

榄香烯口服乳联合 DOF 方案治疗晚期胃癌的疗效观察

李 景¹, 高俊峰^{2*}

1. 葫芦岛市中心医院 肿瘤科, 辽宁 葫芦岛 125000

2. 战略支援部队兴城疗养院 特勤科, 辽宁 葫芦岛 125000

摘要: **目的** 探讨榄香烯口服乳联合 DOF 方案(多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶)治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 3 月在葫芦岛市中心医院治疗的晚期胃癌患者 64 例作为研究对象,采用双盲法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 32 例。对照组患者给予 DOF 方案治疗,即第 1 天静脉滴注多西他赛注射液 35~40 mg/m²;后静脉滴注注射用奥沙利铂 85 mg/m²,滴注 2 h;第 1 天快速静点氟尿嘧啶注射液 400 mg/m²,后续 2 400 mg/m²微量泵持续输注 46~48 h。治疗组在对照组治疗的基础上饭前空腹小口吞服榄香烯口服乳 600 mg/d, 20 mL/次, 3 次/d。14 d 为 1 个周期,两组均治疗 4 个周期。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组患者的生存结果和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,对照组临床缓解率和疾病控制率分别为 28.12%、56.25%,均显著低于治疗组的 56.25%、87.50%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组中位疾病进展时间显著长于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组粒细胞减少、周围神经毒性、恶心呕吐、腹泻及肝功能异常发生率比较无统计学意义。**结论** 榄香烯口服乳联合 DOF 方案治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效,能够延长患者的中位疾病进展时间,且不良反应低,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 榄香烯口服乳; DOF 方案; 多西他赛注射液; 注射用奥沙利铂; 氟尿嘧啶注射液; 晚期胃癌; 生存结果; 中位疾病进展时间; 不良反应

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)02-0415-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.031

Clinical observation of Elemene Oral Emulsion combined with DOF regimen in treatment of advanced gastric cancer

LI Jing¹, GAO Jun-feng²

1. Department of Oncology, Huludao Central Hospital, Huludao 125000, China

2. Special Operations Section, Strategic Support Force Xingcheng Sanatorium, Huludao 125000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Elemene Oral Emulsion combined with DOF regimen (docetaxel+oxaliplatin+ fluorouracil) in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (64 cases) with advanced gastric cancer in Huludao Central Hospital from January 2017 to March 2018 were divided into control (32 cases) and treatment (32 cases) groups according to double-blind method. Patients in the control group were given DOF regimen. At first day, patients were iv administered with Docetaxel Injection 35 — 40 mg/m². And patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection 85 mg/m², dropped for 2 h. At first day, patients in the control group were iv administered with Fluorouracil Injection 400 mg/m², then continuous infusion of micropump 2 400 mg/m² for 46 — 48 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Elemene Oral Emulsion on the basis of the control group in the morning and evening before meals, 600 mg/d. A cycle had 14 d, and patients in two groups were treated for 4 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, survival results and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the RR and DCR in the control group were 28.12% and 56.25%, which were significantly lower than 56.25% and 87.50% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the median time of disease progression in the treatment group was significantly longer than that in the control group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). During the treatment, the incidence of granulocytopenia, peripheral neurotoxicity, nausea, vomiting, diarrhea and liver dysfunction in two groups were not statistically significant. **Conclusion** Elemene

收稿日期: 2018-12-20

作者简介: 李 景 (1980—), 女, 辽宁葫芦岛人, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向为肿瘤内科。E-mail: jackyi888@qq.com

*通信作者 高俊峰 (1979—), 男, 辽宁葫芦岛人, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为急重症康复。E-mail: summontime@163.com

Oral Emulsion combined with DOF regimen has significant clinical effect in treatment of advanced gastric cancer, can prolong the time of median disease progression in patients, with lower adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Elemene Oral Emulsion; DOF regimen; Docetaxel Injection; Oxaliplatin for injection; Fluorouracil Injection; advanced gastric cancer; survival result; time of median disease progression; adverse reaction

