

对中晚期胃癌患者进行中西医结合治疗的效果及价值分析

李蓓¹, 张维征^{2*}

(1. 蒲城县医院重症医学科; 2. 蒲城县医院肿瘤外科, 陕西 渭南 715500)

【摘要】目的 探讨参芪扶正注射液联合 FOLFOX4 (奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶) 化疗方案对中晚期胃癌患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响。**方法** 以随机数字表法将 2023 年 2 月至 2024 年 1 月蒲城县医院收治的 80 例中晚期胃癌患者, 分为对照组 (40 例, 给予 FOLFOX4 化疗方案) 和观察组 (40 例, 给予参芪扶正注射液联合 FOLFOX4 化疗方案), 21 d 为 1 个疗程, 两组患者均持续治疗 6 个疗程。比较两组患者临床疗效, 治疗前后中医证候积分、血清肿瘤标志物及免疫功能指标, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效、客观缓解率均高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 125 (CA125)、糖链抗原 199 (CA199) 水平及中医证候积分均降低, 观察组均低于对照组; 与治疗前比, 治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高, 而 CD8⁺ 百分比下降; 对照组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低, 而 CD8⁺ 百分比升高, 且观察组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组, CD8⁺ 百分比低于对照组; 观察组胃肠道反应、肝肾功能异常、乏力、白细胞减少、血小板减少等总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 中晚期胃癌治疗中选择中西医结合方案可在降低机体肿瘤标志物水平的同时, 改善其中医证候积分, 减轻对免疫功能的损伤, 确保治疗有效性, 且安全性较高。

【关键词】 中晚期胃癌; 中医证候积分; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R273

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.16.0079.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.16.026

胃癌是起源于胃黏膜组织的一种常见、高发恶性肿瘤, 其在病变早期无明显症状, 但随着肿瘤体积的增大可出现腹痛、消化不良等情况, 而进展至中晚期则可出现消瘦、贫血、体质量下降等情况, 若未及时控制在病灶扩散或转移后可缩短患者生存周期, 并增加死亡风险。目前临床多以手术治疗胃癌, 虽可阻断肿瘤进展, 继而提高远期生存率, 但中晚期胃癌患者多无法耐受手术或已经出现病灶转移的情况, 因此手术治疗适用性不高,

为延缓病情进展常采用化疗方案。FOLFOX4 (奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶) 化疗方案通过杀死癌细胞, 控制胃癌的发展, 改善患者的病情, 亦可延长胃癌患者的生存期, 为患者争取更多的治疗时间和机会, 但 FOLFOX4 化疗方案可能产生一些不良反应, 如恶心、呕吐、腹泻、贫血等, 影响患者的身体状况和生活质量, 亦可导致癌细胞对药物产生耐药性, 影响治疗效果, 因此临床应用受限^[1]。近年随着中医技术的发展, 发现中医药在控制

作者简介: 李蓓, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 中西医治疗胃肠肿瘤。

通信作者: 张维征, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 胃肠肿瘤疾病。E-mail: zhangweizheng10@126.com

参考文献

- [1] 冯沛贝, 冯帆, 闫晓倩, 等. CT 引导下射频消融术治疗晚期肺癌疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(1): 63-67.
- [2] 陈卓, 何海艳, 袁瑞凡, 等. 射频消融治疗在 EGFR-TKI 治疗后缓慢进展的非小细胞肺癌患者中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(12): 1881-1885.
- [3] 刘继伟, 杨瑞. 高分辨率 CT 引导下射频消融治疗早期非小细胞肺癌研究 [J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(6): 1001-1004.
- [4] 李岸凤, 赵咏梅, 刘运秋. NSE 和 ProGRP 表达水平与小细胞肺癌病理分期的相关性研究 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 177-180.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南: 中国肺癌临床指南 [J]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 123-124.
- [6] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介 [J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4): 353-355.
- [7] 于晓磊. 化疗联合射频消融术治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 136-138.
- [8] 何灵慧, 黄灿红, 丁勇生. 射频消融术治疗老年早期非小细胞肺癌的疗效 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2681-2688.
- [9] 宋健, 李杨, 邓爱兵, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、白蛋白及 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ 对中晚期肺癌射频消融术预后评估的意义 [J]. 中国医学装备, 2021, 18(2): 5.
- [10] 汪毅, 梁旭, 詹蕊羽. CT 动态增强扫描参数与肺癌患者射频消融前后血清肿瘤指标的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2021, 18(2): 73-77.

