

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.024

六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌临床评价*

王韦婧, 宋和勇, 李永兰

(青海省第五人民医院药剂科, 青海 西宁 810000)

摘要:目的 探讨六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌的临床疗效。方法 选取医院2018年2月至2020年5月收治的晚期胃癌患者94例,按分层抽样法分为观察组和对照组,各47例。两组患者均予卡培他滨片口服及顺铂注射液静脉滴注,观察组患者加服六味地黄丸。采用电话或回院复查的方式进行随访,随访时间为12个月。结果 观察组与对照组客观缓解率相当(44.68%比40.43%, $P>0.05$),但观察组临床获益率显著高于对照组(95.74%比80.85%, $P<0.05$)。观察组患者治疗后的基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9水平均显著低于对照组,I~IV级白细胞减少、血小板减少及恶心/呕吐/腹泻的发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组患者的6个月和12个月生存率分别为85.11%和72.34%,显著高于对照组的65.96%和51.06%($P<0.05$)。结论 六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌,有利于提高患者的生存率和减少毒副反应。

关键词:六味地黄丸;卡培他滨;顺铂;胃癌晚期;生存率;毒副反应

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0094-03

Clinical Evaluation of Liuwei Dihuang Pills Combined with Capecitabine and Cisplatin in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

WANG Weijing, SONG Heyong, LI Yonglan

(Department of Pharmacy, The Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai, China 810000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Liuwei Dihuang Pills combined with capecitabine and cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 94 patients with advanced gastric cancer admitted to the hospital from February 2018 to May 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the stratified sampling method, with 47 cases in each group. The patients in the two groups were given Capecitabine Tablets orally and Cisplatin Injection intravenously, on this basis, the patients in the observation group were given Liuwei Dihuang Pills. The patients were followed up by telephone or re-examination the hospital with a follow-up period of 12 months. **Results** The objective remission rate in the observation group was similar to that in the control group (44.68% vs. 40.43%, $P>0.05$), while the clinical benefit rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (95.74% vs. 80.85%, $P<0.05$). After treatment, the levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the incidence of grade I-IV leukopenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting and diarrhea in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The 6-month and 12-month survival rates in the observation group were 85.11% and 72.34%, which were significantly higher than 65.96% and 51.06% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills combined with capecitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric cancer can improve the survival rate and reduce the toxic side effects.

Key words: Liuwei Dihuang Pills; capecitabine; cisplatin; advanced gastric cancer; survival rate; toxic side effects

胃癌早期发病常较隐匿,发现时多为晚期,错过最佳手术治疗时间。临床针对晚期胃癌常采用化学药物治疗(简称化疗),如卡培他滨和顺铂,具有一定疗效,但毒副作用较强^[1]。对此,临床建议在化疗基础上配合中药(如六味地黄丸)治疗,在提高疗效的同时减轻毒副反应,但目前相关研究报道相对较少。为此,本研究中探讨了六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《胃癌诊治难点中国专家共识

(2020版)》^[2]中晚期胃癌的诊断标准,并经组织学或细胞学检查确诊;年龄 ≥ 18 岁;TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期;预计生存时间 > 3 个月;功能状态(Karnofsky)评分 ≥ 60 分;既往无化疗、放射治疗或胃切除术史。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦审批号KY-2018-031),患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物严重过敏;伴有其他恶性肿瘤疾病;严重认知功能障碍。

脱落/剔除标准:中途退出;随访期间失访;未按治疗方案继续接受治疗。

病例选择与分组:选取医院2018年2月至2020年

*基金项目:青海省基础 Research 计划项目[2019-ZJ-782]。

第一作者:王韦婧,女,大学本科,主治医师,研究方向为药物的临床应用,(电子信箱)476635277@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较($n = 47$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	TNM分期[例(%)]	
				Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	24/23	53.21 ± 2.52	22.65 ± 3.52	28(59.57)	19(40.43)
对照组	25/22	53.28 ± 2.47	22.71 ± 3.55	29(61.70)	18(38.30)
χ^2/t 值	0.043	0.136	0.082	0.045	
P 值	0.836	0.892	0.935	0.833	

5月收治的晚期胃癌患者94例,按分层抽样法分为观察组和对照组,各47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均于化疗第1~14天早、晚餐后30 min口服卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20123412,规格为每片0.5 g)1 000 mg/m²,每日2次;同时第1~3天予顺铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20213819,规格为每瓶50 mL:50 mg)80 mg/m²静脉滴注。以21 d为1个疗程,顺铂治疗持续8个疗程,卡培他滨治疗直至疾病进展或产生不耐受毒性反应。观察组患者于化疗中餐后加服六味地黄丸(河南时珍制药有限公司,国药准字Z41022276,每8丸相当于原药3 g),每次8粒,每天3次,连续用药至化疗结束。采用电话或回院复查的方式随访12个月,或以在随访期间出现死亡病例为随访终点事件。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于治疗前后抽取患者空腹静脉血3 mL,离心,分离,得血清,采用酶联免疫吸附法检测基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。记录患者6个月和12个月生存率。

