

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.21.010

食道通结方辅助化疗对中晚期食管癌鳞癌患者生存期及免疫功能的影响

杨茜雯, 张铭*, 金长娟, 董昀, 崔清, 卢文峰

(上海交通大学附属胸科医院, 上海市淮海西路 241 号, 200030)

摘要 目的 观察食道通结方辅助化疗治疗中晚期食管癌鳞癌的临床疗效及安全性。方法 纳入中晚期食管癌鳞癌患者 71 例, 随机分为对照组 36 例与治疗组 35 例。对照组给予紫杉醇加卡铂化疗方案治疗; 治疗组同时配合食道通结方内服, 每日 1 剂, 化疗结束后服用中药 4 个月。观察患者 3 年生存率及化疗结束 4 个月的行为状况、免疫指标及中医证候疗效, 并观察不良反应。结果 治疗组三年生存率为 48.6%, 高于对照组的 25.0% ($P < 0.05$); 治疗组中医证候疗效总有效率为 80.0%, 高于对照组的 58.3% ($P < 0.05$); 化疗 4 个月后, 治疗组呕吐痰涎、反酸、大便稀溏、乏力症状积分较化疗前明显降低, 且显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组行为状况总有效率为 71.4%, 明显高于对照组的 41.7% ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 $CD4^+/CD8^+$ 、自然杀伤 (NK) 细胞较治疗前显著提高, 且明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组各抗癌药物毒副反应发生率较对照组低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 食道通结方辅助化疗治疗中晚期食管癌鳞癌患者, 可以改善临床症状, 减轻毒副反应, 提高生活质量, 改善机体的免疫功能。

关键词 中晚期食管癌; 鳞癌; 食道通结方; 化疗; 免疫功能

我国是食管癌的高发国家, 发病率和死亡率均居世界第一, 病理类型以鳞癌为主^[1]。当前对于早期食管癌以手术切除为主, 对于不能通过手术切除的中晚期食管癌, 采取放疗或化疗的治疗方法, 但仍存在不良反应较多, 远期预后不理想等问题^[2]。中医药治疗作为一种辅助手段, 可以减轻放疗、化疗的毒副反应, 改善患者生存质量, 延长患者生存时间。本研究对中西医结合方法治疗中晚期食管癌患者进行临床观察, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范标准》^[3]中食管癌诊断标准及分期标准。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]中噎膈的痰气阻隔证, 症见: 吞咽哽噎, 胸膈痞满, 泛吐痰涎, 四肢困乏, 易腹痛腹泻等, 苔薄腻, 脉弦紧。

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(ZY-CCC-3-3045); 上海市科学技术委员会科研计划(14401932300)

* 通讯作者: gason2000@126.com, (021) 2220000 转 3509

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 影像学 and 病理学诊断为食管鳞癌, 并有区域淋巴结以上转移者 (为 II b ~ IV 期); 治疗前至少具有 1 个可以测量的病灶; 预计生存期在 3 个月以上; 体能状态 (KPS) 评分^[5] ≥ 70 分; 血常规、肝功能、肾功能、心电图正常; 年龄 18 ~ 75 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠或哺乳期妇女; 合并有心脑血管等原发病者; 精神病患者; 有酒精、药物滥用史者; 对本研究药物过敏者; 正在参加其他药物试验者。

1.4 剔除标准

入组后未接受治疗者; 不符合纳入标准而误纳入者; 在观察期间接受其他治疗者。

1.5 一般资料

病例来源为 2012 年 9 月至 2013 年 9 月上海交通大学附属胸科医院中西医结合科住院的中晚期食管癌患者, 共计 72 例。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 36 例。治疗组中男 30 例, 女 6 例; 年龄 43 ~ 74 岁, 平均 (58.61 $\pm$ 1.37) 岁;

