

胃复春胶囊辅助化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水临床研究

朱晟易, 姚林华, 危贵君

湖州市第一人民医院消化内科, 浙江 湖州 313000

[摘要] 目的: 观察胃复春胶囊辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床疗效。方法: 选择 86 例晚期胃癌合并恶性腹水患者, 按随机数字表法分为对照组 41 例和观察组 45 例。对照组采用奥沙利铂联合替吉奥化疗, 观察组在对照组基础上加用胃复春胶囊治疗, 2 组均连续治疗 42 d。比较 2 组 RECIST 近期临床疗效、不良反应发生情况, 比较 2 组治疗前后中医证候积分、卡氏功能 (KPS) 评分。结果: 观察组总有效率 33.33%, 高于对照组 14.63%, 但 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 KPS 评分升高 ($P < 0.05$), 中医证候积分降低 ($P < 0.05$), 且观察组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$), 中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组腹泻发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 胃复春胶囊辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胃癌合并恶性腹水能减轻患者临床症状, 提高生活质量, 减少不良反应的发生。

[关键词] 晚期胃癌; 恶性腹水; 胃复春胶囊; 化疗; 中医证候积分; 卡氏功能评分

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 19-0150-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.029

Clinical Study of Weifuchun Capsules in Adjuvant Therapy of Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Complicated with Malignant Ascites

ZHU Shengyi, YAO Linhua, WEI Guijun

Gastroenterology Department, The First People's Hospital of Huzhou, Huzhou Zhejiang 313000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Weifuchun Capsules as an adjuvant therapy of Oxaliplatin combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Porassium in the treatment of advanced gastric cancer complicated with malignant ascites. **Methods:** A total of 86 cases of patients with advanced gastric cancer complicated with malignant ascites were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 41 and 45 cases in each group respectively. The control group was treated with Oxaliplatin combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Porassium, and the observation group was additionally treated with Weifuchun Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were continuously treated for 42 days. The RECIST short-term clinical effects and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and the scores of Karnofsky Performance Status Scale (KPS) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 33.33% in the observation group, higher than that of 14.63% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). After treatment, KPS scores in the two groups were increased ($P < 0.05$), and TCM syndrome scores were decreased ($P < 0.05$); KPS score in the observation group was

[收稿日期] 2022-10-23

[修回日期] 2023-07-14

[基金项目] 浙江省医学会临床医学科研项目 (2021ZYC-A137)

[作者简介] 朱晟易 (1987-), 男, 主治医师, E-mail: zhushengyi1987@163.com。

higher than that in the control group ($P < 0.05$), and TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of diarrhea in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with advanced gastric cancer complicated with malignant ascites, Weifuchun Capsules as an adjuvant therapy of Oxaliplatin combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium can relieve clinical symptoms, improve quality of life, and reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: Advanced gastric cancer; Malignant ascites; Weifuchun Capsules; Chemotherapy; Traditional Chinese medicine syndrome scores; Scores of Karnofsky Performance Status Scale

恶性腹水是晚期胃癌常见并发症,因肿瘤生长侵及胃壁及淋巴管,淋巴回流受阻,而淋巴管阻塞被认为是恶性腹水形成最重要的机制^[1-2]。腹水中存在大量的脱落细胞,易造成腹膜种植转移,腹水量也随之增多^[3]。常规的化疗方案因不良反应会严重降低患者生活质量,甚至有可能加快晚期胃癌进展,从而降低患者依从性^[4]。经临床验证,中医药疗法在改善化疗患者临床症状、提高其生活质量方面有一定的积极作用^[5-6],使用中医药协同晚期胃癌化疗已成为重要的治疗方式之一^[7]。本研究观察胃复春胶囊辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床效果,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 根据美国国立综合癌症网络(NCCN)《胃癌临床实践指南(2016 版)》^[8]中的相关诊断标准。患者无症状或有上腹部疼痛不适、食欲减退、消瘦、乏力、黑便等临床表现,经胃镜病理组织学检查确诊为胃癌,且病理类型均为胃腺癌;且经计算机断层扫描(CT)等检查确诊腹腔内存在中至大量的腹水,病理学检查确诊为恶性腹水。

1.2 辨证标准 参照《中医恶性腹腔积液的诊疗指南(草案)》^[9]中脾肾阳虚证的辨证标准。症见:腹部胀满,纳呆脘闷,肢冷浮肿,小便短少,大便稀薄,舌淡体胖有齿痕,脉沉细无力。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;胃癌临床分期为Ⅳ期;预计生存时间 ≥ 3 个月;具有化疗指征;患者知情同意本研究。

