

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.12.11

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

谢茂高, 吴中平

(浙江金华广福医院 药剂科, 浙江 金华 321000)

摘要:[目的]探讨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。[方法]98例晚期胃癌患者根据随机数字表法随机分为治疗组49例与对照组49例。对照组仅给予化疗方案,治疗组在化疗基础上联用复方苦参注射液。2组均以14d为1个疗程,连续观察3个疗程。比较2组患者疗效、免疫功能指标、血清癌胚抗原(CEA)和癌抗原19-9(CA19-9)、生活质量改善情况及药物毒副反应情况。[结果]治疗组总有效率(RR)(57.14%)高于对照组(36.74%)($P<0.05$);治疗组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 含量治疗后高于对照组($P<0.05$),而 $CD8^+$ 含量治疗后低于对照组($P<0.05$);2组血清CEA和CA19-9水平治疗后均下降($P<0.05$);治疗组血清CEA和CA19-9水平治疗后显著低于对照组($P<0.05$);治疗组生活质量提高明显高于对照组($P<0.05$);治疗组白细胞减少、血小板减少、周围神经毒性、血红蛋白减少及恶心、呕吐发生率显著低于对照组($P<0.05$)。[结论]复方苦参注射液对晚期胃癌化疗患者疗效明显,可提高患者免疫功能,降低血清CEA和CA19-9水平,毒副反应低,具有重要研究意义。

关键词:复方苦参注射液;晚期胃癌;化疗;疗效;免疫功能;血清肿瘤标志物;毒副反应

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2016)12-0933-05

Effect of compound matrine injection on the treatment of advanced gastric cancer patients with chemotherapy, immune function, serum tumor markers and toxic and side effects were observed

XIE Mao-gao, WU Zhong-ping

(Department of Pharmacy, Jinhua Guangfu Hospital of Zhejiang, Jinhua 321000, China)

Corresponding author: XIE Mao-gao, E-mail: 2905485267@qq.com

Abstract:[Objective] To investigate the effect of compound matrine injection on chemotherapy advanced gastric cancer and observe these patients' immune function, serum tumor markers and adverse reactions. [Methods] 98 patients with advanced gastric cancer were randomly and averagely divided into treatment group and control group. Control group only given chemotherapy regimen, the treatment group was treated with compound matrine injection combined with chemotherapy. The two groups were treated with 14 d for 1 courses, 3 courses were observed continuously. The efficacy, immune function, serum levels of cancer embryo antigen(CEA), cancer antigen 19-9(CA19-9), quality of life and adverse drug reactions were compared between the two groups. [Results] RR (57.14%) in treatment group was higher than that in control group (36.74%) ($P<0.05$); The content of $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ in treatment group was higher than that in control group ($P<0.05$), and the content of $CD8^+$ was lower than that of the control group ($P<0.05$); Two groups of serum CEA and CA19-9 levels were decreased after treatment ($P<0.05$); The level of serum CEA and CA19-9 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); The quality of life in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); In the treatment group, the rate of white blood cells reduction thrombo-

收稿日期:2015-11-26

作者简介:谢茂高,副主任医师,主要从事临床药学方面的研究

通讯作者:谢茂高, E-mail: 2905485267@qq.com

cytopenia, peripheral neurotoxicity, hemoglobin decrease, nausea and vomiting were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). [Conclusion] Compound matriline injection in the treatment of patients with advanced gastric cancer undergoing chemotherapy has obvious curative effect, including improving the immune function, reducing serum CEA and CA19-9 levels and low toxicity. It has important research significance.

Key words: compound matriline injection; advanced gastric cancer; chemotherapy; efficacy; immune function; serum tumor markers; toxicity

胃癌是最常见的一种消化系统恶性肿瘤,流行病学调查表明我国胃癌患者占全球总数40%左右,且呈每年上升趋势^[1]。当其发展至晚期后,已失去了手术切除的机会,故而需要进行化疗来杀灭癌细胞,从而提高患者生存质量^[2]。但报道显示化疗药物对机体功能造成一定的损伤,使得患者无法耐受^[3]。近年来,研究显示中药联合化疗治疗能够明显提高疗效,减少毒副反应的发生^[4-5]。故而笔者本研究旨在分析复方苦参注射液对晚期胃癌化疗患者疗效、免疫功能、血清肿瘤标志物的影响及毒副反应观察,为临床提供一定指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选自2013年2月~2015年2月我院收治的晚期胃癌患者98例,均经细胞学、病理学确诊为晚期胃癌。其中男63例,女35例;年龄30~75岁,平均(53.19±7.98)岁;根据TNM分期:Ⅲb期56例,Ⅳ期42例。按照随机数字表法随机分为治疗组49例与对照组49例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组一般资料比较 例, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/女	平均年龄/岁	TNM分期	
				Ⅲb期	Ⅳ期
治疗组	49	32/17	52.79±8.32	29	20
对照组	49	31/18	53.84±7.65	27	22

