

参莲胶囊联合 DP 方案治疗晚期胃癌的临床研究

唐小慧, 王娟娟, 唐 鸣, 陈坤燕

启东市人民医院 肿瘤科, 江苏 启东 226200

摘要: **目的** 探讨参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 4 月—2017 年 1 月在启东市人民医院治疗的晚期胃癌患者 62 例, 根据用药的差别分为对照组 (31 例) 和治疗组 (31 例)。对照组静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m², 滴注 1 h, 3 周 1 个疗程, 每个疗程第 1 天滴注, 同时静脉滴注卡铂注射液, 300~400 mg/m², 给药时间同多西他赛注射液。治疗组在对照组的基础上口服参莲胶囊, 3 g/次, 3 次/d。两组均经过 12 周治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、血清学指标和 QLQ-C30 评分。**结果** 治疗后, 对照组客观反应率和临床获益率分别为 25.81% 和 54.84%, 均分别显著低于治疗组的 51.61% 和 70.97%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、糖抗原 199 (CA-199) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 CEA 和 CA-199 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 白细胞介素-2 (IL-2) 和干扰素- γ (IFN- γ) 水平均显著增加 ($P < 0.05$), 且治疗组这些血清学指标改善后水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 QLQ-C30 评分均显著升高意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 QLQ-C30 各评分项目升高程度比对照组更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液治疗晚期胃癌可有效降低机体肿瘤标志物水平, 提高机体免疫力, 抑制血管新生因子和细胞侵袭分子水平, 提高患者生活质量。**关键词:** 参莲胶囊; 多西他赛注射液; 卡铂注射液; 晚期胃癌; 癌胚抗原; 胰岛素样生长因子 1; 基质金属蛋白酶 9; 干扰素- γ
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)08 - 2055 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.043

Clinical study on Shenlian Capsules combined with DP therapeutic regimen in treatment of advanced gastric cancer

TANG Xiao-hui, WANG Juan-juan, TANG Ming, CHEN Kun-yan

Department of Oncology, Qidong People's Hospital, Qidong 226200, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenlian Capsules combined with DP therapeutic regimen in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (62 cases) with advanced gastric cancer in Qidong People's Hospital from April 2012 to January 2017 were divided into control (31 cases) and treatment (31 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection at the first day of each course of treatment, 75 mg/m², dripped for 1 h, 3 weeks was a course of treatment, and they were iv administered with Carboplatin Injection, 300 — 400 mg/m², the administration time was same with Docetaxel Injection. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenlian Capsules on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers, the serological indexes and the QLQ-C30 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate were 25.81% and 54.84%, which were significantly lower than 51.61% and 70.97% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CEA and CA-199 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the CEA and CA-199 levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum S100A4, IGF-1 and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the IL-2 and IFN- γ levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group after

收稿日期: 2018-04-08

作者简介: 唐小慧 (1974—), 本科, 副主任医师, 研究方向为恶性肿瘤的放化疗和中西医结合治疗。E-mail: kooba995@163.com

treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenlian Capsules combined with Docetaxel Injection and Carboplatin Injection in treatment of advanced gastric cancer can reduce the tumor markers level, improve the immunity, and inhibit the level of angiogenesis factors and cell invasiveness, and improve the quality of life.

Key words: Shenlian Capsules; Docetaxel Injection; Carboplatin Injection; advanced gastric cancer; CEA; IGF-1; MMP-9; IFN- γ

随着人们生活水平的不断提高, 全球范围内消化系统肿瘤的发生率和死亡率逐年上升, 且我国是消化系统肿瘤高发国家, 特别是胃癌, 其发病率和致死率在恶性肿瘤中位居前列^[1]。外科手术是治疗胃癌的主要方法, 由于早期胃癌进展缓慢, 症状多隐匿, 绝大多数在首次就诊时已处于晚期, 失去了手术最佳时机, 因此, 以化疗为基础的综合治疗就显得极为重要^[2]。多西他赛属于紫杉醇类抗肿瘤药, 具有抑制细胞有丝分裂的作用^[3]。卡铂可引起 DNA 链间交叉联结从而影响其合成, 抑制癌细胞^[4]。参莲胶囊具有清热解毒、活血化瘀、软坚散结等功效, 临床常用于中晚期肺癌、胃癌患者^[5]。因此, 本研究对晚期胃癌患者采用参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液进行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2012 年 4 月—2017 年 1 月在启东市人民医院进行治疗的 62 例晚期胃癌患者为研究对象, 其中男 40 例, 女 22 例; 年龄 48~75 岁, 平均年龄 (63.26 ± 1.74) 岁。

纳入标准: 均经胃镜、腹部 CT、病理学检查确诊, 并符合胃癌诊断标准^[6]; 临床分期为 IV 期者; 入组前均无化疗史; 预计生存时间 > 3 个月者; 均获得知情同意。

