

云芝糖肽胶囊联合 TP 方案治疗中晚期食管癌的临床研究

苏鹏飞, 李伟, 胡述提

南阳市中心医院 心胸科, 河南 南阳 473009

摘要:目的 探讨云芝糖肽胶囊联合 TP 方案(多西他赛联合奈达铂)治疗中晚期食管癌的临床疗效。方法 选取 2016 年 9 月—2020 年 1 月南阳市中心医院收治的 103 例中晚期食管癌患者为研究对象, 将所有患者采用信封法分为对照组(51 例)和治疗组(52 例)。对照组第 1 天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m² 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 同时第 1 天静脉滴注注射用奈达铂, 80 mg/m² 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL。治疗组在对照组的基础上口服云芝糖肽胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。21 d 为 1 个周期, 两组均治疗 4 个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组的 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、血清肿瘤标志物。**结果** 治疗后, 治疗组的疾病控制率、客观缓解率均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均降低, CD8⁺ 均升高($P < 0.05$); 并且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组, CD8⁺ 高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 水平均升高($P < 0.05$), 且治疗组 IgA、IgM、IgG 水平均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原 (CEA)、鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)、糖类抗原 199 (CA199) 水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且治疗组血清 CEA、SCC-Ag、CA199 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 云芝糖肽胶囊联合 TP 方案治疗中晚期食管癌患者可提高治疗效果, 减轻免疫抑制, 降低血清肿瘤标志物水平。

关键词: 云芝糖肽胶囊; TP 方案; 多西他赛注射液; 注射用奈达铂; 中晚期食管癌; 免疫功能; 肿瘤标志物

中图分类号: R975; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2373-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.017

Clinical study on Yunzhi Tangtai Capsules combined with TP chemotherapy regimen in treatment of middle or advanced esophageal cancer

SU Peng-fei, LI Wei, HU Shu-ti

Department of Cardiothorax, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Yunzhi Tangtai Capsules combined with TP chemotherapy regimen (docetaxel combined with nedaplatin) in treatment of middle or advanced esophageal cancer. **Methods** Patients (103 cases) with middle or advanced esophageal cancer in Nanyang Central Hospital from September 2016 to January 2020 were randomly divided into the control group (51 cases) and the treatment group (52 cases). Patients in the control group was given Docetaxel Injection intravenously on the first day, 75 mg/m² was added to 100 mL of 0.9% sodium chloride solution. And Nedaplatin for injection was given intravenously on the first day, and 80 mg/m² was added to 100 mL of 0.9% sodium chloride solution. Patients in the treatment group were *po* administered with Yunzhi Tangtai Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. A course had 21 d, and patients of two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and T lymphocyte subsets, immunoglobulin, and serum tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the disease control rate and objective remission rate of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were decreased, but the CD8⁺ in two groups were increased ($P < 0.05$). And the CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the treatment group were lower than those in the control group, but the CD8⁺ in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgM, and IgG in two groups were increased ($P < 0.05$), and the levels of IgA, IgM, and IgG in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, SCC-Ag, and CA199 in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of CEA, SCC-Ag, and CA199 in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yunzhi Tangtai Capsules combined with TP

收稿日期: 2020-10-19

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(2017T12399)

作者简介: 苏鹏飞(1979—), 男, 河南南阳人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为食管癌诊治。E-mail: sldoctor79@163.com

chemotherapy regimen in the treatment of patients with middle or advanced esophageal cancer can improve the therapeutic effect, reduce immunosuppression, and reduce the level of serum tumor markers.

Key words: Yunzhi Tangtai Capsules; TP chemotherapy regimen; Docetaxel Injection; Nedaplatin for injection; middle or advanced esophageal cancer; immune function; tumor markers

