

替吉奥单药化疗联合华蟾素对胃癌晚期患者的临床疗效

丛龙飞, 刘艺婧, 张陆烨*

(如东县人民医院肿瘤内科, 江苏 南通 226400)

【摘要】目的 探讨采用替吉奥单药化疗联合华蟾素治疗胃癌晚期患者的临床疗效及对患者肿瘤标志物水平、免疫功能及不良反应发生情况的影响。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2022 年 6 月如东县人民医院收治的 70 例晚期胃癌患者, 采用随机数字表法分为对照组 (35 例, 替吉奥单药化疗) 和观察组 (35 例, 替吉奥化疗 + 华蟾素胶囊治疗)。两组患者均用药 12 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后肿瘤标志物水平、T 淋巴细胞亚群水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 724 (CA724)、癌胚抗原 (CEA)、基质金属蛋白酶 14 (MMP14) 水平均降低, 且观察组低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均升高, 且观察组高于对照组, 两组患者 CD8⁺ 百分比降低, 观察组低于对照组; 观察组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 替吉奥化疗联合华蟾素治疗晚期胃癌患者, 可降低肿瘤标志物水平, 改善患者免疫功能, 减少化疗不良反应, 用药安全可靠。

【关键词】 晚期胃癌; 替吉奥; 化疗; 华蟾素; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.15.0082.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.026

胃癌属于临床中常见的消化系统恶性肿瘤, 发病率与病死率均较高, 早期无特异性症状, 患者容易忽视, 多数患者就诊时已经进入晚期, 失去了手术治疗的机会, 大多需要通过全身化疗延长生存时间。化疗是治疗晚期胃癌的重要手段, 而考虑患者病情严重, 且以老年人居多, 在治疗时需要平衡好疗效、毒副作用等, 以改善患者预后。替吉奥为新型氟尿嘧啶类口服抗癌药物, 属于治疗胃癌安全、有效的药物, 其价值已经临床用药充分验证。胃癌属中医“胃脘痛”“反胃”“噎膈”“伏梁”“积聚”等范畴, 以正气内虚为基础, 血瘀气滞、痰阻毒聚为其形成的必要条件, 治疗时以健脾益气、化瘀解毒为基础原则。华蟾素为中药制剂, 可解毒、消肿、止痛, 经临床试验证实, 其具有较高的抗肿瘤活性, 能够调节机体的免疫功能, 近年来在多种肿瘤的辅助治疗中也有了一定应用^[1-2]。为进一步提高对晚期胃癌的治疗效果, 本研究探讨了替吉奥单药化疗联合口服华蟾素胶囊治疗胃癌晚期患者的临床疗效及对患者肿瘤标志物水平、免疫功能及不良反应发生情况的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取如东县人民医院 2019 年 8 月至 2022 年 6 月收治的 70 例晚期胃癌患者, 根据随机数字表法分为对照组 (35 例) 和观察组 (35 例)。对照组患者中男性 20 例, 女性 15 例; 年龄 75~87 岁, 平均 (81.22±3.57)

岁; 肿瘤位置: 胃体 5 例, 胃底贲门 18 例, 胃窦 12 例; TNM 分期^[3] III 期 21 例, IV 期 14 例。观察组患者中男性 21 例, 女性 14 例; 年龄 75~88 岁, 平均 (81.51±3.62) 岁; 肿瘤位置: 胃体 5 例, 胃底贲门 17 例, 胃窦 13 例; TNM 分期 III 期 22 例, IV 期 13 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《胃癌诊疗规范 (2018 年版)》^[4] 中关于晚期胃癌的相关诊断标准者; 预期生存时间大于 6 个月者; 年龄 75 岁及以上者; 经病理学检查确诊者。排除标准: 存在其他器质性病变者; 合并感染患者; 因其他疾病导致免疫系统损伤者; 华蟾素禁忌证者; 既往精神病史者。本研究经如东县人民医院医学伦理委员会批准, 且患者及家属均已签署关于本研究内容的知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者进行单药化疗, 药物选择替吉奥胶囊 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20100135, 规格: 每粒含替加氟 20 mg、吉美嘧啶 5.8 mg 和奥替拉西钾 19.6 mg), 首次剂量结合患者体表面积进行计算, 若体表面积小于 1.25 m², 40 mg/次, 2 次/d; 若在 1.25~1.5 m² 之间, 50 mg/次, 2 次/d; 若大于 1.5 m², 60 mg/次, 2 次/d, 于早餐与晚餐后口服。连续用药 2 周后停药 1 周, 以 3 周为 1 个疗程。连续用药 4 个疗程。

