

参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究

潘 静¹, 许培培², 连慧娟¹, 袁惠芳¹

1. 郑州颐和医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第三附属医院 小儿普外科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察参莲胶囊联合贝伐珠单抗注射液和 FOLFOX 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙联合 5-氟尿嘧啶)治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 3 月—2020 年 11 月郑州颐和医院收治的 60 例晚期胃癌患者, 入选患者采用双色球法分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组给予 FOLFOX 化疗方案, 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂, 85 mg/m² 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中。第 1、2 天静脉滴注注射用亚叶酸钙, 200 mg/m² 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 滴注完成后静脉推注氟尿嘧啶注射液, 400 mg/m²。第 1 天静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 7.5 mg/kg 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中。治疗组在对照组的基础上口服参莲胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组均以 3 周为 1 个周期, 持续治疗 3 个周期。观察两组疗效, 比较两组生存质量、血清肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(CBR)均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者生存质量提高率明显高于对照组, 生存质量降低率低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清糖链抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、胃癌抗原(CA724)水平降低($P < 0.05$), 且治疗组的血清 CA199、CEA、CA724 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 参莲胶囊联合贝伐珠单抗注射液和 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的疗效显著, 可改善患者生存质量, 有效降低血清肿瘤标志物水平, 安全性较好。

关键词: 参莲胶囊; 贝伐珠单抗注射液; FOLFOX 方案; 注射用奥沙利铂; 注射用亚叶酸钙; 氟尿嘧啶注射液; 晚期胃癌; 生存质量; 血清肿瘤标志物

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)12-2596-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.026

Clinical study on Shenlian Capsules combined with bevacizumab and FOLFOX chemotherapy scheme in treatment of advanced gastric cancer

PAN Jing¹, XU Pei-pei², LIAN Hui-juan¹, YUAN Hui-fang¹

1. Department of Oncology, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Pediatric General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Shenlian Capsules combined with Bevacizumab Injection and FOLFOX chemotherapy scheme (oxaliplatin, calcium folinate combined with fluorouracil) in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (60 cases) with advanced gastric cancer in Zhengzhou Yihe Hospital from March 2019 to November 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were given FOLFOX chemotherapy scheme: the first day, patients in the control group iv administered with Oxaliplatin for injection, 85 mg/m² added into 0.9% sodium chloride solution 100 mL; the first and second day, patients in the control group iv administered with Calcium Folate for injection, 200 mg/m² added into 0.9% sodium chloride solution 100 mL, after the infusion, Fluorouracil for injection was injected intravenously, 400 mg/m². On the first day, patients in the control group iv administered with Bevacizumab Injection, 7.5 mg/kg added into 0.9% sodium chloride solution 100 mL. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenlian Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. Three weeks was a treatment cycle, and patients in two groups were treated for 4 treatment cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life and the serum tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate (ORR) and disease control rate (CBR) in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of quality of life in the treatment

收稿日期: 2021-10-26

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190394)

作者简介: 潘 静, 女, 主治医师, 硕士, 从事肿瘤内科工作。E-mail: 850137311@qq.com

group was significantly higher than that in the control group, and the reduction rate of quality of life in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CA199, CEA, and CA724 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of CA199, CEA, and CA724 in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenlian Capsules combined with Bevacizumab Injection and FOLFOX chemotherapy scheme has clinical curative effect in treatment of advanced gastric cancer, can improve the quality of life of patients, and effectively reduce the serum level of tumor markers, with good safety.

Key words: Shenlian Capsules; Bevacizumab Injection; FOLFOX chemotherapy scheme; Oxaliplatin for injection; Calcium Folate for injection; Fluorouracil for injection; advanced gastric cancer; quality of life; tumor marker

