消癌平注射液联合放化疗治疗食管癌的效果及对机体免疫力、VEGF 水平的影响

陈曦

(河南省濮阳市油田总医院 濮阳 457001)

摘要:目的:探究消癌平注射液联合放化疗治疗食管癌的效果及对机体免疫力、血管内皮生长因子水平的影响。方法:将 2018 年 9 月~2019 年 9 月收治的 120 例食管癌患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组采用食管癌常规放化疗治疗,观察组在对照组基础上联用消癌平注射液治疗。比较两组患者疗效、肿瘤标志物、免疫功能、血管内皮生长因子、严重不良反应发生情况。结果:观察组客观缓解率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 16 周后,两组癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 19-9、CD8⁺、血管内皮生长因子水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗 16 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 水平均较治疗前提高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗 16 周内,两组放射性肠炎、放射性膀胱炎、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:消癌平注射液联合放化疗治疗食管癌的疗效显著,可改善机体免疫力,对患者预后康复有利。

关键词:食管癌;消癌平注射液;放化疗;肿瘤标志物;免疫力;血管内皮生长因子

中图分类号:R735.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.05.017

食管癌作为临床常见的消化系统恶性肿瘤,侵袭性极强,转移速度快,复发率、病死率较高。由于食管癌早期症状并不明显,大部分患者均确诊于进展期,通常已错过手术切除最佳时机,治疗难度较大^[1]。目前针对中晚期食管癌治疗方案为同步放化疗,尽管可在一定程度上延长患者生存期,但仍无法有效控制病情,且伴随严重不良反应。近年来多项研究表明,中成药制剂消癌平在治疗消化系统恶性肿瘤时可有效发挥抗癌消炎、减轻毒性作用,显著改善患者近期疗效及生活质量^[2]。为提高食管癌患者放化疗效果,改善其生活质量,本研究进一步分析消癌平片联合同步放化疗治疗食管癌的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我院于 2018 年 9 月~2019 年 9 月收治的 120 例食管癌患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。观察组男 41 例,女 19 例,年龄 47~73 岁,平均年龄(61.26 ± 4.17)岁;病程 1~12 年,平均(5.19 ± 2.38)年;美国癌症联合会食管癌 TNM 分期:III 期 41 例,IV 期 19 例;病理类型:鳞癌 43 例,腺癌 17 例。对照组男 40 例,女 20 例,年龄为 46~72 岁,平均年龄(60.39 ± 4.26)岁;病程 1~13 年,平均(5.65 ± 2.38)年;TNM 分期:III 期 43 例,IV 期 17 例;病理类型:鳞癌 45 例,腺癌 15 例。两组一般资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 纳入标准:符合食管癌相关诊断标准^[3];预测生存期 ≥ 3 个月;首次化疗且病历资料完整。排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并其他重要脏器功能障碍;合并全身感染性疾病以及凝血功能障碍。

1.3 治疗方法 两组患者均采用顺铂+氟尿嘧啶(PF)化疗同步放疗方案:第 1 天静脉滴注顺铂注射

液(国药准字 H20183341)75 mg/m²,第 1~4 天持续静脉滴注注射用氟尿嘧啶(国药准字 H20051627)750 mg/m²,4 周为一个疗程,共 4 个疗程。根据食管癌病灶部位进行区分,并确定对应放疗方案。颈段采取调强放射治疗技术,通过胃镜、电子计算机断层扫描(CT)、钡餐及核磁共振成像(MRI)确定肿瘤靶区(GTV),并通过 GTV 纵轴调整,外放 3 cm 后确定亚临床靶区(CTVs),通过调整解剖屏障,四周外扩 0.5 cm 确定淋巴结引流靶区(CTVnd),采用分割剂量 2 Gy,放疗至 50 Gy 后进行缩野,而食管癌病灶及外周转移淋巴结追加剂量至 60 Gy。三维适形放疗术则用于胸段食管癌,GTV 及 CTVs 范围选定方式与上述颈段食管癌相同,但 CTVnd 仅选取淋巴结肿大区域,剂量、措施与上述颈段食管癌放疗方案相同。放疗 5 次/周,4~6 周为一个疗程,共 2 个疗程。两组患者放化疗结束后均采取止吐、护肝、保胃措施,并对白细胞、血小板减少以及放射性食管炎等进行对症处理。观察组在上述治疗基础上静脉滴注消癌平注射液(国药准字 Z20025868)60 ml/次,1 次/d,4 周为一个疗程,共 4 个疗程。

