

复方苦参注射液联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究

张盛¹, 熊伟杰¹, 万涛¹, 张恒丽¹, 海丽娜²

1. 成都市第五人民医院(成都中医药大学附属第五人民医院/第二临床医学院) 肿瘤科/成都市肿瘤防治所, 四川 成都 611130

2. 北京振东光明药物研究院, 北京 100085

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌患者的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 3 月—2022 年 2 月成都市第五人民医院收治的 128 例晚期胃癌患者, 随机将患者分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组给予 SOX 化疗方案治疗, 其中静脉滴注奥沙利铂注射液, 130 mg/m² 加入 250 mL 5% 葡萄糖溶液中, 第 1 天持续 2 h; 同时口服替吉奥胶囊, 40 mg/次, 2 次/d, 第 1~14 天。21 d 为 1 个疗程。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL/次, 用药 14 d、停药 7 d, 3 周为 1 个疗程。两组患者均治疗 4 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和糖类抗原 724(CA724)水平, 及 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。**结果** 治疗后, 治疗组的客观缓解率、疾病控制率分别为 78.13%、92.19%, 明显高于对照组 56.25%、79.69%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CEA、CA19-9、CA724 和 CD8⁺水平较治疗前均明显降低, 而 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平明显升高($P < 0.05$), 且治疗组这些指标明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌临床疗效较好, 能有效降低血清中的肿瘤标志物水平, 提升患者的免疫功能。

关键词: 复方苦参注射液; SOX 方案; 奥沙利铂注射液; 替吉奥胶囊; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 免疫功能

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2531-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.025

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced gastric cancer

ZHANG Sheng¹, XIONG Wei-jie¹, WAN Tao¹, ZHANG Heng-li¹, HAI Li-na²

1. Department of Oncology, the Fifth People's Hospital of Chengdu (the Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/The Second Clinical Medical College)-Department of Oncology/Chengdu Institute of Cancer Prevention and Treatment, Chengdu 611130, China

2. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute, Beijing 100085, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Compound Kushen Injection combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (128 cases) with advanced gastric cancer in the Fifth People's Hospital of Chengdu from March 2018 to February 2022 were randomly divided into control group and treatment group, 64 cases in each group. Patients in the control group were administered with SOX chemotherapy regimen, 130 mg/m² of Oxaliplatin Injection added into 250 mL 5% glucose solution was injected intravenously for 2 h on the 1st day, and they were *po* administered with Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules 40 mg/time, twice daily for 1 — 14 d, 21 d was a course of treatment. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group, 20 mL/time, 14 days of medication, 7 days of withdrawal, 3 weeks as a course of treatment. Patients in two groups were treated for 4 courses of treatment. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the levels of serum tumor markers CEA, CA19-9, and CA724, and the levels of T lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate and disease control rate of the treatment group were 78.13% and 92.19%, respectively, which were significantly higher than those of the control group 56.25% and 79.69%, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA19-9, CA724, and CD8⁺ in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes

收稿日期: 2023-05-16

作者简介: 张盛, 研究方向为肿瘤微创介入治疗。E-mail: 403260220@qq.com

in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with SOX chemotherapy regimen has a good clinical effect in the treatment of advanced gastric cancer, which can effectively reduce the level of tumor markers in serum and improve the immune function of patients.

Key words: Compound Kushen Injection; SOX scheme; Oxaliplatin Injection; Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; CEA; CA199; immune function

胃癌是我国第3大常见恶性肿瘤、第2大致死性恶性肿瘤,严重地影响人们的生活^[1]。目前晚期胃癌的治疗手段以全身化疗和放疗为主,但是这些治疗手段会降低人体的免疫功能和带来较多的不良反应,是治疗中不可轻视的问题^[2]。由于中药具有多靶点、不良反应少等优势,在辅助癌症的治疗中发挥着重要的作用,特别是复方苦参注射液在抗肿瘤的治疗中应用多年,作用广泛,临床研究效果显著^[3]。SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)在晚期胃癌的治疗中较为常用,虽然在改善患者生存预后方面效果显著,但是化疗后出现较多的不良反应,患者化疗耐受性和生活质量均降低^[4]。复方苦参注射液常用于肿瘤辅助治疗,在晚期胃癌治疗中发挥重要作用,可抑制肿瘤细胞的生长及促进其凋亡的作用,同时在治疗中又能提升患者的免疫功能、减轻治疗带来的不良反应,疗效较好^[5]。本研究采用复方苦参注射液辅助SOX方案治疗晚期胃癌患者,观察其临床疗效、免疫功能水平和安全性,以期给患者带来更好的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年3月—2022年2月成都市第五人民医院收治的128例晚期胃癌患者为研究对象,本研究经成都市第五人民医院伦理委员会批准[伦审2023-014(科)-01],患者签订知情同意书。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。其中男78例,女50例;年龄42~80岁,平均年龄(62.17 ± 5.82)岁;临床分期:III期75例,IV期53例;病程0~3年,平均病程(1.89 ± 0.81)年。

纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗指南(2022年版)》中关于胃癌的诊断标准^[6],并经病理学、影像学确诊为胃癌;(2)预计生存期6个月以上的患者;(3)近1个月内未接受其他抗肿瘤治疗;(4)心、肝、骨髓、肾、肺功能正常者。

排除标准:(1)对研究用药有过敏史;(2)对化疗不耐受者;(3)有精神疾病。

脱落标准:(1)出现严重不良反应,需要停药;(2)中途私自更换其他药物;(3)中途失访;(4)疾病发生进展或加重,需要更换治疗方案。

1.2 药物

奥沙利铂注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号170218AF、180410AF、190418AL、200122AN、210303AM;替吉奥胶囊由齐鲁制药有限公司生产,规格20 mg/粒,产品批号025161104、025180302、190312NG、200412NF、0H0823E29、2C0023E29;复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产,剂量5 mL/支,产品批号20160504、20161203、20181223、20200206、20200621。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各64例。其中对照组男38例,女26例;年龄43~80岁,平均年龄(61.92 ± 5.51)岁;临床分期:III期36例,IV期28例;病程0~3年,平均病程(1.83 ± 0.87)年。治疗组男40例,女24例;年龄42~79岁,平均年龄(63.42 ± 6.14)岁;临床分期:III期39例,IV期25例;病程0~3年,平均病程(1.97 ± 0.72)年。两组比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予SOX化疗方案治疗,静脉滴注奥沙利铂注射液,130 mg/m²加入250 mL 5%葡萄糖溶液中,第1天持续2 h;同时口服替吉奥胶囊,40 mg/次,2次/d,第1~14天。21 d为1个疗程,共4个疗程。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方苦参注射液,20 mL/次,用药14 d、停药7 d,3周为1个疗程,治疗4个疗程后进行观察。

1.4 疗效评价标准

根据WHO实体肿瘤疗效标准^[7]进行判定。完全缓解(CR):肿瘤病灶全部消失;部分缓解(PR):肿瘤面积缩小超过50%;疾病稳定(SD):肿瘤面积减少低于50%或增大低于25%;疾病进展(PD):肿瘤增大大于25%或出现新病灶。

客观缓解率(RR) = (CR例数 + PR例数) / 总例数

疾病控制率(DCR) = (CR例数 + PR例数 + SD例数) /

总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清肿瘤标志物水平 患者治疗前后,抽取晨起空腹静脉血,使用人 ELISA 试剂盒(南京欣迪生物药业工程有限责任公司)、酶标仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),严格按照器械及试剂盒操作说明进行操作,采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前后的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 724(CA724)和糖类抗原 19-9(CA19-9)水平。

1.5.2 免疫功能水平 患者治疗前后,抽取空腹静脉血,用流式细胞仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测免疫功能相关各指标水平,包括 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞。

1.6 不良反应

观察治疗后两组不良反应,包括呕吐、便秘、乏力、骨髓抑制、神经毒性反应等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资

