

· 临床研究 ·

# 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌的疗效

谭 扬<sup>1</sup>, 赵福友<sup>2△</sup>, 吴 穷<sup>2</sup>

(1. 重庆市第一人民医院消化内科 400011; 2. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科, 安徽蚌埠 233004)

**摘要:**目的 评价采用复方斑蝥胶囊联合紫杉醇(PTX)+5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙(LV)治疗老年晚期胃癌疗效及不良反应。方法 采用随机的方法将 86 例老年晚期胃癌患者分为两组:联合组(40 例)采用复方斑蝥胶囊联合 PTX+5-FU+LV;对照组(46 例)单用 PTX+5-FU+LV。联合组于开始使用 PTX+5-FU+LV 方案时即同时予以复方斑蝥胶囊口服 750 mg, 每天 2 次。分别于治疗前后对患者外周血白细胞、肝肾功能、食欲、消化道反应、生活质量、疗效进行评价。结果 有效率联合组和对照组分别为 47.5%、26.1%, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 中位生存时间联合组 11.7 个月多于对照组 8.1 个月( $P < 0.05$ ); 1 年生存率联合组 55.0% 高于对照组 30.4% ( $P < 0.05$ )。联合组生活质量显著改善, 白细胞减少程度好于对照组。结论 复方斑蝥胶囊联合 PTX+5-FU+LV 可以增加疗效, 减轻骨髓毒性, 提高患者生存质量和化疗耐受性, 值得临床推广。

**关键词:** 复方斑蝥胶囊; 晚期胃肿瘤; 老年患者

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)04-0393-03

## Efficacy of Fufangbanmao capsules combined chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer in gerontal patients

Tan Yang<sup>1</sup>, Zhao Fuyou<sup>2△</sup>, Wu Qiong<sup>2</sup>

(1. Digestive Department of Chongqing First People's Hospital, Chongqing 400011, China;

2. Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the efficacy and side-effect of Fufangbanmao capsules combined paclitaxel (PTX) plus 5-FU and Leucovorin (LV) in the treatment of advanced gastric cancer in gerontal patients. **Methods** 86 eligible gerontal patients were randomly assigned to the treatment group (40 cases) and control group (46 cases). In the treatment group, the 40 patients were treated with PTX+5-FU +LV combined with Fufangbanmao capsules orally administrated 750 mg each time, 2 times a day. In the control group the regimen was the same as in the treatment group except Fufangbanmao capsules. The peripheral blood leukocytes, hepatic-renal function, appetite, gastrointestinal reactions, life quality and efficacy of the patients were detected before and after the treatment respectively. **Results** The response rates were 47.5% in the treatment group and 26.1% in the control group ( $P < 0.05$ ). The median survival time were 11.7 months in the treatment group and 8.1 months in the control group ( $P < 0.05$ ), and one-year survival rate were 55.0% and 30.4%, respectively ( $P < 0.05$ ). The quality of life in the treatment group was significantly improved compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Also, the frequency of leukocyte reduction was better in the treatment group than in the control group. **Conclusion** Fufangbanmao capsules combined with PTX+5-FU+LV regimen could improve the efficacy of the treatment, reduce the chemotherapy related toxicities of digestive tract and bone marrow, and improve the quality of life and the chemotherapy resistance of gerontal patients with advanced gastric cancer. Thus it should be promoted.

**Key words:** fufangbanmao capsules; advanced gastric neoplasms; gerontal patients

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 其发病率和死亡率都高居消化道肿瘤的首位<sup>[2]</sup>。大多数胃癌患者症状不典型, 近半数患者明确诊断时已是晚期, 由于晚期胃癌患者的治疗目的都是延长生存期及提高生活质量, 因此包括化疗及中药在内的综合治疗成为了主要治疗方法。老年晚期胃癌是相对特殊的一类胃癌群体, 由于患者年龄大、一般状况差, 不能完成满周期化疗, 探讨此类患者的治疗方案迫在眉睫。本研究应用复方斑蝥胶囊联合紫杉醇(PTX)+5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙(LV)治疗老年晚期胃癌并观察疗效及不良反应。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2007 年 2 月至 2011 年 1 月, 本科收治的 IV 期胃腺癌患者 86 例, 均经组织病理学确诊, Karnofsky (KPS) 评分大于或等于 60 分, 预计生存期大于或等于 3 个月, 有可评价的病灶, 近 1 个月内未做过其他抗肿瘤治疗。重要器官功能基本正常, 自愿接受治疗。将 86 例患者应用随机数字表法随机

