

### 【临床研究】

**作者简介:**张 强(1970-),男,河南光山人,硕士,副主任医师,主要从事消化系统疾病的诊断与治疗。

肿瘤的治疗。本研究旨在探讨化学治疗联合复方苦参注射液治疗晚期胃癌的效果及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 5 月河南省省直第二医院收治的晚期胃癌患者 60 例,均经胃镜活检组织病理检查确诊为胃腺癌。将 60 例患者分为观察组和对照组,每组 30 例。对照组:男 20 例,女 10 例;年龄 46~75 岁,平均(51.8±12.6)岁;病程 5~26 a,平均(15.7±12.4) a;临床分期:Ⅱb 期 10 例,Ⅲa 期 14 例,Ⅲb 期 3 例,Ⅲc 期 3 例;病理分型:中分化腺癌 6 例,低分化腺癌 17 例,印戒细胞癌 7 例。观察组:男 22 例,女 8 例;年龄 47~77 岁,平均(52.2±11.3)岁;病程 6~27 a,平均(16.7±10.8) a;临床分期:Ⅱb 期 11 例,Ⅲa 期 13 例,Ⅲb 期 4 例,Ⅲc 期 2 例;病理分型:中分化腺癌 7 例,低分化腺癌 18 例,印戒细胞癌 4 例,未分化癌 1 例。2 组患者的性别、年龄、病程、临床分期及病理分型比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 纳入标准 入选病例均符合以下标准:入院前行血常规、尿常规、肝肾功能、心电图检查无明显异常;未接受过化学治疗或行化学治疗后至少 6 个月以上者;预计生存期超过 3 个月者;所有患者或家属签署化学治疗知情同意书;确诊依据为细胞学或组织学检查;临床分期为Ⅱb~Ⅳ期;病例均有明确病灶,且可测量;患者一般状况尚佳,Karnofsky 评分≥60 分者;患者未同时接受其他抗肿瘤治疗。

1.3 排除标准 有药物过敏史者;存在脑转移,或其他原因所致精神异常,而不能正常交流者;存在胃肠梗阻者;存在严重心、肝、肾损害或造血功能异常者;缺乏依从性,与医务人员配合度低者;孕期及哺乳期女性。

1.4 治疗方法 对照组患者给予 FOLFIRI(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)方案治疗,伊立替康(爱尔兰 Pfizer Ireland Pharmaceuticals 公司,进口药品注册证号:H20120530)180 mg·m<sup>-2</sup>,加入生理盐水 250 mL,静脉滴注 30~90 min,第 1 天;亚叶酸钙(美国辉瑞制药有限公司,进口药品注册证号:H20140434)400 mg·m<sup>-2</sup>,加入生理盐水静脉滴注 2 h,第 1、2 天;氟尿嘧啶注射液(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字 H12020959)200 mg·m<sup>-2</sup>,于亚叶酸钙后静脉推注,第 1、2 天;14 d 为 1 个疗程,治疗 4 个疗程后评价疗效。观察组患者在对照组治疗的基础上加用复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司,国药准字 Z14021231)20 mL,加入 50 g·L<sup>-1</sup> 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,第 1~

14 天,14 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。为预防恶心呕吐,每个疗程化学治疗 30 min 前均常规使用 5-羟色胺受体拮抗剂;出现大便稀薄及肠蠕动增强者给予盐酸洛派丁胺胶囊;出现大便秘结者给予甘露醇口服液。

1.5 治疗效果评定及不良反应 按照实体瘤疗效评定标准<sup>[3]</sup>进行评价:完全缓解(completely remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stabile disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD),总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。根据世界卫生组织有关不良反应评价标准<sup>[4]</sup>评价 2 组患者治疗期间不良反应,包括实验室各项指标(白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝功能异常等)及自身反应(周围神经毒性、恶心呕吐、食欲缺乏、脱发等)。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗效果比较 结果见表 1。2 组患者治疗过程顺利,无突发严重疾病和死亡病例。观察组和对照组患者治疗有效率分别为 56.7%(17/30)、53.3%(16/30),2 组患者治疗有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.317,P>0.05$ )。

