

复方万年青胶囊联合 ECF 方案治疗晚期胃癌的临床研究

刘翔寅¹, 黄晓君¹, 邹 仪²

1. 上海中医药大学附属曙光医院 中药房, 上海 201100

2. 成都市西区医院 消化内科, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 探讨复方万年青胶囊联合 ECF 方案(表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶)治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 2 月—2018 年 3 月上海中医药大学附属曙光医院和成都市西区医院收治的 120 例晚期胃癌患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组采用 ECF 方案, 第 1 天静脉注射盐酸表柔比星注射液 50 mg/m²; 第 1 天静脉滴注顺铂 60 mg/m²; 静脉滴注注射用氟尿嘧啶 200 mg/m², 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服复方万年青胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。21 d 为 1 个周期, 两组患者治疗 3 个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组的 QOL-C30 评分、血清肿瘤标志物、不良反应、一年生存率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床有效率分别为 33.33%、51.67%, 对照组和治疗组的疾病控制率分别为 71.67%、95.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 QOL-C30 评分显著升高, 血清癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 199 (CA199)、糖链抗原 724 (CA724) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 QOL-C30 评分、血清肿瘤标志物水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者治疗组患者肝功能损伤、肾功能损伤、胃肠道反应、骨髓抑制的不良反应发生情况均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在一年时间内, 治疗组的生存率明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方万年青胶囊联合 ECF 方案治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生活质量, 降低肿瘤标志物水平, 提高一年生存率, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 复方万年青胶囊; ECF 方案; 盐酸表柔比星注射液; 顺铂注射液; 注射用氟尿嘧啶; 晚期胃癌; QOL-C30 评分
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-3093-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.044

Clinical study on Compound Wannianqing Capsules combined with ECF scheme in treatment of advanced gastric cancer

LIU Xiang-yan¹, HUANG Xiao-jun¹, ZOU Yi²

1. Department of Chinese Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201100, China

2. Department of Gastroenterology, Chengdu Western Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Wannianqing Capsules combined with ECF chemotherapy scheme in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (120 cases) with advanced gastric cancer in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Chengdu Western Hospital from February 2017 to March 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were given ECF chemotherapy scheme. Patients were iv administered with Epirubicin Hydrochloride Injection 50 mg/m² on the first day, and were also iv administered with Cisplatin Injection 60 mg/m² on the first day. And patients were iv administered with Fluorouracil for injection 200 mg/m², once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Wannianqing Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. A course had 21 d, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and QOL-C30 scores, serum tumor markers, adverse reactions, and one-year survival rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates in the control and treatment groups were 33.33% and 51.67%, respectively, and the disease control rates in the control and treatment groups were 71.67% and 95.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, QOL-C30 scores in two groups were

收稿日期: 2019-06-19

作者简介: 刘翔寅, 男, 研究方向为药学。E-mail: liuxiangyin7699@163.com

significantly increased, but the levels of CEA, CA199, and CA724 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, liver function damage, kidney function damage, gastrointestinal reaction, and bone marrow suppression in the treatment group were lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Within a year, the survival rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Wannianqing Capsules combined with ECF chemotherapy scheme has clinical curative effect in treatment of advanced gastric cancer, can improve the quality of life of patients, reduce the level of tumor markers, and improve one-year survival rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Wannianqing Capsules; chemotherapy protocol for ECF; Epirubicin Hydrochloride Injection; Cisplatin Injection; Fluorouracil for injection; advanced gastric cancer; QOL-C30 score