食管癌是中国 5 大最常见的恶性肿瘤之一，具有高发病率、高死亡率的特点。食管癌隐匿性强，患者早期症状不自觉，即使有轻度的咽部不适，也可能被误诊为慢性咽炎而忽视，故多数患者一经确诊便已到中晚期，错过手术治疗最佳时机^[1]。食管癌侵袭性极强，伴随着病程进展，可发展为吞食固体食物困难，甚至软体食物、流质食物也难以咽下，直至病灶完全堵塞食管，危及患者生命^[2]。化疗是中晚期食管癌患者治疗不可缺少的手段，多西他赛联合奈达铂（TP）方案是治疗中晚期食管癌的姑息性化疗方案，但治疗过程中不可避免地损害机体免疫功能，降低患者耐受性，最终降低疗效^[3]。云芝糖肽胶囊能显著改善肿瘤患者神疲乏力、食欲不振、自汗盗汗、恶心呕吐、疼痛等临床证状，具有抗肿瘤、镇痛、免疫调节的作用，常用于肿瘤的辅助治疗^[4]。本研究选取南阳市中心医院收治的 103 例中晚期食管癌患者为研究对象，在 TP 方案化疗的基础上联合云芝糖肽胶囊治疗，疗效较好。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2020 年 1 月南阳市中心医院收治的 103 例中晚期食管癌患者为研究对象。其中男 57 例，女 46 例；年龄 42~73 岁，平均年龄（55.09±4.92）岁；发病部位：胸中段 34 例，颈段及胸上段 38 例，胸下段 31 例；分化程度：低分化 33 例，中分化 39 例，高分化 31 例；临床分期：III 期 61 例，IV 期 42 例。本研究已获取南阳市中心医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准：（1）食管癌诊断标准参考《实用肿瘤内科学》^[5]；（2）经细胞学和病理组织学确诊；（3）患者及其家属均知情同意本研究（4）符合化疗指征，对本研究用药耐受者；（5）预计生存期>3 个月。

排除标准：（1）合并内分泌、血液系统疾病者；（2）妊娠或哺乳期妇女；（3）合并免疫缺陷者；（4）合并其他恶性肿瘤者；（5）合并全身重度感染性疾病者；（6）合并心肝肾等重要脏器功能障碍者。

1.2 分组方法

将所有患者采用信封法分为对照组（51 例）和

治疗组（52 例）。其中对照组男 28 例，女 23 例；发病部位：颈段及胸上段 18 例，胸中段 16 例，胸下段 17 例；年龄 44~70 岁，平均（54.81±3.73）岁；分化程度：低分化 16 例，中分化 19 例，高分化 16 例；临床分期：III 期 31 例，IV 期 20 例。治疗组男 29 例，女 23 例；发病部位：颈段及胸上段 20 例，胸中段 18 例，胸下段 14 例；年龄 42~73 岁，平均（55.36±4.27）岁；分化程度：低分化 17 例，中分化 20 例，高分化 15 例；临床分期：III 期 30 例，IV 期 22 例。两组一般资料对比无差异，具有可比性。

1.3 治疗方法

治疗期间均给予患者常规利尿、水化、止吐、保护胃黏膜等对症处理。对照组第 1 天静脉滴注多西他赛注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格 2.0 mL：80 mg，产品批号 20160224、20170617、20181226、20190830），75 mg/m² 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中；同时第 1 天静脉滴注注射用奈达铂（吉林恒金药业股份有限公司生产，规格 50 mg/支，产品批号 20160213、20170113、20180324、20190519），80 mg/m² 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL。治疗组在对照组的基础上口服云芝糖肽胶囊（江苏百草堂药业有限公司生产，规格 0.34 g/粒，产品批号 20160111、20171216、20180623、20190518），3 粒/次，3 次/d。21 d 为 1 个周期，两组均治疗 4 个周期。

1.4 临床疗效标准^[6]

完全缓解（CR）：病灶完全消失，持续时间≥4 周；部分缓解（PR）：病灶减少达 30% 或以上，且持续时间≥4 周；稳定（SD）：病灶缩小但未达 PR，或增大但未达 PD；进展（PD）：病灶增大超过 20%。

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采集两组治疗前后清晨空腹静脉血 8 mL，分为 A、B 两管，A 管血样本采用 EPICSXL 流式细胞仪（美国库尔特公司生产）检测 T 淋巴细胞亚群指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。B 管经 3 800 r/min 离心 12 min，分离上清液，置于 -30 °C 冰箱中待测。

采用免疫比浊法检测免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 水平。参考试剂盒(上海瓦兰生物科技有限公司)说明书步骤,采用电化学发光法检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 199(CA199)水平。

1.6 不良反应观察

观察并记录患者不良反应情况,如神经感觉障碍、恶心呕吐、骨髓抑制、消化道出血、脱发。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料以例数、率的形式表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均降低,CD8⁺升高 ($P < 0.05$);并且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于对照组,CD8⁺高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组免疫球蛋白比较

治疗后,两组患者 IgA、IgM、IgG 水平均升高 ($P < 0.05$),且治疗组 IgA、IgM、IgG 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清 CEA、SCC-Ag、CA199 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$),且治疗组血清 CEA、SCC-Ag、CA199 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后,两组不良反应发生率对比无显著差异,见表 5。