1.2 入组标准及排除标准

入组标准:①所有患者均有可测量的病灶;②KPS评分 > 60 分,且生存期在3个月以上者;③TNM分期为Ⅲb期~Ⅳ期;④均已经医院伦理委员会批准者;⑤签订知情同意书者。

排除标准:①合并免疫相关性疾病;②合并其他恶性肿瘤者;③合并肝、肾、心等功能严重异常者;④溃疡性结肠炎、克罗恩病等;⑤对化疗药物过敏者。

1.3 方法

对照组:采用改良的FOLFOX6化疗方案:第1

天奥沙利铂85 mg/m²,静脉滴注2 h;第1~2天采用亚叶酸钙300 mg/m²,静脉滴注;第1天采用5-氟尿嘧啶400 mg/m²,静脉滴注;5-氟尿嘧啶2.4~2.8 g/m²持续静脉泵入46 h;化疗前后给予格拉司琼3 mg预防呕吐。治疗组:在FOLFOX4化疗基础上静脉滴注复方苦参注射液12 ml加入生理盐水200 ml中,1次/d。2组均以14 d为1个疗程,连续观察3个疗程评价疗效。

1.4 疗效评价指标

近期疗效标准评价^[6]:以患者病灶消失4周以上为完全缓解(CR);以患者病灶无新发病灶、无进展,肿瘤2个最大垂直径积和降低50%以上,且能够维持4周以上为部分缓解(PR);以患者无新发病灶,以及肿瘤体积缩小25%~50%为好转(MR);以患者无新发病灶,且患者肿瘤体积缩小或增大 $< 25\%$ 为稳定(SD);以患者出现新发病灶或者肿瘤体积增大 $\geq 25\%$ 为进展(PD)。总有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

①观察2组患者免疫功能指标水平变化,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。分别于治疗前后采集3 ml外周静脉血,分离细胞(应用密度梯度离心法),采用单标记测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,然后再于每1 $\times 10^6$ 个细胞中加入100 μ l封闭液,4℃下与20 μ l CD3-CY5/CD4⁺-FITC、CD8⁺-PE单抗作用45 min,各淋巴细胞亚群比例检测以美国BD公司流式细胞仪测定;②观察2组患者血清肿瘤标志物水平变化,包括癌胚抗原(CEA)、癌抗原19-9(CA19-9)。分别于治疗前后采用真空静脉采血管清晨空腹采集患者外周静脉血3 ml,放置20 min,以转速为每分钟3 000转,离心6 min,分离血清,置于一20℃下保存待测;③观察2组患者生活质量改善情况,以Karnofsky评分情况评价,其中以Karnofsky评分提高10分以上为改善,以Karnofsky评分变化10分以内为稳定,以Karnofsky评分降低10分以上为下降;④观察2组药物毒副反应,分别于治疗前后检测心电图、血常规、尿常规、肝肾功能,及治疗前后药物相关毒副反应。

1.6 统计学处理

运用 SPSS 19.0 软件包进行处理数据,其中对于计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,针对组内计量资料采用配对 t 检验,针对组间比较采用独立样本 t 检验;其中对于计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效对比

治疗组 RR (57.14%) 高于对照组 (36.74%) ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2组免疫功能指标水平比较

2组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺含

量治疗前对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量治疗后增加 ($P < 0.05$),而 CD8⁺含量治疗后下降 ($P < 0.05$);治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量治疗后高于对照组 ($P < 0.05$),而 CD8⁺含量治疗后低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2组血清肿瘤标志物指标水平比较

2组血清 CEA 和 CA19-9 水平治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);2组血清 CEA 和 CA19-9 水平治疗后均下降 ($P < 0.05$);治疗组血清 CEA 和 CA19-9 水平治疗后显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2组疗效对比 例(%)

