

## 参莲胶囊联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床研究

邹忠丽<sup>1</sup>, 林筱蓉<sup>1</sup>, 刘春桂<sup>2</sup>

1. 海安市人民医院 检验科, 江苏 南通 226600

2. 海安市人民医院 肿瘤科, 江苏 南通 226600

**摘要:** **目的** 探讨参莲胶囊联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2018年1月海安市人民医院收治的60例晚期胃癌患者作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组患者餐后服用替吉奥胶囊, 体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ , 40 mg/次;  $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$ , 50 mg/次; 体表面积 $>1.50\text{ m}^2$ , 60 mg/次, 2次/d, 早晚各一次, 连续使用14 d后停药7 d为1个周期。治疗组在对照组基础上口服参莲胶囊, 6粒/次, 3次/d。3周为一个周期, 两组患者连续治疗2个周期。比较两组患者的近期疗效, 同时比较两组的生命质量测定量表(QLQ-C30)评分、血清细胞因子水平、毒副作用和生存情况。**结果** 治疗后, 对照组的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为23.3%、50.0%, 分别显著低于治疗组的36.7%、76.7%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组躯体功能、认知功能、情绪功能、角色功能、社会功能评分和总评分均显著提高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 且治疗组QLQ-C30评分各维度均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组血清基质金属蛋白溶解酶-9(MMP-9)、胃泌素17(G17)、癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 且治疗组治疗后血清细胞因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间, 治疗组各毒副作用发生例数均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 治疗组进展生存期(PFS)、中位总生存时间(mOS)、1年生存率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 参莲胶囊联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌可有效缓解病情的发展, 减轻毒副作用, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参莲胶囊; 替吉奥胶囊; 晚期胃癌; 血清细胞因子; 毒副作用; 生存情况

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1520-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.055

## Clinical study on Shenlian Capsules combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium in treatment of advanced gastric cancer

ZOU Zhong-li<sup>1</sup>, LIN Xiao-rong<sup>1</sup>, LIU Chun-gui<sup>2</sup>

1. Department of Laboratory, Haian People's Hospital, Nantong 226600, China

2. Department of Oncology, Haian People's Hospital, Nantong 226600, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Shenlian Capsules combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (60 cases) with advanced gastric cancer in Haian People's Hospital from January 2016 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, each group had 30 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules after meals, 40 mg/time for the patients of body surface area less than  $1.25\text{ m}^2$ , and 50 mg/time for the patients of body surface area in the range of  $1.25\text{—}1.50\text{ m}^2$ , and 60 mg/time for the patients of body surface area more than  $1.50\text{ m}^2$ , twice daily. A cycle was treatment time of 14 d and 7 d of withdrawal. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenlian Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. A cycle had 3 weeks, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the short-term efficacy were compared, and the QLQ-C30 scores, serum cytokine levels, incidence of toxic and side effects, and living conditions in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR and DCR in the control group were 23.3% and 50.0%, which were significantly lower than 36.7% and 76.7% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ( $P<0.05$ ). After treatment, the scores of physical, cognitive, emotional, role and social function, and the total score in two

收稿日期: 2019-02-17

作者简介: 邹忠丽, 女, 江苏南通人, 本科, 研究方向为检验医学。E-mail: zhengxiong7180@163.com

groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the QLQ-C30 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 serum MMP-9, G17, CEA, and TAM levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the cases of side effects in the treatment group were significantly lower than that in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PFS, mOS and 1-year survival rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenlian Capsules combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in treatment of advanced gastric cancer can effectively alleviate the development of the disease, reduce toxicity and side effects, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenlian Capsules; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; advanced gastric cancer; serum cytokine; toxic and side effects; living condition

目前临床治疗晚期胃癌的主要方法为化疗, 一般一线治疗主要采用多种抗肿瘤药物联合治疗, 从而快速抑制肿瘤, 但由于治疗周期较长, 患者常常出现耐药性, 因此由一线治疗转为二线治疗<sup>[1]</sup>。替吉奥是第3代5-氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂, 适合肿瘤疾病的二线治疗, 可提高晚期胃癌患者的生活质量, 降低不良反应发生率, 疗效显著<sup>[2]</sup>。参莲胶囊具有清热解毒、活血化瘀的功效, 可有效治疗肺癌、胃癌等多种晚期恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。因此, 本研究选取海安市人民医院收治的60例晚期胃癌患者作为研究对象, 探讨参莲胶囊联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年1月于海安市人民医院收治的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 其中男性37例, 女性23例; 年龄47~76岁, 平均年龄(63.9±4.4)岁; 临床分期: IIIb期35例, IV期25例; 病理类型: 中低分化癌36例, 黏液腺癌15例, 印戒细胞癌9例; 转移部位: 肝脏16例, 肺7例, 腹腔淋巴结4例。

