (37 例)

和治疗组 (52 例)。对照组男 20 例,女 17 例;年龄 27~66 岁,平均 (44.8±9.3) 岁;肿瘤位置:6 例为胃窦部,12 例为胃体,19 例为胃底部;TNM 分期:6 例为 IIIA 期,23 例为 IIIB 期,8 例为 IIIC 期。治疗组男 29 例,女 23 例;年龄 25~67 岁,平均 (45.1±8.5) 岁;肿瘤位置:10 例为胃窦部,16 例为胃体,26 例为胃底部;TNM 分期:9 例为 IIIA 期,29 例为 IIIB 期,14 例为 IIIC 期。两组患者的性别、年龄、肿瘤位置等一般资料比较差异均无显著性,具有可比性。

对照组给予 FOLFOX4 方案化疗:第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产,50 mg/瓶,产品批号 08123112) 130 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间 2 h;第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 10 mL:0.1 g,产品批号 11090513) 200 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间 2 h,尔后先静脉推注氟尿嘧啶注射液 (上海旭东海普制药有限公司生产,规格 10 mL:0.25 g,产品批号 101205) 300 mg/m<sup>2</sup>,然后改为静脉滴注 600 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间 22 h。每 2 周为 1 个周期,2 个周期后进行复查,肿瘤明显缩小者继续 2 个周期化疗。治疗组患者在对照组基础上口服参一胶囊 (吉林亚泰制药股份有限公司生产,规格 10 mg/粒,产品批号 20150404),20 mg/次,2 次/d,连续服用 28 d。

### 1.3 近期疗效评判标准<sup>[5]</sup>

完全缓解 (CR):患者所有靶病灶均消失,体内相关指标检测正常,且维持 4 周以上;部分缓解 (PR):患者靶病灶缩小 30%以上且维持 4 周以上;稳定 (SD):患者病灶缩小 30%以下或增大 20%以下;进展 (PD):患者病灶增大 20%以上或出现新的病灶。

有效率 = (CR + PR) / 总例数

临床受益率 = (CR + PR + SD) / 总例数

### 1.4 观察指标

采用流式细胞仪检测患者治疗前后的血液 T 细胞亚群 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>水平;采用

酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测患者治疗前后和术后 3 个月的血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 所有操作严格按照说明书进行。

### 1.5 不良反应观察

统计和分析两组患者在治疗过程中出现的药物不良反应。

### 1.6 统计学处理

数据分析使用 SPSS 17.0 数据包, 采用  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料, 所有数据经正态性检验, 属于正态分布, 运用  $t$  检验分析组间计量资料,  $\chi^2$  检验分析组间计数资料。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

对照组 CR 1 例, PR 17 例, SD 13 例, 有效率为

48.6%, 临床受益率为 83.8%; 治疗组 CR 8 例, PR 29 例, SD 13 例, 有效率为 71.2%, 临床受益率为 96.2%。两组有效率和临床受益率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组免疫功能比较

治疗后, 对照组  $CD^{3+}$ 、 $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$  明显降低, 而治疗组这些指标明显升高, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清 VEGF 水平比较

治疗后及术后 3 个月, 两组血清 VEGF 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清 VEGF 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 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 | 有效率/% | 临床受益率/% |
|----|-----|------|------|------|------|-------|---------|
| 对照 | 37  | 1    | 17   | 13   | 6    | 48.6  | 83.8    |
| 治疗 | 52  | 8    | 29   | 13   | 2    | 71.2* | 96.2*   |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on serum immune function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | $CD^{3+}/\%$             | $CD^{4+}/\%$             | $CD^{8+}/\%$             | $CD^{4+}/CD^{8+}$         |
|----|-----|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 对照 | 37  | 治疗前  | $53.4 \pm 8.5$           | $32.3 \pm 6.7$           | $24.0 \pm 4.7$           | $1.35 \pm 0.31$           |
|    |     | 治疗后  | $47.5 \pm 7.2^*$         | $28.3 \pm 5.9^*$         | $27.8 \pm 5.5^*$         | $1.02 \pm 0.22^*$         |
| 治疗 | 52  | 治疗前  | $52.9 \pm 9.4$           | $32.8 \pm 6.0$           | $24.6 \pm 4.1$           | $1.33 \pm 0.27$           |
|    |     | 治疗后  | $59.3 \pm 8.8^{*\Delta}$ | $41.5 \pm 6.5^{*\Delta}$ | $25.5 \pm 4.8^{*\Delta}$ | $1.63 \pm 0.39^{*\Delta}$ |