胃癌属常见的恶性肿瘤,在全球范围内发病率位居第 4 位,而我国胃癌发病率更是比国外高出 3 倍,且大多数患者在诊断时已属于晚期,预后效果不良^[1-2]。晚期胃癌因手术适应性差,因此在治疗上多以联合化疗为主^[3]。ECF 化疗方案由表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶组成,为临床常用的化疗方案^[4]。虽然胃癌对化疗比较敏感,但随着化疗次数的累积,化疗药物毒性也在蓄积,严重影响患者的生命质量。合理的联合用药不但可以辅助化疗药物,而且可以减弱对于化疗引起的不良反应。复方万年青胶囊内含虎眼万年青、白花蛇舌草等,具有减毒增效之功效,增强放化疗效果,提高抑瘤率^[5]。本研究选取上海中医药大学附属曙光医院和成都市西区医院收治的 120 例晚期胃癌患者为研究对象,探讨复方万年青胶囊联合 ECF 方案对晚期胃癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 3 月上海中医药大学附属曙光医院和成都市西区医院收治的 120 例晚期胃癌患者为研究对象,所有患者均经病理学检查确诊,并为初次化疗者。肿瘤 TNM 分期为 III~IV 期。KPS 评分 ≥ 70 分。其中男 66 例,女 54 例;年龄 43~70 岁,平均 (55.63 ± 9.14) 岁;III 期 90 例,IV 期 30 例。本研究所有患者均签订知情同意书。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组男 32 例,女 28 例;年龄 43~70 岁,平均年龄 (55.23 ± 6.01) 岁;III 期 46 例,IV 期 14 例。治疗组男 34 例,女 26 例;年龄 44~69 岁,平均年龄 (56.82 ± 7.04) 岁;III 期 44 例,IV 期 16 例。两组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

对照组采用 ECF 方案,第 1 天静脉注射盐酸表

柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司生产,规格 5 mL:10 mg,产品批号 20170128) 50 mg/m^2 ;第 1 天静脉滴注顺铂(江苏豪森药业集团有限公司生产,规格 2 mL:10 mg,产品批号 20170102) 60 mg/m^2 ;静脉滴注注射用氟尿嘧啶(海南卓泰制药有限公司生产,规格 0.5 g,产品批号 20161222、20170621) 200 mg/m^2 ,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方万年青胶囊(吉林天力泰药业有限公司生产,产品批号 20170107),3 粒/次,3 次/d。21 d 为 1 个周期,两组患者治疗 3 个周期。

1.3 临床疗效评定标准^[6]

完全缓解(CR):全部病灶消失,且维持 28 d 以上;部分缓解(PR):病灶长径总和减小 30% 以上,且维持 28 d 以上;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间;进展(PD):病灶长径总和增加 20% 以上,或出现新病灶。

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

$$\text{疾病控制率 (DCR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 生命质量评估^[7] 所有患者于治疗前后采用欧洲癌症治疗研究组织 QLQ-C30 量表进行生命质量测定。问卷分为 15 个领域,各领域得分为 0~100,其中包括 5 个功能领域:角色、躯体、认知、情绪和社会功能;3 个症状领域:恶心呕吐、疲倦和疼痛;6 个单一条目:失眠、食欲丧失、呼吸困难、腹泻、便秘、经济困难和 1 个总体健康状况领域。

1.4.2 肿瘤标记物 采集患者空腹静脉血 5 mL,离心后使用罗氏 2010 电化学发光仪测定血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、糖链抗原 724(CA724)水平。其中 $\text{CEA} > 3.0 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{CA199} > 30 \text{ U/mL}$ 、 $\text{CA724} > 8.2 \text{ U/mL}$ 为阳性临界值。

1.4.3 一年生存率 随访 12 个月,记录患者的生存情况,利用 Graphpad Prism 5 绘制生存曲线。

1.5 不良反应观察

按照 WHO 抗癌药物急与亚急性毒性表现和分级标准进行评价^[8]。评价从化疗之日起及化疗后 1 周内出现的消化道症状、骨髓抑制等反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 测得数据以 $\bar{x} \pm s$ 或率表示, 患者 QOL-C30 评分、血清肿瘤标记物的比较采用配对 *t* 检验。临床有效率、疾病控制率、不良反应发生率采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 PR 为 20 例, SD 为 23 例, 临床有效率为 33.33%, 疾病控制率为 71.67%; 治疗

组 PR 为 31 例, SD 为 26 例, 临床有效率为 51.67%, 疾病控制率为 95.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 QOL-C30 评分和血清肿瘤标记物比较