表 1 2 组患者治疗效果比较  
Tab.1 Comparison of the treatment effectiveness between the two groups

组别	n	CR/例(%)	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)	有效率/%
对照组	30	3(10.0)	13(43.3)	10(33.3)	4(13.3)	53.3
观察组	30	4(13.3)	13(43.3)	8(26.7)	5(16.7)	56.7

2.2 2 组患者不良反应比较 观察组患者出现白细胞减少 8 例(26.7%),血小板减少 7 例(23.3%),血红蛋白减少 4 例(13.3%),肝功能异常 3 例(10.0%),周围神经毒性 5 例(16.7%),恶心呕吐 11 例(36.7%),食欲缺乏 18 例(60.0%),脱发 14 例(46.7%)。对照组患者出现白细胞减少 14 例(46.7%),血小板减少 11 例(36.7%),血红蛋白减少 9 例(30.0%),肝功能异常 8 例(26.7%),周围神经毒性 19 例(63.3%),恶心呕吐 22 例(73.3%),食欲缺乏 26 例(86.7%),脱发 15 例(53.3%)。观察组患者实验室各项指标异常、周围神经毒性、食欲缺乏、恶性呕吐发生率均低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=12.105,P<0.05$ );但 2 组患者脱发发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨论

我国胃癌发病率及病死率高居各种恶性肿瘤首

位。胃癌的发病可能与饮食、幽门螺杆菌感染、生活环境及遗传等因素相关,多种因素导致胃黏膜反复损伤,胃黏膜具有不断自我更新及修复的能力,但在长期修复过程中,胃黏膜可形成肠上皮化生,进而导致胃癌的发生。

晚期胃癌患者给予化学治疗联合中医药治疗可以延缓肿瘤的生长,延长患者生存期,减少化学治疗过程中的不良反应,提高患者自身免疫力<sup>[4]</sup>。循证医学研究结果显示,化学治疗与最佳支持治疗相比,可显著延长患者生存期,改善终末期生活质量<sup>[5]</sup>。但长期大量应用化学治疗药物导致的耐药情况呈现逐渐升高趋势。随着医学的发展,许多新药如拓扑异构酶抑制剂伊利替康的问世,为晚期胃癌的治疗带来了新的前景,提供了更有效、耐药性低、更安全的方案。伊利替康是喜树碱的半合成衍生物,其代谢产物 SN238 可诱导单链 DNA 损伤,达到阻断 DNA 复制的效果,研究显示,该药对胃癌的疗效肯定,为拓扑异构酶抑制剂的代表药物之一<sup>[6]</sup>。氟尿嘧啶具有抑制肿瘤细胞胸腺嘧啶核苷酸合成酶的作用,从而破坏肿瘤细胞稳定性,其联合伊利替康及亚叶酸钙的化学治疗方案逐渐受到重视<sup>[7]</sup>。大量资料显示,在化学治疗方案基础上配合中药制剂可明显提高晚期胃癌的疗效,并可减少不良反应<sup>[8-9]</sup>。由于中药毒副作用小、疗效显著等优点,已受到全球学者的关注。研究显示,复方苦参注射液能提高机体免疫功能,且能升高白细胞,发挥抗胃肿瘤作用<sup>[10]</sup>。有研究显示,氧化苦参碱是苦参中的主要有效成分,能诱导胃癌细胞凋亡,抑制胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖,抑制恶性肿瘤细胞的恶性增殖等作用<sup>[10-11]</sup>。实验数据表明,氧化苦参碱具有抑制人胃癌细胞肿瘤生长的功效,发挥抗肿瘤的作用<sup>[12]</sup>。苦参碱可能通过上调 Bax 蛋白和下调 Bcl-2 蛋白而诱导胃癌细胞凋亡。有研究表明,苦参碱具有抑制异质黏附而消除肿瘤细胞浸润和转移的作用,可能与其调控内质网应激信号通路有关,作用靶点可能是下调结合免疫球蛋白基因<sup>[13]</sup>。有研究指出,苦参碱可促使细胞色素 P450 形成,通过生物转化作用,达到保肝、排毒的功效<sup>[14]</sup>。本研究采用 FOLFIRI(氟尿嘧啶+亚叶酸+伊立替康)化学治疗方案联合复方苦参注射液治疗晚期胃癌,结果显示,2 组患者治疗有效率差异无统计学意义,这说明 FOLFIRI 化学治疗方案作为一线治疗晚期胃癌的确切性;但观察组患者出现白细胞计数减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝功能异常、周围神经毒性、恶心呕吐、食欲缺