胃癌是指胃黏膜上皮细胞产生的恶性病变,是全球发病率排名第4位的恶性疾病^[1]。胃癌患者早期无症状或症状轻微,故早期诊断率较低,之后可出现上腹部不适、不明原因痛感等胃痛症状,极易被误认为胃溃疡或胃炎,故大部分患者确诊时疾病已至中晚期^[2]。晚期胃癌患者手术切除率低,复发转移率高,III期胃癌5年生存率仅30%^[3]。化疗是晚期胃癌患者的主要治疗手段,FOLFOX化疗方案在胃癌治疗中较常用,可在一定程度上延长患者生存期^[4]。贝伐珠单抗为临床常用分子靶向抗肿瘤药物,常用于多种恶性肿瘤疾病的治疗。以往已有不少研究证实贝伐珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌可获得不错的临床疗效^[5-6]。然而多数患者在治疗过程会出现药物毒副作用,导致患者生存质量下降。参莲胶囊的主要组分为防己、山豆根、苦参和半枝莲等,具有化痰活血、解毒清热的功效,可有效治疗胃癌、肺癌等多种晚期恶性肿瘤^[7]。本研究选取郑州颐和医院收治的60例晚期胃癌患者,探讨参莲胶囊联合贝伐珠单抗和FOLFOX化疗方案治疗晚期胃癌化疗患者的应用价值,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2020年11月郑州颐和医院收治的60例晚期胃癌患者。其中男性35例,女性25例;年龄42~71岁,平均年龄(53.83 ± 6.49)岁;临床分期:IIIb期17例,IIIc期25例,IV期18例;病理类型:黏液腺癌29例,中低分化癌23例,印戒细胞癌8例;转移部位:肝脏33例,肺16例,腹腔淋巴结11例。

纳入标准:(1)胃癌的相关诊断标准参考《胃癌诊断标准》^[8];(2)经病理学或细胞学等实验室检查确诊;(3)临床分期:IIIb~IV期;(4)所有患者均签订知情同意书;(5)患者预计生存期均大于3个月。

排除标准:(1)并发器官功能衰竭者;(2)伴有精神疾病,患者无法配合治疗者;(3)并发其他恶性肿瘤疾病者;(4)伴有严重心脑血管、代谢障碍等疾病者;(5)过敏体质者;(6)纳入研究前采取姑息性化疗治疗者;(7)并发凝血功能重度异常者;(8)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 药物

注射用奥沙利铂由远大医药黄石飞云制药有限公司生产,规格50 mg/瓶,产品批号20190213、20200112、20200724。注射用亚叶酸钙由上海上药新亚药业有限公司生产,规格3 mg/瓶,产品批号20190116、20191226、20200218。氟尿嘧啶注射液由上海旭东海普药业有限公司生产,规格10 mL:0.25 g,产品批号20190211、20200213。贝伐珠单抗注射液由苏州盛迪亚生物医药有限公司生产,规格100 mg(4 mL)/瓶,产品批号20190115、20190917、20200617。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20181216、20191008、20200503。

1.3 分组和治疗方法

入选患者采用双色球法分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男性18例,女性12例;年龄42~69岁,平均年龄(53.68 ± 5.72)岁;临床分期:IIIb期8例,IIIc期12例,IV期10例;病理类型:黏液腺癌14例,中低分化癌11例,印戒细胞癌5例;转移部位:肝脏15例,肺9例,腹腔淋巴结6例。治疗组男性17例,女性13例;年龄44~71岁,平均年龄(53.97 ± 6.14)岁;临床分期:IIIb期9例,IIIc期13例,IV期8例;病理类型:黏液腺癌15例,中低分化癌12例,印戒细胞癌3例;转移部位:肝脏18例,肺7例,腹腔淋巴结5例。两组患者的一般资料组间对比无统计学差异,具有可比性。

对照组均给予FOLFOX化疗方案,第1天静脉滴注注射用奥沙利铂,85 mg/m²溶于0.9%氯化钠溶

液 100 mL 中。第 1、2 天静脉滴注注射用亚叶酸钙, 200 mg/m² 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 滴注完成后静脉推注氟尿嘧啶注射液, 400 mg/m²。第 1 天静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 7.5 mg/kg 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中。治疗组在对照组的基础上口服参莲胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组均以 3 周为 1 个周期, 持续治疗 3 个周期。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

所有靶病灶均全部消失, 且持续 1 个月以上视为完全缓解 (CR)。所有靶病灶两径之和与基线水平进行比较减少 30% 以上, 且持续 1 个月以上视为部分缓解 (PR)。基线病灶长径增加 ≥ 20% 或出现新的病灶视为疾病进展 (PD)。患者基线病灶长径和没有达到 PR 或增加没有达到 PD 则视为疾病稳定 (SD)。