排除标准: 伴有严重肝肾功能障碍者; 伴有意识障碍及精神疾病者; 预计生存时间短于 3 个月者; 对研究药物过敏者; 中途接受其他治疗方案者; KPS 评分 < 60 分者; 半夜严重感染、消化道出血者; 未取得知情同意者。

1.2 药物

多西他赛注射液由齐鲁制药有限公司生产, 规格 4 mL : 80 mg, 产品批号 120309、130507、140602、150403、160208; 卡铂注射液由 Cordem Pharma Latina S.P.A. 生产, 规格 150 mg/支, 产品批号 120207、130312、140504、160309、160117; 参莲胶囊由湖南天济草堂制药股份有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 120313、130209、140412、160503、160512。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (31 例) 和治疗组 (31 例), 其中对照组男 21 例, 女 10 例; 年龄 48~75 岁, 平均年龄 (63.28 ± 1.72) 岁; 治疗组男 19 例, 女 12 例; 年龄 49~75 岁, 平均年龄 (63.32 ± 1.76) 岁。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m^2 , 滴注 1 h, 3 周 1 个疗程, 每个疗程第 1 天滴注, 同时静脉滴注卡铂注射液, $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$, 给药时间同多西他赛注射液。治疗组在对照组的基础上口服参莲胶囊, 3 g/次, 3 次/d。两组均经过 12 周治疗后评价治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解 (CR): 所有靶病灶均全部消失, 至少持续 4 周; 部分缓解 (PR): 靶病灶两径之和较基线水平减少 30% 以上, 不少于 4 周; 稳定 (SD): 基线病灶长径和未达到 PR 或增加未达到 PD; 进展 (PD): 基线病灶长径增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

客观反应率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数

临床获益率 (CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采用采用电化学发光法检查癌胚抗原 (CEA)、糖抗原 199 (CA-199) 水平; 采用 QLQ-C30 功能领域评分评价患者生活质量^[7]; 包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色, 满分 100 分, 得分越高表示生活质量越好。采用 ELISA 检测 S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平。

1.6 不良反应观察

不良反应评定参照美国国立癌症研究所 (NCI) 不良事件常用术语评定 (CTCAEv4.0)^[8]。

1.7 统计学分析

数据处理软件为 SPSS 18.0, 两组治疗前后肿瘤标志物、QLQ-C30 功能领域评分、血清细胞因子水平的对比行 t 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, ORR 和 CBR 的对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 8 例, PR 9 例, SD 14 例, ORR 为 25.81%, CBR 为 54.84%; 治疗组 CR 16 例, PR 6 例, SD 9 例, ORR 为 51.61%, CBR 为 70.97%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组患者血清 CEA、CA-199 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 CEA 和 CA-199 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 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 S100A4、IGF-1、MMP-9 水平均显著降低, IL-2 和 IFN- γ 水平均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血清学指标显著优于对照组,

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者躯体、认知、情绪、角色、和社会功能评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 QLQ-C30 各评分项目均高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

所有患者均无骨髓抑制、血小板下降、白细胞减少等不良反应发生, 对照组出现 3 例恶心、呕吐, 2 例腹泻, 不良反应发生率为 6.13%, 治疗组出现 2 例恶心, 2 例腹泻, 不良反应发生率为 12.90%, 两组在不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

胃癌是临床上最为常见的消化系统恶性肿瘤, 流行病学指出, 2015 年我国胃癌新发病率和死亡病例分别为 67.9、49.8 万, 已经成为威胁我国人民健康的主要疾病, 常给患者的家庭带来严重负担^[9]。

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	ORR/%	CBR/%
对照	31	0	8	9	14	25.81	54.84
治疗	31	0	16	6	9	51.61*	70.97*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CA-199/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	28.43 ± 5.78	12.62 ± 3.34*	63.84 ± 8.65	25.56 ± 3.48*
治疗	31	28.47 ± 5.76	6.15 ± 3.25* [▲]	63.87 ± 8.63	15.39 ± 3.42* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	S100A4/(μ g·mL ⁻¹)	IGF-1/(μ g·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)
对照	31	治疗前	6.85 ± 1.47	413.67 ± 23.59	437.85 ± 35.42	1.69 ± 0.14	1.13 ± 0.04
		治疗后	4.16 ± 0.28*	276.23 ± 15.34*	219.74 ± 14.74*	2.25 ± 0.19*	1.63 ± 0.15*
治疗	31	治疗前	6.82 ± 1.43	413.63 ± 23.54	437.82 ± 35.47	1.65 ± 0.17	1.15 ± 0.08
		治疗后	2.34 ± 0.25* [▲]	213.56 ± 15.27* [▲]	174.27 ± 14.62* [▲]	3.82 ± 0.21* [▲]	1.98 ± 0.12* [▲]

