

艾迪注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究

★ 赵建国¹ 熊建萍^{2*} 张凌² (1. 浙江省绍兴市人民医院 绍兴 312000; 2. 南昌大学第一附属医院 南昌 330006)

摘要:目的:观察艾迪注射液联合TX(紫杉醇+卡培他滨)方案化疗治疗晚期胃癌患者的疗效、毒性反应及对生活质量的影响。方法:62例晚期胃癌患者随机分为艾迪联合化疗组(治疗组)及单纯化疗组(对照组),其中治疗组32例,对照组30例。评价两组患者近期疗效、毒性反应及生活质量。结果:治疗组与对照组近期疗效分别为53.1%和40.0% ($P > 0.05$);治疗组血液及非血液毒性均低于对照组($P < 0.05$);治疗组生活质量明显改善($P < 0.05$)。结论:艾迪注射液联合化疗治疗晚期胃癌,能减轻患者化疗毒性反应及改善患者生活质量。

关键词:艾迪注射液;晚期胃癌;化疗;毒性;生活质量

中图分类号:R 730.5 文献标识码:A

Aidi Injection Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer

ZHAO Jian-guo¹, XIONG Jian-ping², ZHANG Ling²

1. Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000;

2. The First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006

Abstract: Objective: To evaluate the efficacy and toxicity and the effect on quality of life (QOL) in advanced gastric cancer patients treated by Aidi injection combined with TX regimens. Methods: Sixty-two patients with advanced Gastric cancer were randomly divided into two groups: treatment group ($n = 32$) received Aidi injection and chemotherapy, and control group ($n = 30$) only accepted chemotherapy. The response rate and toxicity and QOL were compared in two groups. Results: The response rate of treatment group was 53.1% and control group was 40.0% ($P > 0.05$), The treatment group had less toxicity than control group ($P < 0.05$), and the QOL raised significantly ($P < 0.05$). Conclusion: Aidi injection combined with chemotherapy can reduce the toxicity and improve the QOL.

Key words: Aidi injection; advanced gastric cancer; chemotherapy; toxicity; quality of life

胃癌是发病率及死亡率均很高的恶性肿瘤,占全球恶性肿瘤死亡的第二位^[1]。在中国,胃癌的发病率和死亡率均居各种恶性肿瘤的首位。多数患者确诊时已处于晚期。尽管晚期胃癌的治疗不断进展,但这部分患者的预后仍然很差。晚期胃癌患者不能被治愈,在化疗延长生存期的同时,如何减轻治疗毒性并提高生活质量(QOL)显得尤为重要。

艾迪注射液是益佰制药股份有限公司研制的中药抗癌制剂,是由人参、黄芪、刺五加、斑蝥等多种中药成份组成,主要含有人参皂苷、黄芪皂苷、黄芪多糖、刺五加多糖、去甲斑蝥素。体外和动物实验研究

证明其能增强机体免疫功能及抗肿瘤作用,降低化疗毒性反应。我们采用艾迪注射液联合TX方案治疗晚期胃癌患者,与单纯化疗组对照,进行临床疗效观察,评价毒性反应及治疗对生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006年2月~2008年2月在我科收治的晚期胃癌患者62例,均经病理学或穿刺细胞学证实,有可评价病灶,预计生存期 ≥ 3 个月,KPS评分 ≥ 60 分。治疗组32例,对照组30例;男性29例,女性33例;年龄28~75岁,中位年龄49岁。均

* 通讯作者:熊建萍, E-mail: jpxiong@medmail.com.cn; Tel: 086-791-8692476; Fax: 086-791-8692711。

可评价疗效及毒性反应。

1.2 治疗方法 将62例胃癌患者随机分入艾迪联合化疗组(治疗组)及单纯化疗组(对照组),其中治疗组32例,对照组30例,两组患者间一般情况具有可比性。

对照组:接受TX方案(紫杉醇+卡培他滨)化疗,紫杉醇90 mg/m²加入5%葡萄糖,3 h持续静脉滴注,第1,8天;卡培他滨2 000 mg/m²分两次口服,第1~14天。每21天重复。至少化疗2个周期。

