

## 平消胶囊联合奥沙利铂治疗食管癌的临床研究

李汉杰, 葛 鹏, 景瑞军, 陈 鑫, 董甲庆\*

西安医学院第二附属医院 心胸外科, 陕西 西安 710038

**摘 要:** **目的** 研究平消胶囊联合注射用奥沙利铂治疗食管癌的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年2月西安医学院第二附属医院收治的110例食管癌患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各55例。对照组患者静脉注射注射用奥沙利铂, 130 mg/m<sup>2</sup>, 1次/3周; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服平消胶囊, 3粒/次, 3次/d。一个治疗疗程为21 d, 两组持续治疗2个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的免疫功能指标、肿瘤标志物水平、Karnofsky (KPS) 评分、不良反应、总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观缓解率 (ORR) 分别为47.27%、54.55%, 疾病控制率 (DCR) 分别为74.55%、81.82%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者糖链抗原 199 (CA199)、癌胚抗原 (CEA)、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 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者肿瘤标志物水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者 KPS 评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗过程中, 治疗组白细胞降低、恶心呕吐、腹泻发生率显著低于对照组, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者 OS 和 PFS 显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 平消胶囊联合注射用奥沙利铂治疗食管癌具有较好的临床疗效, 能改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 延长 OS 和 PFS, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 平消胶囊; 注射用奥沙利铂; 食管癌; 免疫功能; 肿瘤标志物; KPS 评分; 总生存期; 无进展生存期

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3421-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.049

## Clinical study on Pingxiao Capsules combined with oxaliplatin in treatment of esophageal cancer

LI Han-jie, GE Peng, JING Rui-jun, CHEN Xin, DONG Jia-qing

Department of Cardiothoracic Surgery, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

**Abstract: Objective** To study the efficacy of Pingxiao Capsules combined with Oxaliplatin for injection in treatment of esophageal cancer. **Methods** Patients (110 cases) with esophageal cancer in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from February 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection, 130 mg/m<sup>2</sup>, once every 3 weeks. Patients in the treatment group were po administered with Pingxiao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. One course had 21 d, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function indexes, tumor marker levels, KPS scores, adverse reactions, OS and PFS in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 47.27% and 54.55%, respectively, and the DCR in the control and treatment groups were 74.55% and 81.82%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CA199, CEA, and CA724 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the tumor marker levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the KPS

收稿日期: 2019-07-18

作者简介: 李汉杰, 男, 本科, 研究方向为食管癌、肺癌。E-mail: lihanjiejie@qq.com

\*通信作者 董甲庆 (1984—), 男, 陕西人, 主管药师, 本科, 研究方向为药理学和肿瘤的关联。

score in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the KPS score in the treatment group were significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidences of leucopenia, nausea and vomiting, diarrhea in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the OS and the PFS in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pingxiao Capsules combined with Oxaliplatin for injection has clinical curative effect in treatment of esophageal cancer, can improve the immune function, reduce the level of tumor markers, and prolong OS and PFS, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Pingxiao Capsules; Oxaliplatin for injection; esophageal cancer; immune function; tumor marker; KPS score; OS; PFS

食管癌主要是由于食管鳞状上皮或食管腺上皮发生异常增生引起的,目前临床上主要通过化疗治疗晚期食管癌,从而改善患者生活质量,延长生存期<sup>[1-2]</sup>。奥沙利铂属于第3代铂类抗肿瘤药物,能够抑制癌细胞的复制从而促进肿瘤细胞发生凋亡<sup>[3-4]</sup>。平消胶囊具有解毒止痛、活血化瘀、散结消肿的功效<sup>[5]</sup>。本研究选取月西安医学院第二附属医院收治的110例食管癌患者为研究对象,探讨平消胶囊联合注射用奥沙利铂治疗食管癌的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取2017年2月—2018年2月西安医学院第二附属医院收治的110例食管癌患者为研究对象。男63例,女47例;年龄为31~72岁,平均年龄为 $(47.89 \pm 6.39)$ 岁;病程为3~24个月,平均病程为 $(10.96 \pm 3.76)$ 个月;Karnofsky(KPS)评分为62.74~75.30分,平均KPS评分为 $(66.15 \pm 3.75)$ 分;TNM分期:33例IV期,49例III期,28例II期。

纳入标准:符合食管癌的诊断标准<sup>[6]</sup>;KPS评分 $\geq 60$ 分;患者预计生存期 $> 3$ 个月。

排除标准:患有严重心、肝、肾、脑疾病;伴有精神疾病不能配合治疗者。

### 1.2 药物

注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号161018、180217;平消胶囊由西安正大制药有限公司生产,规格0.23 g/粒,产品批号161124、171229。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各55例。其中对照组男32例,女23例;年龄31~72岁,平均为 $(47.95 \pm 6.44)$ 岁;病程为3~23个月,平均为 $(10.92 \pm 3.71)$ 个月;KPS评分为62.70~75.26分,平均KPS评分为 $(66.11 \pm 3.72)$ 分;TNM分期:17例IV期,24例III期,14例II期。治疗组

