

复方苦参注射液联合表柔比星治疗晚期胃癌的临床研究

胡官强¹, 张晓斌¹, 陈亚娟^{2*}

1. 富平县医院 肿瘤内科, 陕西 渭南 711700

2. 富平县医院 消化内科, 陕西 渭南 711700

摘要: **目的** 研究复方苦参注射液联合注射用盐酸表柔比星治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月富平县医院收治的 120 例晚期胃癌患者作为研究对象, 随机将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患者静脉滴注注射用盐酸表柔比星 60 mg/m², 根据患者血象可间隔 21 d 重复使用。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 溶于 250 mL 生理盐水中, 1 次/d。3 周为 1 个疗程, 两组患者均持续治疗 2 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组 Karnofsky (KPS) 评分、免疫功能指标和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 58.33%, 疾病控制率为 70.00%, 均分别显著低于治疗组的 68.33%、88.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 KPS 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 KPS 评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高, CD8⁺水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能指标水平均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 16.70%、6.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合注射用盐酸表柔比星治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效, 能够改善患者 KPS 评分和免疫功能, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方苦参注射液; 注射用盐酸表柔比星; 晚期胃癌; KPS 评分; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3270-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.042

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with epirubicin in treatment of advanced gastric cancer

HU Guan-qiang¹, ZHANG Xiao-bin¹, CHEN Ya-juan²

1. Department of Oncology, Fuping County Hospital, Weinan 711700, China

2. Department of Gastroenterology, Fuping County Hospital, Weinan 711700, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with Epirubicin Hydrochloride for injection in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (120 cases) with advanced gastric cancer in Fuping County Hospital from December 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were iv administered with Epirubicin Hydrochloride for injection 60 mg/m², and reused for 21 d at intervals according to patients' blood images. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. One course had 3 weeks, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the KPS scores, immune function indicators, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the control group was 58.33%, and the disease control rate was 70.00%, which were significantly lower than 68.33% and 88.33% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly increased, but the levels

收稿日期: 2018-10-19

作者简介: 胡官强 (1978—), 男, 陕西富平人, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为肿瘤内科介入治疗。E-mail: yuanming1452@126.com

*通信作者 陈亚娟 (1977—), 女, 副主任医师, 本科, 主要研究消化肿瘤及肠道疾病。E-mail: hgq0519@ohu.com

of CD8⁺ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the immune function indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reaction rates in the control and treatment groups were 16.70% and 6.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with Epirubicin Hydrochloride for injection has clinical curative effect in treatment of advanced gastric cancer, can improve the KPS scores and immune function of patients, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Epirubicin Hydrochloride for injection; advanced gastric cancer; KPS score; immune function; adverse reaction

胃癌是一种胃黏膜上皮的恶性肿瘤,其发病率在恶性肿瘤中居首位^[1]。大多数人在发病早期没有明显临床症状,少数人会出现恶心、呕吐等症状,随着疾病进展,会出现上腹部疼痛和体质量减轻^[2]。目前对于胃癌的治疗,治疗手段包括手术治疗、化疗、靶向治疗等。化疗常用于根治性手术的术前、术中和术后,从而延长患者生存期。晚期胃癌患者常进行化疗,以缓解肿瘤疾病的进展和改善患者临床症状。表柔比星是一种抗生素类抗肿瘤药,主要通过干扰转录过程和抑制拓扑异构酶 II 发挥抗肿瘤作用,在临床上常用于治疗恶性淋巴瘤、卵巢癌、急性白血病和胃癌等^[3]。复方苦参注射液是由苦参、白土苓等组成的中药制剂,具有清热利湿、散结止痛、凉血解毒的功效,能够缓解患者的癌性疼痛^[4]。本研究选取富平县医院收治的 120 例晚期胃癌患者为研究对象,采用复方苦参注射液联合注射用盐酸表柔比星治疗,为晚期胃癌患者的临床治疗提供一种新的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月富平县医院收治的晚期胃癌患者 120 例为研究对象,所有患者均确诊为胃癌^[5]。其中男 65 例,女 55 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(62.53±5.42)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.34±0.53)年;病理学分期:IIIb 期 72 例,IV 期 48 例。参加本研究的所有患者均签订知情同意书,并通过医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 药物