分为联合组和对照组。联合组 40 例, 其中男 24 例, 女 16 例, 年龄 65~77 岁, 中位年龄 69 岁; 对照组 46 例, 其中男 28 例, 女 18 例, 年龄 65~78 岁, 中位年龄 70 岁。两组患者基本情况差异无统计学意义。

**1.2 治疗方法** 对照组: 接受 PTX+5-FU+LV 方案治疗, 具体如下: PTX 160 mg/m<sup>2</sup>, 加入 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中静脉滴注 3 h, 第 1 天用药前用地塞米松、西咪替丁、苯海拉明预处理, 防止过敏反应; LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 于 5-FU 前应用, 静脉滴注 2 h, 连用 5 d; 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 4 h, 连用 5 d。联合组: 于开始使用 PTX+5-FU+LV 方案治疗时即口服复方斑蝥胶囊 750 mg, 每天 2 次, 连用 5 d。化疗时常规给予止吐药。每个化疗周期为 21 d, 每位患者至少完成 2 个周期, 之后评定疗效。

**1.3 不良反应评价** 化疗不良反应主要为骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻、神经毒性、丙氨酸氨基转移酶等, 参照美国国立癌症研究所 (NCI) 进行分级 (0~4 级)。

**1.4 疗效评定及随访情况** 所有病例化疗前后均行血常规、心电图、胸部摄片、腹部 B 超、CT 及肝、肾功能检查。根据 RECIST 标准<sup>[1]</sup>分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病无变化(SD)和疾病进展(PD),近期有效(RR)=CR+PR。生活质量(QOL),有效为改善加稳定。生存时间为从开始接受化疗至死亡或末次随访的时间,随访至 2011 年 11 月,随访 5~30 个月,失访 2 例按死亡计算。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,生存分析采用 log-rank 法,并绘制 kaplan-meier 曲线。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组完成周期数与近期疗效** 对照组完成 172 周期化疗,联合组完成 152 周期化疗,两组均可评价疗效。联合组较对照组 RR 明显提高( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 联合组和对照组近期疗效比较

组别	n	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	RR(%)
联合组	40	0(0.0)	19(47.5)	10(25.0)	11(27.5)	47.5
对照组	46	0(0.0)	12(26.1)	16(34.8)	18(39.1)	26.1

**2.2 QOL 改善情况** QOL 有效率联合组优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 QOL 改善情况

组别	n	改善[n(%)]	稳定[n(%)]	减退[n(%)]	有效率(%)
联合组	40	6(15.0)	20(50.0)	14(35.0)	65.0
对照组	46	2(4.3)	18(39.1)	26(56.5)	43.5

**2.3 生存情况** 对照组中位生存期 8.1 个月,联合组 11.7 个月,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。1 年生存率联合组及对照组分别为 55.0%、30.4%( $P < 0.05$ )。见图 1。

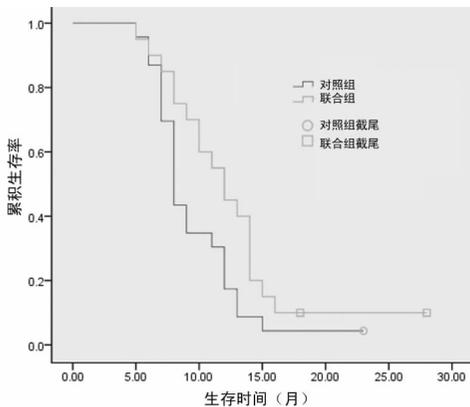


图 1 生存函数

**2.4 不良反应** 联合组和对照组 I、II 级中性粒细胞及白细胞下降的发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组方案恶心、呕吐、腹泻、神经毒性、丙氨酸氨基转移酶等其他不良反应差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不良反应经对症治疗均好转,未发生因严重不良反应而终止治疗者,也无与化疗相关死亡病例。见表 3。

