

消癌平胶囊联合顺铂和替加氟治疗晚期食管癌的临床研究

金丹¹, 陈柯宇², 吴明勇¹, 张莲花¹, 黄惠¹, 熊林¹

1. 重庆市开州区人民医院 肿瘤科, 重庆 405400

2. 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710000

摘要: **目的** 探讨消癌平胶囊联合顺铂和替加氟注射液治疗食管癌的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2018年4月在重庆市开州区人民医院治疗的食管癌患者86例,根据用药方案的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组静脉滴注顺铂注射液,80 mg/m²,1次/d,连续3周,休息1周,每4周为1个周期,同时静脉滴注替加氟注射液,15~20 mg/kg溶于生理盐水500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服消癌平胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均治疗3个周期。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19的可溶性片段(CYFRA21-1)、糖抗原199(CA199)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、骨桥蛋白(OPN)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)及QLQ-C30和KPS评分。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率和临床获益率分别为41.86%、72.09%,均分别显著低于治疗组的69.77%、86.05%,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1、CA199、VEGF、MMP-9、OPN、sIL-2R水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者这些因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组QLQ-C30量表和KPS评分均明显升高($P < 0.05$),且治疗组患者QLQ-C30和KPS评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 消癌平胶囊联合顺铂与替加氟治疗食管癌可有效改善患者症状,降低机体肿瘤标志物水平和侵袭细胞因子水平,有利于提高患者生活质量。

关键词: 消癌平胶囊; 顺铂注射液; 替加氟注射液; 食管癌; 癌胚抗原; 鳞状上皮细胞癌抗原; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-2127-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.043

Clinical study on Xiaoaiping Capsules combined with cisplatin and tegafur in treatment of esophageal cancer

JIN Dan¹, CHEN Ke-yu², WU Ming-yong¹, ZHANG Lian-hua¹, HUANG Hui¹, XIONG Lin¹

1. Department of Oncology, Kaizhou District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 405400, China

2. Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xiaoaiping Capsules combined with cisplatin and tegafur in treatment of esophageal cancer. **Methods** Patients (86 cases) with esophageal cancer in Kaizhou District People's Hospital of Chongqing from April 2016 to April 2018 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Cisplatin Injection, 80 mg/m², and at the same time they were iv administered with Tegafur Injection, 15 — 20 mg/kg added into 500 mL normal saline, once daily, continuous treatment for 3 weeks, then withdraw 1 week, repeated every four weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaoaiping Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 treatment cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the CEA, SCC-Ag, CYFRA21-1, CA199, VEGF, MMP-9, OPN, and sIL-2R levels, QLQ-C30, and KPS scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 41.86% and 72.09%, which were significantly lower than 69.77% and 86.05% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CEA, SCC-Ag, CYFRA21-1, CA199, VEGF, MMP-9, OPN, and sIL-2R levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 and KPS scores in two groups

收稿日期: 2019-01-04

基金项目: 重庆市开州区科技计划项目[开科发(2016)25号(1)]

作者简介: 金丹, 主治医师, 研究方向为肿瘤内科治疗和放疗。E-mail: 183688111@qq.com

were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoaiping Capsules combined with cisplatin and tegafur in treatment of esophageal cancer can effectively improve the clinical symptoms, reduce the level of tumor markers and invasive cytokines, and improve the quality of life.

Key words: Xiaoaiping Capsules; Cisplatin Injection; Tegafur Injection; esophageal cancer; CEA; SCC-Ag; VEGF; OPN