复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 150923、161128;注射用盐酸表柔比星由浙江海正药业股份有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 151017、161207。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组男 33 例,女 27 例;年

龄 51~75 岁,平均年龄(62.72±5.57)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.47±0.57)年;病理学分期:III b 期 37 例,IV 期 23 例。治疗组男 32 例,女 28 例;年龄 50~74 岁,平均年龄(62.38±5.37)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.21±0.49)年;病理学分期:IIIb 期 35 例,IV 期 25 例。两组一般资料无显著差异,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用盐酸表柔比星 60 mg/m²,根据患者血象可间隔 21 d 重复使用。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注复方苦参注射液,将 20 mL 溶于 250 mL 生理盐水中,1 次/d。3 周为 1 个疗程,两组患者均持续治疗 2 个疗程。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤面积缩小 50%以上;疾病稳定(SD):肿瘤面积减少不到 50%或增大未超过 25%;疾病进展(PD):肿瘤增大超过 25%或出现新病灶。

总有效率(ORR) = (CR+PR) / 总例数

疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 免疫功能指标 两组患者在治疗前后使用流式细胞仪测定血液 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.5.2 生活质量评分^[7] 采用 Karnofsky (KPS) 评分进行评价,KPS 评分依据患者能否正常活动、病情和生活自理程度,将患者健康状况按 10 分 1 个等级划分:100 分为体力状况良好,无症状和体征;60 分为生活基本自理,但偶尔需要帮助;0 分为死亡。得分越高患者健康状况越好,越能忍受化疗带来的副作用,大于 70 分可以耐受化疗副反应,小于 60 分时抗肿瘤治疗无法实施。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中是否出现包括血小板减少、恶心呕吐、中性粒细胞减少和腹泻等不良反应。

1.7 统计学方法

所有实验数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析处理。免疫功能指标水平和 KPS 评分采用配对资料 *t* 检验进行分析, 临床疗效率和不良反应发生率采用 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 17 例, PR 为 18 例, SD 为 7 例, ORR 为 58.33%, DCR 为 70.00%; 治疗组 CR 为 20 例, PR 为 21 例, SD 为 12 例, ORR 为

68.33%, DCR 为 88.33%; 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高, CD8⁺ 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 KPS 评分比较

治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高, 同组治

表 1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	60	17	18	7	18	58.33	70.00
治疗	60	20	21	12	7	68.33*	88.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on immune function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	60	治疗前	46.58 ± 6.78	27.68 ± 5.36	29.53 ± 4.79	1.09 ± 0.27
		治疗后	52.84 ± 7.42*	33.58 ± 5.42*	27.32 ± 4.33*	1.36 ± 0.35*
治疗	60	治疗前	46.97 ± 6.75	27.47 ± 5.52	29.65 ± 4.37	1.10 ± 0.28
		治疗后	58.68 ± 7.60* [▲]	38.47 ± 5.70* [▲]	24.69 ± 4.52* [▲]	1.72 ± 0.40* [▲]

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

疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 KPS 评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均出现血小板减少、恶心和呕吐、中性粒细胞减少等不良反应。对照组不良反应发生率为 16.70%, 治疗组不良反应发生率为 6.67%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	60	47.76 ± 5.43	53.45 ± 5.84*
治疗	60	48.03 ± 5.53	58.63 ± 6.01* [▲]

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 the adverse reaction between two groups

组别	n/例	血小板减少/例	恶心呕吐/例	中性粒细胞减少/例	腹泻/例	总发生率/%
对照	60	4	3	1	2	16.70
治疗	60	2	1	1	0	6.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

