莲芪胶囊联合 TP 方案治疗晚期食管癌的临床研究

袁小志¹, 孙晓萌², 杨瑞娜^{1*}

1. 河南科技大学第一附属医院 肿瘤内科 (河南科技大学 肿瘤研究所), 河南 洛阳 471003

2. 洛阳市第六人民医院 肿瘤科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 观察莲芪胶囊联合 TP 方案治疗晚期食管癌的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 3 月—2021 年 1 月河南科技大学第一附属医院肿瘤内科接收的 120 例晚期食管癌患者, 所有患者采用信封抽签法分为对照组和治疗组, 各 60 例。对照组第 1 天静脉滴注紫杉醇注射液, 175 mg/m² 加入 500 mL 生理盐水溶液中, 3 h 内完成; 第 2 天静脉滴注顺铂注射液, 75 mg/m² 加入 500 mL 生理盐水溶液中, 3 h 内完成。治疗组在对照组的基础上口服莲芪胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。3 周为 1 个治疗周期, 治疗 4 个周期。观察两组疗效, 比较血清肿瘤标志物、T 淋巴细胞亚群、EORTC 生活质量测定量表 (QLQ-C30) 评分、卡氏 (KPS) 评分。**结果** 治疗后, 治疗组的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 QLQ-C30、KPS 评分升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 QLQ-C30、KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原 (CEA)、鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 下降, CD8⁺ 升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组, CD8⁺ 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 莲芪胶囊联合 TP 方案治疗晚期食管癌可促进生活质量改善, 有效降低血清肿瘤标志物水平, 调节免疫功能, 具有较好的临床应用价值。

关键词: 莲芪胶囊; TP 方案; 紫杉醇注射液; 顺铂注射液; 晚期食管癌; QLQ-C30 评分; 肿瘤标志物; T 淋巴细胞亚群
中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)12-2601-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.027

Clinical study on Lianqi Capsules combined with TP chemotherapy scheme in treatment of advanced esophageal cancer

YUAN Xiao-zhi¹, SUN Xiao-meng², YANG Rui-na¹

1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology (Institute of Oncology, Henan University of Science and Technology), Luoyang 471003, China

2. Department of Oncology, the Sixth People's Hospital of Luoyang, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Lianqi Capsules combined with TP chemotherapy scheme in treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** Patients (120 cases) with advanced esophageal cancer in Department of Oncology of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from March 2016 to January 2021 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Injection at the first day, 175 mg/m² added into normal saline 500 mL, completed infusion within 3 h; and patients in the control group were iv administered with Cis-platin Injection at the second day, 75 mg/m² added into normal saline 500 mL, completed infusion within 3 h. Patients in the treatment group were po administered with Lianqi Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Three weeks was one treatment cycle, and patients in two groups were treated for 4 treatment cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum tumor markers, T lymphocyte subsets, QLQ-C30 scores, and KPS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate and disease control rate in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores and KPS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the QLQ-C30 scores and KPS scores in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2021-06-28

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (2018020297)

作者简介: 袁小志 (1983—), 男, 主治医师, 硕士, 从事消化道肿瘤内科治疗。E-mail: yuanxiaozhi2000@163.com

*通信作者: 杨瑞娜 (1984—), 女, 主治医师, 硕士, 从事消化道肿瘤内科治疗。E-mail: whwyrn@163.com

treatment, the serum levels of CEA, SCC-Ag, and CYFRA21-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of CEA, SCC-Ag, and CYFRA21-1 in the treatment group were lower than those in 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 ($P < 0.05$). After treatment, 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 was higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lianqi Capsules combined with TP chemotherapy scheme in treatment of advanced esophageal cancer can promote the improvement of quality of life, effectively reduce the level of serum tumor markers, regulate immune function, which has a good clinical application value.

Key words: Lianqi Capsules; TP chemotherapy scheme; Paclitaxel Injection; Cis-platin Injection; advanced esophageal cancer; KPS score; tumor marker; T lymphocyte subset

