

金龙胶囊联合化疗对胃癌患者生活质量和免疫功能的影响*

周庆斌, 黄喜锋, 蒋鹏飞

(湖北省荆门市中医医院肿瘤科, 湖北 荆门 448000)

摘要: **目的** 研究金龙胶囊联合化疗对胃癌患者生活质量和免疫功能的影响。**方法** 采用随机双盲阳性对照研究, 将 80 例经病理组织学确诊的胃癌患者随机分为治疗组 40 例和对照组 40 例, 治疗组采用金龙胶囊联合 FOLFOX 4 方案治疗, 对照组仅采用 FOLFOX 4 方案治疗。观察 2 组患者的临床疗效、生活质量、不良反应以及免疫指标的变化。**结果** 治疗组有效率 52.5%, 疾病控制率 85%, PD(进展)率 15%; 对照组有效率 40%, 疾病控制率 65%, PD 率 35%。治疗组有效率及疾病控制率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组 PD 率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组化疗后的 KPS 评分均值较化疗前都有所增加, 但只有治疗组评分升高的差异显著 ($P < 0.05$)。治疗组应用金龙胶囊后 NK 细胞活性及 T 细胞亚群 $CD4^+$ 百分率, $CD4^+/CD8^+$ 的比值及 IgG, IgA, IgM 均有不同程度的升高, 治疗前后差异明显 ($P < 0.05$)。其中, 治疗组的厌食、恶心、呕吐以及骨髓抑制等不良反应的发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 金龙胶囊与 FOLFOX 4 联合方案治疗胃癌, 不仅提高了化疗的有效率和疾病控制率, 而且能改善患者免疫功能, 减小化疗相关不良反应的发生, 可作为胃癌的一种辅助治疗方法。

关键词: 金龙胶囊; 化疗; FOLFOX 4; 免疫功能

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)06-0026-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.06.007

胃癌是目前世界上最常见的消化道恶性肿瘤之一^[1-2], 位于中国肿瘤相关死亡发生率的第 2 位。许多患者确诊时已失去了手术机会, 能进行手术切除的不超过 40%, 且切除术后 5 年生存率很低, 而术后复发率高达 80%^[3]。因此, 化疗在胃癌的治疗中的地位尤为重要, 但化疗药物普遍存在严重降低机体免疫功能及生活质量等问题^[4]。奥沙利铂(L-OHP)是第 3 代铂类抗肿瘤药物, 具有抗癌谱广、活性高等特点, 研究表明^[5-6]其与 5-氟尿嘧啶(5-FU)有明显的协同治疗作用, 在此基础上, 将两者与亚叶酸钙(CF)联合组成的 FOLFOX 4 方案用于胃癌治疗。金龙胶囊是鲜动物药为原料, 经低温冷冻加工处理制成的胶囊粉剂。大量研究表明, 金龙胶囊是^[7]一类多靶点的抗肿瘤中药, 通过抑制癌细胞生长, 激活淋巴细胞活性、促进抗体分泌等发挥免疫调节和抗肿瘤的双重作用。作者自 2008 年 1 月开始将金龙胶囊联合 FOLFOX 4 方案的用于治疗胃癌, 取得了满意的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选自 2010 年 1 月-2016 年 3 月间实施胃癌根治术病人 80 例, 其中男性 54 例, 女性 26 例, 均经探查术后或胃镜病理学检查明确诊断, 年龄 26~69 岁, 平均 53.5 岁。患者被随机分为治疗组 40 例和对照组 40 例。所有患者进行影像学检查, 显示均有可测量的病灶, 且均为初次进行化疗, 生活质量 KPS 评分均不低于 75 分, 预计生存期不少于 5 个月。数据显示 2 组患者基本情况均衡, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

治疗组入组 40 人, 采用金龙胶囊(北京建生药业有限公司, 国药准字 Z10980041, 规格: 0.25g/粒)联合 FOLFOX 4 化疗方案, 奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20093487, 规格: 50mg/瓶) $85\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 静脉滴注 2h, 5-FU(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字 H31020593, 规格: 0.25g/10mL) $380\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉注射, 后续以 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 持续静

* 基金项目: 湖北省卫生厅指导性科研课题(Z201006)