1.4 观察指标 (1)治疗 16 周后评价两组疗效。参考食管癌相关疗效评价标准^[4],按照症状缓解程度分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)两组患者于治疗前、治疗 16 周后取空腹静脉血 5 ml,经抗凝处理后,采用电化学发光仪检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9);采用 Attune NxT 流式细胞仪检测两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组血管

内皮生长因子(VEGF)水平。(3)记录两组治疗期间放疗不良事件以及化疗毒副反应发生情况。参考《肿瘤放射治疗学》^[9]中放射反应及损伤章节评估放疗不良反应;参考国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统 4.0 版本评估化疗毒副反应^[10]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料以率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组 ORR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	60	15(25.00)	31(51.67)	9(15.00)	5(8.33)	46(76.67)
对照组	60	9(15.00)	25(41.67)	17(28.33)	9(15.00)	34(56.67)
χ^2						5.400
P						0.020

2.2 两组肿瘤标记物水平比较 治疗 16 周后,两组 CEA、CA125、CA19-9 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组肿瘤标记物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CEA(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA19-9(U/ml)
观察组	治疗前	60	2.94± 0.71	14.34± 3.11	13.17± 2.79
	治疗 16 周后	60	1.54± 0.48	9.94± 2.24	8.82± 1.48
t			12.653	8.892	10.668
P			<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	60	2.98± 0.75	14.24± 3.17	13.15± 2.74
	治疗 16 周后	60	1.82± 0.54	11.02± 2.29	9.53± 1.43
t			9.722	6.378	9.072
P			<0.001	<0.001	<0.001
t _{治疗后组间}			3.001	2.611	2.672
P _{治疗后组间}			0.003	0.010	0.008

2.3 两组免疫功能及 VEGF 水平比较 治疗 16 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 水平均较治疗前提高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);两组 CD8⁺、VEGF 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组免疫功能及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	VEGF(pg/ml)
观察组	治疗前	60	453± 3.71	2605± 3.97	3821± 4.31	3172± 5163
	治疗 16 周后	60	739± 6.23	4067± 5.12	2856± 2.97	1982± 3251
t			30.573	17.479	14.280	15.104
P			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	60	454± 4.78	2621± 3.43	3869± 4.87	3194± 5261
	治疗 16 周后	60	7123± 6.27	3794± 4.97	3045± 3.86	21427± 3645
t			25318	15046	10271	12724
P			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
t _{治疗后组间}			2374	2963	3.005	2542
P _{治疗后组间}			0.019	0.003	0.003	0.012

2.4 两组严重不良反应发生情况比较 治疗 16 周内,两组放射性肠炎、放射性膀胱炎、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组严重不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	放射性肠炎	放射性膀胱炎	骨髓抑制
观察组	60	11(18.33)	13(21.67)	5(8.33)
对照组	60	10(16.67)	11(18.33)	7(11.67)
χ^2		0.057	0.208	0.370
P		0.810	0.648	0.542

3 讨论

针对晚期食管癌,手术已经不是最佳治疗方案,而同步放化疗可有效延长患者生存期,但其引发的严重不良反应,通常可导致患者治疗积极性降低,从而影响治疗进程,对获得理想疗效不利。