Ⅱb 期 16 例, Ⅲ期 11 例, Ⅳ期 9 例。对照组中男 32 例, 女 4 例; 年龄 43 ~ 73 岁, 平均 (59.31 ± 1.34) 岁; Ⅱb 期 11 例, Ⅲ期 13 例, Ⅳ期 12 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。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 采用 TC 方案化疗^[9]: 紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 [AUC = 5, 注: 游离卡铂 AUC (曲线下面积), AUC 取值专用数字], 静脉滴注, 1 次为 1 个疗程。28 天后行第 2 次化疗, 化疗方案同前。紫杉醇注射液 (每支 30 mg: 5 ml, 批号 H20110470)、卡铂注射液 (每支 150 mg: 15 ml, 批号 H20110231), 均为百时美施贵宝公司产品。

治疗组: 化疗方案同对照组。化疗同时给予食道通结方口服, 组成: 党参 15 g, 枳实 15 g, 壁虎 9 g, 急性子 15 g, 石见穿 30 g, 制南星 15 g, 煨诃子 15 g。每日 1 剂, 早晚饭后 30 min 冲服。化疗结束后继续服用中药 4 个月。

2.2 观察指标及方法

记录患者的一般情况及治疗情况。生存期以入组时间为起点, 死亡者以死亡时间、生存者以末次随访时间为终点。入组开始第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2 年每 6 个月随访 1 次, 随访时间截止日期为 2016 年 9 月 1 日, 所有患者从入组开始均至少随访 3 年。

2.2.1 总生存期及复发转移情况 总生存期以随机化开始至因任何原因引起死亡的时间^[9]。

2.2.2 中医症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 有关方法。所有症状分为无、轻、中、重 4 级, 主症 (进食哽咽、呕吐痰涎) 分别计 0、2、4、6 分, 次症 (反酸、胸背疼痛、大便稀溏、乏力) 分别计 0、1、2、3 分。化疗前及化疗结束后 4 个月进行评分。

2.2.3 免疫指标检测 化疗前及化疗结束后 4 个月检测两组患者免疫指标, 采用流式细胞仪检测 T 细胞亚群中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和自然杀伤 (NK) 细胞的变化。

2.2.4 安全性评价 参照抗癌药物毒副反应分级标准^[9]。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 有关方法, 化疗结束后 4 个

月进行评价, 以治疗后症状积分值降低 $\geq 2/3$ 为显效; 症状积分值降低 $\geq 1/3$ 且 $< 2/3$ 为有效; 症状积分值降低 $< 1/3$ 甚至上升为无效。

2.3.2 行为状况疗效 采用 KPS 评分, 化疗前及化疗结束后 4 个月各记录 1 次。治疗后 KPS 评分增加 ≥ 10 分为改善; 增加 < 10 分为稳定; 减少 ≥ 10 分为降低^[9]。总有效 = 改善 + 稳定。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析或 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用 Ridit 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗过程中治疗组剔除 1 例, 患者入组后未接受治疗。

3.1 两组患者总生存期及复发转移情况比较

治疗组 1 年生存率为 71.4% (25 例), 3 年生存率为 48.6% (17 例), 中位生存期为 26.6 个月; 对照组 1 年生存率为 55.6% (20 例), 3 年生存率为 25.0% (9 例), 中位生存期为 13.5 个月。治疗组和对照组 3 年总生存期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者生存曲线图见图 1。在随访 3 年中, 患者因复发转移再行治疗, 治疗组 (23 例) 与对照组 (18 例) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

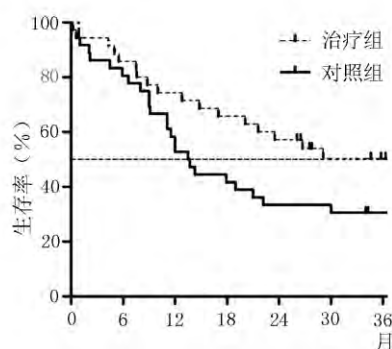


图 1 两组中晚期食管癌患者生存曲线

3.2 两组患者中医症状积分比较

表 1 示, 治疗组治疗后除胸背疼痛外各项中医症状积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 对照组治疗后进食哽咽积分也较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。两组治疗后比较, 治疗组呕吐痰涎、反酸、大便稀溏、乏力积分较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