疗效判定^[3]:完全缓解(CR),肿瘤消失,持续时间>4周,无新病灶出现;部分缓解(PR),肿瘤两径乘积减少不低于50%,持续时间>4周,无新病灶出现;疾病稳定(SD),肿瘤两径乘积减少<50%或增大<25%,持续时间>4周,无新病灶出现;疾病进展(PD),肿瘤两径乘积增大不低于25%,或出现新病灶。客观缓解(OR)=CR+PR;临床获益=CR+PR+SD。

安全性:观察两组患者治疗期间白细胞减少、血小板减少、恶心/呕吐/腹泻、口腔黏膜炎、外周神经感觉异常等不良反应发生情况。根据国立癌症研究所毒性判定标准(NCI CTC)将其分为Ⅰ~Ⅳ级,其中Ⅰ~Ⅱ级为轻中度,Ⅲ~Ⅳ级为重度。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间

比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 47$]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	临床获益
观察组	0(0)	21(44.68)	24(51.06)	2(4.26)	21(44.68)	45(95.74)
对照组	0(0)	19(40.43)	19(40.43)	9(19.15)	19(40.43)	38(80.85)
Z/χ^2 值			-0.831		0.174	5.045
P 值			<0.001		0.677	0.025

表3 两组患者血清MMP-2及MMP-9水平比较
($\bar{X} \pm s$,ng/L, $n = 47$)

Tab. 3 Comparison of serum MMP-2 and MMP-9 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$,ng/L, $n = 47$)

组别	MMP-2		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4 832.52 ± 1 425.21	4 002.05 ± 1 025.41	2 485.32 ± 856.32	1 582.32 ± 502.35
对照组	4 835.71 ± 1 425.17	4 512.11 ± 1 365.52	2 486.04 ± 859.11	1 877.22 ± 695.25
t 值	0.011	2.048	0.004	2.357
P 值	0.991	0.043	0.997	0.021

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 47$]

不良反应	观察组		对照组		χ^2 值	P 值
	Ⅰ~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级	Ⅰ~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级		
白细胞减少	12(25.53)	2(4.26)	26(55.32)	10(21.28)	8.658/6.441	0.003/0.013
血小板减少	8(17.02)	3(6.38)	20(42.55)	13(27.66)	7.352/7.532	0.007/0.006
恶心/呕吐/腹泻	6(12.77)	0(0)	16(34.04)	4(8.51)	5.934/4.178	0.015/0.041
口腔黏膜炎	5(10.64)	0(0)	10(21.28)	2(4.26)	1.983/2.043	0.159/0.153
外周神经感觉异常	6(12.77)	0(0)	9(19.15)	3(6.38)	0.714/3.099	0.398/0.078

表5 两组患者生存情况比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 5 Comparison of survival situation between the two groups [case (%), $n = 47$]

组别	6个月	12个月
观察组	40(85.11)	34(72.34)
对照组	31(65.96)	24(51.06)
χ^2 值	4.663	4.502
P 值	0.031	0.034

3 讨论

手术是治疗胃癌的首选方法,但由于受多种因素的影响,单纯手术治疗未能达到预期效果,故化疗成为无手术指征晚期胃癌患者的主要治疗手段,如联用氟尿嘧啶类药物及顺铂。以卡培他滨为代表的氟尿嘧啶类药物本身无细胞毒性,而是通过胸苷磷酸化酶在病

灶所处部位转化为5-氟尿嘧啶(5-FU),从而选择性地杀灭癌细胞^[4-5]。此外,该药物仅在瘤体内激活,并产生5-FU,故对周围正常组织损伤小^[6]。既往研究显示,卡培他滨为5-FU的前体药物,单用于进展期胃癌患者有效率为24.00%~47.30%^[7]。顺铂为细胞周期非特异性化疗药物,可耦合细胞DNA双链结构,通过引起DNA损伤,诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。李敏等^[9]的研究显示,卡培他滨联用顺铂治疗总有效率高达57.45%,提示两者联用具有明显优势。但同样避免不了骨髓抑制、消化道反应等常见化疗毒副作用,尤其是胃癌晚期,患者身体状况相对较差,并不能耐受化疗药物带来的毒副作用,故减轻化疗毒副作用对晚期胃癌患者十分重要。