男31例,女24例;年龄为31~72岁,平均年龄为 $(47.83 \pm 6.34)$ 岁;病程为3~24个月,平均病程为 $(14.99 \pm 3.81)$ 个月;KPS评分为62.74~75.30分,平均KPS评分为 $(66.19 \pm 3.78)$ 分;TNM分期:16例IV期,25例III期,14例II期。两组患者年龄、病程等一般资料比较无显著差异,具有临床可比性。

两组均给予三维适形调强放疗。对照组静脉注射注射用奥沙利铂,130 mg/m<sup>2</sup>,1次/3周;治疗组在对照组基础上口服平消胶囊,3粒/次,3次/d。一个治疗疗程为21 d,两组患者持续治疗2个疗程。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>

部分缓解(CR):靶病灶均完全消失,且持续时间 $\geq 4$ 周;部分缓解(PR):与基线水平相比,所有靶病灶两径之和减少 $> 30\%$ ;进展(PD):出现新的病灶或基线病灶长径增加 $\geq 20\%$ ;稳定(SD):基线病灶长径增加没有达到PD或没有达到PR。

疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 免疫功能** 使用流式细胞仪测定CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。

**1.5.2 肿瘤标志物水平** 采用酶联免疫吸附法测定血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原199(CA199)和糖链抗原724(CA724)水平。

**1.5.3 KPS评分<sup>[8]</sup>** 采用KPS评分量评价患者功能状态,该量表总分为100分,评分越低表示健康状况越差,如果KPS评分 $< 60$ 分,表示患者难以忍受该治疗方案。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.7 生存期情况

总生存期(OS)代表从研究开始到研究终止或患者死亡时间,无进展生存期(PFS)代表从研究开始到研究终止或出现肿瘤病变时间。

## 1.8 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用  $\chi^2$  检验, 计量资料比较选用  $t$  检验。

## 2 结果

## 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 11 例, PR 为 15 例, PD 为 15 例, ORR 为 47.27%, DCR 为 74.55%; 治疗组 CR 为 13 例, PR 为 17 例, PD 为 15 例, ORR 为 54.55%, DCR 为 81.82%, 两组 ORR 和 DCR 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

## 2.2 两组免疫功能指标比较

治疗后, 治疗组患者  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者 CA199、CEA、CA724 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者肿瘤标志物水平均明显低于对照组, 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 | PD/例 | SD/例 | ORR/%  | DCR/%  |
|----|-----|------|------|------|------|--------|--------|
| 对照 | 55  | 11   | 15   | 15   | 14   | 47.27  | 74.55  |
| 治疗 | 55  | 13   | 17   | 15   | 10   | 54.55* | 81.82* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 55$ )Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 55$ )

| 组别 | $CD3^+/\%$       |                               | $CD4^+/\%$       |                               | $CD4^+/CD8^+/\%$ |                              |
|----|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|------------------------------|
|    | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                          |
| 对照 | 54.81 $\pm$ 6.74 | 52.15 $\pm$ 6.16              | 36.95 $\pm$ 5.79 | 33.75 $\pm$ 6.14              | 1.29 $\pm$ 0.24  | 1.21 $\pm$ 0.21              |
| 治疗 | 54.84 $\pm$ 6.77 | 58.85 $\pm$ 7.25 <sup>▲</sup> | 36.99 $\pm$ 5.83 | 39.95 $\pm$ 7.54 <sup>▲</sup> | 1.28 $\pm$ 0.26  | 1.49 $\pm$ 0.32 <sup>▲</sup> |

与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

<sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 55$ )Table 3 Comparison on tumor marker levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 55$ )

| 组别 | CA199/(U mL <sup>-1</sup> ) |                               | CA724/(ng mL <sup>-1</sup> ) |                              | CEA/(ng mL <sup>-1</sup> ) |                              |
|----|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|    | 治疗前                         | 治疗后                           | 治疗前                          | 治疗后                          | 治疗前                        | 治疗后                          |
| 对照 | 83.79 $\pm$ 9.74            | 43.65 $\pm$ 5.41*             | 56.69 $\pm$ 7.73             | 15.49 $\pm$ 2.39*            | 35.84 $\pm$ 5.23           | 9.56 $\pm$ 3.25*             |
| 治疗 | 83.86 $\pm$ 9.77            | 37.69 $\pm$ 4.76 <sup>▲</sup> | 56.74 $\pm$ 7.79             | 9.19 $\pm$ 1.76 <sup>▲</sup> | 35.79 $\pm$ 5.29           | 7.47 $\pm$ 2.13 <sup>▲</sup> |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 两组 KPS 评分比较

治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者 KPS 评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组白细胞降低、恶心呕吐、腹泻发生率显著低于对照组, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

