

卡培他滨 + 奥沙利铂联合鸦胆子油治疗晚期胃癌的临床观察

李玉明, 李东芳, 王云启

湖南省肿瘤医院中西医结合科, 湖南 长沙 410013

摘要: **目的** 探讨卡培他滨 + 奥沙利铂联合鸦胆子油治疗晚期胃癌的临床疗效, 为临床治疗提供参考。**方法** 选择 2011 年 5 月至 2013 年 5 月收治的 80 例晚期胃癌患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为两组, 对照组 40 例给予卡培他滨 + 奥沙利铂治疗, 观察组 40 例在对照组治疗的基础上加用鸦胆子油治疗, 治疗 4 个周期后比较两组患者临床疗效、生存期及毒副反应程度。**结果** 治疗 4 个周期后, 观察组临床疗效、生存质量均优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组白细胞减少、手足综合征、中心粒细胞减少发生率均低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组 1、2 年生存率分别为 67.50% 和 37.50%, 均显著高于对照组的 45.00% 和 17.5% ($P < 0.05$)。**结论** 在卡培他滨 + 奥沙利铂治疗的基础上加用鸦胆子油, 可明显提高晚期胃癌患者临床疗效、生存期及生存质量, 且减轻了毒副反应程度。

关键词: 晚期胃癌; 卡培他滨; 奥沙利铂; 鸦胆子油; 中医疗法

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0374-03

胃癌是一种恶性肿瘤, 其发病率及病死率呈逐年上升的趋势。目前, 外科手术联合术后化疗是治疗胃癌的有效手段, 可显著延长患者的生存期, 尤其是早期胃癌患者, 可取得满意治疗效果^[1]。由于胃癌起病隐匿, 早期并无典型临床症状, 就诊时仅有 10% 患者处于早期, 约 90% 的患者为中晚期, 从而错过了最佳治疗时期, 导致大部分胃癌患者预后较差^[2]。因此, 探寻积极有效的治疗方案以改善中晚期胃癌患者的预后, 是临床工作者重要的研究课题。近几年, 中医疗法在晚期恶性肿瘤的临床治疗中得到广泛应用, 在改善患者临床体征、减轻化疗毒副反应及延长生存期方面取得满意效果^[3]。本研究分析了在卡培他滨 + 奥沙利铂治疗的基础上加用鸦胆子油治疗晚期胃癌的临床疗效, 旨在为临床治疗提供参考。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2011 年 5 月至 2013 年 5 月收治的 80 例晚期胃癌患者作为研究对象, 均经胃镜检查病理确诊。入选标准: (1) TNM 分期为 III 期或

V 期; (2) 无法行手术治疗; (3) 预计患者存活期超过 6 个月; (4) Kamofsky 评分 ≥ 70 分^[4]; (5) 肝、肾功能及血常规均正常; (6) 无放疗及化疗禁忌证; (7) 签署知情同意书, 自愿参加本次研究。排除标准: (1) 合并其他部位恶性肿瘤; (2) 已经发生远处转移者; (3) 存在明显凝血功能障碍或者活动性胃肠出血。80 例患者中男 43 例, 女 37 例; 年龄 41 ~ 79 (64.1 \pm 3.9) 岁。根据随机数字表法分为观察组和对照组各 40 例, 两组患者性别、年龄、TNM 分期、分化程度等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。

1.2 方法 两组患者均行卡培他滨 + 奥沙利铂治疗, 第 1 天, 奥沙利铂 (江苏恒瑞制药公司) 85 mg/m² 加入 5% 氯化钠溶液 500 ml 静脉滴注, 时间控制在 3 h 左右; 第 1 天至第 14 天, 卡培他滨片 (上海罗氏制药有限公司生产) 1 250 mg/m² 口服, 每天 2 次, 3 周为 1 个周期, 治疗 4 个周期。观察组在上述治疗的基础上给予鸦胆子油注射液 (广州白云山制药厂) 30 ~ 50 ml 加入 250 ml 生理盐水静脉滴注, 每天 1 次, 连续应用 14 d。两组患者化疗前均给予盐酸昂丹

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 40$, 例)

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别		TNM 分期			分化程度		
		男	女	III a 期	III b 期	V 期	低分化	中分化	高分化
观察组	64.5 \pm 4.1	22	18	14	17	9	7	24	9
对照组	63.7 \pm 3.4	21	19	13	19	8	6	21	13