治疗组:采用上述化疗方案治疗的同时使用艾迪注射液80 ml加入5%葡萄糖或生理盐水溶液400 ml静滴,每日1次,连用14天。

每周期化疗前复查血常规、肝肾功能及心电图,每两周期对可测量病灶评价疗效。观察毒性反应,化疗前及第2周期化疗后进行KPS评分并指导患者填写生活质量量表。

1.3 评价标准 近期疗效:按RECIST标准分为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD),有效率(RR)=[CR+PR(例数)]/总例数×100%。获得CR或PR患者,4周后再作临床及/或影像学检查证实。

毒性反应:按照WHO抗癌药物毒性反应分为0~IV度。

生活质量:采用KPS评分、欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)编写的生活质量调查核心量表QLQ-C30中文版(第3版),对患者化疗前及第2周期化疗后进行评分。KPS升高10分视为改善,按文献^[2,3]对生活质量的评分及生活质量改善率进行计算,采用SPSS专用软件计算QLQ-C30各项目的标准分,若治疗后标准分较治疗前改善10分以上视为改善。

1.4 统计方法 应用 χ^2 检验比较两组近期疗效、毒性反应及化疗前后KPS评分改善率;应用配对t检验比较每组患者化疗前后的生活质量评分;应用Wilcoxon非参数检验比较两组间生活质量改善情况。 $P < 0.05$ 有统计学意义,所有数据计算用SPSS11.0软件。

2 结果

2.1 近期疗效 见表1。

表1 治疗组和对照组近期疗效比较 例

	CR	PR	SD	PD	RR
治疗组(32例)	1	16	11	4	53.1%
对照组(30例)	0	12	12	6	40.0%

($\chi^2 = 1.071, P > 0.05$)

2.2 毒性反应

2.2.1 血液系统毒性反应 白细胞下降发生率:治疗组37.5%(12/32),对照组63.3%(19/30),两组比较有统计学差异($\chi^2 = 4.133, P < 0.05$),其中III~IV度的白细胞下降发生率治疗组6.2%(2/32),对照组30.0%(9/30),两组比较有统计学差异($\chi^2 = 5.984, P < 0.05$)。血小板下降发生率:治疗组9.4%(3/32),对照组10.0%(3/30),两组比较无统计学差异($\chi^2 = 0.120, P > 0.05$)。血红蛋白下降发生率:治疗组12.5%(4/32),对照组33.3%(10/30),两组比较有统计学差异($\chi^2 = 3.844, P = 0.050$)(见表2)。

表2 治疗组和对照组血液毒性比较

血液毒性	治疗组		对照组	
	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度
白细胞下降	10	2	10	9
血小板下降	3	0	3	0
血红蛋白下降	4	0	8	2

2.2.1 非血液系统毒性反应 恶心、呕吐、肝功能损害、疲乏发生率治疗组低于对照组($P < 0.05$),其中III~IV度恶心发生率治疗组亦低于对照组($P < 0.05$);腹泻、肾功能损害、周围神经毒性、手足综合征两组发生率无统计学差异($P > 0.05$)(见表3)。

表3 治疗组和对照组非血液毒性比较

非血液毒性	治疗组		对照组	
	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度
恶心	10	3	14	10
呕吐	7	2	13	3
腹泻	8	0	7	1
肝功能损害	3	0	7	2
肾功能损害	2	0	1	0
周围神经毒性	3	0	3	0
疲乏	10	0	21	0
手足综合征	9	2	11	2