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

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

表 3 两组血清 VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum VEGF levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间    | VEGF/(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|---------|----------------------------|
| 对照 | 37  | 治疗前     | $421.3 \pm 125.6$          |
|    |     | 治疗后     | $226.7 \pm 68.9^*$         |
|    |     | 术后 3 个月 | $181.6 \pm 56.8^*$         |
| 治疗 | 52  | 治疗前     | $428.5 \pm 131.8$          |
|    |     | 治疗后     | $204.3 \pm 71.5^*$         |
|    |     | 术后 3 个月 | $158.9 \pm 44.2^{*\Delta}$ |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment in the same period

### 2.4 两组不良反应比较

治疗组患者白细胞减少、血小板减少、消化系统反应、周围神经毒性不良反应发生率明显少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 3 讨论

由于胃癌的特殊性, 可经多种途径进行转移, 特别是经淋巴道, 从而增加了彻底清除肿瘤组织的难度。在手术前进行的化疗可以对肿瘤组织细胞起到抑制生长、杀灭的作用, 并且可以消除潜在的微小病灶, 降低复发率。通过术前化疗, 为后续的外科手术治疗奠定良好的基础, 有利于手术中对病灶

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 白细胞减少 |       | 血红蛋白降低 |      | 中性粒细胞减少 |      | 血小板减少 |       | 消化系统反应 |       | 周围神经毒性 |       |
|----|-----|-------|-------|--------|------|---------|------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
|    |     | n/例   | 占比/%  | n/例    | 占比/% | n/例     | 占比/% | n/例   | 占比/%  | n/例    | 占比/%  | n/例    | 占比/%  |
| 对照 | 37  | 20    | 54.1  | 14     | 37.8 | 16      | 43.2 | 15    | 40.5  | 22     | 59.5  | 12     | 32.4  |
| 治疗 | 52  | 15    | 28.8* | 12     | 23.1 | 17      | 32.7 | 10    | 19.2* | 17     | 36.7* | 7      | 13.5* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

的根治性切除,提高疗效。但是化疗联合胃癌根治术进行治疗,虽然可以有效地提高治疗效果,降低术后的复发、转移率,但是患者在化疗过程中不良反应发生率较高,而且化疗药物对于人体免疫功能的损害降低了患者对于手术的耐受性,造成手术过程易发生感染等并发症,从而降低了联合治疗的效果<sup>[6-8]</sup>。

VEGF 是目前经过证实的在体内诱导血管新生的特异性生长因子,具有促进血管生成的效果;另外,VEGF 通过形成临时的血管基质而促使血管生成,从而导致机体内的营养物质和氧气至肿瘤组织,为肿瘤的进展提供基础条件,还可以抑制肿瘤细胞凋亡,其高度的异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[9]</sup>。

机体血液中的 T 细胞是免疫重要组成,是调节体液免疫反应的因素。 $CD^{3+}$ 是所有 T 淋巴细胞表面的共同标志, $CD^{4+}$ 和  $CD^{8+}$ 是外周 T 淋巴细胞两个不同功能的亚群,对免疫反应起到调控作用,两者之间相互诱导、相互制约,具有细胞网络调控和维持免疫稳定的重要作用,以免过度反应对机体造成损伤。T 细胞亚群的水平变化会造成机体免疫紊乱而发病。近年来的研究发现,发生胃癌后,患者免疫系统发生紊乱, $CD^{4+}$ 对抗体的产生具有诱导作用, $CD^{8+}$ 具有细胞毒性,参与损伤及激活补体,破坏血管内皮细胞完整性,且破坏功能屏障<sup>[10-11]</sup>。因此, $CD^{3+}$ 、 $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$ 以及  $CD^{4+}/CD^{8+}$ 的异常反映了机体的免疫状态异常,需要及时有效地对免疫状态进行调控。