客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 (CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生存质量 治疗前后采用 Karnofsky (KPS) 评分量表评价患者生活质量。该量表评分总分 100 分, 分数越高则生活质量越好。其中患者治疗后评分上升在 10 分以上视为提高, 下降在 10 分以上视为降低, 介于两者之间则为稳定^[10]。

1.5.2 血清肿瘤标志物 治疗前后取患者肘静脉血, 经医院检验科进行离心处理后保存待检测。使用瑞士罗氏 Elecsys170 全自动电化学发光仪及其相关配套试剂盒测定血清糖链抗原 199 (CA199)、癌

胚抗原 (CEA)、胃癌抗原 (CA724) 水平。

1.6 不良反应观察

评价治疗安全性, 观察两组患者恶心呕吐、肝功能损伤、白细胞减少、骨髓抑制等发生情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件。数据均符合正态分布, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本或配对 t 检验进行比较。计数资料用例或百分数表示, 采用 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的 ORR、CBR 均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后, 治疗组患者生存质量提高率明显高于对照组, 生存质量降低率低于对照组 ($P < 0.05$), 两组生存质量稳定率组间对比差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 CA199、CEA、CA724 水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者的血清 CA199、CEA、CA724 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗组的不良反应发生率为 20.00%, 略低于对照组的不良反应发生率 36.67%, 但组间比较差异无统计学意义, 见表 4。

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	30	0	11	6	13	36.67	56.67
治疗	30	0	19	7	4	63.33*	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	提高		稳定		降低	
		n/例	提高率/%	n/例	稳定率/%	n/例	降低率/%
对照	30	10	33.33	9	30.00	11	36.67
治疗	30	19	63.33*	8	26.67	3	10.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)Table 3 Comparison on serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	观察时间	CA199/(U·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA724/(U·mL ⁻¹)
对照	治疗前	99.48 ± 6.05	83.14 ± 5.23	46.93 ± 4.87
	治疗后	74.01 ± 5.30*	65.28 ± 4.52*	32.06 ± 3.34*
治疗	治疗前	99.01 ± 7.57	82.57 ± 6.24	47.12 ± 4.65
	治疗后	51.98 ± 6.43*▲	49.32 ± 5.46*▲	24.51 ± 3.27*▲

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

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	肝功能损伤/例	白细胞减少/例	骨髓抑制/例	发生率/%
对照	30	3	2	3	3	36.67
治疗	30	2	1	1	2	20.00

3 讨论

胃癌的发病机制复杂,受生活习惯、饮食方式、感染因素、精神因素、血型因素等多种因素影响。在我国,临床收治的胃癌患者约有 70% 以上为癌症晚期,每年有 60 余万例患者因胃癌而死亡,居癌症死因的第 2 位^[1]。

晚期胃癌患者治疗手段有限,治疗目标主要在于控制原发或转移病灶,促进患者症状改善,提高患者生存质量,从而延长患者生存期。化疗可阻止肿瘤细胞扩散,改善患者生存质量。FOLFOX 化疗方案是晚期胃癌患者的常用方案,其中氟尿嘧啶能够抑制脱氧尿嘧啶核苷酸转换为脱氧胸腺嘧啶核苷酸,在抑制脱氧核糖核酸(DNA)的合成中发挥重要作用;奥沙利铂是一种金属络合物,药物中的铂原子可在 DNA 中形成 DNA 蛋白质交联、链内交联、链间交联,从而抑制 DNA 的复制,造成细胞死亡;亚叶酸钙进入人体后可以“解救”过量的叶酸拮抗物在体内的毒性反应,与氟尿嘧啶合用,还可提高其抗肿瘤疗效^[4]。贝伐珠单抗主要通过抑制血管内皮生长因子与血管内皮表面受体的结合发挥抗肿瘤的作用。贝伐珠单抗作为血管内皮生长因子重组人源化单克隆抗体,可有效阻止肿瘤血管内皮细胞的有丝分裂,同时可损坏部分现存血管,促进肿瘤血管退化,以此抑制肿瘤新生血管生成,最终阻止肿瘤细胞扩散^[5]。临床研究证实,化疗联合贝伐珠单抗可使晚期胃癌患者的中位生存期延长 7~12 个月^[11-12]。尽管化疗联合贝伐珠单抗取得了较好的抗肿瘤效果,但是其耐药和毒副反应严重