表 1 两组中晚期食管癌患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	进食梗噎	呕吐痰涎	反酸	胸背疼痛	大便稀溏	乏力
治疗组	治疗前	35	2.72 ± 1.41	1.17 ± 1.38	0.79 ± 0.76	0.19 ± 0.44	0.40 ± 0.63	0.74 ± 0.52
	治疗后	35	1.00 ± 1.20*	0.40 ± 0.52* [△]	0.34 ± 0.61* [△]	0.11 ± 0.37	0.21 ± 0.45* [△]	0.28 ± 0.45* [△]
对照组	治疗前	36	2.56 ± 1.56	0.62 ± 1.08	0.54 ± 0.60	0.29 ± 0.53	0.25 ± 0.44	0.87 ± 0.48
	治疗后	36	2.00 ± 1.63*	1.27 ± 1.31	0.65 ± 0.68	0.43 ± 0.57	0.42 ± 0.49	0.85 ± 0.50

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

3.3 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 35 例, 显效 16 例, 有效 12 例, 无效 7 例, 总有效率为 80.0%; 对照组 36 例, 显效 8 例, 有效 13 例, 无效 15 例, 总有效率为 58.3%。治疗组中医证候疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者行为状况疗效比较

治疗后治疗组 35 例中改善 10 例, 稳定 15 例, 下降 10 例, 总有效率 71.4%; 对照组 36 例中改善 9 例, 稳定 6 例, 下降 19 例, 总有效率 41.7%。治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

表 2 示, 治疗前两组患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后对照组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), CD8⁺ 无明显变化 ($P > 0.05$); 而治疗组仅 CD3⁺ 下降较明显, CD4⁺/CD8⁺ 明显上升 ($P < 0.05$)。两组 NK 细胞均较治疗前明显上升 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 NK、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.6 安全性评价

表 3 示, 治疗组各抗癌药物毒副反应发生率较对照组低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

食管癌属中医学“噎膈”范畴。噎膈多从气、痰、瘀论治, 如徐灵胎评《临证指南医案·噎膈》曰“噎膈之证必有瘀血, 顽痰, 逆气, 阻隔胃气”, 可见痰气交阻贯穿食管癌的病程中^[4]。我们经过长年的观察和研究^[1]发现, 在食管癌患者化疗周期完成后, 无论患者康复期或疾病进展期, 都需扶正与祛邪并举, 增加机体抗癌力, 抑杀可能未尽的癌毒, 防止其流注播散。食道通结方中党参补中益气 and 脾胃, 壁虎、急性子、石见穿软坚散结; 解毒抗癌; 胆南星、诃子化痰散结; 枳实疏肝和胃, 理气消积。七药合用, 共奏软坚散结、理气化痰之效。体外实验研究^[2]显示, 食道通结方含药血清对食管癌 TE-1 细胞株的增殖和生长有一定的抑制作用, 能够促进细胞的凋亡, 与顺铂联合后具有较为明显的协同作用。

表 2 两组中晚期食管癌患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NK 细胞 (%)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	35	15.31 ± 8.13	65.12 ± 13.11	35.54 ± 9.66	27.09 ± 7.90	1.47 ± 0.86
	治疗后	35	40.71 ± 21.36* [△]	52.54 ± 19.01* [△]	36.85 ± 9.64	36.85 ± 9.64	1.71 ± 0.91* [△]
对照组	治疗前	36	17.63 ± 8.27	66.51 ± 13.12	35.79 ± 9.90	26.29 ± 9.03	1.53 ± 0.72
	治疗后	36	23.93 ± 11.82*	45.60 ± 24.33*	27.99 ± 11.75*	23.28 ± 8.98	1.39 ± 1.18*

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

表 3 两组中晚期食管癌患者抗癌药物毒副反应发生情况比较

不良反应	对照组 (36 例)						治疗组 (35 例)					
	0 (例)	I (例)	II (例)	III (例)	IV (例)	发生率 (%)	0 (例)	I (例)	II (例)	III (例)	IV (例)	发生率 (%)
白细胞	28	7	1	0	0	22.2	29	5	1	0	0	17.1
中性粒细胞	28	6	2	0	0	22.2	30	4	1	0	0	14.3
血红蛋白	27	6	3	0	0	25.0	30	4	1	0	0	14.3
血小板	31	5	0	0	0	13.9	33	2	0	0	0	5.7
肝功能	32	4	0	0	0	11.1	34	1	0	0	0	2.9
肾功能	33	3	0	0	0	8.3	34	1	0	0	0	2.9
尿常规	33	3	0	0	0	8.3	33	2	0	0	0	5.7
EKG	33	3	0	0	0	8.3	34	1	0	0	0	2.9