表 3 联合组和对照组不良反应比较[n(%)]

不良反应	严重程度		P
	联合组(n=40)	对照组(n=46)	
恶心、呕吐			
I、II级	28(70.0)	32(69.5)	0.965

续表 3 联合组和对照组不良反应比较[n(%)]

不良反应	严重程度		P
	联合组(n=40)	对照组(n=46)	
III、IV级	6(15.0)	7(15.2)	0.978
腹泻			
I、II级	3(7.5)	4(8.7)	1.000
神经毒性			
I、II级	2(5.0)	2(4.3)	1.000
白细胞			
I、II级	8(20.0)	19(41.3)	0.034
III、IV级	5(12.5)	4(8.7)	1.000
中性粒细胞			
I、II级	9(22.5)	20(43.5)	0.040
III、IV级	6(15.0)	11(23.9)	0.301
血红蛋白			
III、IV级	4(10.0)	5(10.9)	1.000
血小板			
III、IV级	0(0.0)	2(4.3)	1.000
丙氨酸氨基转移酶			
I、II级	6(15.0)	7(15.2)	0.978
肌酐			
I、II级	1(2.5)	2(4.3)	1.000

## 3 讨论

晚期胃癌患者自然生存较短,一般 3~4 个月,但胃癌是对化疗敏感的肿瘤,给予全身化疗可提高到 7.5~12 个月<sup>[3]</sup>。目前晚期胃癌化疗还没有所谓的“金标准”方案,氟尿嘧啶类、紫杉类可与铂类组成 3 药联合方案治疗晚期胃癌,与 2 药方案疗效得到了一定的提高,但不良反应大<sup>[4]</sup>。老年胃癌患者常同时伴有多种老年疾病,对化疗的耐受性差,对此类患者选用 2 药方案联合中成药的疗效和安全性值得探讨。

一些研究已证实抗癌中成药联合化疗可以延长患者的中位生存期,改善患者的 QOL<sup>[3-6]</sup>。复方斑蝥胶囊组方为斑蝥、熊胆粉、半枝莲、刺五加、人参、黄芪等,其中斑蝥、熊胆粉、半枝莲等为活血祛瘀、解毒消肿类中药;人参、黄芪、刺五加等为补益类中药。其提取的主要有效成分为去甲斑蝥素、黄芪皂甙、人参皂甙等。其中,去甲斑蝥素能抑制癌细胞 S 期 DNA 合成,呈现 S 期/G2+M 期阻滞现象,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[7]</sup>。半枝莲具有解热、抗癌、护肝、免疫调节等药理作用<sup>[8-10]</sup>。人参中的人参皂苷、人参多糖等除对机体具有强壮和增强免疫力的作用外,对肿瘤细胞也有直接的抑制作用<sup>[11-12]</sup>。刺五加皂苷对胃癌细胞凋亡的体外诱导试验显示,刺五加皂苷诱导胃癌细胞凋亡的作用显著强于维甲酸<sup>[13-15]</sup>。复方斑蝥胶囊中这些成分综合作用可增强巨噬细胞、LAK 细胞、NK 细胞活性,从而提高机体对肿瘤的免疫功能,抑制肿瘤的生长或消除肿瘤<sup>[11]</sup>。PTX+5-FU+LV 联合复方斑蝥胶囊可能使老年胃癌患者受益。

本研究采用复方斑蝥胶囊联合 PTX+5-FU+LV 对老年晚期胃癌患者进行治疗,RR 优于单用 PTX+5-FU+LV 方案;联合组中位生存期显著长于对照组;联合组 1 年生存率显

著高于对照组;联合组比对照组在治疗后临床症状及 QOL 都得到明显改善。这提示复方斑蝥胶囊联合化疗可提高老年晚期胃癌患者中位生存期及 1 年生存率,改善患者的 QOL。

两组方案主要不良反应均为骨髓抑制、胃肠道反应,不良反应大部分为 I、II 级。联合组 I、II 级中性粒细胞及白细胞下降的发生率明显低于对照组。两组方案其他不良反应发生率相似。这说明复方斑蝥胶囊可显著改善晚期胃癌患者化疗所致的骨髓抑制。两组不良反应经对症治疗均好转,未发生因严重不良反应而终止治疗者,也无与化疗相关死亡病例。

综上所述,复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌,疗效可靠。既能提高近期疗效、改善 QOL、提高 1 年生存率,又能减轻化疗引起的骨髓抑制等不良反应,提高化疗耐受性,值得临床广泛应用及进一步研究。

#### 参考文献:

[1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2007:477.