影响了患者治疗依从性,生存质量亦有所下降。中医学认为恶性肿瘤的发生基础是“正虚”,而化疗等治疗手段进一步损耗正气,故而改善机体内环境、扶正固本也是提高患者疗效的重要环节。参莲胶囊的功效是活血化瘀、清热解毒、扶正固本,是一种抗癌中药制剂^[7]。本研究结果显示,治疗组的 ORR、CBR 高于对照组,提示参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 化疗方案治疗晚期胃癌患者的临床疗效显著。

CA199 为低聚糖肿瘤相关抗原,在正常机体中表达水平极低,而在胃癌患者中可随着胃癌分期的增加而水平不断升高^[13]。CEA 为复杂含糖蛋白,胃癌患者发病时该指标水平呈现异常升高^[14]。CA724 是检测胃癌和各种消化道癌症的化验标志之一^[15]。上述 3 种指标常用于恶性肿瘤的诊断和疗效评估中。本研究显示,参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 化疗方案治疗可有效降低血清 CA199、CEA、CA724 水平。以往不少研究也证实参莲胶囊具有抑制动物肿瘤生长的作用^[7, 16]。研究结果还显示,参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 化疗方案治疗者的生存质量明显优于使用贝伐珠单抗和化疗者。可能是因为联合参莲胶囊治疗后,患者疾病控制更为明显,临床症状也会相对减轻,患者饱受疾病的困扰度有所降低,进而改善其生存质量。另外本研究中治疗组的不良反应发生率略低于对照组,但组间对比差异无统计学意义,提示参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 方案治疗安全性较好。

综上所述,参莲胶囊联合贝伐珠单抗注射液和

FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的疗效显著,可改善患者生存质量,有效降低血清肿瘤标志物水平,安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 刘爽,方昌中,陈文亮.幽门螺杆菌影响胃癌发生发展的氧化应激机制研究进展[J].山东医药,2021,26(1):90-93.
- [3] 张力苹,刘喜娟,林卉,等.晚期胃癌生存预后因素及列线图预测模型的建立与验证[J].南方医科大学学报,2021,41(4):621-627.
- [4] 郑桂丽,梁秀菊,董敏,等.PD-1抑制剂联合FOLFOX4化疗方案治疗晚期胃癌的效果[J].中国医药导报,2021,18(8):98-101.
- [5] 姚士伟,李静,郭秀丽,等.奥沙利铂和氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗对晚期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物和预后的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(8):1452-1455.
- [6] 许丽芳,隋昕珂,周学慧,等.贝伐珠单抗联合奥沙利铂+氟尿嘧啶方案对晚期胃癌患者疾病控制及对CEA、CA199、CA72-4、TAM水平表达的影响[J].疑难病杂志,2018,17(12):1357-1361.
- [7] 单探幽,孙佳春,李婉莹.参莲胶囊联合ECF方案治疗晚期胃癌的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(9):1874-1877.
- [8] 中华人民共和国卫生部.胃癌诊断标准[M].北京:中国标准出版社,2010:35-38.
- [9] 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.
- [10] Schag C C, Heinrich R L, Ganz P A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines[J].*J Clin Oncol*, 1984, 2(3): 187-193.
- [11] 王丽红,刘迎,杜晓林.贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(23):3246-3248.
- [12] 龙孝斌,刘晓飞,郭仪.贝伐珠单抗联合腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌腹腔转移的临床研究[J].实用癌症杂志,2019,34(6):978-981.
- [13] 郭勇,刘杰,李醒亚.胃癌肝转移患者血清CEA、CA199分布及其临床意义[J].中国实用医刊,2012,39(19):4-6.
- [14] 贺妍,湛海军,谢梦洲,等.中晚期胃癌的脉象分布规律及其与肿瘤标志物CEA、CA199的关系[J].中医药导报,2016,22(17):24-26.
- [15] 王宁,付立业,隋承光,等.胃癌患者血清中IGF-1与CEA、CA125、CA199、CA724水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义[J].中国实验诊断学,2021,25(2):194-197.
- [16] 邹忠丽,林筱蓉,刘春桂.参莲胶囊联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(5):1520-1524.

[责任编辑 解学星]