治疗后, 治疗组 QOL-C30 评分显著升高, CEA、CA199、CA724 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 QOL-C30 评分、血清肿瘤标记物明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗组肝功能损伤、肾功能损伤、胃肠道反应、骨髓抑制的不良反应发生情况均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	RR/%	DCR/%
对照	60	0	20	23	17	33.33	71.67
治疗	60	0	31	26	3	51.67*	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QOL-C30 评分和血清肿瘤标记物比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on QOL-C30 scores and serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	QOL-C30 评分	CEA/(ng mL ⁻¹)	CA199/(U mL ⁻¹)	CA724/(U mL ⁻¹)
对照	治疗前	56.21 ± 6.28	89.01 ± 7.86	109.29 ± 7.16	45.41 ± 2.07
	治疗后	65.42 ± 7.37*	75.15 ± 2.81*	85.15 ± 4.72*	34.09 ± 1.77*
治疗	治疗前	56.24 ± 7.32	90.91 ± 8.67	113.41 ± 6.90	35.62 ± 1.82
	治疗后	74.01 ± 6.15* [▲]	60.01 ± 1.98* [▲]	67.81 ± 4.06* [▲]	20.02 ± 1.34* [▲]

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 ($n = 60$)

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups ($n = 60$)

组别	肝功能损伤						肾功能损伤					
	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	总计/例	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	总计/例
对照	4	16	6	6	1	33	6	14	6	7	3	36
治疗	8	11	3	1	0	23*	6	10	4	1	0	21*

组别	胃肠道反应						骨髓抑制					
	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	总计/例	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	总计/例
对照	8	18	9	10	4	49	8	21	14	6	2	51
治疗	8	20	6	2	1	37*	8	17	7	3	1	36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组一年生存率比较

在一年时间内, 治疗组患者的生存率明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

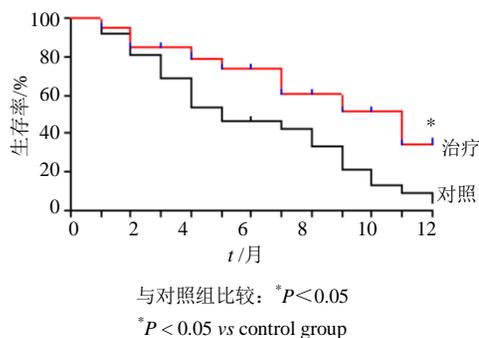


图 1 两组患者 1 年生存曲线

Fig. 1 1-year survival curve of two groups of patients

3 讨论

胃癌的发病率和致死率高居第 3 位, 亚洲是胃癌高发区, 我国每年新发现胃癌患者约 50 万人, 同时由于环境污染、饮食习惯的改变、食品安全等因素, 我国胃癌患者趋于年轻化, 成为威胁年轻人健康的一大因素^[9-10]。胃癌早期症状轻且不典型, 大多数患者就诊时已处中晚期, 失去手术根治的机会, 即使能手术切除, 术后出现局部复发或转移的可能性也很高。目前胃癌的治疗多以化疗为主, 但化疗药物对正常细胞也有损害, 多见消化道反应和骨髓抑制等不良反应^[11], 严重降低患者生活质量, 降低患者耐受性。

目前胃癌尚无标准的化疗方案, 以 5-氟尿嘧啶和铂类为主的化疗方案仍是主要选择。ECF 方案(表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶)在晚期胃癌治疗中占有一席之地^[12-13]。该方案于 20 世纪 90 年代开始用于治疗胃癌, 其治疗局部晚期胃癌的有效率为 49%~56%^[14]。但由于化疗药物普遍存在不良反应发生率高、患者耐受差, 所以急需寻求合适的联合治疗药物达到增效减毒的功效^[15]。复方万年青胶囊以万年青为主要组份, 适用于肺癌、肝癌、胃癌化疗合并用药, 对肺癌、胃癌、肝癌有明显的辅助治疗作用, 提高抑瘤率, 升高白细胞和血小板水平, 具有解毒化痰、扶正固本之功效。复方万年青胶囊还能够提高机体免疫力, 其有效成分能激活免疫 T 细胞对抗放化疗的毒性, 在杀灭癌细胞的同时, 培元固本、补益正气, 提高免疫力, 降低肿瘤复发、转移的可能性, 减轻放化疗的毒副作用^[16-17]。本研究中, 复