食管癌是常见的十大恶性肿瘤之一, 当前没有有效的早期诊断方法, 绝大多数患者在确诊时就已经处于局部晚期或晚期, 死亡率极高, 严重危害患者生命健康^[1]。对于晚期食管癌来说, 肿瘤因广泛侵犯或已有远处转移等原因没有办法进行手术治疗。研究指出这类患者应给予同步放化疗进行综合治疗, 这样不仅可以治疗原发病灶, 还可以消灭或控制机体其他部位的隐匿病灶, 促使复发和转移率降低, 进而提高患者疗效, 促进预后^[2]。替加氟具有干扰和阻断 DNA、RNA 及蛋白质合成作用, 主要作用于 S 期, 是抗嘧啶类的细胞周期特异性药物^[3]。顺铂在低氯环境中可快速解离, 并以水合阳离子的形式同细胞内 DNA 结合形成链间、链内或蛋白质 DNA 交联, 进而对 DNA 的结构和功能进行破坏, 达到抗肿瘤作用^[4]。消癌平胶囊具有抗癌, 消炎, 平喘的作用^[5]。因此, 本研究对食管癌患者采用消癌平胶囊联合顺铂与替加氟注射液进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 4 月—2018 年 4 月在重庆市开州区人民医院进行治疗的 86 例食管癌患者为研究对象, 入组患者均符合食管癌诊断标准^[6]。其中男 44 例, 女 42 例; 年龄 35~68 岁, 平均年龄 (53.46 ± 2.47) 岁。

排除标准: (1) 预计生存期低于 3 个月者; (2) 伴有严重肝肾功能不全者; (3) 伴有食管穿孔者; (4) 正在接受其他方案治疗者; (5) 过敏体质者; (6) 伴有严重感染性疾病者; (7) 伴有自身免疫系统疾病者; (8) 伴有精神障碍者; (9) 未取得知情同意者。

1.2 药物

替加氟注射液由齐鲁制药 (海南) 有限公司生产, 规格 2 mL/支, 产品批号 160311、170406; 顺铂注射液由 Hospira Australia Pty Ltd 生产, 规格 50 mL : 50 mg/支, 产品批号 160304、170309; 消癌平胶囊由陇药皇甫谧制药股份有限公司生产, 规格 0.2 g/粒, 产品批号 160316、170408。

1.3 分组及治疗方法

根据用药方案的差别将 86 例患者分为对照组 (43) 例和治疗组 (43) 例, 其中对照组男 21 例, 女 22 例; 年龄 35~67 岁, 平均年龄 (53.32 ± 2.35) 岁。治疗组中男 23 例, 女 20 例; 年龄 35~68 岁, 平均年龄 (53.57 ± 2.53) 岁。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组静脉滴注顺铂注射液, 80 mg/m², 1 次/d, 连续 3 周, 休息 1 周, 每 4 周为 1 个周期, 同时静脉滴注替加氟注射液, 15~20 mg/kg 溶于 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 500 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础善口服消癌平胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 个周期后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解 (CR): 所有靶病灶完全消失, 所有病理淋巴结直径减少至 10 mm 以下; 部分缓解 (PR): 靶病灶直径之和较基线水平减少 30% 以上; 进展 (PD): 以在治疗过程中全部测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 靶病灶直径之和相对增加 20% 以上, 并且直径之和的绝对值至少增加 5 mm, 或者有新病灶出现; 稳定 (SD): 靶病灶减小的程度未达到 PR, 增加的程度也未达到 PD 水平。

客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数

临床获益率 (CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 QLQ-C30 量表评分^[8] 包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色, 满分 100 分, 得分越高表示生活质量越好。

1.5.2 KPS 量表评分^[9] 采用 KPS 评分对患者治疗前后身体情况进行评价, 总分 100 分, 得分越高代表身体状态越好, 越能接受彻底治疗。

1.5.3 肿瘤标志物 所有研究对象均在清晨空腹情况下抽取 3 mL 的静脉血, 放置 20 min 以后, 在室温下离心, 离心速度 3 000 r/min, 并在离心 10 min 后分离血清, 将所离心的血清放置于 -80 °C 下保存。采用微粒子酶免疫分析法测定癌胚抗原 (CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 的可溶性片段 (CYFRA21-1)、糖抗原 199 (CA199),

所用检测试剂均由瑞士罗氏公司提供, 所有操作严格按照说明书进行。

1.5.4 侵袭细胞因子水平 所有研究对象均在清晨空腹情况下抽取 3 mL 的静脉血, 放置 20 min 以后, 在室温下离心, 离心速度 3 000 r/min, 并在离心 10 min 后分离血清, 将所离心的血清放置于 -80 °C 下保存, 采用 ELISA 法测定血管内皮生长因子 (VEGF, 上海康朗生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9, 上海百蕊生物科技有限公司)、骨桥蛋白 (OPN, 上海晶抗生物工程有限公司)、可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R, 江苏普诺生生物科技有限公司) 水平, 所有操作严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