收稿日期: 2017-12-07

作者简介: 周庆斌(1961-), 男, 湖北荆门人, 副主任医师, 研究方向: 中医药治疗肿瘤。

脉滴注 20h, d1-d2; CF (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32022391, 规格: 0.1g/瓶) 220mg/m², 静脉滴注 2h; 联合金龙胶囊每次 4 粒, 口服, 每日 3 次。以 6 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。对照组入组 40 人, 仅采用 FOLFOX 4 方案, 治疗 2 疗程后判定疗效及不良反应。

1.3 观察指标

近期疗效: 参照世界卫生组织 (WHO) 公布的一标准^[8], 疗效分为进展 (PD)——病灶最长径增大 $\geq 20\%$; 稳定 (SD)——病灶最长径缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 部分缓解 (PR)——病灶最长径缩小 $\geq 30\%$ 和完全缓解 (CR)——病灶完全消退; 以 CR 及 PR 合计算有效率 (RR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率 (DCR)。

生活质量评价: 调查问卷采用欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量核心量表 (EORTC QLQ-C300), 综合调查表中所有项目得分, 其和即为被调查患者的生活质量的 KPS 总分。

免疫功能: 分别于化疗前 1d 及化疗后 1 周内空腹抽取外周静脉血, 检测 NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群 (EPICSXL-4CIR 型流式细胞仪) 及免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM 含量 (IgG/A/M ELISA Kit)。

1.4 统计学方法

所有实验均独立重复 3 次, 采用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行统计学分析, 计量资料用 χ^2 表示, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义, $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较

治疗组的有效率 52.5%, 疾病控制率 85%, PD 率 15%; 对照组有效率 40%, 疾病控制率 65%, PD 率 35%。治疗组的有效率及疾病控制率均明显高于对照

表 1 两组患者临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$, %)

观察指标	治疗组	对照组
CR	3 (7.5)	3 (7.5)
PR	18 (45)	13 (32.5)
RR	21 (52.5) [△]	16 (40)
SD	13 (32.5)	10 (25)
DCR	34 (85) [△]	26 (65)
PD	6 (15) [△]	14 (35)

注: 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

组 ($P < 0.05$); 但治疗组 PD 率低于对照组, 2 组比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者生活质量 (KPS 评分) 比较

治疗组和对照组化疗后的 KPS 评分均值较化疗前增加, 但只有治疗组评分升高差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗后 2 组的 KPS 评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者生活质量 (KPS 评分) 比较

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	40	84.72 ± 6.25	88.15 ± 7.03 ^{*△}
对照组	40	83.96 ± 5.71	84.45 ± 6.45 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

2.3 免疫功能指标变化

化疗前治疗组 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM 均低于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺略高于对照组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两周期化疗后治疗组 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM 均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组应用金龙胶囊后 NK 细胞活性及 T 细胞亚群 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM 均明显高于化疗前 ($P < 0.05$), 对照组化疗后各项指标与化疗前无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 3, 图 1。