观察组患者则在对照组的基础上联用华蟾素胶囊 (陕西东泰制药有限公司, 国药准字 Z20050846, 规格: 0.25 g/粒) 治疗, 饭后口服, 0.5 g/次, 3 次/d, 连续用药 12 周。

作者简介: 丛龙飞, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤疾病的中西医结合诊疗。

通信作者: 张陆烨, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤疾病的中西医结合诊疗。E-mail: 747560718@qq.com

1.3 观察指标 ①临床疗效。完全缓解：病灶消失且维持 4 周以上；部分缓解：病灶直径总和减少至少 30%；稳定：病灶直径总和缩小不足 30%，增大不足 20%；进展：病灶直径总和增加 20% 以上，或出现新的瘤体^[5]。总有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。②肿瘤标志物。于患者治疗前后清晨空腹时，采集静脉血 4 mL 左右，以 3 000 r/min 转速离心 10 min，离心后取血清，采用酶联免疫吸附法检测糖类抗原 199（CA199）、糖类抗原 724（CA724）、基质金属蛋白酶 14（MMP14）水平，以电化学发光法检测癌胚抗原（CEA）水平。③免疫功能。采血及离心方法同②，采用流式细胞仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号：BriCyte E6）检测 T 淋巴细胞亚群（CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺）百分比。④不良反应发生情况。统计两组患者治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、神经毒性、肝功能损害等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料经 S-W 法检验符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者总有效率高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者肿瘤标志物水平均降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者免疫功能比较 与治疗前比，治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均上升，且观察组高于对照组；两组患者 CD8⁺ 百分比降低，观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较 观察组患者不良反应总发生率低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

3 讨论

对胃癌患者来说，采用根治性手术治疗能有效切除病灶，但因胃癌早期缺乏特异性症状，容易漏诊，故而早期诊断难度较大，不少患者明确诊断时病情已进入中晚期。胃癌晚期患者远期存活时间及生活质量均较低，筛选更为有效的治疗方案以期延长生存时间及提升生活质量是胃癌晚期患者治疗的根本目的^[6]。全身化疗属于常用的治疗方案，替吉奥属于氟尿嘧啶衍生物类药物，其组成成分为替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾。其中替加氟为主要有效成分，能在肝脏代谢产生 5-氟尿嘧啶，半衰期长，约 12 h，可干扰肿瘤细胞 DNA 的合成过程，进而杀灭肿瘤细胞^[7]。吉美嘧啶则可提高肿瘤组织中 5-氟尿嘧啶的水平，并可延

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	35	0(0.00)	14(40.00)	15(42.86)	6(17.14)	14(40.00)
观察组	35	2(5.71)	21(60.00)	8(22.86)	4(11.43)	23(65.71)
χ^2 值						4.644
P 值						<0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA19-9(U/mL)		CA724(ng/mL)		CEA(ng/mL)		MMP14(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	86.54 ± 7.46	33.48 ± 4.33*	17.97 ± 2.55	12.24 ± 2.03*	15.71 ± 3.63	5.85 ± 1.64*	25.34 ± 4.76	15.29 ± 3.51*
观察组	35	87.20 ± 7.55	15.82 ± 3.25*	18.15 ± 2.42	7.31 ± 1.76*	15.55 ± 3.34	2.42 ± 0.78*	24.97 ± 4.60	6.48 ± 1.79*
t 值		0.368	19.298	0.303	10.856	0.192	11.174	0.331	13.228
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。CA199：糖类抗原 199；CA724：糖类抗原 724；CEA：癌胚抗原；MMP14：基质金属蛋白酶 14。

表 3 两组患者免疫功能比较 (%， $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	58.66 ± 5.40	65.27 ± 5.73*	32.55 ± 3.71	40.95 ± 4.10*	26.64 ± 2.32	25.11 ± 1.86*
观察组	35	59.12 ± 5.25	69.54 ± 5.85*	33.02 ± 3.55	45.73 ± 4.27*	27.10 ± 2.18	24.26 ± 1.07*
t 值		0.361	3.085	0.542	4.777	0.855	2.343
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	神经毒性	肝功能损害	总发生
对照组	35	5(14.29)	3(8.57)	3(8.57)	2(5.71)	13(37.14)
观察组	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	5(14.29)
χ^2 值						4.786
P 值						<0.05