胃癌的发病率和病死率在国内外医学界始终处于被关注的焦点,随着人们健康体检意识的提高,早期胃癌的检出率越来越高^[1]。胃癌早期症状类似于常见胃部疾病症状,区别于常见胃部疾病症状的其他症状,因此不容易发现,就诊时不少患者诊断已是晚期,手术效果不理想,而且术后复发率和肿瘤转移率高^[1],手术后患者的5年生存率仅为10%^[2]。目前的治疗方法多为化疗,奥沙利铂、多西他赛、氟尿嘧啶联合化疗(DOF方案)是目前晚期胃癌常用方案^[3]。但是化疗药物除了杀死肿瘤细胞,还会对机体正常细胞造成损害,引起一系列不良反应,影响患者的生活质量^[4]。榄香烯口服乳能够有效抑制癌细胞,提高患者的免疫力。榄香烯有直接的抗肿瘤作用,可诱导人胃癌MGC803细胞凋亡,其机制可能与抑制细胞ERK通路的活性有关^[5]。因此本研究选取葫芦岛市中心医院治疗的64例晚期胃癌患者作为研究对象,采用榄香烯口服乳联合DOF方案进行治疗,观察其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年3月在葫芦岛市中心医院治疗的64例晚期胃癌患者为研究对象。男35例,女29例;年龄30~71岁,平均 (62.1 ± 5.8) 岁;病程2个月~7年,平均 (3.8 ± 2.5) 年;病理分型:高分化腺癌17例,中分化腺癌19例,低分化腺癌15例,黏液腺癌8例,印戒细胞癌5例。

纳入标准:(1)按照《胃癌诊疗规范(2011版)》^[6],经病理学、细胞学检查确诊为胃癌,预计生存期大于3个月;(2)经CT增强证实为局部晚期,且有明确的可测量病灶;(3)根据WHO体力状态评分0~1分;(4)骨髓、心、肝、肺、肾功能基本正常,无化疗禁忌证;(5)患者及其家属知情,并签订知情同意书。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期的患者;(2)有血栓病史的患者;(2)严重精神疾病或患其他急、慢性疾病的患者。

1.2 分组和治疗方法

采用双盲法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各32例。对照组男18例,女14例;年龄31~

71岁,平均 (61.5 ± 7.3) 岁;病程2个月~7年,平均 (4.3 ± 2.2) 例,低分化腺癌6例,黏液腺癌5例,印戒细胞癌3例。治疗组男17例,女15例;年龄30~69岁,平均 (62.3 ± 5.1) 岁;病程7个月~6年,平均 (4.1 ± 2.7) 年;高分化腺癌10例,中分化腺癌8例,低分化腺癌9例,黏液腺癌3例,印戒细胞癌2例。两组患者在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予DOF方案治疗,即第1天静脉滴注多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格20 mg/支,产品批号H20030561、H20020543)35~40 mg/m²;后静脉滴注注射用奥沙利铂(湖北一半天制药有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号H20143170、H20000337)85 mg/m²,滴注2 h;第1天快速静点氟尿嘧啶注射液(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FA120909、H31020593)400 mg/m²,后续2 400 mg/m²微量泵持续输注46~48 h。治疗组在对照组治疗的基础上饭前空腹小口吞服榄香烯口服乳(大连华立金港药业有限公司生产,规格10 mL:0.1 g/支,产品批号H20010337、H20010338)600 mg/d,20 mL/次,3次/d。14 d为1个周期,两组均治疗4个周期。

1.3 疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤缩小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。

缓解率(RR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.4 观察指标

两组患者进行治疗后,于术后跟踪观察患者的生存结果,包括中位疾病进展时间、中位生存时间和中位无进展时间。

1.5 不良反应观察

不良反应按照抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)^[8]。

1.6 统计学方法

实验数据采用SPSS 21.0统计软件进行分析,

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两组组间比较采用 t 检验。生存分析采用 log-rank 法。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者 CR 为 2 例, PR 为 7 例, SD 为 9 例, PD 为 14 例, 临床缓解率为 28.12%, 疾病控制率为 56.25%; 治疗组患者 CR 为 5 例, PR 为 13 例, SD 为 10 例, PD 为 4 例, 临床缓解率为 56.25%, 疾病控制率为 87.50%。两组患者的临床缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 1。

2.2 两组患者生存结果比较

治疗后, 治疗组中位疾病进展时间显著长于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者中位生存时间、中位无进展时间比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组不良反应发生情况比较

治疗期间, 两组患者均出现程度不一的不良反应, 但粒细胞减少、周围神经毒性、恶心呕吐、腹泻、肝功能异常的发生率比较差异均不具有显著性, 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	32	2	7	9	14	28.12	56.25
治疗	32	5	13	10	4	56.25*	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on survival results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	中位疾病进展时间/月	中位生存时间/月	中位无进展时间/月
对照	6.0 $\pm$ 0.2	10.5 $\pm$ 0.3	5.8 $\pm$ 0.4
治疗	6.9 $\pm$ 0.3*	10.9 $\pm$ 0.4	5.6 $\pm$ 0.5