肿瘤化疗后不良反应中优势明显。中医认为,胃癌的发生与正气不足、脾胃虚弱、痰瘀互结等因素有关,且该病患者常伴有正气不足、脾胃虚弱等症状,导致机体免疫能力下降,痰瘀更易形成;此外,痰湿与瘀血互为因果,相互影响,加重病情,因此中医治疗胃癌的关键在于化痰祛瘀、调理脾胃、扶正祛邪^[2]。参芪扶正注射液可益气扶正,用于改善由肺脾气虚引起的神疲乏力、少气懒言、眩晕等症状,也可作为胃癌上述证候者的辅助治疗,且中医药对机体损伤较小,不仅可提高患者耐受性,亦可发挥增效减毒作用^[3]。基于此,为明确中西医结合治疗价值,本研究选择80例中晚期胃癌患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将2023年2月至2024年1月蒲城县医院收治的80例中晚期胃癌患者分两组,各40例。对照组中男、女性患者分别为24、16例;年龄42~70岁,平均(55.84±4.68)岁;TNM分期^[4]: II、III、IV期分别为22、10、8例;BMI 19~24 kg/m²,平均(21.24±0.42) kg/m²。观察组中男、女性患者分别为25、15例;年龄41~70岁,平均(55.94±4.34)岁;TNM分期: II、III、IV期分别为21、10、9例;BMI 18~25 kg/m²,平均(21.36±0.22) kg/m²。上述资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比。纳入标准:(1)符合西医《我国晚期胃癌临床特点及诊治策略》^[5]中的相关诊断标准,以及中医《胃癌中医证治(肿瘤病中医证治丛书)》^[6]中“胃脘痛”的诊断标准,辨证分型为气血亏虚证,以脘腹隐痛或胀痛、面色苍白无华、身困乏力、心悸气短等为主症,以头晕目眩、虚烦不寐、饮食不下、呕吐频作、形体消瘦、上腹包块明显等为次症,舌质淡胖,舌苔薄白,脉沉细或细数;(2)预计生存周期在6个月以上;(3)对本次研究所选药物耐受性较高。排除标准:(1)存在血压、血糖升高问题;(2)既往有抗肿瘤药物治疗史;(3)消化道出血;(4)合并其他系统恶性肿瘤。研究经蒲城县医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组采用FOLFOX4化疗方案,第1天静脉滴注85 mg/m²奥沙利铂注射液(深圳海王药业有限公司,国药准字H20031048,规格:20 mL:40 mg)、200 mg/m²亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000584,规格:10 mL:0.1 g)、400 mg/m²氟尿嘧啶注射液(悦康药业集团股份有限公司,国药准字H11020237,规格:10 mL:0.25 g),第1、2天以600 mg/m²剂量静脉滴注氟尿嘧啶46 h。基于对照组的化疗方案,观察组联合采用静脉滴注参芪扶正注射液(丽珠集团利

民制药厂,国药准字Z19990065,规格:250 mL)治疗,250 mL/次,1次/d,3周为1个疗程,均治疗6个疗程。治疗期间均采用预防性止吐、保肝、增强免疫等干预。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。分别于治疗6个疗程后参照《实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)》^[7]中的相关标准评估疗效,肿瘤病灶完全消失即为完全缓解(维持时间≥4周);病灶长径总和缩小≥30%即为部分缓解(维持时间<4周);病灶长径总和<30%或增大<20%即为稳定;病灶长径总和增大≥20%或出现新病灶即为进展。客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。(2)肿瘤标志物。分别于治疗前后采集患者5 mL空腹状态下静脉血,离心(10 min,3 500 r/min)分离上层血清,测定血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原125(CA125)、糖链抗原199(CA199),检测方法为酶联免疫吸附法。(3)免疫功能指标。采血方式同(2),测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。检测仪器为流式细胞仪(深圳唯公生物科技有限公司,型号:CytoFLEX)。(4)中医证候积分。参考4级评分法就治疗前后患者主症(脘腹隐痛或胀痛)、次症(饮食不下)、舌脉(舌质淡胖)变化情况,每项分值0~3分,合计0~9分,反向计分^[8]。(5)不良反应。统计患者胃肠道反应、肝肾功能异常、乏力、白细胞减少、血小板减少等发生情况。不良反应总发生率为各项不良反应发生率之和。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料经S-W法检验证实符合正态分布,用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效优于对照组,客观缓解率高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

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	客观缓解
对照组	40	2(5.00)	18(45.00)	11(27.50)	9(22.50)	20(50.00)
观察组	40	4(10.00)	28(70.00)	4(10.00)	4(10.00)	32(80.00)
Z/χ^2 值				2.622		7.912
P 值				<0.05		<0.05

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

2.3 两组患者免疫功能指标比较 与治疗前比,治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺比值均升