胃癌是临床上一种常见的消化道肿瘤，主要原因是患者胃黏膜上皮细胞发生异常病变。由于胃癌能够经淋巴道等多种途径发生转移，所以彻底清除肿瘤组织的难度较大。在根治性手术前服用化疗药物，能够抑制肿瘤组织细胞的生长，减缓肿瘤细胞的进展速度，降低复发率^[8]。晚期胃癌患者进行术前化疗，有助于根治性切除病灶，提高手术疗效。

表柔比星是一种抗生素类抗肿瘤药，其作用机制是通过直接嵌入到 DNA 碱基对之间干扰转录过程，从而阻止 mRNA 的形成发挥抗肿瘤作用，能够同时抑制 DNA 和 RNA 的合成，是一种细胞周期非特异性抗肿瘤药物^[9]。复方苦参注射液是由苦参和白土苓为主要组分的中药注射液，能够发挥杀灭肿瘤细胞、直接影响肿瘤细胞端粒酶以及免疫调节剂的作用，能够改善机体免疫功能，减轻在进行化疗时出现的不良反应，能够增强化疗效果^[10-11]。本研究采用复方苦参注射液联合表柔比星治疗胃癌，治疗后，治疗组总有效率和疾病控制率显著高于对照组 ($P < 0.05$)；两组患者的 KPS 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$)；并且治疗组患者 KPS 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

T 细胞的免疫调节作用主要由 CD4⁺、CD8⁺完成，CD4⁺协调 B 细胞分化产生抗体，CD8⁺则抑制抗体的合成、分泌和 T 细胞的增殖，两者的稳态维持着机体正常的免疫应答^[12]。相关研究表明，胃癌患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞比值均明显低于正常人，而 CD8⁺较正常人有一定的升高，检测胃癌患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平，可以初步评估胃癌患者机体免疫状态^[13]。本研究中，治疗后，两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著优于治疗前 ($P < 0.05$)；并且治疗组免疫细胞水平的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述，复方苦参注射液联合注射用盐酸表

柔比星治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效，能够改善患者 KPS 评分和免疫功能，安全性较高，具有一定的临床推广应用价值。

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] 秦叔逵, 龚新雷. 晚期胃癌化疗的现状和新进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9): 641-652.
- [3] 朱晓东, 王碧芸, 曹军宁, 等. 表柔比星、奥沙利铂、氟尿嘧啶联合治疗晚期胃癌的疗效及安全性评价 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(5): 367-369.
- [4] 代志军, 高洁, 仵文英, 等. 复方苦参注射液对胃癌 SGC-7901 细胞侵袭转移能力的影响 [J]. 中药材, 2007, 30(7): 815-819.
- [5] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 中国中医药出版社, 1999: 295-297.
- [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.
- [7] 王贞. Karnofsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27(9): 827-828.
- [8] 王竞, 王金万. 胃癌治疗进展 [J]. 癌症进展, 2004, 2(2): 88-93.
- [9] 李绮云, 陈永锋, 林王美, 等. 表柔比星联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌的近期疗效分析 [J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(4): 294-296.
- [10] 代志军, 高洁, 王西京, 等. 复方苦参注射液诱导胃癌细胞凋亡的机制 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(3): 261-265.
- [11] 邵明月, 谢雁鸣, 张寅, 等. 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.
- [12] 李稳霞, 张栋, 高鹏骥, 等. CD4⁺CD25⁺T 细胞转化为 CD4⁺CD8⁻双阴性 T 调节细胞抑制 B 细胞增殖的体外研究及其机制 [C]. 2013 中国器官移植大会论文汇编. 杭州: 中华医学会, 2013.
- [13] 童明宏, 邵俊, 陈燕红, 等. CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞水平在胃癌患者外周血中的变化 [J]. 检验医学, 2012, 27(6): 445-447.