2.3 生活质量评估结果

2.3.1 KPS评分化疗前后比较 治疗组28例患者化疗后KPS评分升高,占87.5%(28/32),对照组19例,占63.3%(19/30),两组比较有统计学差异($\chi^2 = 4.931, P < 0.05$)。

2.3.2 生活质量化疗前后比较 治疗组和对照组化疗后5种功能状态(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能)和总体生活质量评分均值较化疗前增加,评分升高具有统计学意义($P < 0.05$);两个全身症状(乏力和食欲减退)以及疾病相关症状(疲倦、恶心与呕吐、食欲减退、失眠)评分均值降低,评分降低具有统计学意义($P < 0.05$)(表4,5)。对比两组化疗前后评分的改变,经Wilcoxon非参数检验,疲倦、恶心与呕吐、食欲减退、失眠改善

情况治疗组均高于对照组($P < 0.05$)。

表4 治疗组患者化疗前后生活质量评分均值的改变(分, $\bar{x} \pm s$)

生活质量评分项目	化疗前	化疗后	P值
总体生活质量	55.12 ± 24.65	77.36 ± 20.41	< 0.01
躯体功能	43.66 ± 22.46	64.72 ± 25.55	< 0.01
角色功能	44.54 ± 31.26	56.31 ± 22.47	< 0.05
情绪功能	62.41 ± 30.44	85.21 ± 25.76	< 0.01
认知功能	57.43 ± 28.62	79.19 ± 28.59	< 0.01
社会功能	51.56 ± 28.73	72.86 ± 28.13	< 0.01
疲倦	58.88 ± 24.76	31.89 ± 27.25	< 0.01
恶心与呕吐	69.42 ± 30.16	33.15 ± 28.72	< 0.01
食欲减退	50.65 ± 37.88	24.59 ± 27.09	< 0.01
失眠	56.15 ± 26.42	32.47 ± 21.63	< 0.01
腹泻	22.62 ± 15.83	27.41 ± 14.26	> 0.05

表5 对照组患者化疗前后生活质量评分均值的改变(分, $\bar{x} \pm s$)

生活质量评分项目	化疗前	化疗后	P值
总体生活质量	52.73 ± 26.45	75.32 ± 31.15	< 0.01
躯体功能	51.13 ± 21.52	74.81 ± 26.21	< 0.01
角色功能	47.52 ± 28.65	58.33 ± 27.72	< 0.05
情绪功能	66.67 ± 29.32	88.54 ± 30.21	< 0.01
认知功能	52.33 ± 30.31	76.26 ± 30.64	< 0.01
社会功能	53.67 ± 21.48	75.41 ± 31.54	< 0.01
疲倦	54.13 ± 26.77	41.70 ± 23.65	< 0.05
恶心与呕吐	65.21 ± 28.55	51.58 ± 31.42	< 0.05
食欲减退	42.54 ± 20.48	33.11 ± 16.49	< 0.05
失眠	43.15 ± 24.26	31.49 ± 23.63	< 0.05
腹泻	23.14 ± 13.53	27.28 ± 16.37	> 0.05

3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,大多数患者确诊时已属晚期,往往不能手术,化疗是晚期胃癌主要的治疗手段。晚期胃癌至今尚无全球范围的标准化疗方案。近年出现的新药,如紫杉类、奥沙利铂、CPT-11,卡培他滨等,单药治疗胃癌的有效率为20%以上,含上述新药的联合方案进一步提高了晚期胃癌的疗效。

紫杉类(主要是紫杉醇和多西紫杉醇)的主要抗癌机制是抑制微管解聚使肿瘤细胞的有丝分裂终止以及促进肿瘤细胞凋亡,最后导致肿瘤细胞死亡。紫杉醇单药治疗晚期胃癌的RR为20%~33%,以紫杉醇为主的联合方案治疗晚期胃癌的有效率更高, Kim等^[4]使用紫杉醇、5-FU和顺铂治疗晚期胃癌的有效率为51%。在V325研究中^[5],采用DCF(多西紫杉醇+顺铂+5-FU)方案治疗晚期胃癌,RR为37%,中位疾病进展时间(TTP)为5.6个月,中位生存期(MST)为9.2个月;但该方案的血液性毒性较大,患者耐受性差。卡培他滨为5-FU前体药物,口服后经胃肠道吸收,在体内经3种酶代谢缓慢转化为5-FU后发挥抗肿瘤作用,其代谢最后一步所需要的胸苷磷酸化酶(TP),在肿瘤组织中的浓度远高于正常组织。研究显示TP在乳腺、结直肠癌、胃