组别	CR	PR	MR	SD	PD	RR
治疗组	15(30.61)	13(26.53)	12(24.49)	7(14.29)	2(4.08)	28(57.14) ¹⁾
对照组	9(18.37)	9(18.37)	14(28.57)	10(20.41)	7(14.29)	18(36.74)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2组免疫功能指标水平比较 $n=49, \bar{x} \pm s$

组别	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50.97±4.98	64.13±6.71 ¹⁾²⁾	38.97±4.63	45.68±5.67 ¹⁾²⁾	36.98±4.31	30.19±3.87 ¹⁾²⁾	1.05±0.19	1.51±0.36 ¹⁾²⁾
对照组	51.48±5.46	45.19±4.35 ¹⁾	39.25±4.79	32.09±4.82 ¹⁾	37.58±3.98	42.37±4.15 ¹⁾	1.04±0.21	0.75±0.28

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 2组血清肿瘤标志物指标水平比较 $n=49, \bar{x} \pm s$

组别	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)		CA19-9/($\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	25.19±3.46	5.82±1.37 ¹⁾²⁾	249.83±39.81	57.41±12.43 ¹⁾²⁾
对照组	24.87±3.35	20.19±3.15 ¹⁾	241.39±45.31	189.72±35.13 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 2组生活质量改善情况比较

治疗组生活质量提高明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2组生活质量改善情况比较 例(%)

组别	提高	稳定	下降
治疗组	25(51.02) ¹⁾	19(38.78)	5(10.20) ¹⁾
对照组	13(28.26)	22(44.90)	14(28.57)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 2组毒副反应比较

治疗组白细胞减少、血小板减少、周围神经毒

性、血红蛋白减少及恶心、呕吐发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

中医认为胃癌属“胃反”、“胃脘痛”等范畴,中医学理论认为该病病因主要是由于外感六淫、劳倦内伤、情志饮食,通常是多种病因致使脾胃受损、运化失常,气结痰凝而发生^[7];其病机主要为正虚邪实、气滞血瘀、毒热内结、脏腑失调、痰结湿聚,各种病机间又相互作用,最终致使出现脏腑功能失调、瘀血浊气痰滞内伤,以及毒邪凝聚,久而成积^[8]。复方苦参注射液是一种通过现代科学方法从苦参、白土苓、山慈菇、五灵脂等中药提取加工而成的静脉制剂。其中苦参具有清热燥湿、杀虫利尿功效;白土苓具有解

表6 2组毒副反应比较

例(%)

组别	白细胞减少	血小板减少	周围神经毒性	血红蛋白减少	恶心、呕吐
治疗组					
I级	14	4	7	9	11
II级	11	3	5	6	5
III级	1	0	1	0	0
IV级	0	0	0	0	0
不良反应率	26(53.06) ¹⁾	7(14.29) ¹⁾	13(26.53) ¹⁾	15(32.61) ¹⁾	16(32.65) ¹⁾
对照组					
I级	17	8	12	13	14
II级	16	8	9	12	13
III级	4	1	2	1	2
IV级	0	0	0	0	0
不良反应率	37(75.51)	17(34.69)	23(46.94)	26(53.06)	29(59.18)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

毒、除湿功效;山慈菇具有清热解毒、消痈散结功效;五灵脂具有活血祛瘀、散结止痛功效。诸药共用,可奏清热解毒、利湿、散结止痛功效。现代药理研究表明,复方苦参注射液中主要成分苦参碱具有诱导肿瘤细胞分化和促凋亡,抗肿瘤浸润和远处转移,直接杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤耐药性,抑制肿瘤新生血管形成,提高肿瘤细胞宿主免疫功能,降低化疗毒副作用等^[9]。黄智芬等^[10]学者报道显示,复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌能够缓解期疼痛症状,具有一定的抗肿瘤作用,降低化疗毒副作用,以及提高生活质量、延长生存期。林春丽等^[11]学者研究报道显示,复方苦参注射液能够有效地提高患者生存质量以及减轻化疗不良反应。陈健等^[12]学者研究报道显示,复方苦参注射液联合化疗可以改善症状、缓解疼痛、提高患者生存质量。通过以上文献报道表明,复方苦参注射液治疗晚期胃癌患者疗效明显,可明显改善患者生存质量,降低化疗药物引起的毒副作用。本文研究结果显示,治疗组RR(57.14%)高于对照组(36.74%),治疗组生活质量提高明显高于对照组,治疗组白细胞减少、血小板减少、周围神经毒性、血红蛋白减少及恶心、呕吐发生率显著低于对照组。故而说明,复方苦参注射液能够明显提高治疗疗效,改善患者生活质量以及降低化疗药物毒副作用。

