

胎盘多肽注射液联合化疗对晚期胃癌患者的影响

刘小萍, 李红, 张成, 杨雅莉, 曾菲, 康传哲* (解放军第 452 医院, 成都 610021)

摘要: 目的 探讨胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性, 并观察其对晚期胃癌患者免疫功能的影响。方法 随机将 2015 年 5 月—2017 年 5 月解放军第 452 医院收治的 78 例晚期胃癌患者分为对照组(39 例)与观察组(39 例), 对照组仅采用 FOLFOX6 化疗方案进行常规化疗, 观察组在对照组治疗基础上, 加用胎盘多肽注射液。3 个疗程后, 观察比较 2 组患者的近期临床疗效、生活质量、免疫功能和不良反应。结果 治疗 3 个疗程后, 观察组患者的总有效率(66.67%)显著优于对照组(53.85%)($P<0.05$); 观察组患者生活质量改善情况(Karnofsky 评分)及体质量改善情况 2 项指标均明显优于对照组($P<0.05$); 观察组患者的不良反应胃肠道反应、骨髓抑制和白细胞降低的发生率明显低于对照组($P<0.05$)。治疗前, 2 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞等免疫功能指标基本无差异; 治疗 3 个疗程后, 对照组患者以上免疫功能指标均无明显改变, 观察组患者的免疫功能指标除 $CD8^+$ 外均明显提高($P<0.05$)。结论 胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期胃癌不仅临床疗效显著, 而且可以降低化疗引起的不良反应, 并对患者的免疫功能和生活质量具有显著的改善作用。

关键词: 胎盘多肽注射液; 晚期胃癌; 化疗; 临床疗效; 免疫功能

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)09-1384-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.025

引用本文: 刘小萍, 李红, 张成, 等. 胎盘多肽注射液联合化疗对晚期胃癌患者的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1384-1387.

Effect of Placenta Polypeptide Injection Combined with Chemotherapy on Patients with Advanced Gastric Cancer

LIU Xiaoping, LI Hong, ZHANG Cheng, YANG Yali, ZENG Fei, KANG Chuanzhe* (The Fourth Fifty-two Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy and safety of the placenta polypeptide injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer and observe its effect on their immune function. **METHODS** A total of 78 patients with advanced gastric cancer treated in the 452 Hospital of PLA from May 2015 to May 2017 were randomly divided into control group (39 patients) and observation group (39 patients). Control group was treated with FOLFOX6 chemotherapy alone conventional chemotherapy, observation group treated with the placenta polypeptide injection on the basis of control group's treatment. After 3 courses of treatment, the recent clinical efficacy, quality of life, immune function and adverse reactions were observed and compared in the two groups of patients. **RESULTS** After 3 courses of treatment, the total effective rate(66.67%) in observation group was significantly better than that in control group (53.85%)($P<0.05$). The quality of life improvement (Karnofsky score) and improvement of body mass in the observation group were significantly better than those in the control group($P<0.05$). The incidence of gastrointestinal reactions, myelosuppression, and leukopenia were significantly lower in the observation group than in the control group($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in immune function indexes of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells between the two groups. After 3 courses of treatment, there were no significant changes in immune function indicators in the control group. In addition to $CD8^+$, other immune function indicators were significantly increased in observation group($P<0.05$). **CONCLUSION** The placenta polypeptide injection combined with chemotherapy for advanced gastric cancer is not only clinically effective, but also can reduce the adverse reactions caused by chemotherapy, and has a significant improvement in the patient's immune function and quality of life.