食管癌是一种上皮来源性的恶性肿瘤, 主要的病理类型为鳞状细胞癌和腺癌, 在我国 90% 以上患者病理类型为鳞状细胞癌^[1]。全球每年约有 30 万人死于食管癌, 而我国是高发地区, 占其中一半^[2]。食管癌早期症状不典型, 多数患者就诊时已处于晚期, 错失手术治疗的时机, 因此化疗成为主要治疗方式。TP 方案是目前治疗晚期食管癌最有效的方案之一, 可有效缓解患者症状、提高生活质量^[3]。但随着化疗时间的延长, 药物毒副作用也越大, 不少患者因无法耐受而放弃治疗, 降低治疗效果。莲芪胶囊具有解毒化痰、扶正祛邪的功效, 适用于肺癌、食道癌和肝癌人群^[4]。本研究对晚期食管癌患者采用莲芪胶囊联合 TP 方案开展了临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2021 年 1 月河南科技大学第一附属医院肿瘤内科接收的 120 例晚期食管癌患者作为研究对象, 均经胃镜、组织病理学检查确诊, 均未经其他途径治疗。其中男 66 例, 女 54 例; 年龄 44~74 岁, 平均年龄 (57.21±4.73) 岁; 颈段食管癌 39 例, 胸中上段食管癌 48 例, 胸下段食管癌 33 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 食管癌的诊断标准参考美国国立综合癌症网络制定的食管癌诊断标准^[5]; (2) 符合化疗指征, 患者耐受药物; (3) 预计生存期在 3 个月以上; (4) 临床诊断为 IV 期, 无法手术治疗者; (5) 患者知情同意接受治疗。

排除标准: (1) 合并严重心肝肾功能障碍者; (2) 患有精神类疾病、神志不清的患者; (3) 合并内分泌、血液系统疾病者; (4) 合并其他恶性肿瘤者; (5) 中途退出治疗者; (6) 合并免疫缺陷者。

1.3 药物

紫杉醇注射液由上海上药新亚药业有限公司生

产, 规格 5 mL: 30 mg, 批号 20150216、20190426、20200715。顺铂注射液由广东岭南制药有限公司生产, 规格 10 mL: 10 mg, 批号 20150119、20190624、20200512。莲芪胶囊由成都利尔药业有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 批号 20160115、20190219、20200608。

1.4 分组和治疗方法

所有患者采用信封抽签法分为对照组和治疗组, 各 60 例。对照组男 32 例, 女 28 例; 年龄 44~73 岁, 平均年龄 (56.93±5.72) 岁; 颈段食管癌 20 例, 胸中上段食管癌 25 例, 胸下段食管癌 15 例。治疗组男 34 例, 女 26 例; 年龄 46~74 岁, 平均年龄 (57.48±4.87) 岁; 颈段食管癌 19 例, 胸中上段食管癌 23 例, 胸下段食管癌 18 例。两组患者的一般资料对比无差异, 存在临床可比性。

两组患者治疗期间均给予止吐、预防过敏、补充维生素等常规处理。对照组第 1 天静脉滴注紫杉醇注射液, 175 mg/m² 加入 500 mL 生理盐水溶液中, 3 h 内完成; 第 2 天静脉滴注顺铂注射液, 75 mg/m² 加入 500 mL 生理盐水溶液中, 3 h 内完成, 并大量水化。治疗组在对照组的基础上口服莲芪胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。3 周为 1 个治疗周期, 治疗 4 个周期, 每 2 个周期复查评估疗效。

1.5 临床疗效判定标准^[6]

全部肿瘤病灶消失, 并维持 4 周为完全缓解 (CR); 肿瘤病灶缩小 30% 或以上, 并维持 4 周为部分缓解 (PR); 肿瘤病灶增加 20%, 或出现新病灶为疾病进展 (PD); 有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD 为疾病稳定 (SD)。

客观缓解率 = (CR+PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR+PR+SD) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 生活质量 治疗前后采用 EORTC 生命质量测定量表 (QLQ-C30)、卡氏 (KPS) 评分评价两组患者生活质量。其中 QLQ-C30 包括情绪、认知、躯

体、社会功能、角色5个维度,总分100分,得分越高生活质量越好^[7]。KPS评分主要评价患者体力状况,总分100分,得分越高体力状况越好^[8]。

1.6.2 血清肿瘤标志物和T淋巴细胞亚群 两组治疗前后抽取空腹肘静脉血6 mL,分为2管血液标本,一管在3 200 r/min离心12 min,离心半径10 cm,分离出血清置于超低温冰箱中待检测。使用北京泽平科技有限责任公司试剂盒,采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平。另外一管血液标本采用淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离出有核细胞,染色30 min标记出有核细胞,溶血10 min,3 300 r/min离心9 min后去除上清液,冲洗2次后使用常州必达科生物科技有限公司生产的Beam Cyte-1026流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算CD4⁺/CD8⁺。

1.7 安全性评价

观察两组患者恶心呕吐、神经感觉障碍、消化

道出血、脱发、骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.8 统计学方法

所有数据采用SPSS 24.0统计软件进行处理。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。均采用双侧检验。