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4 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	31	治疗前	35.85±3.77	36.73±2.75	34.59±3.84	26.72±1.41	26.35±2.48
		治疗后	66.17±5.23*	64.25±4.27*	62.93±4.82*	52.47±3.76*	53.79±4.23*
治疗	31	治疗前	35.82±3.74	36.75±2.73	34.63±3.82	26.75±1.38	26.37±2.52
		治疗后	78.26±5.43* [▲]	78.93±4.38* [▲]	79.37±4.86* [▲]	68.32±3.83* [▲]	68.84±4.27* [▲]

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

多西他赛属于紫杉醇类抗肿瘤药, 通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络发挥起抗肿瘤作用, 并可与游离的微管蛋白结合, 促进微管蛋白装配成稳定的微管, 同时抑制其解聚, 导致丧失了正常功能的微管束的产生和微管的固定, 从而抑制细胞的有丝分裂^[3]。卡铂为细胞周期非特异性抗肿瘤药, 可引起 DNA 链间交叉联结合而影响其合成, 以抑制癌细胞^[4]。参莲胶囊是由苦参、补骨脂、三棱、乌梅、半枝莲、莪术、苦杏仁、山豆根、白扁豆、防己及丹参等制成的中药制剂, 具有清热解毒、活血化瘀、软坚散结等功效, 临床常用于中晚期肺癌、胃癌患者^[5]。因此, 本研究对晚期胃癌患者采用参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液进行治疗。

CEA 和 CA-199 是临床常用的一种用于诊断消化系统肿瘤及评价预后的常用指标, CEA 在多种恶性肿瘤中均呈高表达, 而 CA-199 为高特异性消化道肿瘤抗原, 可作为诊断胃癌的独立指标^[10]。本研究中, 治疗后两组患者血清 CEA、CA-199 水平均显著降低, 且治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。说明参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液治疗晚期胃癌能够降低机体肿瘤标志物水平。S100A4 能够通过调节细胞周期使细胞发生恶性变甚至发生肿瘤^[11]。IGF-1 为肿瘤细胞增殖、分化及凋亡的重要调节因子^[12]。MMP-9 可对肿瘤基底膜和包绕肿瘤基质进行降解, 使其突破基质屏障, 促进肿瘤的侵袭转移^[13]。IL-2、IFN- γ 为 Th1 类细胞因子, 具有促进肿瘤细胞对 CIK 杀伤作用的敏感性^[14-15]。本研究中, 治疗后两组患者血清 S100A4、IGF-1、MMP-9 水平均显著降低, 而 IL-2 和 IFN- γ 水平显著增加, 且治疗组比对照组改善的更明显 ($P < 0.05$)。说明参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液可提高机体免疫能力, 抑制血管新生因子和细胞侵袭分子

水平。此外, 治疗后, 治疗组客观反应率和临床获益率均分别显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组 QLQ-C30 功能领域各评分均显著升高, 且治疗组升高程度更明显 ($P < 0.05$)。两组在不良反应发生率上比较没有明显差别, 说明参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液治疗晚期胃癌效果显著。

综上所述, 参莲胶囊联合多西他赛注射液和卡铂注射液治疗晚期胃癌能够降低机体肿瘤标志物水平, 提高机体免疫能力, 抑制血管新生因子和细胞侵袭分子水平, 提高患者生活质量, 具有良好应用价值。

参考文献

- [1] 张本华, 冯圣平, 李庆水, 等. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 136-138.
- [2] 徐瑞华, 滕开原. 晚期胃癌化疗进展 [J]. 癌症, 2009, 28(10): 1108-1113.
- [3] 鲁晓燕, 孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 22-24.
- [4] 刘云英, 孙 燕, 孙玉海, 等. 国产卡铂在肿瘤患者的临床药理研究 [J]. 中国新药杂志, 1993, 2(6): 47-51.
- [5] 陈映霞, 秦叔逵, 何泽明, 等. 参莲胶囊治疗中晚期肿瘤临床疗效观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 1998, 3(1): 54-56.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(5): 62-71.
- [7] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [8] 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, 32(2): 142-144.
- [9] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [10] 何思春, 庞红全, 焦 鑫, 等. 胃液肿瘤标志物 CEA、CA199 及 CA724 在胃癌诊断中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 32(8): 857-858.

- [11] Ai K X, Lu L Y, Huang X Y, *et al.* Prognostic significance of S100A4 and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(12): 1931-1935.
- [12] 张海峰, 申兴斌, 刘莎莎, 等. IGF-1 及 IGF-1R 在胃癌中的表达及意义 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(12): 1440-1442.
- [13] 杨云鹏, 刘莉, 李慧. MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 在胃癌患者中的表达及意义 [J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(9): 625-628.
- [14] 周春红, 蒋茜, 盛月华, 等. 胃癌患者血清 TNF、IL-2、IL-6 检测 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(18): 2237-2238.
- [15] 李科军, 周志华, 向正国, 等. 胃癌患者手术前后外周血细胞因子 IFN- γ 、IL-4 和 TGF- β 水平变化 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1503-1505, 1508.