

复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究

徐建林¹, 刘玲², 武俊光³, 王文真⁴

1. 中国人民武装警察部队河南省总队医院 肿瘤血液科, 河南 郑州 450052

2. 郑州市建中街社区卫生服务中心, 河南 郑州 450000

3. 中国人民武装警察部队河南省总队医院 消化内分泌科, 河南 郑州 450052

4. 郑州大学第五附属医院 消化内二科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案(奥沙利铂和替吉奥)治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 3 月—2021 年 2 月中国人民武装警察部队河南省总队医院收治的 107 例晚期胃癌患者, 根据随机数字表法分为对照组(53 例)和治疗组(54 例)。对照组采用 SOX 化疗方案治疗。第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/(m² d), 10% 葡萄糖注射液 500 mL 稀释, 静滴 3 h, 隔 21 d 治疗 1 次; 同时当天温水送服替吉奥胶囊, 80 mg/(m² d), 2 次/d, 连续 14 d, 停药 7 d。治疗组在对照组基础上温水送服复方万年青胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组均以 21 d 为 1 个治疗周期, 连续治疗 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, 治疗组的临床总有效率(50.00%)、疾病控制率(85.19%)均高于对照组(30.19%、58.49%), 组间对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组认知功能、角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高($P < 0.05$); 且治疗组认知功能、角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤相关物质群(TSGF)、糖类抗原-199(CA-199)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 724(CA724)水平均下降($P < 0.05$); 且治疗组血清 TSGF、CA-199、CEA、CA724 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌可提高患者生活质量, 降低血清肿瘤标志物水平, 减少不良反应。

关键词: 复方万年青胶囊; SOX 化疗方案; 注射用奥沙利铂; 替吉奥胶囊; 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(2022)01-0132-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.023

Clinical study on Compound Wannianqing Capsules combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced gastric cancer

XU Jian-lin¹, LIU Ling², WU Jun-guang³, WANG Wen-zhen⁴

1. Department of Oncology and Hematology, Henan Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Zhengzhou 450052, China

2. Zhengzhou Jianzhong Street Community Health Service Center, Zhengzhou 450000, China

3. Department of Digestive and Gastroenterology, Henan Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Zhengzhou 450052, China

4. No. 2 Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Compound Wannianqing Capsules combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (107 cases) with advanced gastric cancer in Henan Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force from March 2018 to February 2021 were randomly divided into the control group (53 cases) and the treatment group (54 cases). Patients in the control group were given SOX chemotherapy regimen. Patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection at the first day, 130 mg/(m² d) added into 10% glucose injection 500 mL, intravenous drip for 3 h, once every 21 d. Meanwhile patients in the control group were po administered with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules, twice daily, continuous treatment for 14 d, and drug withdrawal for 7 d. 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.

收稿日期: 2021-11-10

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190428)

作者简介: 徐建林, 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为消化道肿瘤。E-mail: x13949000078@163.com

Taking 21 d as a treatment cycle, patients in two groups were treated for 3 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life and serum levels of tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate (50.00%) and disease control rate (85.19%) in the treatment group were higher than those in the control group (30.19% and 58.49%), and there was significant difference between the groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of cognitive function, role function, somatic function, emotional function, and social function in two groups were increased ($P < 0.05$), and the scores of cognitive function, role function, somatic function, emotional function, and social function in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TSGF, CA-199, CEA, and CA724 in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of TSGF, CA-199, CEA, and CA724 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Wannianqing Capsules combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced gastric cancer can improve the quality of life, reduce the serum level of tumor markers, and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: Compound Wannianqing Capsules; SOX chemotherapy regimen; Oxaliplatin for injection; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; advanced gastric cancer; quality of life; tumor marker