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

| 组别 | n/例 | KPS 评分           |                               |
|----|-----|------------------|-------------------------------|
|    |     | 治疗前              | 治疗后                           |
| 对照 | 55  | 66.11 $\pm$ 3.72 | 76.59 $\pm$ 5.85*             |
| 治疗 | 55  | 66.19 $\pm$ 3.78 | 83.78 $\pm$ 6.59 <sup>▲</sup> |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

| 组别 | 白细胞降低 |        | 恶心呕吐 |        | 腹泻  |        |
|----|-------|--------|------|--------|-----|--------|
|    | n/例   | 发生率/%  | n/例  | 发生率/%  | n/例 | 发生率/%  |
| 对照 | 13    | 23.64  | 15   | 27.27  | 12  | 21.82  |
| 治疗 | 8     | 14.55* | 6    | 10.91* | 7   | 12.73* |

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

## 2.6 两组 OS 和 PFS 比较

治疗后, 治疗组患者 OS 和 PFS 显著高于对照组, 两组 OS 和 PFS 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表6 两组 OS 和 PFS 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )Table 6 Comparison on OS and PFS between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

| 组别 | OS/月          | PFS/月         |
|----|---------------|---------------|
| 对照 | 17.45 ± 2.92  | 13.71 ± 1.87  |
| 治疗 | 20.26 ± 3.19* | 16.76 ± 2.15* |

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

## 3 讨论

食管癌是一种常见的消化内科恶性肿瘤, 大多数患者在确诊时因出现远处转移或局部晚期从而失去了手术治疗的最好机会, 即使接受手术治疗, 术后容易出现复发和转移的风险较大, 对于晚期食管癌的治疗主要采用化疗治疗, 延长患者生存期<sup>[9-10]</sup>。

奥沙利铂属于第3代铂类抗肿瘤药物, 以肿瘤脱氧核糖核酸(DNA)为靶作用部位, 铂原子通过产生烷化作用, 抑制肿瘤DNA的复制和合成<sup>[11-12]</sup>。平消胶囊主要组分包括五灵脂、马钱子粉、仙鹤草、郁金等, 具有解毒止痛、活血化瘀、散结消肿的功效, 具有增加免疫功能、改善微循环、抗肿瘤等作用<sup>[13-14]</sup>。本研究中, 治疗后, 治疗组 ORR 和 DCR 均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组患者 KPS 评分显著升高 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组 KPS 评分升高程度较大 ( $P < 0.05$ )。

CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平能够反映机体总的免疫功能状况, 能够用于评估恶性肿瘤患者和免疫相关性疾病患者免疫功能<sup>[15]</sup>。本研究中, 治疗后治疗组免疫功能指标水平均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。CEA、CA199、CA724 在食管癌中检出率较高, 对食管癌的诊断具有重要临床价值<sup>[16]</sup>。本研究

中, 治疗后两组 CA199、CEA、CA724 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组肿瘤标志物水平降低较多 ( $P < 0.05$ )。

综上所述, 平消胶囊联合注射用奥沙利铂治疗食管癌具有较好的临床疗效, 能改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 延长 OS 和 PFS, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策 [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(7): 501-504.
- [2] 李苏宜, 孙新臣, 刘琳. 食管癌内科治疗及综合治疗进展 [J]. 癌症, 2006, 25(4): 509-515.
- [3] 夏铀铀, 王磊, 宋大安, 等. 放疗联合雷替曲塞奥沙利铂同步治疗中晚期食管癌的 II 期临床研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(11): 716-719.
- [4] 吕会来, 张丽, 温士旺, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗术后复发转移性食管癌的临床对照研究 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(22): 3781-3783.
- [5] 白晓娟, 严敏. 平消胶囊治疗中晚期食道癌 50 例 [J]. 陕西中医, 2011, 32(5): 517-518.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [9] 李颢, 李会庆. 食管癌的流行病学研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(1): 96-97.
- [10] 彭仙娥, 史习舜. 食管癌病因学研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2003, 10(9): 897-899.
- [11] 陈程, 马建华, 丁群, 等. 雷替曲塞加奥沙利铂对比 PF 方案放化疗治疗食管癌的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(16): 718-722.
- [12] 王伟, 任翼, 于占武, 等. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗中晚期食管癌的临床观察 [J]. 辽宁中

- 医药大学学报, 2006, 8(3): 61-62.
- [13] 黄 瑾. 平消胶囊同步放疗在食管癌术后的应用价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(10): 2248-2250.
- [14] 李呈祥. 三维适形放疗联合平消胶囊治疗老年食管癌的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(10): 2077-2079.
- [15] 王立志. 食道癌患者围手术期  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+T$  细胞亚群定量监测及临床意义 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [16] 朱剑峰, 李志辉, 朱红静, 等. CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50 对消化道肿瘤的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(5): 501-502.