不良反应采用 CTCAEv4.0 评定^[10]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据。两组肿瘤标志物水平, 侵袭细胞因子水平, QLQ-C30 量表评分、KPS 量表评分对比行 *t* 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, ORR、CBR 对比行用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者 CR 1 例, PR 17 例, SD 13 例, ORR 和 CBR 分别为 41.86% 和 72.09%; 治疗组患者 CR 2 例, PR 28 例, SD 7 例, ORR 和 CBR 分别为 69.77% 和 86.05%, 两组患者临床疗效比较差

异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组患者血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1、CA199 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1、CA199 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组侵袭细胞因子水平比较

治疗后, 两组血清 VEGF、MMP-9、OPN、sIL-2R 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些侵袭细胞因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组相关量表评分比较

治疗后, 两组 QLQ-C30 量表评分、KPS 评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 QLQ-C30 和 KPS 评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生不同程度的胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹和转氨酶升高不良反应, 但两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义, 见表 5。

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	ORR/%	CBR/%
对照	43	1	17	13	12	41.86	72.09
治疗	43	2	28	7	6	69.77*	86.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	SCC-Ag/(ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	CA199/(U·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	23.84 ± 4.35	2.75 ± 0.35	5.98 ± 0.32	13.39 ± 2.55
		治疗后	16.56 ± 1.53*	1.97 ± 0.09*	3.85 ± 0.23*	9.54 ± 1.82*
治疗	43	治疗前	23.87 ± 4.33	2.77 ± 0.33	5.95 ± 0.36	13.37 ± 2.53
		治疗后	8.39 ± 1.45* [▲]	1.01 ± 0.06* [▲]	2.17 ± 0.15* [▲]	7.12 ± 1.74* [▲]

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3 两组侵袭细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of invasive cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	OPN/(μg·L ⁻¹)	sIL-2R/(ng·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	416.38±39.76	643.79±36.57	31.37±4.75	689.62±53.52
		治疗后	347.48±25.62*	475.63±26.54*	24.92±3.63*	437.84±25.27*
治疗	43	治疗前	416.36±39.73	643.75±36.53	31.54±4.72	689.57±53.46
		治疗后	242.27±24.53* [▲]	271.34±25.46* [▲]	20.07±3.56* [▲]	224.73±24.38* [▲]

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 两组相关量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparisons on scores of related scales between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QLQ-C30 评分			KPS 评分		
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照	43	53.76±8.41	64.15±12.27*		53.69±7.67	59.45±8.28*	
治疗	43	53.72±8.36	71.25±12.43* [▲]		53.62±7.64	68.35±8.37* [▲]	

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

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例			骨髓抑制/例			皮疹/例			转氨酶升高/例		
		0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级
对照	43	12	4	1	12	9	1	9	13	3	22	15	2
治疗	43	11	6	1	10	8	0	8	11	1	20	13	1

3 讨论

食管癌是常见的十大恶性肿瘤之一, 当前没有有效的早期诊断方法, 绝大多数患者在确诊时就已经处于局部晚期或晚期, 死亡率极高, 严重危害患者生命健康^[1]。对于晚期食管癌来说, 肿瘤因广泛侵犯或已有远处转移等原因而没有办法进行手术治疗。研究指出这类患者应给予同步放化疗进行综合治疗, 这样不仅可以治疗原发病灶, 还可以消灭或控制机体其他部位的隐匿病灶, 促使复发和转移率降低, 进而提高患者疗效, 促进预后^[2]。

替加氟是氟尿嘧啶的衍生物, 在体内经肝脏活化逐渐转变为氟尿嘧啶而起抗肿瘤作用, 能干扰和阻断 DNA、RNA 及蛋白质合成, 主要作用于 S 期, 是抗嘧啶类的细胞周期特异性药物^[3]。顺铂为细胞周期非特异性抗肿瘤药, 其在低氯环境中可快速解离, 并以水合阳离子的形式同细胞内 DNA 结合形成链间、链内或蛋白质 DNA 交联, 进而对 DNA 的结构和功能进行破坏, 达到抗肿瘤作用^[4]。消癌平