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 两组生活质量评分比较

治疗后,两组QLQ-C30、KPS评分升高($P < 0.05$),且治疗组QLQ-C30、KPS评分高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组血清CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1水平均显著下降($P < 0.05$),且治疗组血清CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1水平低于对照组($P < 0.05$),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	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	60	0	15	17	28	25.00	53.33
治疗	60	0	24	21	15	40.00*	75.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组QLQ-C30评分、KPS评分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

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

组别	QLQ-C30 评分		KPS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58.79 ± 6.14	71.28 ± 7.08*	72.55 ± 6.42	81.59 ± 7.37*
治疗	58.25 ± 6.56	83.87 ± 7.37*▲	72.94 ± 6.38	89.28 ± 5.29*▲

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CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on the serum levels of CEA, SCC-Ag, and CYFRA21-1 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	SCC-Ag/(mg·L ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	36.23 ± 4.26	6.24 ± 1.19	6.42 ± 0.81
	治疗后	25.42 ± 3.28*	4.31 ± 0.98*	4.03 ± 0.73*
治疗	治疗前	36.67 ± 5.89	6.19 ± 1.28	6.37 ± 0.76
	治疗后	16.14 ± 3.75*▲	2.37 ± 0.83*▲	2.58 ± 0.51*▲

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

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群指标水平比较

治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降, CD8⁺升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于对照组, CD8⁺高于对照组 ($P <$

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明显差异, 见表 5。

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	41.42 ± 4.28	35.62 ± 3.91	21.98 ± 3.25	1.62 ± 0.27
	治疗后	36.31 ± 3.73*	31.37 ± 2.96*	24.02 ± 3.08*	1.31 ± 0.29*
治疗	治疗前	40.92 ± 4.45	35.83 ± 3.54	21.66 ± 4.16	1.65 ± 0.24
	治疗后	31.28 ± 4.33*▲	27.29 ± 2.85*▲	28.12 ± 3.39*▲	0.97 ± 0.16*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	神经感觉障碍/例	消化道出血/例	脱发/例	骨髓抑制/例	发生率/%
对照	60	4	2	2	5	2	25.00
治疗	60	3	2	2	3	1	18.33

3 讨论

食管解剖结构复杂, 主要由食管黏膜层、黏膜下层和外膜内淋巴毛细血管交汇成网, 易促进食管癌广泛浸润和远处转移, 因此不少患者确诊时已到疾病晚期^[9]。晚期食管癌无法根治, 其临床治疗的主要目的在于减轻临床症状, 提高患者生活质量, 延长患者生存期^[10]。

化疗可消灭原发病灶或机体内隐匿病灶, 从而延长患者生存期。TP 方案即紫杉醇和顺铂联合的化疗方案中紫杉醇为新型抗微管药物, 主要通过促进微管蛋白聚合抑制解聚, 从而抑制细胞有丝^[11]; 联合顺铂可与脱氧核糖核酸结合, 破坏脱氧核糖核酸结构和功能; 协同阻止肿瘤细胞增殖^[12], 是很多癌症如肺癌、食管癌、妇科癌症等的首选化疗方案。现有的临床实践表明, 所有的化疗方案均存在免疫抑制、不良反应大、患者耐受性差等不足^[13]。莲芪胶囊是由黄芪、女贞子、人参、当归、甘草、白术、半枝莲等经现代工艺精制而成的中药制剂, 可诱导癌细胞凋亡, 进而抑制肿瘤的生长; 可影响和调节免疫功能, 通过加强机体的抵抗力而抑制肿瘤细胞增殖; 可逆转肿瘤细胞的耐药性, 增强抗癌药的药效^[14]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组。可见相较于单

的化疗者, 莲芪胶囊联合 TP 方案治疗晚期食管癌可促使肿瘤病灶缩小, 控制疾病进展。

血清肿瘤标志物可以从侧面反映疗效, 其中 CEA 最先是在结肠癌患者中发现的免疫球蛋白, 其在食管癌中也呈现高表达^[15]。SCC-Ag 是一种对鳞癌特异性表达的标志物, 在食管癌细胞增殖过程中其水平明显升高^[16]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 片段, 一般情况下, 肺泡细胞凋亡时的细胞碎片变成可溶性物质, 继而融入血液中, 近年来也常用于食管癌的联合诊断中^[17]。本研究结果显示, 莲芪胶囊联合 TP 方案治疗晚期食管癌, 可更好地降低血清标志物水平。主要因为莲芪胶囊在抗炎、抗肿瘤、提高化疗药物药效方面均具有较好的促进作用^[14]。