长其作用时间，也能提升肿瘤细胞对 5- 氟尿嘧啶的敏感程度；替吉奥中的奥替拉西钾成分，则可抑制乳清酸磷酸核糖转移酶，进而可减少 5- 氟尿嘧啶导致的胃肠道不良反应^[8]。但因晚期胃癌患者以老年人居多，抵抗能力差，且化疗势必会带来一定的不良反应，故仍然需要探讨更为理想的治疗方案。

中医认为，胃癌的发生与脾胃虚弱、肝郁气滞、瘀热邪毒等均相关，在病情进展至中晚期后，脾气亏虚，癌毒滞留，而癌毒则为胃癌发生及发展的重要因素，如癌毒无法清除，转移风险会明显增加。华蟾素胶囊为从中华大蟾蜍皮中提取制备而来的中药制剂，具有清热解毒、消积利水、破瘀散结的作用，其主要成分为蟾蜍内酯、吡啶类生物碱等，该药物可破坏恶性肿瘤细胞的 DNA 和抑制 RNA 的合成，加快肿瘤细胞的凋亡，还能增强机体免疫力^[9]。本研究结果显示，观察组患者总有效率高于对照组，说明替吉奥化疗同时联用华蟾素胶囊治疗可提高晚期胃癌的治疗效果。分析原因为，华蟾素也可提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性，与化疗联合，能发挥出协同作用，进一步提高对肿瘤患者的治疗效果^[10]。本研究结果显示，与治疗前比，治疗后两组患者血清 CA199、CA724、CEA、MMP14 水平均降低，且观察组低于对照组，表明替吉奥化疗联用华蟾素治疗能够降低患者血清肿瘤标志物水平。推测可能与以下原因有关：血清 CA199、CA724、CEA、MMP14 为评估肿瘤病情的常用指标，在肿瘤高度增殖与分化时水平明显增加。华蟾素能够有效阻断恶性肿瘤细胞的侵袭和转移，抑制胃癌细胞的增殖，加快肿瘤细胞的凋亡，使得治疗后血清 CA199、CA724、CEA、MMP14 水平降低，患者病情得以改善。

本研究结果显示，与治疗前比，治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均升高，且观察组高于对照组，两组患者 CD8⁺ 百分比降低，观察组低于对照组，则说明联用华蟾素可有效改善晚期胃癌患者的机体免疫功能。肿瘤的发生、发展、转归和机体的免疫功能间存在密切关联，肿瘤患者机体免疫状态普遍较差，而华蟾素能够有效加快 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等活化过程，增强机体对特异性抗原的灭杀能力，有利于改善患者免疫功能^[11]。本研究中，观察组患者不良反应总发生率低于对照组，表明联用华蟾素治疗能降低患者不良反应风险，用药安全可

靠。原因考虑为，华蟾素对细胞无毒性，故在用药时少见不良反应，且其能够调动、恢复自身的防御机制，能改善机体免疫能力，这对于降低患者不良反应风险也有一定作用^[12]。

综上，替吉奥单药化疗基础上联用华蟾素治疗晚期胃癌患者可降低血清肿瘤标志物水平，可改善机体免疫功能，能降低不良反应风险，用药安全可靠，值得临床进行推广和使用。

参 考 文 献

[1] 朱必胜,田红岸,舒诚荣,等.华蟾素胶囊联合放疗治疗晚期胰腺癌的临床效果观察[J].中国医药,2020,15(5):749-752.

[2] 程鹏,王生,郭苹,等.华蟾素胶囊联合 SOX 方案治疗晚期胆囊癌的临床研究[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2483-2486.

[3] 刘光艺,黄镇,王子卫.第 8 版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌 TNM 分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241-245.

[4] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.

[5] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.

[6] 苏虎艳,马彦娥.替吉奥单药化疗联合华蟾素对胃癌晚期患者临床疗效及凝血功能影响分析[J].贵州医药,2022,46(2):198-199.

[7] 张慧,刘佩.紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、替加氟治疗晚期胃癌的效果观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(17):50-51.

[8] 鲍予颀,张辉,董雷,等.局部进展期胃癌术后进行奥沙利铂联合替吉奥辅助化疗的安全性和有效性[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(2):145-152.

[9] 蒯晴叶,程叶,张艳,等.华蟾素抗消化道恶性肿瘤及其作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(5):264-271.

[10] 董林.华蟾素注射液联合 SOX 方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果[J].河南医学研究,2019,28(19):3576-3578.

[11] 于秀荣,陈钧泽,李慧杰,等.华蟾素抗肿瘤研究[J].中医学报,2019,34(6):1174-1178.

[12] 闵思丹,王宇.华蟾素在抗肿瘤作用机制中的研究进展[J].中医药学报,2022,50(11):96-101.