纳入标准: (1) 均经过病理学和细胞学检测确诊, 至少有1个可测量灶; (2) 一线治疗失败的胃癌患者; (3) 入组前4周末接受过化疗和放疗; (4) 预计生存期超过3个月; (5) 卡氏评分(KPS)评分超过30分; (6) 患者血常规、心肝肾等功能基本正常; (7) 本研究经过医院伦理委员会批准, 患者均签订知情同意书。

### 1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。其中对照组男性18例, 女性12例; 年龄47~

76岁, 平均年龄(64.1±4.7)岁; 临床分期: IIIb期18例, IV期12例; 病理类型: 中低分化癌19例, 黏液腺癌7例, 印戒细胞癌4例; 转移部位: 肝脏9例, 肺3例, 腹腔淋巴结2例。治疗组男性19例, 女性11例; 年龄48~75岁, 平均(63.6±4.1)岁; 临床分期: IIIb期17例, IV期13例; 病理类型: 中低分化癌17例, 黏液腺癌8例, 印戒细胞癌5例; 转移部位: 肝脏7例, 肺4例, 腹腔淋巴结2例。两组患者的基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者餐后服用替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司生产, 规格20 mg/粒, 产品批号509004NH、512023NY), 按体表面积给药, 体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ , 40 mg/次;  $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$ , 50 mg/次; 体表面积 $> 1.50 \text{ m}^2$ , 60 mg/次, 2次/d, 早晚各一次, 连续使用14 d后停药7 d为1个周期。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服参莲胶囊(山西澳迩药业有限公司生产, 规格0.5 g/粒, 产品批号160901、170823), 6粒/次, 3次/d。3周为一个周期, 两组患者连续治疗2个周期。

### 1.3 临床疗效评价标准

根据RECIST实体瘤评价疗效<sup>[4]</sup>。完全缓解(CR): 病灶消失至少1个月, 无新发病灶, 肿瘤标记下降至正常, 维持4周; 部分缓解(PR): 目标病灶最长直径总和减少超过30%, 维持4周; 稳定(SD): 目标病灶最长直径总和缩小但未达PR, 或增大但未达PD; 进展(PD): 较已记录到的最小目标病灶最长直径总和增大超过20%, 或出现一个或多个新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 生命质量测定量表 (QLQ-C30) 评分<sup>[5]</sup>**  
 QLQ-C30 问卷内容共有 30 个条目, 包括 5 个功能维度 (躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能)、3 个症状量表 (恶心呕吐、疲乏、疼痛)、6 个单一症状 (睡眠障碍、呼吸困难、食欲降低、腹泻、便秘、对经济困难的感知) 以及一个整体生活质量量表, 按照 “没有” “有点” “相当” “非常” 分别计分 1、2、3、4 分, 功能量表得分越高, 生活质量水平越好, 症状量表得分越高, 生活质量状况越差。

**1.4.2 血清细胞因子 基质金属蛋白溶解酶-9 (MMP-9)、胃泌素 17 (G17) 均采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司。癌胚抗原 (CEA) 采用电化学免疫发光法检测, 设备为罗氏公司 Telecsys 2010 全自动电化学发光免疫测定仪及配套试剂盒。肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 试剂盒购自青岛博新生物技术有限公司, 检测设备为日本日立 7170 生化分析仪。**

**1.4.3 生存情况** 记录两组患者的疾病进展生存期 (PFS)、中位总生存时间 (mOS)、1 年生存率。

### 1.5 毒副作用观察

治疗过程中, 注意观察两组患者胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少、肝功能等不良反应。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和