乏等不良反应少于对照组,说明复方苦参注射液不仅可加强抗肿瘤作用,还可以减少化学治疗过程中出现的不良反应,但其具体机制尚需进一步探讨。

参考文献:

[1] 蒋晖,杜军,顾纪明,等.腹腔镜胃癌根治术与开腹胃癌根治术治疗老年胃癌疗效比较[J].新乡医学院学报,2016,33(9):770-773.

[2] LU W,GAO J,YANG J,*et al.* Long-term clinical outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for early gastric cancer;a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(27):e3986.

[3] YUAN S L,WEI Y Q,WANG X J,*et al.* Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone II-A on human hepatocellular carcinoma cells[J]. *World J Gastroenterol*,2004,10(14):2024-2028.

[4] 郭建雄,张荣侠,叶爱琴.改良 FOLFIR 方案治疗晚期胃癌[J].临床肿瘤杂志,2008,13(11):1036-1037.

[5] SASAKI T,MAEDA Y,KOBAYASHI T,*et al.* Standard chemotherapy for gastrointestinal malignancies based on evidence[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,2000,27(2):166-176.

[6] WANG W,HUANG J,TAO Y,*et al.* Phase II and UGT1A1 polymorphism study of two different irinotecan dosages combined with cisplatin as first-line therapy for advanced gastric cancer[J]. *Chemotherapy*,2016,61(4):197-203.

[7] YE H K H,YE H S H,HSU C H,*et al.* Prolonged and enhanced suppression of thymidylate synthase by weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil[J]. *Br J Cancer*,2000,83(11):1510-1515.

[8] 李清华,张静喆.六味地黄丸联合 FOLFOX6 方案治疗晚期胃癌[J].新乡医学院学报,2013,30(5):387-389.

[9] 苏瑞,李玲,徐宏彬.复方苦参注射液对胃肠道恶性肿瘤辅助治疗的临床观察[J].中国医院药学杂志,2015,35(4):322-325.

[10] 张鸣杰,黄建.苦参碱类抗肿瘤作用机制研究的新进展[J].中国中药杂志,2004,29(2):115-118.

[11] 王兵,王国俊,徐钧.等.氧化苦参碱对肿瘤诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J].实用肿瘤学杂志,2000,15(5):297-300.

[12] ZHANG S J,QI J P,SUN L B,*et al.* Matrine induces programmed cell death and regulates expression of relevant genes based on PCR array analysis in C6 glioma cells[J]. *Molecular Biology Reports*,2008,36(4):791-799.

[13] 朱艳琴,韩倩倩,沈晓君.苦参素对裸鼠胃癌移植瘤组织中 BIP 表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(4):363-367.

[14] ZHANG J Q,LI Y M,CHEN X H,*et al.* Autophagy is involved in anticancer effects of matrine on SGC-7901 human gastric cancer cells[J]. *Oncology Reports*,2011,26(1):115-124.

( 本文编辑:孟 月 英文编辑:孟 月 )