胃癌是全世界范围内较常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率。相关资料显示,亚洲胃癌新发例数约占全球总新发例数的 50%,其中大部分患者来自中国^[1]。我国是胃癌的高发国家,胃癌已成为我国癌症的防治重点。胃癌患者早期确诊并及时行根治术治疗可获得较好的预后。但受临床症状不显著、相关胃癌知识普及不齐全、人们自我保健意识差等原因影响,大部分患者确诊时疾病已至中晚期,错失手术治疗的最佳时机^[2]。大部分晚期胃癌患者可通过化疗来缓解症状获益。SOX 化疗方案(奥沙利铂和替吉奥)是晚期胃癌患者常用的治疗方案,虽可有效杀伤胃癌细胞,但也存在一定程度的毒副作用,不利于疾病恢复^[3]。复方万年青胶囊中主要组分为虎眼万年青、蜈蚣、半枝莲、人参、丹参、郁金、虎杖、白花蛇舌草、全蝎、黄芪等,具有减毒增效的功效,可提高抑瘤率^[4]。本研究观察了复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌的临床价值,以期为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 3 月—2021 年 2 月中国人民武装警察部队河南省总队医院收治的 107 例晚期胃癌患者,所有患者诊断标准参考《胃癌诊断标准》^[5],均经病理学检查确诊,均为初次化疗者。其中男 64 例,女 43 例;年龄 43~72 岁,平均(57.52 ± 5.08)岁;临床分期:III 期 61 例,IV 期 46 例;卡式功能评分(KPS) 70~89 分,平均(81.65 ± 5.27)分;病理类型:低分化腺癌 44 例,中分化腺癌 31 例,黏液腺癌 23 例,印戒细胞癌 9 例;肿瘤位置:胃窦癌 49 例、胃体癌 33 例、胃底贲门癌 25 例。

纳入标准:(1)所有患者的预计生存期均大于

3 个月;(2)可测量转移灶;(3)对本次研究方案使用药物无过敏者;(4)本研究所有患者均签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有其他恶性肿瘤者;(2)合并精神疾病者;(3)合并肝肾功能不全者;(4)合并血液系统感染者;(5)合并骨髓造血功能异常者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法分为对照组(53 例)和治疗组(54 例)。对照组男 31 例,女 22 例;年龄 44~69 岁,平均年龄(57.43 ± 4.16)岁;临床分期:III 期 30 例,IV 期 23 例;KPS 评分 70~88 分,平均(81.34 ± 4.08)分;病理类型:低分化腺癌 21 例,中分化腺癌 15 例,黏液腺癌 12 例,印戒细胞癌 5 例;肿瘤位置:胃窦癌 24 例、胃体癌 16 例、胃底贲门癌 13 例。治疗组男 33 例,女 21 例;年龄 43~72 岁,平均年龄(57.61 ± 5.36)岁;临床分期:III 期 31 例,IV 期 23 例;KPS 评分 72~89 分,平均(81.95 ± 5.24)分;病理类型:低分化腺癌 23 例,中分化腺癌 16 例,黏液腺癌 11 例,印戒细胞癌 4 例;肿瘤位置:胃窦癌 25 例、胃体癌 17 例、胃底贲门癌 12 例。两组患者的临床资料组间对比无统计学差异,具有可比性。

对照组采用 SOX 化疗方案。第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂(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 181204、191125、201018), $130 \text{ mg}/(\text{m}^2 \text{ d})$,10%葡萄糖注射液 500 mL 稀释,静滴 3 h,隔 21 d 治疗 1 次;同时当天温水送服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,每粒含替加氟 20 mg、吉美嘧啶 5.8 mg、奥替拉西钾 19.6 mg,产品批号 181113、191208、200926), $80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \text{ d})$,2 次/d,连续 14 d,停药 7 d。治疗组

在对照组基础上温水送服复方万年青胶囊（吉林天力泰药业有限公司生产，规格 0.4 g/粒，产品批号 181217、200116、201117），3 粒/次，3 次/d。两组均以 21 d 为 1 个治疗周期，连续治疗 3 个周期。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

完全缓解：全部病灶消失，且维持时间 ≥ 28 d。部分缓解：病灶长径总和减小 30% 以上，且维持时间 ≥ 28 d。疾病进展：病灶长径总和增加 20% 以上，或出现新病灶。疾病稳定：介于部分缓解和疾病进展之间。

临床总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数

疾病控制率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 疾病稳定例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生存质量 治疗前后采取欧洲癌症研究与治疗组织生存质量核心量表（QLO-C30）评价患者生存质量。QLO-C30 含有 5 个维度，分别为认知功能、角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能，每个维度各为 100 分，分数与生存质量呈正比^[7]。