处理, QLQ-C30 评分、血清指标和生存情况为计量资料, 用 *t* 检验方法分析; 近期疗效、毒副作用发生率为计数资料, 用  $\chi^2$  检验方法分析。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组 PR 7 例, SD 8 例, ORR 为 23.3%, DCR 为 50.0%; 治疗组 CR 2 例, PR 9 例, SD 12 例, ORR 为 36.7%, DCR 为 76.7%, 两组 ORR、DCR 比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组躯体功能、认知功能、情绪功能、角色功能、社会功能评分和总评分均显著提高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 QLQ-C30 评分各维度均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组血清 MMP-9、G17、CEA、TAM 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血清细胞因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组毒副作用比较

治疗期间, 治疗组各毒副作用发生例数均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	30	0	7	8	15	23.3	50.0
治疗	30	2	9	12	7	36.7*	76.7*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 2 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	观察时间	躯体功能评分	认知功能评分	情绪功能评分	角色功能评分	社会功能评分	总评分
对照	治疗前	66.04 ± 8.69	67.11 ± 9.86	61.04 ± 10.36	60.98 ± 9.76	57.01 ± 10.32	57.65 ± 11.39
	治疗后	68.42 ± 8.44*	70.48 ± 10.67*	64.38 ± 11.23*	66.31 ± 12.31*	58.76 ± 9.75*	60.58 ± 11.46*
治疗	治疗前	65.31 ± 8.57	67.32 ± 10.82	60.52 ± 9.97	60.32 ± 10.54	56.32 ± 9.87	58.01 ± 12.14
	治疗后	72.53 ± 7.65* <sup>▲</sup>	76.04 ± 11.52* <sup>▲</sup>	68.59 ± 10.24* <sup>▲</sup>	76.32 ± 12.67* <sup>▲</sup>	62.38 ± 10.24* <sup>▲</sup>	67.48 ± 11.34* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )Table 3 Comparison on serum cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	观察时间	MMP-9/(ng mL <sup>-1</sup> )	G17/(ng mL <sup>-1</sup> )	CEA/(ng mL <sup>-1</sup> )	TAM/(U mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	415.87 ± 86.42	77.63 ± 12.91	27.75 ± 3.06	122.89 ± 20.16
	治疗后	257.31 ± 88.31*	60.42 ± 10.43*	19.63 ± 1.37*	90.46 ± 18.55*
治疗	治疗前	413.28 ± 91.56	78.34 ± 13.08	28.74 ± 2.86	121.67 ± 19.35
	治疗后	193.52 ± 73.46* <sup>▲</sup>	53.27 ± 11.97* <sup>▲</sup>	14.39 ± 1.45* <sup>▲</sup>	76.32 ± 16.54* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组毒副作用发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of toxic and side effects between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	白细胞减少/例	血小板减少/例	肝功能损害/例
对照	30	16	15	16	12
治疗	30	10*	7*	8*	8*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 2.5 两组生存情况比较

治疗后, 治疗组患者 PFS、mOS、1 年生存率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表5 两组生存情况比较

Table 5 Comparison on living conditions between two groups

组别	n/例	PFS/月	mOS/月	1 年生存情况	
				n/例	生存率/%
对照	30	4.12 ± 1.06	5.57 ± 1.27	12	40.0
治疗	30	6.43 ± 1.21*	8.91 ± 1.53*	17	56.7*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 大部分胃癌确诊的时候已是晚期, 但有许多患者一线化疗后因为用药时间长而出现耐药性, 最终进入二线治疗<sup>[6]</sup>。

替吉奥是一种氟尿嘧啶类药物, 主要成分包括替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西, 其作用机制是: 替加氟在经口服后可转化为 5-氟尿嘧啶, 吉美嘧啶则可抑制 5-氟尿嘧啶的分解代谢, 从而有利于维持 5-氟尿嘧啶的血药浓度, 奥替拉西可影响 5-氟尿嘧啶在胃肠道的分布, 降低其毒性<sup>[7]</sup>。因此, 替吉奥具有口服方便、生物利用率高、毒性较小的优点, 适合肿瘤的二线治疗。老年晚期胃癌患者在一线化疗肿瘤得到控制后, 采用替吉奥维持治疗可延长疾病进展时间, 且患者耐受性良好, 不良反应轻微<sup>[8]</sup>。参莲胶囊主要组分包括苦参、半枝莲、山豆根、三