KEY WORDS: placenta polypeptide injection; advanced gastric; chemotherapy; clinical efficacy; immune-function

最新研究结果表明, 我国每年胃癌新发病例约 67.9 万例, 死亡病例约 49.8 万例, 其死亡率位居恶性肿瘤死亡率第 2 位, 是临床上最常见的恶性肿瘤之一^[1]。由于胃癌的早期症状缺乏特异性,

很难发现和确诊, 我国早期胃癌患者检出率只有 5%~10%。因此大部分胃癌患者在确诊时都已是胃癌中晚期, 失去手术治疗的最佳时机, 即使部分患者进行了手术切除治疗, 2 年内转移和复发率仍

作者简介: 刘小萍, 女, 药师 Tel: (028)86590435 E-mail: 3107524349@qq.com
(028)86590466 E-mail: 2075157723@qq.com

*通信作者: 康传哲, 男, 硕士, 主管药师 Tel:

高达 50%^[2-4]。所以对于胃癌晚期患者,辅助化疗是目前临床上的主要治疗方案^[5]。但是,目前临床上常用的XELOX、FOLFOX4、FOLFOX6、SOX等化疗方案出现严重的不良反应,降低了患者的机体免疫功能,是目前亟待解决的难题。胎盘多肽注射液是从健康产妇胎盘中提取得到的一种具有广泛生物活性的新型小分子多肽类免疫调节剂。临床上广泛用于细胞免疫功能降低或失调引起的疾病。本研究采用胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期胃癌患者,探索其临床疗效及对患者免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2015 年 5 月—2017 年 5 月解放军第 452 医院收治的 79 例确诊为胃癌晚期的患者为研究对象。纳入标准:所有患者均符合《胃癌临床实践指南》(2015 年版)诊断标准,经手术病理或电子胃镜确诊,年龄 18~77 岁,治疗前 6 个月未接受过放、化疗;Karnofsky 评分 ≥ 60 分,生存期 >3 个月,认知能力正常。排除标准:合并严重心、肝、肾功能损害者;合并相关免疫系統性疾病者,排除 1 例。最终入选 78 例,采用随机数字表法随机分为对照组(39 例)及观察组(39 例),2 组患者性别、年龄、病理分型、临床分期、Karnofsky 评分等一般资料具有可比性,见表 1。本研究经过医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 2 组患者的一般资料比较

Tab. 1 The comparison of general clinical data in two groups

项目	对照组(n=39)	观察组(n=39)
性别	男	21
	女	18
年龄/岁	18~37	3
	38~57	23
	58~77	13
		14
病理分型	低分化腺癌	11
	中分化腺癌	14
	高分化腺癌	6
	印戒细胞癌	4
	黏液腺癌	3
	未分化细胞癌	1
临床分期	IIIB 期	17
	IV 期	22
Karnofsky 评分/分	60~69	6
	70~79	11
	80~89	19
	≥ 90	3

1.2 治疗方法

对照组患者采用 FOLFOX6 化疗方案:奥沙利铂注射液 85 mg·m⁻² 于第 1 天静脉滴注 4 h,亚叶酸钙注射液和氟尿嘧啶注射液各 300 mg·m⁻² 于第 1 天静脉滴注 2 h,氟尿嘧啶注射液 600 mg·m⁻² 化疗泵持续输注 46 h,14 d 为 1 个周期。观察组在 FOLFOX6 化疗方案的基础上加用胎盘多肽注射液(贵州泰邦生物制品有限公司,批准文号:H20046260,规格:4 mL),8 mL+0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,连用 14 d。经过 3 个疗程治疗后进行疗效和免疫功能评价。

1.3 观察指标

1.3.1 近期临床疗效 根据实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评价近期疗效,完全缓解:所有病灶均完全消失,且保持 1 个月以上;部分缓解:病灶直径之和比基线水平减少 30%以上,并维持 1 个月以上;稳定:病灶减少没有达到部分缓解,增加没有达到进展,且无新病灶出现;进展:病灶基本无变化。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 生活质量 按卡式(Karnofsky)评分标准:改善为治疗后增加 ≥ 10 分;稳定为增加或减少 <10 分;降低为减少 ≥ 10 分。体质量评价:体质量改善为治疗后增加 ≥ 1.5 kg;稳定为增加或减少 <1.5 kg,降低为减少 ≥ 1.5 kg。