食管癌属于中医学中“噎膈”范畴,发病病机多以痰热郁结、气滞血瘀、正气亏损为主,治疗予以调和阴阳、化痰解郁、补正祛邪。近年来消癌平注射液常被用于治疗胃癌、食管癌及其他恶性肿瘤的治疗,获得良好疗效^[7]。消癌平注射液的主要作用成分为通关藤,具有显著消炎解毒、止咳平喘、抗癌等作用。现代药理研究亦证实,通关藤所含 C21- 甾体苷、生物碱及多糖可发挥抑制癌细胞增殖、抗肿瘤新生血管生成作用^[8]。肿瘤标记物是肿瘤的重要辅助诊断指标,与病情进展密切相关。本研究中,治疗 16 周后,观察组 ORR 高于对照组,CEA、CA125、CA19-9 水平均低于对照组($P < 0.05$),且两组放射性肠炎、放射性膀胱炎、骨髓抑制发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。这显示消癌平注射液联合放化疗治疗食管癌可获得显著疗效,并有效降低肿瘤标记物水平,且放化疗所致严重不良反应并无增加,具备一定安全性。

近年来,有学者指出在食管癌发病过程中常伴随免疫微环境变化,亦指出针对免疫功能调节的疗法可用于食管癌治疗^[9]。T 淋巴细胞亚群作为机体免疫系统重要的组成部分,其水平可有效反映机体免疫功能。在肿瘤增生进展中,VEGF 水平与肿瘤血管生成关系紧密,大部分食管癌患者可出现 VEGF 高表达状态,故可作为一项敏感指标用于食管癌预后评估。本研究中,治疗 16 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 水平均较治疗前提高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);两组 CD8⁺、VEGF 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。这显示在放化疗基础上给予消癌平注射液辅助治疗可有效改善食管癌患者的免疫功能,降低 VEGF 水平,有助于病情缓解。究其原因在于,消癌平可通过降低肿瘤标记物水平发挥其抗癌作用,有效减缓癌症病情,为患者免疫功能改善提供前提,且消癌平注射液中通关藤所含生物碱及多糖可发挥一定免疫调节作用^[10]。综上所述,消癌平注射液联合放化疗治(下转第 67 页)

MTL、GAS 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2 个月后, 两组血清 MTL、GAS 水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组胃肠激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	MTL (ng/L)	GAS (pg/ml)
治疗前	观察组	61	232.77 ± 22.19	114.67 ± 11.33
	对照组	65	234.52 ± 23.13	115.81 ± 11.61
	t		0.433	0.557
治疗 2 个月后	观察组	61	324.70 ± 30.38*	168.18 ± 17.25*
	对照组	65	287.91 ± 28.82*	135.22 ± 12.32*
	t		6.976	12.400
	P		0.000	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

RE 是由多种因素综合作用引起的慢性炎症反应, 发病机制主要有以下 3 点: (1) 食管下段括约肌出现松弛, 食道黏膜的完整性遭受破坏, 从而导致黏膜溃疡、糜烂; (2) 食管蠕动发生障碍, 使得酸性物质排空延迟, 进而促进食管反流; (3) 食管抗反流屏障异常, 致使胃内容物逆向流入食管, 引发反流性食管炎^[6]。目前, 抑制胃酸分泌、促进胃肠动力为临床治疗 RE 的一线方案, 但 RE 病情易反复, 常规治疗疗程较长, 需联合其他药物以进一步提高治疗效果。

中医学认为, RE 属“胃脘痛”范畴, 病位在胃, 与肝、脾密切相关。胃气郁滞, 胃失和降, 不通则痛。饮食不节, 损伤脾胃、胃气壅滞, 或感受外邪, 致胃脘气机阻滞, 或情志失调, 伤肝损脾、肝失疏泄, 横逆犯胃、胃气阻滞, 继而发病, 故治疗原则应以行气和胃止痛为主。本研究结果显示, 治疗 2 个月后, 观察组胃脘痞胀、胃脘疼痛、嗳气频作积分均低于对照组, 且血清 MTL、GAS 水平均高于对照组, 提示蒲元和胃胶囊联合雷贝拉唑治疗可有效改善 RE 患者临床症状, 调节胃肠激素水平。雷贝拉唑作为第二代质子泵抑制剂, 可选择性地作用于壁细胞质子泵上, 并使其失去活性, 进而发挥抑酸作用, 还可通过释放乙酰胆碱, 增加食管下部的括约肌张力, 并在溃疡表面