司琼注射液(山东齐鲁制药公司)8 mg 静脉注射,每周常规行血常规、肝肾功能检测。

1.3 观察指标 治疗 4 个周期后观察两组患者临床疗效、生存质量、毒副反应程度,并随访 2 年。参考 WHO 实体瘤疗效评价标准将治疗效果分为完全缓解(CR)、显著缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)^[5];按照 WHO 对于抗癌药物的毒性反应程度将患者出现的不良反应划分为 5 个级别(0 级~IV 级),级别越高表示患者不良反应程度越重^[6]。生存质量根据治疗前后 Kamofsky 评分差值进行判断,治疗前后评分增加 10 分以上为改善,增加在 10 分以内为稳定,评分较治疗前减少为降低。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。生存率比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,毒副反应程度、生存质量及临床疗效采用 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 4 个周期后,观察组临床疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者生存分析 随访 2 年,观察组中位生存期为 20 个月,对照组中位生存时间为 17 个月;观察组 1、2 年生存率分别为 67.50% 和 37.50%,均显著高于对照组的 45.00% 和 17.50%,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 两组患者生存质量比较 治疗后观察组生存质量改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者毒副反应程度比较 观察组白细胞减少、手足综合征、中心粒细胞减少发生率均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 5。

3 讨论

在祖国医学中有“胃脘痛”、“反胃”、“噎膈”等名词,根据临床症状可发现,“胃脘痛”等均与贲门

癌、胃癌有关。祖国医学认为,胃为五脏之本,胃部出现严重病变可导致机体出现全身性的局部表现,胃癌的发生多与邪毒外侵、劳倦内伤、情志失调、饮食不节等有关,导致机体长期处于平衡失调状态,引起脏腑功能失常,诱发邪毒内壅、痰凝气滞、气滞血瘀、食滞等病理变化,最终形成癥瘕积聚,即形成胃癌^[7]。

对于无法行手术治疗的胃癌患者,多给予化疗以延长生存期。其中奥沙利铂 + 卡培他滨联合化疗是美国临床肿瘤学会的推荐方案,奥沙利铂为一种光谱铂类化疗药物,对大多数实体恶性肿瘤均有一定临床效果,目前已经广泛用于头颈部恶性肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、胃肠道恶性肿瘤、肝癌、肺癌等的治疗,其中对于胃肠道恶性肿瘤效果最佳。既往研究显示,奥沙利铂能够有效抑制各种恶性肿瘤的细胞株,而且对其他铂类药物均具有耐药性的肿瘤细胞株几乎不会出现交叉耐药性^[8]。因此,临床多选择奥沙利铂联合卡培他滨等其他化疗药物治疗胃肠道恶性肿瘤。奥沙利铂抗肿瘤的作用机制为形成恶性肿瘤细胞内 DNA 链和链内交联,使得恶性肿瘤细胞 AND 合成被阻断,从而起到治疗作用。卡培他滨属于氟化嘧啶类化疗

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD
观察组	40	0	22	10	8
对照组	40	0	12	15	13
Z 值			2.043		
P 值			0.041		

表 3 两组患者生存率比较 例(%)

组别	例数	1 年生存率	2 年生存率
观察组	40	27(67.50)	15(37.50)
对照组	40	18(45.00)	7(17.50)
χ^2 值		4.114	4.012
P 值		0.042	0.045

表 4 两组患者生存质量比较 (例)

组别	例数	提高	稳定	降低
观察组	40	19	16	5
对照组	40	10	19	11
Z 值			2.135	
P 值			0.047	

表 5 两组患者毒副反应程度比较 (例)

指标	观察组(n=40)				对照组(n=40)				Z 值	P 值
	I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级	III 级	IV 级		
血小板下降	5	1	0	0	6	1	0	0	0.092	0.762
白细胞减少	4	2	1	0	10	3	2	0	4.012	0.045
贫血	13	6	0	0	11	5	0	0	0.075	0.785
手足综合征	3	1	0	0	7	5	0	0	5.000	0.025
恶心呕吐、腹泻	8	3	0	0	11	4	1	0	1.398	0.237
中性粒细胞减少	3	1	0	0	9	2	0	0	4.020	0.045

药物,属周期性药物,通过代谢物进入 DNA 后杀伤处于 S 期的肿瘤细胞,且抑制了肿瘤细胞增殖、分化,对卵巢癌、乳腺癌、胃癌等多种实体恶性肿瘤具有较好的临床效果;同时,卡培他滨还具有一定的放疗增敏作用,进一步提高了放化疗联合疗效^[9]。