癌胚抗原(CEA)是较为复杂的一种含糖蛋白,血清CEA对胃癌诊断敏感性为19.0%~56.1%,并且特异性为50%~92%,血清CEA水平随着胃癌分期的上升而上升。胃癌患者血清CA19-9敏感性为26.3%~69.0%,并且特异性为52.0%~

95.0%,血清CA19-9水平随着胃癌分期的上升而上升。郑晓可^[13]学者研究报道显示,采用3种不同化疗方案均可使晚期肺癌患者血清CEA和CA19-9水平下降。本文研究结果显示,2组血清CEA和CA19-9水平治疗后均下降,治疗组血清CEA和CA19-9水平治疗后显著低于对照组。故而说明复方苦参注射液能够明显降低晚期胃癌患者血清CEA和CA19-9水平。此外,本研究结果显示治疗组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量治疗后高于对照组,而CD8⁺含量治疗后低于对照组,故而说明复方苦参注射液能够明显提高患者免疫功能。黄智芬等^[14]学者研究报道显示,健脾扶正汤择时用药能够明显提高患者免疫功能。由此可知,中药在提高患者免疫功能方面取得了良好的效果。

综上所述,复方苦参注射液对晚期胃癌化疗患者疗效明显,可提高患者免疫功能,降低血清CEA和CA19-9水平,毒副反应低,具有重要研究意义。

参考文献

- [1] LEE J H, LEE C M, SON S Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: Long-term oncologic results[J]. Surgery, 2014, 155:154-164.
- [2] 刘美红, 贺海平, 陈建思. 广西肿瘤医院近10年胃癌临床流行病学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 8(12): 2835-2838.
- [3] WU X J, YUAN P, LI Z Y, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination [J]. Tumour Biol, 2013, 34:463-469.
- [4] 吕明. 中西医结合治疗中晚期胃癌临床研究[J]. 中

- 医学报, 2013, 10(8):1104—1105.
- [5] 程 伟, 葛 亮, 孟宪杰. 中西医结合治疗中晚期胃癌 64 例报告[J]. 临床医学工程, 2014, 15(4):467—468.
- [6] 孙 燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:994.
- [7] 张 青. 中医辨证施治结合化疗对晚期胃癌的临床疗效分析[J]. 世界中医药, 2013, 9(7):746—748.
- [8] 卢岳华. 中医辨证结合化疗治疗中晚期胃癌 50 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 6(22):56—57.
- [9] 傅建伟, 邓 媛, 黄 薇. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌疼痛 40 例[J]. 中国中医急症, 2011, 13(1):152—153.
- [10] 黄智芬, 刘俊波, 黎汉忠, 等. 复方苦参注射液配合化疗治疗晚期胃癌 30 例临床观察[J]. 华西医学, 2009, 24(11):2883—2885.
- [11] 林春丽, 葛继红. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(4):316—318.
- [12] 陈 健, 王木杉, 夏本跃. 复方苦参注射液联合化疗对晚期胃癌患者生活质量的影响[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2013, 12(6):17—18.
- [13] 郑晓可. 不同化疗方案对晚期胃癌患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8):1420—1422.
- [14] 黄智芬, 韦俊松, 黎汉忠, 等. 健脾扶正汤择时用药联合时辰化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7):590—593.

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统,请登录“www.whuhzss.com”投稿。注册用户名上传文章后,投稿系统一旦收到稿件,即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件,本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿,要求字迹清楚,附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail 信箱。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度,不可用复印件,黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在图片上,每幅图片的背面应贴上标签,注明图号、作者姓名及图的上下方位,图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上,以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页,并连带图、表说明集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调:在审阅中的稿件,作者如欲改投他刊,请立刻与本刊联系说明原因,如发现一稿多投的情况,视为学术不端,我们将严肃处理,通报所有相关杂志和该作者单位,并予以披露。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

如有疑问,请拨打编辑部电话咨询,咨询电话:(027)85726342-8034。