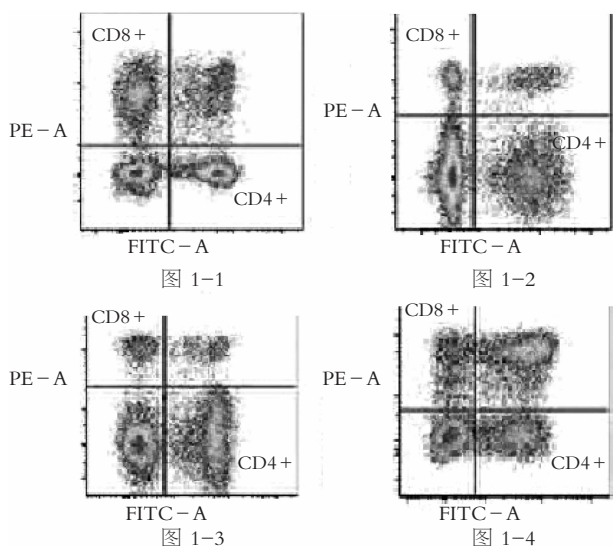
表 3 2 组患者治疗前后免疫功能指标变化

免疫指标	治疗组 ($n=40$)		对照组 ($n=40$)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
NK (%)	29.78 ± 3.46	36.57 ± 5.48 ^{*△}	30.12 ± 6.87	29.29 ± 5.65
CD4 ⁺ (%)	33.42 ± 6.81	37.16 ± 8.10 ^{*△}	34.79 ± 7.67	33.27 ± 3.18
CD8 ⁺ (%)	34.63 ± 4.54	26.15 ± 5.09	33.04 ± 6.52	32.18 ± 5.09
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.37 ± 0.34	1.71 ± 0.68 ^{*△}	1.45 ± 0.39	1.52 ± 0.21
IgG (g/L)	12.13 ± 2.48	14.65 ± 2.26 ^{*△}	12.36 ± 2.28	12.10 ± 2.27
IgA (g/L)	2.23 ± 0.45	2.78 ± 0.39 ^{*△}	2.31 ± 0.42	2.21 ± 0.36
IgM (g/L)	1.69 ± 0.32	1.99 ± 0.31 ^{*△}	1.82 ± 0.30	1.81 ± 0.29

注: 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

2.4 不良反应

80 例患者均顺利完成化疗过程, 化疗期间表现的不良反应主要为厌食、恶心、呕吐、腹泻、感染、神经毒性以及骨髓抑制等。其中治疗组的恶心、呕吐、厌食及骨髓抑制等不良反应的发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 在神经毒性、感染及腹泻方面有减轻的趋势, 但没有统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。



1-1: 治疗组化疗前; 1-2: 治疗组化疗后; 1-3: 对照组化疗前; 1-4: 对照组化疗后

图 1 2 组治疗前后 CD4⁺CD8⁺T 细胞亚群变化

表 4 2 组患者毒副反应的比较 ($\bar{x} \pm s, n=40, \%$)

症状	治疗组	对照组
骨髓抑制	26 (65) [△]	29 (72.5)
神经毒性	8 (20)	9 (22.5)
感染	18 (45)	20 (50)
厌食	11 (27.5) [△]	14 (35)
恶心	9 (22.5) [△]	15 (37.5)
呕吐	7 (17.5) [△]	16 (40)
腹泻	14 (35)	16 (40)

注: 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

目前, 治疗胃癌最常用的化疗药物以 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 及其衍生物为基本用药, 单药有效率为 10%~25%, 其代谢速度快, 半衰期较短, 并且个体差异很大^[9-10]。奥沙利铂 (L-OHP) 是第 3 代铂类抗癌药, 是目前公认的对大肠恶性肿瘤惟一有效的铂类制剂, 且与 5-氟尿嘧啶有协同增效作用。亚叶酸钙 (CF) 是 5-FU 的生化调节剂, 与 5-FU 合用能促进脱氧核苷酸与胸苷酸合成酶 (Ts) 的稳定结合, 使其细胞毒作用明显加强, 大大提高 5-Fu 的疗效^[11]。

金龙胶囊是选用鲜活守宫和鲜活金钱白花蛇等药用动物所制成, 具有扶正祛邪、通络祛瘀、解毒散结的功效。研究表明^[12-13]金龙胶囊的有效成分是小分子肽类, 其中大量的氨基酸、维生素、矿物质和微

量元素, 能够提供充足的营养, 有助于加速受损组织的修复以及促进病态细胞恢复正常生理功能。动物实验和临床研究表明, 金龙胶囊配合化疗使用可减毒增效, 延长多种肿瘤患者的生存时间, 且能双向调节机体免疫功能^[14-16]。

胃癌患者进行手术后免疫功能普遍降低, 感染和肿瘤复发的风险相应都有所增加。在抗肿瘤免疫过程中 T 淋巴细胞 (如 CD4⁺, CD8⁺ 细胞) 起着重要作用^[17-18], 其中 CD4⁺ 细胞亚群诱导 B 淋巴细胞的体液免疫, CD8⁺ 细胞亚群可抑制 B 淋巴细胞的免疫应答, 并且能发挥细胞毒作用, CD4⁺/CD8⁺ 比值是反映机体免疫平衡的重要指标, 一般为 1.2~2 左右。相关研究^[19-20]通过观察金龙胶囊联合化疗对不同肿瘤患者手术后 CD4⁺/CD8⁺ 细胞活性的影响, 证实金龙胶囊能有效增强患者的免疫功能, 可将其作为化疗的辅助治疗药物。