研究已证实^[18], 晚期食管癌患者处于免疫功能低下状态, 而化疗产生的毒副作用又可导致患者免疫力进一步下降。CD4⁺是一种 T 辅助淋巴细胞, CD8⁺是一种 T 抑制细胞, 两者在整个人体免疫体系中占重要地位, CD4⁺/CD8⁺值下降预示着人体免疫力降低^[19]。本研究结果显示, 两种治疗方案下, 患者均有不同程度的免疫抑制, 但治疗组的免疫抑制程度更轻。可见化疗辅以莲芪胶囊治疗后患者的免疫功能有所改善。

此外, 治疗后治疗组的 QLQ-C30、KPS 评分高

于对照组,分析是因为联合治疗可有效控制患者病情,促进疾病改善,减轻患者遭受的疾病折磨,有利于改善其体力状况和生活质量^[14]。两组不良反应发生率对比无明显差异,提示莲芪胶囊联合TP方案治疗不良反应可控性好,患者易于耐受,可能与莲芪胶囊为低副作用的中药制剂,且具有解毒散结的功效有关。

综上所述,莲芪胶囊联合TP方案治疗晚期食管癌可促进生活质量改善,有效降低血清肿瘤标志物水平,调节免疫功能,且毒性反应较轻,具有较好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺宇彤,梁迪,杜灵彬,等. 5283例食管癌患者的临床特征和生存:中国6个地区18家医院的多中心研究[J]. 癌症,2021,40(3):113-126.
- [2] 孙亚云,王若凡,郑芳,等. 60年食管癌舌象研究进展及展望[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(2):367-370.
- [3] Zhu H T, Ai D S, Tang H R, *et al.* Long-term results of paclitaxel plus cisplatin with concurrent radiotherapy for loco-regional esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 540-546.
- [4] 王永波,何文平,董立朋,等. 莲芪胶囊联合超声引导下冷循环射频消融术治疗老年胆囊癌肝转移的临床研究[J]. 国际老年医学杂志,2021,42(2):99-103.
- [5] Ajani J A, D'Amico T A, Almhanna K, *et al.* Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(2): 194-227.
- [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] 万崇华,陈明清,张灿珍,等. 癌症患者生活质量测定量表EORTC QLQ-C30中文版评介 [J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(4):353-355.
- [8] Yıldız Çeltik N, Süren M, Demir O, *et al.* Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 894-898.
- [9] 吕文晶,左静. 食管癌与微生态的相关研究进展 [J]. 癌症进展,2021,19(13):1302-1306.
- [10] 陈瑞仲. 局部晚期食管癌的治疗进展 [J]. 医药前沿,2019,9(11):8-10.
- [11] 何瀚. 紫杉醇及顺铂联合三维适形放疗对晚期食管癌患者生存质量的影响 [J]. 中国药业,2015,24(21):85-87.
- [12] 陈曦. 顺铂、紫杉醇分别联合氟尿嘧啶治疗晚期食管癌的效果 [J]. 实用中西医结合临床,2021,21(4):43-44.
- [13] 陈星,张莉. 多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶治疗晚期食管癌的meta分析 [J]. 临床荟萃,2020,35(5):389-395.
- [14] 李燕,贾勋超,张希,等. 莲芪胶囊对食道癌患者肿瘤坏死因子-β及超敏C反应蛋白的影响 [J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(6):651-654.
- [15] 雷永付. 血清CEA、CA72-4、CA19-9、PG I /PG II和AFP联合检测用于食管癌早期诊断的价值分析 [J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(4):658-660,701.
- [16] 马小霞,貌彦昀. 细胞角蛋白19片段抗原、糖抗原19-9与鳞状细胞癌抗原联合检测在食管癌诊断中的价值研究 [J]. 陕西医学杂志,2021,50(3):359-361,365.
- [17] 徐娆,唐曦,徐晓明,等. TGF-β1、TSGF及CYFRA21-1与食管癌放疗后病理缓解程度、预后的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(2):237-241.
- [18] 姜妮,乔国梁,王小利,等. 食管癌患者化疗联合细胞免疫治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化的分析 [J]. 现代肿瘤医学,2020,28(6):933-938.
- [19] 袁晓红,李鹏,李雨微. 食管癌患者外周血CD3⁺T细胞分泌细胞因子的水平变化及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志,2019,40(4):481-483.

[责任编辑 解学星]