料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组患者客观缓解率为 78.13%,明显高于对照组 56.25%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者疾病控制率为 92.19%。对照组患者为 79.69%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组患者血清 CEA、CA19-9、CA724 水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$),且治疗组血清 CEA、CA19-9、CA724 水平较对照组明显降低($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前均明显升高,而 CD8⁺较治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较对照组明显升高($P < 0.05$),CD8⁺水平较对照组明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
对照	59	15	21	15	13	56.25	79.69
治疗	59	21	29	9	5	78.13*	92.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 CEA、CA19-9 和 CA724 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on CEA, CA19-9, and CA724 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CA19-9/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CA724/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	59	治疗前	26.37 $\pm$ 5.18	249.73 $\pm$ 14.69	87.27 $\pm$ 7.69
		治疗后	17.35 $\pm$ 3.05*	194.25 $\pm$ 11.47*	76.42 $\pm$ 6.37*
治疗	59	治疗前	25.91 $\pm$ 5.96	248.79 $\pm$ 13.12	86.72 $\pm$ 7.91
		治疗后	11.49 $\pm$ 2.57* [▲]	163.82 $\pm$ 11.17* [▲]	62.18 $\pm$ 6.54* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	59	治疗前	60.76 $\pm$ 7.43	41.41 $\pm$ 6.38	31.93 $\pm$ 3.35	1.26 $\pm$ 0.24
		治疗后	65.32 $\pm$ 8.73*	44.68 $\pm$ 4.27*	27.23 $\pm$ 4.44*	1.59 $\pm$ 0.35*
治疗	59	治疗前	59.98 $\pm$ 7.51	42.17 $\pm$ 6.12	32.14 $\pm$ 3.08	1.29 $\pm$ 0.31
		治疗后	69.43 $\pm$ 9.86* [▲]	48.69 $\pm$ 4.57* [▲]	23.36 $\pm$ 4.72* [▲]	1.84 $\pm$ 0.48* [▲]

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 两组不良反应比较

治疗后, 对照组和治疗组在便秘、乏力和神经

毒性方面无明显差别, 在呕吐和骨髓抑制反应方面, 治疗组低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例	便秘/例	乏力/例	骨髓抑制反应/例	神经毒性/例	肝肾功能/例	总发生率/%
对照	59	13	7	6	12	4	8	65.62
治疗	59	5*	5	4	3*	2	7	44.07

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

胃癌是一种消化道常见肿瘤, 晚期胃癌治疗无特别的根治手段, 主要围绕着患者的生活质量的提高、生命周期的延长和改善治疗预后。临床化疗是晚期胃癌较为常见的治疗手段, 给患者带来治疗、延长生存时间的同时, 带来了许多不良反应, 很大程度上降低了患者的生存质量。化疗带来的不良反应是目前难以彻底解决的难题, 但是在中药制剂在肿瘤中的广泛应用中发现, 化疗的同时辅以中药制剂治疗, 能有效降低化疗带来的各种不良反应, 增强疗效等^[8]。中医没有对胃癌进行过准确的描述, 但认为胃癌的病机与正气虚损、情志所致、饮食不节、毒邪入侵等相关, 并以补益正气、去除毒邪、散结等为治疗原则^[9]。复方苦参注射液由苦参、白土苓制备而成, 具有利湿、散结、解毒、止痛之效, 是为胃癌治疗的代表中药制剂。复方苦参注射液辅助治疗胃癌在临床较多, 均呈现出抑制肿瘤生长、增强疗效, 提高机体免疫力和安全性好的特点^[10]。黄晨等^[11]在动物及细胞实验中证明, 复方苦参注射液联合化疗药物对胃癌细胞有着协同增效的作用, 能有效抑制胃癌细胞的增殖、诱导癌细胞凋亡。

T 细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 在人体免疫调节中发挥重要作用^[12]。宋谦等^[13]研究表明, 检测胃癌患者外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 等免疫细胞水平, 可以为胃癌患者机体免疫状态做初步评估。本研究发现胃癌患者外周血的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平在治疗前均呈现较低水平, 在应用了药物后, 呈现一定程度的提升, 且复方苦参注射液组提升效果更为明显; 而 $CD8^+$ 的水平在治疗前较正常水平高, 在治疗后呈现下降趋势, 复方苦参注射液组下降趋势较为明显, 结果显示复方苦参注射液的应用对于机体的免疫调节具有积极的作用, 体现出它对于机体免疫功能的增强作用。

肿瘤具有多态性, 单一的肿瘤标志物很难具有较高的特异性和敏感度, 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA724, 它们的水平表达与胃癌的病情程度密切相关^[14]。CEA 属含糖蛋白质, 来源于胚层上皮组织, 一般情况下合成较少、表达甚微, 但是当胃肠道存在恶性肿瘤细胞时, 它会过高表达、在血清内水平明显升高; CA19-9 属低聚糖肿瘤相关抗原, 在恶性消化道肿瘤中水平明显升高^[15]。CA724 属高分子糖蛋白, 在正常生理状态下呈低表达, 在各种消化系统肿瘤会呈异常升高^[16]。郑曙光等^[17]和谢茂高等^[18]研究中, 应用的复方苦参注射液辅助化疗中, 与单独的化疗方案相比, 治疗后血清 CEA、CA724、CA19-9 水平两组均呈现有统计学意义的降低, 且复方苦参注射液组的降低趋势更为明显。郑曙光的研究与本研究类似, 本研究中进行相关治疗后, 两组的血清标志物水平均降低, 且应用复方苦参注射液后降低趋势较明显。相关研究显示, 复方苦参注射液对于不同的化疗方案治疗胃癌均具有促进其疗效, 增强化疗效果和降低药物不良反应的作用^[19-21]。此外, 治疗组在应用复方苦参注射液后, 对比对照组只使用 SOX 化疗方案, 治疗前后两组的肝肾功能相关指标对比均无统计学意义, 说明复方苦参注射液的应用未增加肝肾功能的负担, 安全性较好。在胃肠道呕吐反应和骨髓抑制方面, 治疗组较对照组发生率明显降低, 说明治疗组能够有效缓解胃肠道和骨髓抑制反应。