1.4.2 血清肿瘤标志物 治疗前后，留取所有患者清晨空腹肘静脉血 5 mL，经离心半径 9 cm，3 200 r/min 的速率离心 12 min，分离上清液待检测。参考购自无锡云萃生物科技有限公司的试剂盒说明书，

采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤相关物质群（TSGF）、糖类抗原-199（CA-199）、癌胚抗原（CEA）、糖链抗原 724（CA724）水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者用药期间不良反应的发生情况，主要包含恶心呕吐、脱发、血小板减少、神经毒性、血红蛋白减少等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用成组 t 检验（两组间比较）或配对 t 检验（组内不同时间点对比）；计数资料以率表示，组间行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的临床总有效率（50.00%）、疾病控制率（85.19%）均高于对照组（30.19%、58.49%），组间对比差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后，两组认知功能、角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高（ $P < 0.05$ ）；且治疗组认知功能、角色功能、躯体功能、情绪功能、社会功能评分均显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	临床总有效率/%	疾病控制率/%
对照	53	0	16	15	22	30.19	58.49
治疗	54	0	27	19	8	50.00*	85.19*

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（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on quality of life between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	QLO-C30 评分				
			认知功能	角色功能	躯体功能	情绪功能	社会功能
对照	53	治疗前	59.24 \pm 6.27	54.72 \pm 6.81	57.91 \pm 6.08	58.54 \pm 7.41	53.58 \pm 5.72
		治疗后	69.17 \pm 5.14*	67.39 \pm 6.92*	70.93 \pm 7.91*	69.03 \pm 6.68*	66.94 \pm 6.38*
治疗	54	治疗前	59.41 \pm 9.32	54.28 \pm 5.34	58.03 \pm 5.18	58.86 \pm 6.74	53.74 \pm 6.16
		治疗后	77.86 \pm 6.79*▲	76.54 \pm 6.87*▲	81.71 \pm 6.05*▲	78.64 \pm 7.64*▲	75.92 \pm 7.37*▲

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

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组血清 TSGF、CA-199、CEA、CA724 水平均下降 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 TSGF、CA-199、CEA、CA724 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见

表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组的不良反应发生率 (11.11%) 低于对照组 (28.30%) ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serum levels of tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TSGF/(U L ⁻¹)	CA-199/(U L ⁻¹)	CEA/(U L ⁻¹)	CA724/(U L ⁻¹)
对照	53	治疗前	82.36 ± 7.31	102.26 ± 9.27	87.18 ± 6.21	46.93 ± 4.16
		治疗后	69.78 ± 6.48*	81.69 ± 8.32*	59.57 ± 5.19*	35.61 ± 4.22*
治疗	54	治疗前	82.24 ± 6.29	102.47 ± 10.25	87.29 ± 7.36	46.82 ± 5.38
		治疗后	53.21 ± 6.26*▲	68.21 ± 6.14*▲	41.27 ± 5.28*▲	27.14 ± 3.56*▲

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	脱发/例	恶心呕吐/例	神经毒性/例	血小板减少/例	血红蛋白减少/例	发生率/%
对照	53	5	4	2	1	3	28.30
治疗	54	2	2	1	0	1	11.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

胃癌病变发展迅速, 一旦进入晚期则失去最佳手术治疗时机, 因此化疗成为其主要治疗手段。研究显示^[8], 姑息性化疗可改善晚期胃癌患者的生活质量, 一定程度上延缓疾病进展。近年来 SOX 化疗方案在晚期胃癌患者中得到应用, 且效果理想。SOX 化疗方案的组成药物为奥沙利铂和替吉奥, 其中替吉奥是口服氟尿嘧啶类前体药物, 主要成分为吉美嘧啶、替加氟和奥替拉西钾, 其中替加氟为 5-氟尿嘧啶前体药物, 是主要的抗肿瘤成分之一; 吉美嘧啶可提高 5-氟尿嘧啶的生物利用度, 增强抗肿瘤作用; 奥替拉西钾则可阻断 5-氟尿嘧啶磷酸化, 减轻 5-氟尿嘧啶导致的消化道毒性^[9]。沈玉静等^[10]研究证实, 替吉奥用于治疗晚期胃癌, 单药或联合其他化疗药物均可显示出较好的疗效。奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后的第 3 代铂类抗肿瘤药物, 主要通过作用于肿瘤细胞的脱氧核糖核酸 (DNA), 使 DNA 链形成链间和链内交联, 从而影响 DNA 的复制和转录过程^[11]。既往有研究证实^[12], SOX 化疗方案用于晚期胃癌患者具有较好的应用价值。由于化疗药物普遍存在不良反应发生率高、患者耐受差的情况, 治疗方案有待优化。复方万年青胶囊是恶性