1.4 排除标准 有心脑血管、呼吸衰竭、严重肝肾功能不全及慢性消耗性疾病等严重基础疾病;有非癌性腹水、腹腔粘连、肠梗阻及腹腔内感染等化疗

禁忌证;孕妇、精神疾病患者、过敏体质患者。

1.5 一般资料 选择 2021 年 2 月—2022 年 5 月湖州市第一人民医院消化内科收治的 86 例晚期胃癌合并恶性腹水患者,按随机数字表法分为观察组 45 例与对照组 41 例。观察组男 29 例,女 16 例;平均年龄(60.0 ± 7.3)岁;平均卡氏功能评分(KPS)(56.09 ± 5.88)分。对照组男 23 例,女 18 例;平均年龄(58.6 ± 7.8)岁;平均 KPS 评分(54.51 ± 6.33)分。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用奥沙利铂联合替吉奥化疗方案治疗。替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20100135,规格:20 mg)60 mg/m²,第 1~14 天,早晚餐后口服;奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000337,规格:0.5 g)130 mg/m²,每周第 1 天,静脉滴注 2 h。21 d 为 1 个周期。连续治疗 6 周。

2.2 观察组 在对照组基础上口服胃复春胶囊(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字 Z20040003,规格:每粒 0.35 g)。每天 3 次,每次 4 粒。连续治疗 6 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①KPS 评分。治疗前后采用 KPS 评分评估 2 组生活质量。总分 0~100 分,分数越高生活自理能力越强。②中医证候积分。治疗前后根据 2 组腹胀、腹痛、胸闷、纳呆等主要症状按正常、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。③临床疗效。治疗 6 周后评价 2 组临床疗效。④不良反应。治疗期间依据美国国立癌症研究所(NCI)毒性反应标准观察不良反应情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用成组 t 检验, 同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗方法

4.1 疗效标准 根据世界卫生组织制定的 RECIST 疗效标准^[10], 及治疗前后腹部 B 超评价 2 组疗效。将疗效等级分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和恶化(PD)4 级。CR 指腹水完全消失, 至少维持 4 周以上; PR 指减少 50%以上, 至少维持 4 周; SD 指患者腹水较治疗前减少幅度不足 50%, 增加不超过 25%; PD 指腹腔积液较前增加超过 25%。总有效率(RR)=完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率 33.33%, 高于对照组 14.63%, 但 2 组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	45	0	15(33.33)	15(33.33)	15(33.33)	15(33.33)
对照组	41	0	6(14.63)	19(46.34)	16(39.02)	6(14.63)
χ^2 值						3.114
P 值						0.078

4.3 2 组治疗前后 KPS 评分、中医证候积分比较

见表 2。治疗前 2 组 KPS 评分、中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 KPS 评分升高($P < 0.05$), 中医证候积分降低($P < 0.05$), 且观察组 KPS 评分高于对照组($P < 0.05$), 中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 KPS 评分、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	KPS 评分	中医证候积分
观察组	治疗前	45	56.09 $\pm$ 5.88	10.24 $\pm$ 1.66
	治疗后	45	75.63 $\pm$ 8.30 ^{①②}	7.46 $\pm$ 0.85 ^{①②}
对照组	治疗前	41	54.51 $\pm$ 6.33	10.29 $\pm$ 1.26
	治疗后	41	64.79 $\pm$ 7.33 ^①	9.00 $\pm$ 1.05 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组不良反应发生率比较 见表 3。2 组均出现腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制及肝肾功能损害等不良反应。观察组腹泻发生率低于对照组($P < 0.05$), 其余

不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组不良反应发生率比较

组别	例数	腹泻	恶心呕吐	骨髓抑制	肝肾功能损害
观察组	45	6(13.33)	12(26.67)	15(33.33)	6(13.33)
对照组	41	15(36.59)	16(39.02)	14(34.15)	8(19.51)
χ^2 值		5.088	0.982	0.022	0.233
P 值		0.024	0.322	0.882	0.629

5 讨论

多数胃癌患者因早期症状不典型, 确诊时多为晚期, 出现腹膜转移并伴随着恶性腹水^[11]。这可导致患者出现腹胀、腹痛、纳差及呼吸困难等症状, 严重影响患者的生存期及生活质量^[12]。目前奥沙利铂与替吉奥化疗方案广泛应用于治疗晚期胃癌。奥沙利铂作为新一代铂类化疗药物, 是治疗晚期消化道肿瘤的主要药物^[13]。以 DNA 为主要作用部位, 铂原子与 DNA 链形成链内、链间交联, 阻断肿瘤细胞 DNA 复制和转录, 发挥细胞毒作用和抗肿瘤活性。替吉奥是由奥替拉西钾、吉美嘧啶、替加氟组成的第三代氟脲嘧啶衍生物口服抗癌剂^[14], 其中替加氟可在肝脏经细胞色素 P450 系统作用生成 5-氟尿嘧啶(5-Fu), 口服生物利用度高。同时吉美嘧啶对二氢嘧啶脱氢酶具有拮抗作用^[15], 阻止 5-Fu 不被降解, 半衰时间延长, 口服给药能达到更高的 5-Fu 血药浓度, 两者协同作用可增强抗肿瘤作用。