综上所述, 复方苦参注射液辅助 SOX 方案治疗晚期胃癌患者疗效较好且安全性好, 可增强化疗效果、增强免疫功能和降低不良反应的作用, 临床可广泛使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 易颜琳, 张学云, 郑松柏. 我国胃癌流行病学变迁和启

- 示 [J]. 胃肠病学, 2021, 26(8): 489-493.
- [2] 夏琳, 尚春迎, 赵景娟. FOLFOX6、SOX、mFOLFOX6 三种化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应评价 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 102-104.
- [3] 覃桂珍, 王芦萍, 王淼, 等. FOLFOX 方案辅助复方苦参注射液治疗胃癌疗效及不良反应系统评价 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(12): 881-887.
- [4] 吉跃进, 李红晓, 陆为民. 6 种中药注射液联合 SOX 化疗方案治疗胃癌的网状 Meta 分析 [J]. 中成药, 2019, 41(1): 82-89.
- [5] 周唯. 基于整合大数据的复方苦参注射液治疗胃癌与食管癌上市后评价研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 51.
- [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.
- [8] 朱雪莹, 李忠, 郝力争, 等. 中草药对化疗引起的不良反应的预防作用 [J]. 世界中医药, 2022, 17(13): 1939-1943.
- [9] 赵若含, 李慧杰, 李秀荣. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨晚期胃癌的中医辨治 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(8): 595-597.
- [10] 张耀耀, 刘云霞, 程淼, 等. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌 Meta 分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(8): 775-781.
- [11] 黄晨, 陈小兵. 复方苦参注射液联合紫杉醇对胃癌 SNU-601 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(17): 1994-1998.
- [12] 何芳, 王芳, 张艳婷, 等. 胃癌患者 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的 PD-1 高表达与肿瘤免疫逃逸的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5505-5507.
- [13] 宋谦, 党海珍, 李露嘉, 等. 胃癌患者不同分期外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺的表达结果比较 [J]. 实用医药杂志, 2012, 29(7): 587-589.
- [14] 方宏娇, 李承慧. 胃癌患者血清 CA199、CA724 及 CEA 水平与病情严重程度及预后的关系 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2): 248-251.
- [15] 邵思论, 翟玥, 赵贺. AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 985-989.
- [16] 卫瑞娟, 张培环, 张璐靓. 血清 CEA、TSGF、CA242、CA724 联合检测在胃癌诊断中应用价值 [J]. 中国医学工程, 2023, 31(3): 105-108.
- [17] 郑曙光, 杨新魁, 谢宏民. 复方苦参注射液辅助对胃肠道恶性肿瘤患者免疫功能及血清 CEA、CA724、CA199 水平的影响 [J]. 吉林医学, 2021, 42(9): 2196-2198.
- [18] 谢茂高, 吴中平. 复方苦参注射液对晚期胃癌化疗患者疗效、免疫功能、血清肿瘤标志物及毒副反应的观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(12): 933-937.
- [19] 尚志忠, 陶功财, 周雅丽, 等. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌安全性和有效性的 Meta 分析 [J]. 癌症进展, 2020, 18(21): 2200-2204.
- [20] 陈紫韵. 复方苦参注射液联合 FOLFOX 化疗方案治疗胃癌的安全性及有效性的 Meta 分析 [D]. 兰州: 西北民族大学, 2021. 邵明月, 谢雁鸣, 张寅, 等.
- [21] 基于电子医疗数据的复方苦参注射液治疗适应症(恶性肿瘤)真实世界临床应用特征研究 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3143-3147.

[责任编辑 金玉洁]