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	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	51	6	14	7	24	39.22	52.94
治疗	52	10	21	7	14	59.62*	73.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	51	治疗前	43.08 ± 5.33	39.21 ± 4.53	24.85 ± 3.28	1.58 ± 0.23
		治疗后	38.98 ± 5.27*	35.19 ± 4.02*	27.81 ± 4.34*	1.27 ± 0.21*
治疗	52	治疗前	43.41 ± 6.12	39.45 ± 5.83	24.73 ± 4.63	1.60 ± 0.28
		治疗后	33.24 ± 5.45*▲	29.79 ± 4.46*▲	31.68 ± 5.94*▲	0.94 ± 0.19*▲

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 两组免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	2.01 ± 0.61	1.07 ± 0.24	9.08 ± 1.05
		治疗后	2.26 ± 0.63*	1.32 ± 0.31*	11.15 ± 1.53*
治疗	52	治疗前	1.99 ± 0.52	1.12 ± 0.21	9.11 ± 1.07
		治疗后	2.66 ± 0.58*▲	1.81 ± 0.83*▲	12.33 ± 1.51*▲

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 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	SCC-Ag/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	CA199/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	51	治疗前	17.26 \pm 2.35	4.35 \pm 0.51	53.42 \pm 7.16
		治疗后	11.97 \pm 2.82*	3.16 \pm 0.67*	38.29 \pm 6.27*
治疗	52	治疗前	17.08 \pm 2.87	4.43 \pm 0.65	52.76 \pm 5.84
		治疗后	5.82 \pm 1.73* \blacktriangle	1.81 \pm 0.39* \blacktriangle	26.41 \pm 4.62* \blacktriangle

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

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

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	神经感觉障碍/例	恶心呕吐/例	骨髓抑制/例	消化道出血/例	脱发/例	发生率/%
对照	51	2	4	2	2	4	27.45
治疗	52	2	3	1	2	3	21.15

3 讨论

食管癌的发病机制复杂, 长期胃食管反流病引起的巴雷氏食管是诱发食管癌的主要因素; 此外长期的吸烟和大量的饮酒也是引起食管癌的高危因素, 而口腔卫生差、营养不良、高温食物和饮料都是食管癌发生的危险因素^[7]。随着医疗技术的进步, 食管癌的检出率逐年升高, 但它的预后仍相对较差。早期食管癌患者接受手术治疗后可获得较好的预后, 但中晚期的食管癌患者因肿瘤广泛侵犯或已有远处转移等原因, 导致其手术治疗效果较差, 多选择化疗方案治疗^[8]。化疗不仅可消灭原发病灶, 还可消灭或控制机体其他部位的隐匿病灶, 以延长患者生存期。

多西他赛的抗癌机制为通过促进微管聚合, 阻断微管解聚和正常重组, 致使肿瘤细胞无法进行正常的有丝分裂而停留在 G/M 期, 既往已经被广泛应用于食管癌的治疗^[9]。奈达铂是一种新型的第 2 代顺铂类似物, 溶解度高, 抗癌谱广, 进入人体后可与脱氧核糖核酸 (DNA) 结合, 破坏 DNA 结构和功能, 阻止 DNA 复制, 从而阻止肿瘤细胞增殖^[10]。以往研究结果显示^[11], 多西他赛与奈达铂之间有时间相关性协同作用。然而所有的化疗方案均存在不良反应大、免疫抑制、患者耐受性差等不足。恶性肿瘤一方面为化学致癌物、病毒、辐射等外源性因素长时间累积而成, 另一方面为遗传、细胞 DNA 突变等内源性病变所致^[12]。云芝糖肽胶囊是由云芝提炼而成的中药制剂, 主要成分为多糖, 具有健脾养心、补益精气、扶正固本的功效。本研究在 TP

方案治疗中晚期食管癌患者的基础上联合云芝糖肽胶囊治疗, 治疗组的客观缓解率、疾病控制率均优于单纯化疗者。可见云芝糖肽胶囊可增强化疗药物的抗癌活性, 促使肿瘤病灶缩小, 阻止疾病进展。