棱、防己、莪术、补骨脂、丹参、乌梅、苦杏仁、白扁豆, 具有清热解毒、活血化瘀、软坚散结的功效, 可用于由气血瘀滞、热毒内阻而致的中晚期肺癌、胃癌患者<sup>[9]</sup>。参莲胶囊联合曲妥珠单抗可降低人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 阳性晚期胃癌患者化疗后的毒副作用, 延长患者生存时间<sup>[10]</sup>。本研究结果表明, 治疗后, 治疗组的 ORR 和 DCR 为 36.7%、76.7%, 显著高于对照组的 23.3%、50.0% ( $P < 0.05$ ), 提示参莲胶囊联合替吉奥二线治疗胃癌患者疗效明显, 因为替吉奥能特异性抑制 DNA 形成, 从而阻滞肿瘤细胞的生长, 缩小瘤体; 而参莲胶囊具有活血化瘀、清热解毒、止痛散结的功效, 可缓解患者症状, 减轻化疗的毒副作用。因此两药联合可产生较强的协同作用。本研究表明, 治疗后治疗组的 PFS、mOS 和 1 年生存率均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 QLQ-C30 评分各维度均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。且治疗组各毒副作用发生例数均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。提示经过联合治疗, 患者的生存期明显延长, 且在参莲胶囊的作用下, 明显改善了患者胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少等毒副作用, 提高了患者对化疗的耐受性, 改善了患者的生活质量。

MMP-9 是一种蛋白水解酶, 能够特异性降解细胞外基质和基底膜, 从而促进肿瘤生长和转移<sup>[11]</sup>。G17 主要胃组织细胞分泌, 可促进胃黏膜生长和胃酸分泌, 可提示胃黏膜功能状态, 对胃癌具有一定诊断价值<sup>[12]</sup>。CEA 是一种常见的肿瘤标志物, 对多

种肿瘤均有一定诊断价值<sup>[13]</sup>。TAM 是由恶性肿瘤细胞产生的物质, 以及正常细胞对肿瘤反应产生的物质, 主要为糖蛋白、脂蛋白和氨基酸, 因此 TAM 对于恶性肿瘤的筛查、鉴别和诊断具有较高的临床价值<sup>[14]</sup>。本研究结果中, 治疗后治疗组的血清 MMP-9、G17、CEA、TAM 水平均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示经过联合治疗, 患者的血清相关肿瘤标记物水平均明显下降。

综上所述, 参莲胶囊联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌患者可有效缓解病情的发展, 减轻毒副作用, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 王 婧, 田劭丹, 陈信义. 晚期胃癌治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(3): 171-175.
- [2] 梁 勇, 潘晓芳, 刘 倩, 等. 替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2017, 15(1): 79-81.
- [3] 陈映霞, 秦叔逵, 何泽明, 等. 参莲胶囊治疗中晚期肿瘤临床疗效观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 1998, 3(1): 54-56.
- [4] 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.
- [5] 邱彩锋, 赵继军. QLQ-C30 的应用及计分方法 [J]. 国外医学: 护理学分册, 2005, 24(11): 701-703.
- [6] 谢晓素, 顾康生. 胃癌的二线化疗临床研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 213-216.
- [7] 梅静峰, 王晓华, 邓 荣, 等. 奥沙利铂联合替吉奥二线治疗晚期胃癌的疗效 [J]. 江苏医药, 2014, 40(4): 466-467.
- [8] 刘 捷, 林榕波, 范南峰. 老年晚期胃癌替吉奥维持治疗疗效及预后分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(1): 45-50.
- [9] 齐 创, 王文萍, 幸茂晖. 参莲胶囊联合同步化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(4): 185-186.
- [10] 刁 卓, 王 成, 刘晓超, 等. 参莲胶囊联合曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌化疗患者毒副作用及临床疗效的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(11): 1020-1024.
- [11] 周 萍, 付 勇, 高文华, 等. 胃癌组织中 MMP-9 和 HER-2 表达及其与预后的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56(2): 51-53.
- [12] 彭廷勇, 何熙国, 周琮凯. 血清 LXA4、G17 及 SF 联合检测胃癌的临床诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(9): 1007-1010.
- [13] 冷雪梅, 李元宽. 联合检测血清 PGR、HIF-1 $\alpha$  和 CEA 在胃癌诊断中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1331-1332.
- [14] 陶 亚, 廖经忠. 血清 PG 和 TAM 联合检测对胃癌早期诊断的价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(36): 48-51.