1.3.3 免疫功能指标 早晨对患者空腹取血,采用流式细胞仪检测患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及 NK 细胞水平变化情况。

1.3.4 不良反应 观察记录治疗期间患者的不良反应情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,对临床疗效指标、计量资料采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的近期临床疗效

治疗 3 个疗程后,观察组患者的总有效率(66.67%)显著优于对照组(53.85%)($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者的近期临床疗效比较($n=39$)

Tab. 2 The comparison of treatment effect between the two groups ($n=39$)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率/%
对照组	1	20	12	6	53.85
观察组	2	24	8	5	66.67

2.2 2 组患者生活质量比较

经过 3 个疗程的治疗, 观察组患者生活质量改善情况(Karnofsky 评分)及体质量改善情况均明显优于对照组($P<0.05$), 见表 3。

2.3 2 组患者免疫功能比较

治疗前, 2 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、

表 4 2 组患者治疗前后免疫功能指标比较($n=39$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 The comparison of immune function between the two groups($n=39$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞
对照组	治疗前	59.22±6.33	45.56±7.02	30.68±5.85	1.43±0.48	19.69±7.05
	治疗后	57.46±6.15	41.73±6.82	32.80±6.36	1.28±0.53	18.37±6.73
观察组	治疗前	58.82±6.57	45.18±6.84	31.17±6.23	1.37±0.51	20.63±6.95
	治疗后	64.98±6.03 ¹⁾²⁾	53.46±7.20 ¹⁾²⁾	28.85±6.52	1.69±0.56 ¹⁾²⁾	27.04±7.16 ¹⁾²⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the pre-treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.4 2 组患者不良反应情况比较

2 组患者化疗的主要不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、白细胞降低、肝肾功能异常和周围神经毒性, 观察组患者的不良反应胃肠道反应、骨髓抑制和白细胞降低的发生率明显低于对照组($P<0.05$), 结果见表 5。

表 5 2 组患者不良反应情况

Tab. 5 The comparison of adverse reactions between the two Groups

组别	胃肠道反应 (恶心呕吐)	骨髓抑制(贫血、 血小板减少)	白细胞 降低	肝肾功能 异常	周围神 经毒性
对照组	28(71.79)	21(53.85)	16(41.03)	6(15.38)	3(7.69)
观察组	16(41.03)	15(38.46)	9(23.08)	5(12.82)	2(5.13)

3 讨论

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤, 发病率和死亡率均位于前列, 严重威胁人类健康^[6]。FOLFOX6 方案是目前临床上治疗晚期胃癌最常用的化疗方案之一, 该方案较其他化疗方案疗效迅速持久, 可以显著减少术后的复发率和转移率, 不良反应的发生率也相对较低^[7]。由于目前的化疗药物特异性较低, 不能选择性地抑制和杀伤胃癌细胞, 因此会发生胃肠道反应和骨髓抑制等不良

$CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞等免疫功能指标基本无差异; 治疗 3 个疗程后, 对照组患者以上免疫功能指标均无明显改变, 观察组患者除 $CD8^+$ 其他免疫功能指标均明显提高($P<0.05$), 且与对照组相比, 具有显著性($P<0.05$), 结果见表 4。

表 3 2 组患者生活质量改善情况比较($n=39$)

Tab. 3 The comparison of life quality between the two groups ($n=39$)

指标	组别	改善	稳定	降低	改善率/%
生活质量 (Karnofsky 评分)	对照组	20	10	9	76.92
	观察组	5	14	20	48.72
体质量改变	对照组	16	12	11	71.79
	观察组	7	14	18	53.85

反应, 对患者机体的免疫功能也会产生抑制作用, 从而影响患者生活质量和预后康复。因此, 寻找辅助药物来降低化疗的不良反应及改善患者的免疫功能成为临床工作者研究的热点^[8]。