形成保护膜, 促进胃部组织的再生与修复, 进而调节血清 MTL、GAS 水平^[7-8]。蒲元和胃胶囊是由延胡索、香附、乳香、蒲公英、白矾、甘草组成的复合制剂, 其中延胡索理气止痛; 香附可行气解郁、调经止痛; 乳香可调气活血、定痛消痞; 蒲公英消痞散结; 白矾收湿敛疮; 甘草调和诸药。全方合用, 共奏行气止痛之功效^[9]。同时现代药理研究证实, 延胡索不仅具有镇痛作用, 还可增加胃黏膜血流量, 降低胃液酸度, 抑制胃蛋白酶的分泌^[10]; 香附中的石油醚、乙酸乙酯具有较好的镇痛效果, 通过阻止痛信号的传导, 有效降低胃内灼烧感, 同时香附水煎剂可改善胃肠运动活性, 促进胃排空; 蒲公英对幽门螺旋杆菌有抑制作用, 在胃炎、食管炎中具有较好的治疗效果, 且蒲公英乙酸乙酯与正丁醇可有效促进胃肠蠕动, 改善 RE 患者临床症状。因此, 蒲元和胃胶囊联合雷贝拉唑治疗可产生协同作用, 进一步调节 RE 患者胃肠激素水平, 减轻胃脘灼痛、泛酸等症状。综上所述, 蒲元和胃胶囊联合雷贝拉唑治疗 RE 的效果显著, 可有效改善患者临床症状, 调节胃肠激素水平。

参考文献

- [1] 刘芳, 姚树坤, 王慧芬, 等. 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规方法治疗难治性反流性食管炎的临床研究[J]. 中日友好医院学报, 2016, 30(2): 67-69.
- [2] 谢姐, 莫沙必利联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗老年性反流性食管炎疗效评价[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(6): 743-746.
- [3] 李运峰, 卢华峰, 张德丽. 加味旋覆代赭汤对反流性食管炎的有效性及其临床安全性的研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1836-1839.
- [4] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010. 210-211.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012. 9.
- [6] 王薇, 石蕾, 许乐. 马来酸曲美布汀治疗老年反流性食管炎患者中的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(5): 511-516.
- [7] 张菊芳, 金浩, 刘朵, 等. 氟哌噻吨美利曲辛联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(6): 734-736.
- [8] 廖安辉. 雷贝拉唑与四逆散治疗反流性食管炎的效果及对血浆胃动素、胃泌素指标的改善作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018(4): 181-184.
- [9] 马红录, 张贞鲁. 蒲元和胃胶囊联合奥美拉唑和多潘立酮治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(11): 1746-1749.
- [10] 尚坤, 李敬文, 常美月, 等. 延胡索药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 108-110.

(收稿日期: 2020-09-27)

(上接第 36 页) 疗食管癌可获得满意疗效, 可降低肿瘤标志物水平, 改善免疫功能, 对患者预后生存有利。

参考文献

- [1] 沙夕林. 微创食管癌根治术治疗食管癌的临床有效性及安全性分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(14): 1831-1833.
- [2] 金丹, 陈柯宇, 吴明勇, 等. 消癌平胶囊联合顺铂和替加氟治疗晚期食管癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2127-2131.
- [3] 王程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 285-290.
- [4] 任雪姣, 王澜, 陈丽滢, 等. 食管癌钡餐造影结合 CT 近期疗效评价标准的临床应用研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(5): 449-454.

- [5] 王若峥, 张国庆. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 北京科学出版社, 2010. 89-102.
- [6] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [7] 程蒙蒙, 余明金, 荣辉, 等. 消癌平注射液联合同步放化疗治疗食管癌的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(10): 1207-1211.
- [8] 王祁民, 孙利民, 许剑峰. 通关藤及其制剂消癌平抗肿瘤的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(12): 102-105.
- [9] 鲁煜, 张临友. 食管癌和胃癌的免疫治疗现状[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(3): 347-351.
- [10] 朱秀峰, 李媛媛, 岳永花, 等. 通关藤多糖的提取工艺及免疫调节作用研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(4): 457-460.

(收稿日期: 2020-10-17)