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

毒副作用	对照组			治疗组		
	I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	总发生率/%	I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	总发生率/%
粒细胞减少	5	2	21.88	4	4	25.00
周围神经毒性	8	2	31.25	9	3	37.50
恶心呕吐	6	2	25.00	7	2	28.13
腹泻	3	0	9.38	4	0	12.50
肝功能异常	4	0	12.50	4	1	15.63

3 讨论

胃癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 初诊时大多为晚期患者, 治疗主要以化疗为主的综合治疗, 多西他赛、奥沙利铂、氟尿嘧啶联合化疗 (DOF 方案) 是目前晚期胃癌常用方案^[9]。多西他赛是一种半合成的紫杉烷类抗肿瘤药物, 其抗癌机制是能够促进微管蛋白聚合, 抑制微管蛋白解聚, 从而形成稳定

的非功能性微管束, 抑制肿瘤细胞的分裂和增殖, 阻断细胞于 M 期。在晚期胃癌联合化疗中加入多西紫杉醇, 可获得更高的缓解率和疾病无进展生存时间, 同时并不增加毒性, 国内的研究也得出相似的结论^[10]。奥沙利铂作为第 3 代铂类化疗药, 具有较强的抗肿瘤活性, 通过产生烷化结合物作用于 DNA, 抑制 DNA 的合成和复制, 从而发挥其抗肿瘤

瘤作用。研究表明奥沙利铂与顺铂相比,其与DNA结合速度快10余倍,且结合牢固。奥沙利铂的主要不良反应是产生感觉神经末梢改变,主要表现为感觉迟钝,严重者会有运动神经异常,而肾毒性、消化道反应较小,通过减慢奥沙利铂的滴注时间可以部分降低其神经毒性^[11]。5-氟尿嘧啶通过静脉注射后可很快分布于人体体液中,并优先被分裂活跃的组织或肿瘤细胞摄取,通过在细胞内转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,继而干扰DNA与RNA合成,从而起到抗肿瘤作用^[12]。

榄香烯乳是从温郁金中提取的抗癌物质,主要成分包括 β -榄香烯和其他萜类化合物,是一种非细胞毒类抗肿瘤药物。相关研究表明,榄香烯能够有效抑制肿瘤细胞DNA和RNA的合成,药物浓度越高则抑制作用越好。 β -榄香烯具有直接的肿瘤抑制作用,对肺癌细胞的抑制作用呈一定的时间相关性和剂量相关性,对细胞的DNA、RNA合成均有抑制作用。此外,榄香烯还具有免疫保护功能,能够阻碍肿瘤细胞从S期进入G2和M期,降低细胞的分裂增殖能力,从而有效杀灭肿瘤细胞^[13]。

本研究结果表明,治疗组患者治疗后的临床缓解率为56.25%,疾病控制率为87.50%,明显高于对照组的28.12%、56.25%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者中位疾病进展时间长于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组不良反应比较差异无统计学意义。

综上所述,榄香烯口服乳联合DOF方案治疗晚期胃癌具有较好的临床疗效,能够延长患者的中位疾病进展时间,且不良反应低,具有一定的临床

推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈 钟,唐庆林,韩忠政,等.胃癌的治疗进展[J].国际消化病杂志,2017,32(2):77-79.
- [2] 郑朝旭,郑荣寿,张思维,等.中国2010年胃癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2014,23(10):795-800.
- [3] 梁万霞,顾康生.沙利度胺联合DOF方案与单纯DOF方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2015,42(3):277-279.
- [4] 樊 华.中西医结合治疗恶性肿瘤临床疗效研究[J].亚太传统医药,2014,10(22):22-23.
- [5] 刘 静,李朝辉,刘云鹏,等. β -榄香烯对胃癌MGC803细胞凋亡的影响及机制探讨[J].山东医药,2011,51(14):1-2.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司.胃癌诊疗规范(2011版)[J].中国医学前言杂志(电子版),2012,4(5):62-65.
- [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):85-90,111.
- [8] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J].癌症,1992,11(3).
- [9] 梁万霞,顾康生.沙利度胺联合DOF方案与单纯DOF方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2015,42(3):277-279.
- [10] 甄亚男,徐忠法,孙燕来,等.应用DOF方案行新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床研究[J].中国肿瘤临床,2011,38(10):564-567.
- [11] 熊安稳,王建松,应明真,等.DO方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J].医学研究杂志,2014,43(9):27-30.
- [12] 椰慧楠,秦宝丽,宿 滕,等.DO方案与DCF方案对进展期胃癌患者近期疗效及毒副反应对比研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(9):964-966.
- [13] 孙书贤,杨 霖.榄香烯口服乳治疗食道癌胃癌的临床疗效[J].中华全科医学,2014,12(7):1163-1164.