肿瘤治疗中常用的中药制剂, 方中的虎杖、虎眼万年青利湿退黄, 丹参、黄芪、人参扶正固本, 白花蛇舌草解毒、活血祛瘀, 半枝莲清热, 蜈蚣、全蝎以毒攻毒、消症、抗癌, 郁金则可行气解郁, 诸药共奏解毒、扶正、消肿之效^[4]。本研究结果显示, 治疗组的临床总有效率、疾病控制率均高于对照组, 说明复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案可有效提高晚期胃癌患者的临床疗效。

CEA 是具有胚胎抗原特异性决定簇的一种蛋白^[13], CA199 是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标记物^[14], CA724 是一种高分子糖蛋白抗原^[15], TSGF 是糖类物质和代谢物 (脂蛋白、酶、氨基酸) 的统称^[16], 因此 TSGF、CA-199、CEA、CA724 均是临床常用于检测胃癌的肿瘤标记物。本研究结果表明, 复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案可有效降低患者血清 TSGF、CA-199、CEA、CA724 水平, 可见复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌可有效阻止肿瘤细胞扩散。化疗药物对细胞的杀伤作用无明显靶向性, 故而导致不少患者癌细胞损伤的同时其正常细胞也受到不同程度的毒性作用, 从而导致恶心呕吐、血小板减少、脱发、神经毒性、血红蛋白减少等不良反应。本研究观察到治疗组的

不良反应发生率少于对照组,可能是复方万年青胶囊中主要组分均为中药,具有中和药性、增效减毒的作用。观察两组患者生存质量可知,治疗组患者的生存质量改善明显优于对照组,主要是联合治疗可更好地控制疾病进展,同时还可一定程度上减轻化疗药物的不良反应,患者耐受程度高,提升生存质量。

综上所述,复方万年青胶囊联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌可提高患者生活质量,降低血清肿瘤标志物水平,减少不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈凛. 残胃癌的流行病学特征及其诱因 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(5): 498-501.
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [3] 陈明祥, 李扬, 姜朋, 等. 替吉奥和奥沙利铂治疗进展期胃癌患者基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子的表达 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(1): 74-77.
- [4] 刘翔寅, 黄晓君, 邹仪. 复方万年青胶囊联合 ECF 方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3093-3097.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊断标准 [S]. 2010: 35-38.
- [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. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介 [J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4): 353-355.
- [8] 陈晋. 姑息性化疗对晚期胃癌患者生存质量和负性情绪的影响 [J]. 当代医学, 2021, 27(10): 162-163.
- [9] 张西. 替吉奥在中晚期胃癌治疗中的研究进展 [J]. 中国老年保健医学, 2011, 9(5): 56-57.
- [10] 沈玉静, 吴红卫, 董南. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂和替吉奥治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(5): 609-613.
- [11] 张静, 谭小平, 周红, 等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗老年晚期胃癌疗效及不良反应 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3649-3651.
- [12] 张燕, 董丹凤, 田涛, 等. 奥沙利铂和替吉奥联合多西他赛治疗胃癌根治术后患者的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(1): 23-26.
- [13] 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.
- [14] 刘莎, 孙国平, 王芳, 等. 热休克蛋白 90a 癌胚抗原与糖类抗原 199 在胃癌患者外周血中的表达与意义 [J]. 安徽医学, 2019, 40(11): 1189-1193.
- [15] 廖衍强. 胃癌患者血清 CA125、CA19-9、CA724 水平检测及临床意义分析 [J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1552-1554.
- [16] 李晓川, 冯立忠, 吴承先. 胃癌患者手术前后血清 TSGF、AFP 及 HER-2/neu ECD 的变化及其临床意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(9): 1064-1066.

【责任编辑 解学星】