晚期胃癌多以姑息性治疗为主,但长时间化疗毒副作用可导致患者耐受能力及自身抵抗力降低,且会严重影响患者的食欲、体力、精神等,对患者生存质量及预后造成不良影响。近几年大量研究发现,多种中药能够减轻或者抑制化疗药物引起的毒副反应,在提高临床疗效的同时,能够显著减轻毒副反应程度。其中,鸦胆子油乳注射液为鸦胆子提取物制成的一种抗癌药物,目前已经应用于肺癌、消化道肿瘤等肿瘤的治疗^[10]。向光明等^[11]的研究显示,在常规化疗的基础上加用鸦胆子油乳注射液可显著改善晚期肺癌患者近期预后及生存质量,并减轻了化疗副作用。

本研究结果显示,通过 4 个周期治疗后,观察组临床疗效显著优于对照组,表明加用鸦胆子油能够显著提高晚期胃癌患者临床疗效。与王剑^[12]的研究结果基本一致。不过两组患者无一例完全缓解,表明在对于晚期且无法行手术治疗的胃癌患者治疗仍需要进一步探寻更加有效的治疗方案。观察组白细胞减少、手足综合征、中心粒细胞减少发生率均低于对照组,表明加用鸦胆子油能够减轻化疗引起的毒副反应程度。在对患者生存质量影响的观察中发现,加用鸦胆子油能够显著提高晚期胃癌患者生存质量,表明鸦胆子油能够促进患者化疗后恢复,减轻患者临床症状,从而有助于改善生存质量。通过进一步随访发现,观察组 1、2 年生存率及中位生存期均要明显高于对照组,表明加用鸦胆子油能够显著改善晚期胃癌患者近期预后。药理研究证实,鸦胆子油为细胞周期非特异性抗癌药物,能够抑制癌细胞生长、增殖^[13];且鸦胆子油乳与癌细胞亲和力较高,可在癌细胞周围进行长时间黏附,增加了化疗药物向病灶内渗机会,使得化疗药物作用增强,从而提高临床疗效;同时,鸦胆子油可增强患者细胞免疫和体液免疫,有助于改善骨

髓造血功能,从而减轻了化疗药物的毒副作用。

综上所述,在卡培他滨 + 奥沙利铂治疗的基础上加用鸦胆子油,可明显提高晚期胃癌患者临床疗效、生存期及生存质量,且减轻了毒副反应程度,值得临床重视。

参考文献

- [1] 詹文华,韩方海. 我国胃癌外科治疗的现状和思考[J]. 实用肿瘤杂志,2008,23(8):91-93.
- [2] 刘雪峰,吕洪光. 胃癌的综合治疗[J]. 实用肿瘤学杂志,2012,26(3):268-271.
- [3] 易秀梅. 胃癌的中医治法及卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌毒副反应的护理[J]. 环球中医药,2014,7(S1):143.
- [4] 蒋伯刚,王之霞,王利花. XELOX 方案联合鸦胆子油乳治疗进展期胃癌 32 例临床观察[J]. 中医药导报,2011,17(11):60-61.
- [5] 吴亚丛,张迎春,戴光熙,等. 鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌临床观察[J]. 解放军医药杂志,2012,24(8):29-31.
- [6] Jansen EP, Boot H, Dubbelman R, et al. Postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer--a phase I-II study of radiotherapy with dose escalation of weekly cisplatin and daily capecitabine chemotherapy[J]. Ann Oncol,2010,21(3):530-534.
- [7] 王永花. 希罗达节律化疗联合鸦胆子油乳注射液治疗老年晚期胃癌的临床观察[J]. 中国药物与临床,2013,13(1):103-104.
- [8] 卓恩挺,陈雪莲,王连臣,等. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗老年胃肠恶性肿瘤的临床疗效分析[J]. 实用癌症杂志,2013,28(6):686-688.
- [9] 刘丽霞,李国平,孙刚庆. 胃癌术后三维适形放疗同步 XELOX 方案治疗的临床疗效[J]. 江苏医药,2014,40(13):1536-1538.
- [10] 谭建福,周军,赵云. 鸦胆子油的临床应用及研究进展[J]. 广东医学,2013,34(9):1467-1468.
- [11] 向光明,高宝安,官莉. 鸦胆子油乳联合化疗治疗肺癌的临床观察[J]. 中医药导报,2015,21(11):36-38.
- [12] 王剑. 中药鸦胆子油乳辅助化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国中医急症,2013,22(6):1005-1006.
- [13] 韩凤娟,蔡冬燕,吴效科,等. 鸦胆子油乳抗肿瘤机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(3):669-671.

收稿日期:2015-10-09 编辑:王国品