相关研究表明胎盘多肽注射液改善胃癌患者生活质量和免疫功能, 减少化疗产生的不良反应的机制主要为: ①通过促进骨髓造血干细胞的增殖与分化, 增加血红蛋白和白细胞水平, 进而增强肿瘤细胞免疫应答, 激活 T 淋巴细胞, 提高患者细胞免疫功能和抗癌能力; ②通过血液循环作用于各组织器官, 修复受损细胞并再造细胞^[9-10]。因此, 在晚期胃癌的临床治疗中, 胎盘多肽注射液不仅可以提高化疗的疗效, 而且可以显著减少恶心呕吐、贫血、白细胞降低的不良反应, 提高患者的生活质量和免疫功能。本研究中, 胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期胃癌的总有效率高达 66.67%, 显著优于单用化疗方案治疗(53.85%), 表明临床疗效显著。经过 3 个疗程的治疗后, 观察组患者生活质量改善情况(Karnofsky 评分)及体质量改善情况均明显优于对照组($P<0.05$), 证实胎盘多肽注射液对患者的生活质量有明显的改善作

用。对照组患者免疫功能指标均无明显改变,观察组患者除 CD8⁺外其他免疫功能指标均明显提高($P<0.05$),且观察组患者的胃肠道反应、骨髓抑制和白细胞降低发生率显著低于对照组($P<0.05$),表明胎盘多肽注射液对晚期胃癌患者的免疫功能具有显著的改善作用,且能有效减少不良反应的发生。

综上所述,胎盘多肽注射液联合 FOLFOX6 化疗方案治疗晚期胃癌不仅临床疗效显著,而且可以降低化疗引起的不良反应,并改善患者的免疫功能和生活质量,具有良好的临床推广价值。但由于本研究只对近期疗效进行了观察研究,病例数也偏少,其远期疗效仍在进行跟踪回访,有待进一步的研究证实。

REFERENCES

- [1] 耿龙龙, 任鹏, 李延海, 等. 胃癌治疗现状及新进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 21(12): 1744-1746.
- [2] 马冬. 2016 年晚期胃肠肿瘤临床研究进展[J]. 循证医学, 2017, 6(1): 20-22.
- [3] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010(127): 2893-2917.
- [4] 马雄辉, 林琳, 郑继川, 等. 局部晚期胃癌术前同期放化疗的临床疗效[J]. 广东医学, 2017, 15(3): 390-393.
- [5] 巴一, 周礼鲲. 晚期胃癌的化疗选择[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 22(1): 21-26.
- [6] ZHOU W, NIU W K, TU C Y, et al. A study of the quality of life and its influencing factors for gastric patients undergoing radical resection after concurrent chemoradiotherapy [J]. Zhejiang Prev Med(浙江预防医学), 2014, 26(1): 37-40.
- [7] 徐晓宁. FOLFOX6 方案与 XELOX 辅助化疗方案在胃癌术后的应用及生存差异[J]. 重庆医学杂志, 2017, 35(23): 3272-3274.
- [8] SHI Y Y, WANG W, FENG R, et al. Efficacy of two chemotherapy regimens in patients with advanced gastric cancer [J]. Oncol Prog(癌症进展), 2016, 22(4): 372-374.
- [9] ZHAO L L, ZHANG T, FU P D, et al. Effect of placenta polypeptide injection combined with chemotherapy on quality of life in patients with gastric cancer [J]. J Harbin Med Univ(哈尔滨医科大学学报), 2014, 48(4): 310-314.
- [10] SHEN X D, ZHUANG Z X, GAN L, et al. Efficacy of placenta polypeptide injection combined with chemotherapy in treating advanced gastric cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil(中国肿瘤临床与康复), 2017, 24(10): 1182-1185.

收稿日期: 2017-11-15

(本文责编: 曹粤锋)