食管癌患者免疫功能被抑制, 且随着病情的发展, 免疫功能抑制越严重^[13]。与正常人相比, 食道癌患者外周血 CD3⁺、CD4⁺明显减少, 而 CD8⁺明显增加; CD4⁺/CD8⁺比值明显下降^[14]。本研究中, 治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均降低, CD8⁺均升高 ($P < 0.05$), 并且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于对照组, CD8⁺高于对照组 ($P < 0.05$)。食管癌患者血清 IgG、IgM 水平与正常组比较差异无统计学意义, IgA 水平高于正常组 ($P < 0.01$), 且随着病情的恶化程度, IgA 水平的变化有增高趋势^[15]。本研究中, 治疗后, 两组 IgA、IgM、IgG 水平均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 IgA、IgM、IgG 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。

SCC-Ag 是鳞状上皮细胞的特异性抗原, 在食管癌患者中呈现持续改善状态^[16]。CEA 在正常细胞内不表达, 而在消化道肿瘤中广泛存在, 可作为检测食管癌患者外周血微转移的生物学标志^[17]。CA199 最早在结肠癌组织中被发现, 近年来研究发现 CA199 在食管癌中呈高表达, 通过检测其表达水平诊断食管癌的敏感度和特异性较高^[18]。本研究结果显示, 两组血清 CEA、SCC-Ag、CA199 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 CEA、SCC-Ag、CA199 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。现代药理研究证实云芝糖肽胶囊具有较好的免疫调节作

用,在抗肿瘤、抗炎、抑制动脉硬化等方面均有较好的调节作用^[19]。在安全性方面,云芝糖肽胶囊联合 TP 方案治疗不会增加不良反应发生率,可能与云芝糖肽胶囊可从整体治疗出发,发挥培正固本的功效,提高患者化疗耐受度,降低治疗过程中的不适感有关。

综上所述,云芝糖肽胶囊联合 TP 方案治疗中晚期食管癌患者可提高治疗效果,减轻免疫抑制,降低血清肿瘤标志物水平。

参考文献

- [1] 乔友林. 食管癌流行病学研究的重要里程碑 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 500-501.
- [2] 马晓斌, 务森, 闫曼曼, 等. 局部进展期食管癌患者围术期化疗后复发转移临床分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(4): 374-377.
- [3] 程海花, 许利华. 奈达铂联合多西他赛并同期放疗治疗不可手术食管癌的疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 28(3): 176-179.
- [4] 韩立春, 张立建, 宋琳, 等. 云芝糖肽胶囊联合 TC 方案治疗中晚期食管癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3076-3081.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 460-470.
- [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] 李贺, 陈万青. 食管癌发病风险评估模型的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(12): 883-890.
- [8] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版) [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2019, 9(4): 158-192.
- [9] 王伟华, 陈前, 江道文. 多西他赛联合顺铂治疗同步放疗中晚期食管癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1270-1274.
- [10] 王利, 朱文莉, 张荣嘎, 等. 奈达铂治疗晚期食管癌致过敏反应1例 [J]. 安徽医学, 2020, 41(1): 114-115.
- [11] 吴瑾, 周莉华, 齐立伟. 多西他赛与奈达铂联合放疗对老年食管癌患者血清指标及肿瘤循环细胞的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5949-5952.
- [12] 查永婧, 孙东东, 潘立群. 食管癌术后中医药治疗研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 767-770.
- [13] 王登峰, 雷利强. 食管癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化及临床意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(14): 91-92.
- [14] 程邦昌, 陈克能, 梅强, 等. 食管癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群、肿瘤坏死因子的改变及其相关因素研究 [J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(3): 226-228.
- [15] 唐任光, 袁锡华, 唐甜甜, 等. 食管癌患者血清细胞因子和免疫球蛋白水平的动态观察 [J]. 中华预防医学杂志, 2007, 41(z1): 35-38.
- [16] 孙楠. 食管癌患者围术期血清 SCC-Ag、D-D、MICA 及外周血 T 淋巴细胞亚群变化规律研究 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(5): 642-643, 646.
- [17] 王景美, 杜艳, 郭英, 等. 食管癌患者外周血 CK20、CK19、CEA mRNA 的表达及其临床病理意义 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2006, 25(6): 414-418.
- [18] 王芳, 张洪芳, 王学红, 等. 血清 VEGF、CA199、IGF-1 在食管癌患者诊断及预后中的作用研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3): 526-528.
- [19] 艾亮, 王晓东. 香菇多糖联合云芝糖肽对 Lewis 肺癌小鼠免疫调节与抗肿瘤作用的研究 [J]. 新中医, 2019, 51(1): 12-17.