高，而 CD8⁺ 百分比下降；对照组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低，而 CD8⁺ 百分比升高，且观察组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组，CD8⁺ 百分比低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者中医证候积分比较 对照组和观察组患者治疗前中医证候积分分别为（6.41±0.21）分、（6.44±0.16）分，治疗后分别为（3.64±0.61）分、（2.88±0.21）分，与治疗前比，治疗后两组均降低（ $t=27.156、85.283$ ），观察组低于对照组，差异均有统计学意义（ $t=7.451$ ，均 $P < 0.05$ ）。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 观察组胃肠道反应、肝肾功能异常、乏力、白细胞减少、血小板减少等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

中晚期胃癌患者已经错失手术治疗时机，因此，多选择化疗方案对患者病情进行控制，FOLFOX4 化疗方案是一种以氟尿嘧啶类药物为基础的联合化疗方案，用于治疗中晚期胃癌，该方案在生理 pH 值下将 5-氟尿嘧啶通过持续静脉输注进入血液循环，随后通过叶酸受体途径进入肿

瘤组织，在肿瘤细胞内，5-氟尿嘧啶被胸苷磷酸化酶（TP）转化为 5-氟脱氧嘧啶（5-FdUMP），干扰 DNA 合成，抑制细胞增殖；此外，FOLFOX4 方案还加入了亚叶酸钙（CF），作为一种抗代谢增强的药物，增强 5-FU 对肿瘤细胞的杀伤力，但长期化疗极易引起各种不良反应，促使机体耐药性下降，且此阶段患者体质虚弱，无法耐受常规剂量化疗，导致病情控制不理想。近年中西医结合治疗方案被应用于临床，发现在化疗同时应用中药既可增强疗效，亦可提高免疫功能，降低不良反应发生率^[9]。

中医认为，胃癌与肺、肝、脾之关系最为密切，外感六淫，风毒燥热之邪，湿毒久留，皆可变生恶疮，发为胃癌。根据胃癌的病因病机，中医以健脾和胃、清热利湿、行气活血、软坚消症及益气养血等为治疗原则，治疗不同表现、不同病症的胃癌患者^[10]。参芪扶正注射液是一种常用的中药注射液，其主要成分包括黄芪和党参，具有益气扶正的功，其中黄芪是一种常用的补气中药，具有补气固表、利尿托毒、排脓等功效；党参主要用于治疗脾胃虚弱、气血不足等症状，党参能够补充人体的中气，促进脾胃的运化功能，改善食欲不振、消化不良等症状，亦可调节脾胃的功能，促进食物的消化吸收，同时可改善机体内环境，促进组织进行自我修复，提高免疫功能，从而提高治疗效果^[11]。通过对比观察两组疗效发现，观察组患者临床疗

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	12.14±2.14	7.42±1.61*	52.31±4.47	41.02±3.62*	44.04±4.24	35.21±4.71*
观察组	40	12.16±2.11	3.25±0.62*	52.36±4.48	28.94±4.26*	44.06±4.34	26.95±5.12*
t 值		0.042	15.287	0.050	13.667	0.021	7.509
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。CEA：癌胚抗原；CA125：糖链抗原 125；CA199：糖链抗原 199。

表 3 两组患者免疫功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		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	40	51.88±4.15	46.02±3.24*	31.05±2.14	26.24±3.61*	23.51±2.82	28.88±2.92*	1.32±0.19	0.91±0.11*
观察组	40	51.89±3.42	62.52±3.42*	31.06±2.15	38.65±2.42*	23.52±2.88	18.52±3.42*	1.31±0.17	2.09±0.21*
t 值		0.012	22.151	0.021	18.059	0.016	14.570	0.248	31.481
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	胃肠道反应	肝肾功能异常	乏力	白细胞减少	血小板减少	总发生
对照组	40	3(7.50)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	10(25.00)
观察组	40	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.00)
χ^2 值							6.275
P 值							<0.05

效、客观缓解率均高于对照组,治疗后中医证候积分低于对照组,这表明中晚期胃癌治疗中选择中西医结合方案可其中医证候积分,确保治疗有效性。

CEA 是一种消化系统特异性抗原,有助于评估恶性肿瘤生长;CA125、CA199 是黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物,其水平在中晚期胃癌患者血清中异常升高^[12]。通过对两组肿瘤标志物水平的变化情况对比发现,治疗后观察组肿瘤标志物水平均低于对照组,这表明中西医结合方案治疗胃癌可降低机体肿瘤标志物水平,降低癌细胞活性。现代药理学研究表明,FOLFOX4 是一种常用的胃癌化疗方案,主要由草酸铂、亚叶酸钙及 5-氟尿嘧啶等药物组成,通过抑制肿瘤细胞的生长和分裂,达到治疗肿瘤的目的。参芪扶正注射液中的中药成分可以增强患者的免疫功能,提高机体对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,从而降低肿瘤标志物的水平^[13]。