恶性腹水归属中医学臌胀范畴。水积于内, 腹胀于外, 外似有余, 内实不足, 病机为肝脾肾受病, 气血水瘀互结, 三焦决渎无权, 水液内聚而成鼓^[16], 属于本虚标实之证。中医学认为, 脾虚湿滞是指因先天不足或嗜食生冷油腻、生活作息不规律或疾病影响脾胃正常生理功能, 湿从内生; 或久居潮湿阴冷之地、外出涉水淋雨等, 湿从外而受; 湿邪在内郁阻气机, 出现纳运失常、体虚困重, 日久阻滞血行, 糟粕内停难去而出现下利腹痛、气血失调等滞下表现的一类病证。脾胃为气血生化之本, 湿泻首责之脾虚, 虚邪侵袭人体, 在内影响脾胃纳运, 纳水谷精气而升清, 运津液润燥而降浊, 脾喜温喜燥, 虚则津液难行难化, 湿亦无所去, 困之为浊而泄泻。《黄帝内经》云: “清气在下, 则生飧泄。” 目前临床治疗癌性腹水一般在利水渗湿基础上强调补脾益气。胃复春胶囊是一种用于治疗胃部疾

病的中成药,有健脾益气、活血解毒之功。方中红参、香茶菜可补气益血、清热利湿,另辅以枳壳行气之药,能够使气机发挥正常的宣降功能,恢复胃降浊和脾升清的功能。诸药合用,补而不滞,利而不伤,补脾胃,气得行,湿则化,水则下,肿乃消,共奏健脾益气、利水消胀、解毒抗癌之功^[17]。

本研究结果显示,观察组 RECIST 总有效率高于对照组, KPS 评分高于对照组,中医证候积分低于对照组,说明胃复春胶囊联合化疗可改善晚期胃癌合并恶性腹水患者临床症状,同时还能提高其生活质量。观察组晚期胃癌合并恶性腹水患者腹泻发生率较对照组低。究其原因,笔者认为恶性腹水多为脾失健运,气滞水湿停留,胃复春胶囊可补中健脾,抗癌利水,其与化疗相结合,使腹水量减少,减轻了患者出现的呼吸困难、腹胀腹痛等不适症状的同时又提高了患者免疫力以抗肿瘤。化疗过程中患者受化疗药物的攻伐,消除局部病灶的同时正气亦伤^[18],而胃复春胶囊与化疗药相结合可以明显提高患者的生活质量,延长带瘤生存期,能够较好的防治复发和转移。

综上,胃复春胶囊辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胃癌合并恶性腹水疗效较好,可减轻患者临床不适症状,提高患者生活质量,降低腹泻不良反应的发生。但本研究纳入的病例数较小,病情多样化,以胃复春胶囊有效成分的作用机制尚不明确。故此结论还需大样本、多中心研究深入探讨其药理机制及临床个体化。

[参考文献]

- [1] 张菲菲,金世柱,刘自帅. 恶性腹水的治疗新观点[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(4): 476-478.
- [2] 周凌阳,陈伦宽,郑晓舞,等. 中药内服外敷联合腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌恶性腹水的临床效果评价[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(2): 256-258.
- [3] EUM H H, KWON M, RYU D, et al. Tumor-promoting macrophages prevail in malignant ascites of advanced gastric cancer[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(12): 1976-1988.
- [4] REDDAVID R, SOFIA S, CHIARO P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake?[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(2): 274-289.
- [5] SHI G, YU D, WU J, et al. A systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine with chemotherapy in breast cancer[J]. Gland Surg, 2021, 10(5): 1744-1755.
- [6] WU J, LIU Y, FANG C, et al. Traditional chinese medicine preparation combined therapy may improve chemotherapy efficacy: A systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 5015824.
- [7] SHIH W T, YANG P R, SHEN Y C, et al. Traditional chinese medicine enhances survival in patients with gastric cancer after surgery and adjuvant chemotherapy in taiwan: A nationwide matched cohort study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7584631.
- [8] AJANI J A, D'AMICO T A, ALMHANNA K, et al. Gastric Cancer, Version 3. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10): 1286-1312.
- [9] 佚名. 中医恶性腹腔积液的诊疗指南(草案)[C]//中华中医药学会. 2007 国际中医药肿瘤大会会刊. 2007: 3.
- [10] 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.
- [11] LEE J H, KWON S J, KIM M, et al. Prevalence and clinical implications of ascites in gastric cancer patients after curative surgery[J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3557.
- [12] ZHENG L N, WEN F, XU P, et al. Prognostic significance of malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: A systemic review and meta-analysis[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(20): 3247-3258.
- [13] MO D C, QIN L, YE L J. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and s-1 in resectable advanced gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(34): 3883-3884.
- [14] YEN C C, SHAN Y S, CHAO Y J, et al. Surgery alone, adjuvant tegafur/gimeracil/octeracil(S-1), or platinum-based chemotherapies for resectable gastric cancer: real-world experience and a propensity score matching analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 796.
- [15] 张配配,周晋华. 中医治疗癌性腹水研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(8): 1354-1357.
- [16] 孙娟,牛春燕. 良恶性腹水鉴别诊断的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1433-1438.
- [17] 朱秀芳,邱硕程,杨兰,等. 胃复春片治疗胃癌前病变作用机制的网络药理学研究[J]. 中国药业, 2022, 31(14): 64-71.
- [18] 谢贵萍,何娅妮,翟兢,等. 黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1810-1814.

(责任编辑:钟志敏)