[2] 石海澄,黄笃高. 运用中西医结合治疗胃癌的体会[J]. 中医药导报,2007,13(12):492-631.

[3] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastrophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9):1435-1442.

[4] Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies[J]. Invest New Drugs, 2000, 18(4):343-354.

[5] 王洪真,王海滨,高宏,等. DCF 方案联合扶正和胃汤治疗进展期胃癌 34 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(10):927-929.

[6] 任立新,王亚红,哈敏文. 华蟾素治疗晚期胃癌的临床疗

效研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(12):1474-1475.

[7] 李佩文. 中医药对维护肿瘤患者生活质量的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(2):203-204.

[8] 叶华,崔燎. 半枝莲多糖的抗肝癌作用及其机制的研究[J]. 癌症进展杂志, 2009, 7(3):302-304.

[9] 王海南. 人参皂苷药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(11):1201-1206.

[10] 王志睿,林敬明,张忠义. 刺五加化学成分与药理研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(8):603-606.

[11] 夏格迪,张赢予,张馨木,等. 复方斑蝥胶囊体内抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国药业, 2007, 16(15):13-14.

[12] Namikawa T, Fukudome I, Kitagawa H, et al. Plasma diamine oxidase activity is a useful biomarker for evaluating gastrointestinal tract toxicities during chemotherapy with oral fluorouracil anti-cancer drugs in patients with gastric cancer[J]. Oncology, 2012, 82(3):147-152.

[13] Li W, Zhao H, Qian W, et al. Chemotherapy for gastric cancer by finely tailoring anti-Her2 anchored dual targeting immunomicelles [J]. Biomaterials, 2012, 33(21):5349-5362.

[14] Yoon DH, Ryu MH, Park YS, et al. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum [J]. Br J Cancer, 2012, 106(6):1039-1044.

[15] Lordick F. Gastrointestinal cancer: salvage chemotherapy in gastric cancer-more than a straw[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(6):312-313.

(收稿日期:2012-09-15 修回日期:2012-10-13)

(上接第 392 页)

Dynamic plantar pressure parameters associated with static arch height index during gait[J]. Clin Biomechan, 2009, 24(4):391-396.

[4] 张磊,韩雅玲,荆全民,等. 脉压、脉压指数对冠心病的预测价值及其与冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(4):319-322.

[5] 莫云秋,伍松姣,王强,等. 动态脉压指数与老年高血压患者冠状动脉病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(10):1351-1352.

[6] Athanase B, Frédérique TH, Laure J, et al. Pulse pressure amplification: a mechanical biomarker of cardiovascular risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(10):1032-1037.

[7] Marina C, Benyu J, Tim DS, et al. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin: a twin study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(5):475-483.

[8] Michelle CO, Pamela GC, Andrew M, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the united states[J]. Am J Med, 2011, 124(9):827-833.

[9] Carl JL, Richard VM. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention

[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2011, 53(6):397-403.

[10] 姬富才,贾永平,王凤群,等. 动态脉压指数与冠脉狭窄程度的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5):527-529.

[11] 陈静,朱峻,林源,等. 行冠脉造影老年患者 212 例脉压、脉压指数与冠状动脉病变的关系[J]. 中国老年病学杂志, 2011, 31(10):1862-1864.

[12] Rivelles AA, Piatti PM. Consensus on: screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21(10):757-764.

[13] 许朝祥,王耀国,杜心清,等. 主动脉脉压及脉压指数与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(6):535-538.

[14] 李生红,徐戈,周胜华,等. 急性心肌梗死患者冠状动脉病变严重性与脉压和脉压指数的关系[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(1):96-97.

[15] 高建辉. 原发性高血压患者冠状动脉病变狭窄程度与脉压及脉压指数的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2010, 27(8):1446-1448.

(收稿日期:2012-09-21 修回日期:2012-10-21)