通过对比观察两组免疫功能指标结果发现,观察组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组,CD8⁺ 百分比低于对照组,这提示中晚期胃癌治疗中选择中西医结合方案可减轻对免疫功能的损伤。分析其原因,在胃癌的治疗中,参芪扶正注射液的应用主要基于其具有增强免疫功能、抑制肿瘤细胞生长和转移的作用;首先,参芪扶正注射液通过调节机体的免疫功能,增强免疫细胞活性,促进免疫因子的分泌,从而发挥抗肿瘤的作用;其次,黄芪具有提高机体免疫功能、抑制肿瘤细胞生长及促进肿瘤细胞凋亡的作用,而党参则能够增强免疫细胞的活性,促进免疫因子的分泌,进一步增强机体的免疫功能^[14]。

另外,通过对两组安全性结果分析发现,观察组胃肠道反应、肝肾功能异常、乏力、白细胞减少、血小板减少等不良反应总发生率低于对照组,这表明中西医结合治疗胃癌整体安全性较高。分析其原因,在肿瘤治疗中,在肿瘤治疗中,参芪扶正注射液与 FOLFOX4 化疗方案的联合应用,可以发挥中西医的协同作用,提高治疗效果,参芪扶正注射液可以增强患者的体质,提高对化疗的耐受能力,而 FOLFOX4 化疗方案则通过直接杀灭肿瘤细胞来控制病情,两者联合应用,可以在保证治疗效果的同时,保证其安全性^[15];此外,参芪扶正注射液中的有效成分可以减轻化疗药物对肝肾功能的影响,且该药物能够促进骨髓造血功能的恢复,从而减轻化疗药物导致的小血小板减少和白细胞减少等血液系统的不良反应;另外参芪扶正注射液具有健脾和胃、调和气血的功效,能够减轻化疗药物引起的恶心、呕吐、乏力等消化道症状,将其与 FOLFOX4 化疗方案结合能够提高机体的免疫力,增强患者对化疗药物的耐受性,从而降低不良反应的发生率^[16]。

综上,中晚期胃癌治疗中选择中西医结合方案可在降低机体肿瘤标志物水平的同时,改善其中医证候积分,减轻对免疫功能的损伤,确保治疗有效性,且安全性较高。但本研究选取样本量偏少,且较为单一,后期需扩大样本量进行多中心研究,以证实本研究结论。

参考文献

- [1] 吉跃进. 中药注射液联合替吉奥与奥沙利铂 (SOX) 化疗方案治疗胃癌的网状 Meta 分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [2] 李侠, 闫春霞, 郭萌, 等. 参芪扶正注射液辅助化疗对晚期胃癌患者化疗敏感性及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(7): 44-48.
- [3] 张治业. 参芪扶正注射液对晚期胃癌化疗患者免疫功能和生存质量的影响 [J]. 青岛医药卫生, 2019, 51(1): 39-42.
- [4] 顾爱燕, 李慧, 张爱娟. 多层螺旋 CT 在胃癌术前新辅助化疗临床分期中应用价值 [J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(4): 3-5.
- [5] 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1897-1898.
- [6] 贾立群, 姚暄. 胃癌中医证治 (肿瘤病中医证治丛书) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 14-16.
- [7] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 王晓东, 殷东风. 晚期胃癌中医证候研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 47-50.
- [9] 赵丽迎, 郑美媛, 葛林. 参芪扶正注射液联合化疗对中晚期胃癌患者近期疗效、免疫功能的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(3): 351-354.
- [10] 唐惠华, 黄黎. FOLFIRI 化疗方案联合参芪扶正注射液治疗晚期胃癌的疗效 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(24): 83-85.
- [11] 杨俊红. 参芪扶正注射液联合 FOLFIRI 化疗方案对晚期胃癌患者疗效观察 [J]. 临床研究, 2019, 27(5): 55-56.
- [12] 房磊. 参芪扶正注射液与化疗联合治疗晚期胃癌的效果研究 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(7): 94-96.
- [13] 孔令伟. 参芪扶正注射液与化疗联合应用于晚期胃癌患者中的疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(11): 115-116.
- [14] 刘凯, 段海东, 李宏建, 等. 参芪扶正注射液辅助化疗在晚期胃癌患者中的应用价值 [J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(3): 293-294.
- [15] 王丹, 刘金响, 姜苗. 参芪扶正注射液联合化疗对晚期胃癌有效性及免疫功能影响的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2225-2233.
- [16] 张绍虎, 祝永福, 张东伟, 等. 参芪扶正注射液联合化疗治疗晚期胃癌 25 例 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(2): 7-12.