中药可通过机体免疫调节、抑制肿瘤细胞黏附与浸润转移、阻断致癌和抗突变、调节肿瘤细胞生命周期等,达到抗肿瘤作用^[10]。因此,临床常将中药和化疗药物配合应用,即在增强疗效的同时,减轻后者带来的毒副作用。六味地黄丸见于《小儿药证直诀》,有滋补肝肾功效^[11]。药方中熟地黄滋阴补血、益精填髓;山药补中益气;山萸肉补益肝肾、收涩固脱,《本草纲目》中言其可强阴益精;泽泻利水渗湿、泄热,《滇南本草》中称其可养五脏、益气力之功;牡丹皮清热凉血、活血化瘀,与山萸肉相配,可在凉血的同时,制约山萸肉的温性;茯苓消肿、健脾,与山药的补脾相配,能发挥健运、补益之功效^[12-13]。现代药理研究表明,熟地黄所含梓醇、地黄素具有免疫调节作用;山萸肉可增强非特异性免疫功能;山药能在增强免疫功能的同时,缓解肠管平滑肌痉挛,有利于减轻恶心、呕吐等消化道反应;茯苓多糖具有抗肿瘤、保护肝功能和调节免疫功能的作用^[14-15]。诸多中药合用,能发挥增强机体免疫力、抗肿瘤和抗细胞突变的作用。

本研究中两组患者治疗后的MMP-2及MMP-9水平均明显低于治疗前,且观察组得到更明显控制。MMP-2及MMP-9参与肿瘤侵袭和转移的发生发展,故临床将其作为评估胃癌侵袭转移的重要分子^[16]。六味地黄丸与卡培他滨、顺铂联用临床效果更理想,能更好地抑制胃癌细胞侵袭转移,同时可能有益于提高患者生存率。此外,本研究中观察组治疗后的I~IV级白细胞减少、血小板减少及恶心/呕吐/腹泻等发生率均明显低于对照组。可能是观察组所用药物在杀伤肿瘤细胞的同时,改善了机体免疫状况,通过增加免疫活性细胞的数量,改善脏器功能。

综上所述,六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌,有利于提高患者生存率和减少毒副反应。

参考文献

- [1] 韩惠娟,高忠媛.卡培他滨联合顺铂与氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期胃癌的对比研究[J].中国临床医生杂志,2018,46(4):450-452.
- [2] 中国抗癌协会胃癌专业委员会.胃癌诊治难点中国专家共识(2020版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(8):869-904.
- [3] MILLER AB, HOOGSTRATEN B, STAQUET M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1):207-214.
- [4] 王梦蝶,陈孟溪.补中益气汤联合卡培他滨和奥沙利铂化疗方案治疗晚期胃癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(5):525-527.
- [5] 王力福.消癌平注射液联合顺铂和卡培他滨治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J].现代药物与临床, 2019, 34(3):719-723.
- [6] 闫立辉,盛春晓,苏海刚,等.华蟾素胶囊联合奥沙利铂+卡培他滨治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响[J].实用癌症杂志, 2019, 34(5):821-824.
- [7] FUMET JD, VINCENT J, BENGRINE L, et al. Safety and Efficacy of Gemcitabine, Docetaxel, Capecitabine, Cisplatin as Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer After FOLFIRINOX[J]. Anticancer Res, 2020, 40(7):4011-4015.
- [8] 谭林深,朴瑛,郑振东.多西他赛联合顺铂加参一胶囊治疗晚期胃癌临床疗效观察[J].临床军医杂志, 2019, 47(9):905-907.
- [9] 李敏,丁祥武.卡培他滨联合顺铂对晚期胃癌患者疗效及胃癌细胞侵袭转移的影响[J].中国药房, 2016, 27(18):2494-2496.
- [10] NISHIKAWA K, TSUBURAYA A, YOSHIKAWA T, et al. A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer:Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised P II trial (XParTS II)[J]. Eur J Cancer, 2018, 101:220-228.
- [11] 肖保国.六味地黄丸联合化疗治疗非小细胞肺癌近期疗效研究[J].陕西中医, 2018, 39(2):193-195.
- [12] 罗玉雪,李晓荣,杨锦亮,等.六味地黄丸对自然衰老SD大鼠卵巢功能的影响[J].宁夏医科大学学报, 2018, 40(5):512-516.
- [13] 冯加华,卫克昭,许旭,等.六味地黄丸对甲状腺素诱导阴虚证小鼠肝脏损伤的保护作用[J].上海中医药杂志, 2019, 53(11):71-75.
- [14] 巫朝伦,苗立成,宋青.加味四二汤合六味地黄丸加减对早期糖尿病肾病疗效及对患者免疫功能影响[J].陕西中医, 2018, 39(7):903-905.
- [15] 张立平,王蓓,马建文,等.六味地黄汤联合多西他赛和卡培他滨及曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌患者的效果及安全性分析[J].中国医药, 2019, 14(1):96-99.
- [16] SONG Z, WANG J, SU Q, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2021, 87(5):521-528.

(收稿日期:2021-10-21;修回日期:2022-02-06)