注: EKG, 心电图

本研究在 TC 方案化疗基础上配合食道通结方口服治疗中晚期食管癌鳞癌患者, 研究结果表明, 食道通结方辅助化疗与单纯化疗比较, 3 年总生存期明显提升, 并能改善患者呕吐痰涎、反酸、大便稀溏、乏力等症状以及增强机体免疫功能, 从而提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 吴想军, 李子巍, 屈若祎, 等. 2004-2010 年中国消化道恶性肿瘤死亡率趋势分析 [J]. 中国卫生统计, 2017, 34(1): 43-46.
- [2] 徐大兴, 李平. 中晚期食管癌的中西医结合治疗研究进展 [J]. 江西中医药, 2017, 48(1): 78-80.
- [3] 张天泽, 徐光炜. 中国常见恶性肿瘤诊治规范标准 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 2725.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 10-11.
- [5] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 295-317.

- [6] DU J, HU C, ZHANG Y, et al. A retrospective study of paclitaxel combining nedaplatin chemotherapy for esophageal cancer [J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(1): 101-105.
- [7] 赵耐青, 陈峰. 卫生统计学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2012: 216.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-224.
- [9] 韩苻亭. 新编抗肿瘤手册 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1995: 591.
- [10] 司富春, 岳静宇. 食管鳞癌的中医证候聚类分析 [J]. 中医杂志, 2012, 53(22): 1944-1947.
- [11] 崔清, 金长娟, 李蕾, 等. 中西药综合治疗食管癌术后患者的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(3): 307-308.
- [12] 崔清, 董昀, 张铭, 等. 食道通结方对裸鼠食管癌移植瘤中 TE-1 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 65-69.

Influence of *Shidao Tongjie Decoction* (食道通结方) as Adjuvant to Chemotherapy on Survival Time and Immunologic Function of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients

YANG Xiwen, ZHANG Ming, JIN Changjuan, DONG Yun, CUI Qing, LU Wenfeng

(Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200030)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of *Shidao Tongjie Decoction* (食道通结方) as an adjuvant to chemotherapy in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** Seventy-one advanced esophageal squamous cell carcinoma patients were selected. They were randomly divided into treatment group (35 patients) and control group (36 patients). The control group was given combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. In addition, the treatment group was given *Shidao Tongjie Decoction* at the same time, one dose day. After chemotherapy, the treatment group was given the Chinese medicine for 4 months. Three-year survival rate was observed. Indexes of behavior and immunologic function and Chinese syndrome effect were observed at the fourth month after chemotherapy. Adverse reaction was observed. **Results** Three-year survival rate in treatment group and in control group was 48.6% and 25.0% respectively. Three-year survival rate of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of Chinese syndrome effect in treatment group was 80.0% and the rate in control group was 58.3%. The total effective rate of Chinese syndrome effect in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). At the fourth month after chemotherapy, symptom scores of spitting phlegm, sour regurgitation, loose stools and fatigue in treatment group were significantly lower than those before chemotherapy and the symptom scores in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The total effective rate of behavior in treatment group was 71.4% and the rate in control group was 41.7%. The total effective rate of behavior in treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). The $CD4^+/CD8^+$ and number of NK cell in treatment group were significantly increased after treatment; the $CD4^+/CD8^+$ and number of NK cell in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Incidence rate of side effects of all anticancer drugs in treatment group was lower than that in control group, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** *Shidao Tongjie Decoction* as an adjuvant to chemotherapy might improve clinical symptoms, decrease side effects, improve the quality of life and improve the immunologic function in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords advanced esophageal carcinoma; squamous cell carcinoma; *Shidao Tongjie Decoction*; chemotherapy; immunologic function

(收稿日期: 2017-04-11; 修回日期: 2017-06-30)

编辑: 叶 晨