胶囊的主要组分为通关藤, 具有抗癌、消炎、平喘的作用^[5]。

CEA、CA199 是消化道肿瘤诊断常用的一个标志物, 在食管癌患者重也呈高表达^[11]。CYFRA21-1 为鳞状上皮细胞内角蛋白 19 裂解后的产物; SCC-Ag 是鳞状上皮细胞的特异性抗原, 在食管癌细胞增殖过程中上述两个因子明显增多^[12]。本研究中, 治疗后两组血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1、CA199 水平均显著降低, 且治疗组降低程度均更明显, 说明食管癌患者采用消癌平胶囊联合顺铂与替加氟注射液治疗可有效降低机体肿瘤标志物水平。VEGF 在肿瘤的血管生成中起着重要作用^[13]。OPN 是一种分泌型糖蛋白, 参与肿瘤新生血管形成^[14]。sIL-2R 为体内淋巴细胞活性指标, 其可脱落于恶性肿瘤细胞表面而进入血液循环^[15]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族成员, 可降解细胞外基质并降低肿瘤细胞间的黏附性、增加细胞侵袭活力^[16]。本研究中, 治疗后两组血清 VEGF、MMP-9、OPN、sIL-2R

水平均显著降低,且治疗组降低程度均更明显,说明食管癌患者采用消癌平胶囊联合顺铂与替加氟注射液治疗可有效抑制癌细胞侵袭活动。此外,经治疗,治疗组 ORR、CBR 分别为 69.77%、86.05%,对照组分别为 41.86%、72.09%,两种比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。同治疗前对比,两组 QLQ-C30 量表评分、KPS 评分均明显升高,且治疗组升高更显著。两组在毒副反应发生率上比较则无显著差别。说明消癌平胶囊联合顺铂与替加氟注射液治疗食管癌效果显著。

综上所述,消癌平胶囊联合顺铂与替加氟注射液治疗食管癌可有效改善患者症状,降低机体肿瘤标志物水平和侵袭细胞因子水平,有利于提高患者生活质量,有着很好临床应用价值。

参考文献

- [1] 邹小农. 食管癌流行病学 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(18): 1-4.
- [2] 谭勇, 彭晶晶, 程朋. 放化疗联合治疗晚期食管癌的近期临床疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2010, 12(10): 1050-1052.
- [3] 李增智, 李宁, 毛晓红, 等. 替加氟对中晚期食管癌放疗增敏效果及副作用观察 [J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(6): 485-486, 489.
- [4] 刘应荣. 西药顺铂的药理作用和临床应用效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(67): 13227-13228.
- [5] 何凌云, 刘冬华, 刘涛, 等. 消癌平对不同民族食管癌患者术后免疫功能的研究 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(12): 1774-1775.
- [6] 方文涛. 第7版国际抗癌联盟食管鳞癌 TNM 分期解读 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(3): 265-270.
- [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] 孟琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [9] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [11] 朱娜, 彭建美, 袁军. CEA、AFP、CA-199 和 CA72-4 联合检测在食管癌诊断中的价值 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 120-122.
- [12] 张胜强, 崔虎军, 李荣辉, 等. 联合检测食管癌手术患者循环肿瘤细胞及肿瘤标志物的临床意义 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(11): 82-83.
- [13] 兰纲. 老年食管癌患者血清 MMP-9、VEGF、NGAL 和 TGF- β 1 的水平变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1595-1597.
- [14] 徐磊, 胡德宏, 杨翰潮, 等. CXCR-4 和 OPN 在食管鳞状细胞癌组织的表达及其临床意义 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(7): 1-3.
- [15] 许梅, 杨朝群. 食管癌患者放疗前后血清 sIL-2R 和 TNF- α 水平测定及其临床意义 [J]. 农垦医学, 2009, 31(3): 211-213.
- [16] 李波, 李德川. MMP-9 基因与食管癌发生、发展的研究进展 [J]. 浙江医学, 2017, 39(22): 2058-2060.