参一胶囊中的主要有效成分是人参皂苷  $Rg_3$ ,其是一种人参二醇类四环三萜皂苷,具有良好的抗癌、抗癌转移作用,在放化疗时使用,不仅可以增强疗效,而且可以减轻毒副作用,提高患者生活质量<sup>[12]</sup>。在目前的临床研究中认为,参一胶囊发挥抗肿瘤作用可以通过剂量依赖性抑制细胞内  $Ca^{2+}$ 上

升,破坏其在血管壁上的着床以及浸润血管内壁而达到抑制癌细胞的单层细胞浸润;再次,参一胶囊进入机体后,可以抑制血管内皮细胞的增殖和肿瘤新血管的生成,从而达到抑制肺转移的作用;最后,参一胶囊还具有提高免疫功能的作用,通过促进吞噬功能升高血液中免疫蛋白含量,提高 T 细胞亚群细胞水平,提高人体免疫功能<sup>[13]</sup>。因此,在 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌患者的基础上加用参一胶囊,可以起到增效的作用。

本次研究结果显示,使用参一胶囊联合 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌患者,其疗效评价有效率为 71.2%,显著高于对照组 48.6%,两组之间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而且加用参一胶囊,可以更加明显地降低血清 VEGF 水平,从而达到减少肿瘤细胞血管新生的作用,起到更明显的抗肿瘤效果。另外,化疗后,对照组患者  $CD^{3+}$ 、 $CD^{4+}$ 、 $CD^{8+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$ 明显降低,治疗组患者这些指标明显升高,两组之间相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明单纯使用化疗的治疗方式,虽然疗效提高,但是引起患者免疫功能降低,间接造成耐受性降低;而加用参一胶囊,则可以起到明显增强患者的免疫功能作用,而且治疗组患者不良反应发生情况在白细胞减少、血小板减少、消化系统反应、周围神经毒性方面明显少于对照组患者,两组之间差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),说明参一胶囊可以减少化疗不良反应,提高患者治疗的依从性和耐受性。

综上所述,参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌具有较好的临床疗效,可降低血清 VEGF 水平,增强免疫功能,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 詹友庆,李威,孙晓卫,等.胃癌外科治疗的远期疗效研究[J].中华外科杂志,2005,43(17):1109-1113.
- [2] 肖卫.FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效观察[J].

- 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 241-243.
- [3] 王 沛. 人参皂苷  $Rg_3$  联合化疗治疗多耐药基因晚期胃癌的疗效观察及预后分析 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2014.
- [4] 魏朝辉, 张文军, 赵艳明, 等. 人参皂苷联合替吉奥、顺铂化疗治疗晚期胃癌的临床效果观察 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(5A): 48-50.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [6] 李昌盛, 赵 燕, 崔建英, 等. 术前新辅助化疗治疗胃癌的临床疗效分析 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(12A): 56-58.
- [7] 蔡灵乐. 两种新辅助化疗方案应用于进展期胃癌术前治疗中的疗效研究 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(6): 62-65.
- [8] 崔伟春, 徐秀华, 王 浩, 等. 新辅助化疗在进展期胃癌治疗中的应用 [J]. 山东医药, 2013, 53(2): 77-78.
- [9] 李一鑫, 张 楠, 陶 林, 等. 胃癌患者 VEGF、VEGFR2 高表达的临床病理学意义及其在胃癌进展与生存预后中的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(29): 4406-4414.
- [10] 胡梅洁, 顾 玮, 孙 颖, 等. 胃癌患者围手术期外周血 T 细胞亚群及血清 sIL-2R 水平 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2008, 28(11): 1425-1428.
- [11] 徐兴国, 陈红生, 崔松勤, 等. 右美托咪定对胃癌根治术患者围术期白细胞介素-6、皮质醇及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(5): 480-482.
- [12] 安 宁, 朱 文. 人参皂苷  $Rg_3$  抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4): 648-652.
- [13] 王 青. 人参皂苷  $Rg_3$  的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 296-300.