本研究结合 FOLFOX 4 方案化学治疗和金龙胶囊免疫治疗的优点, 观察金龙胶囊对胃癌化疗患者生活质量和免疫功能影响。结果显示, 2 组总体生活质量评分均值较化疗前增加, 治疗组评分升高具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组评分升高无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组的有效率和疾病控制率均高于对照组 ($P < 0.05$), 2 组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。T 细胞亚群 CD4⁺ 百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值, NK 细胞活性和 IgG/IgA/IgM 含量均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。其中治疗组的恶心、呕吐、厌食及骨髓抑制等不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明金龙胶囊联合化疗 FOLFOX 4 不仅明显改善患者的生活质量, 减轻化疗的不良反应, 而且能有效改善患者的免疫功能, 因此可作为胃癌的一种辅助治疗方法。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin. 2014, 64(5): 10-30.
- [2] 沈琳. 胃癌药物治疗规范和方案的优化选择 [C] // 第 13 届全国临床肿瘤学大会暨 2010 年 CSCO 学术年会论文集, 中国抗癌协会, 北京: 2011: 115-119.
- [3] 黄攀, 陶敏贤, 许纯, 等. 健脾活血方联合化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(6): 37-39.
- [4] 勒世联. 不同化疗方案一线治疗老年晚期胃癌的近期

- 疗效分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 1(34): 108-110.
- [5] 韩飞, 张建东, 邵震宇, 等. 同步放化疗联合金龙胶囊治疗中晚期鼻咽鳞癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(2): 138-139.
- [6] 李鹏, 周彤, 凌杨. 金龙胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效分析[J]. 中外医疗, 2012, 31(1): 1-2.
- [7] 董海涛, 赵炜, 卢雯平, 等. 金龙胶囊并肝动脉介入治疗原发性肝癌 133 例临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(7): 378-380.
- [8] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. Gastric Cancer. 2010, 13(3): 170-176.
- [9] 金辉, 唐勇. 替古奥或 5-氟尿嘧啶联合多西他赛治疗进展期胃癌的临床研究[J]. 肿瘤, 2013, 33(7): 640-644.
- [10] 钟豪, 何少忠, 熊士忠, 等. 金龙胶囊联合同步放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(5): 451-453.
- [11] 温爱萍. 奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙治疗晚期胃癌的疗效研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(10): 87-89.
- [12] 林洪生, 孙国平, 秦凤展, 等. 金龙胶囊对胃癌化疗减毒的随机双盲、阳性对照多中心临床试验[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(1): 12-15.
- [13] 王晓红, 杨俊泉, 李义慧. 金龙胶囊联合介入治疗肝癌临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 273-274.
- [14] Bano N, Najam R, Qazi F. Gastrointestinal adverse effects in advanced colorectal carcinoma patients treated with different schedules of FOLFOX[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014; 15(19): 8089-8093.
- [15] 杨薇. 金龙胶囊改善晚期胃癌患者生活质量临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(3): 349-351.
- [16] 徐淑玲, 王笑红, 张永祥, 等. 金龙胶囊对免疫抑制小鼠淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(12): 908-909.
- [17] 田升, 邹晓平. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能与生存质量的影响[J]. 中国药房, 2015, 27(29): 4115-4117.
- [18] 黄作超, 曾春生, 郭守俊, 等. 金龙胶囊联合 GP 方案治疗晚期胰腺癌临床观察[J]. 赣南医学院学报, 2016, 36(1): 61-63.
- [19] 黄美琴, 施志琴, 丁罡, 等. 益胃消癌汤联合 OLF 化疗方案对进展期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 上海中医药杂志, 2017(6): 49-51.
- [20] 崔洪霞, 刘永利, 蒋雪超, 等. 香菇多糖联合 FOLFOX4 化疗方案对中晚期胃癌患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 中国医药, 2015, 10(7): 996-1000.
- (编辑:徐建平)

《云南中医学院学报》欢迎网上投稿

网址: <http://www.xb.ynutcm.edu.cn>