方万年青胶囊联合 ECF 化疗方案可以提高患者临床有效率和疾病控制率, 提高患者 QOL-C30 评分, 提高患者一年生存率, 降低不良反应率。

目前常用于胃癌检测的肿瘤标记物有 CEA、CA199、CA724 等。CEA 是具有胚胎抗原特异性决定簇的一种蛋白, 广泛应用于消化道系统肿瘤的病情判定, 阳性率最高为结直肠癌, 其次为胃癌^[18]。CA199 是一种黏蛋白型糖类蛋白肿瘤标记物, 临床上常做胃癌的辅助诊断^[19]。CA724 也是一种高分子糖蛋白抗原, 主要存在于胃肠和卵巢患者的腺癌组织中^[20]。本研究中, 治疗组 CEA、CA199、CA724 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清肿瘤标记物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

综上所述, 复方万年青胶囊联合 ECF 方案治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生活质量, 降低肿瘤标志物水平, 提高一年生存率, 具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1897-1898.
- [3] 李孝远, 赵林. 局部进展期和晚期胃癌化疗的临床应用及进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(12): 1159-1164.
- [4] 韩晓娜, 曲颜丽, 唐勇, 等. 晚期胃癌 DCF 方案与 ECF 方案治疗的 Meta 分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(10): 1102-1106.
- [5] 李杰. 活用中成药之复方万年青胶囊 [J]. 医师在线, 2018, 8(2): 39-40.
- [6] 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, 111.
- [7] Sprangers M A G, Bonnetain F. EORTC QLQ-C30 [M]. Berlin: Springer Netherlands, 2014.
- [8] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准 (WHO 标准) [J]. 癌症, 1992, 11(3): 24.
- [9] 孟灵梅, 周丽雅, 李渊, 等. 青年胃癌患者的临床特点分析 [J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(1): 46-50.
- [10] 秦敬柱, 袁长海, 张加胜, 等. 我国胃癌患者年轻化趋势的原因分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2009, 23(8): 10-11.
- [11] Zheng H L, Lu J, Li P, et al. Effects of preoperative malnutrition on short- and long-term outcomes of patients with gastric cancer: can we do better? [J]. Ann Surg

- Oncol*, 2017, 24(11): 3376-3385.
- [12] ECF 与 DOF 方案治疗晚期胃癌的临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2015(11): 1512-1513.
- [13] 陈 强, 金懋林, 沈 琳, 等. 表柔比星、亚叶酸钙、氟尿嘧啶与顺铂联合化疗方案(ECF-L)治疗晚期胃癌的化疗与安全性临床研究 [J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(2): 102-105.
- [14] Leong T, Michael M, Foo K, *et al.* Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8): 1433-1438.
- [15] 冯 颖, 吴成亚, 李 杰. 中医药治疗胃癌的优势及可能机制研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 200-203.
- [16] 张欣蕊, 王 丽, 陈 霞. 复方万年青胶囊抗肝癌活性研究 [A]. 第八届泛环渤海生物化学与分子生物学会 2018 年学术交流会论文集. 天津: 九省市生物化学与分子生物学会, 2018.
- [17] 桂万弟, 宋香清, 李 怡, 等. 复方万年青胶囊联合美施康定治疗 97 例肺癌重度疼痛患者的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(12): 1408-1413.
- [18] 王 梅, 孟 华, 刘晓颖. AFP、CEA、CA199、CA724 联合检测在消化道恶性肿瘤中的临床价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(6): 546-548.
- [19] Xu W Y, Zhang H H, Yang X B, *et al.* Prognostic significance of combined preoperative fibrinogen and CA199 in gallbladder cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(13): 1451-1463.
- [20] 张 雷, 何 流, 龙 佩. 胃癌应用 CA724、CEA、CA242、CA199 肿瘤标志物联合检验的价值分析 [J]. 辽宁医学杂志, 2017, 31(2): 1-2.