癌等多种肿瘤组织中活性较高。卡培他滨单药一线治疗晚期胃癌疗效在24%~47.3%^[6]。在REAL-2试验中^[7],卡培他滨联合表柔吡星、奥沙利铂(EOX方案)治疗晚期胃癌的RR为47.90%,TTP为7.0个月,MST为11.2个月。因此,卡培他滨已被作为晚期胃癌的一线化疗药物广泛使用。

艾迪注射液中的人参皂苷、黄芪皂苷、黄芪多糖、刺五加多糖、去甲斑蝥素能增加巨噬细胞、LAK细胞、NK细胞活性,诱导干扰素、白介素、肿瘤坏死因子产生,从而提高免疫功能,达到抑制及杀伤肿瘤细胞的作用;去甲斑蝥素可影响癌细胞DNA、RNA生物合成和癌基因的表达,诱导癌细胞分化、凋亡^[8]。因此,艾迪注射液具有直接杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞生长转移和促进机体免疫力的双重作用。王红梅等^[9]采用艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌,治疗组和对照组的有效率分别为57.5%和40.0% ($P < 0.05$);在血液性毒性、胃肠道反应方面,治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);生活质量(KPS评分),治疗组高于对照组($P < 0.05$)。

晚期胃癌不能被治愈,化疗并非单纯追求近期客观有效率,改善患者的生活质量也是化疗的重要目的。生活质量的评价目前没有严格的标准。40年代Karnofsky等提出的行为状态(KPS)评分,可作为一个生活质量的简易指标,KPS评分治疗后升高,说明生活质量有改善,在一定程度上反映患者生活质量的改善状况。目前应用最多的生活质量评价方法是由患者在不同时期填写生活质量量表,通过量表间的数据比较,判断生活质量的变化。欧洲癌症研究与治疗组织制定的EORTC QLQ-C30系列量表是被公认为较好的癌症患者生活质量量表,能综合评价癌症患者的身体功能、心理、社会、经济以及情绪等多方面因素^[10]。

本研究采用艾迪注射液联合TX方案治疗晚期胃癌患者,治疗组和对照组的有效率分别是:53.1%和40.0% ($P > 0.05$),两者虽无统计学差异,但治疗组的实际有效率比对照组高,值得进一步研究。白细胞及血红蛋白下降、恶心、呕吐、肝功能损害、疲乏发生率治疗组低于对照组($P < 0.05$);治疗组化疗后KPS评分升高率87.5%(25/32),对照组63.3%(19/30) ($P < 0.05$);生活质量改善情况亦高于对照组,主要表现在5种功能状态和总体生活质量评分均值较化疗前增加($P < 0.05$),疲倦、恶心与呕吐、食欲减退、失眠等症状改善($P < 0.05$)。理论上,希罗达可引起腹泻,但在患者治疗前后的生活质量评价上无统计学差异,分析可能与评价的时间有关,患

谈药物临床试验中研究者依从性的管理

★ 汪朝晖 杨忠奇 杜彦萍 黄可儿 冼绍祥 (广州中医药大学第一附属医院 广州 510405)

摘要:在药物临床试验中,研究的质量不但与受试者的依从性有关,更与研究者的依从性密切相关。研究者在整个临床试验中处主导地位,所以加强研究者依从性管理已引起越来越广泛的重视,并已成为当代医学界亟待解决的重要课题。就研究者依从性存在的问题、不依从的原因和提高依从性的管理方法等进行了探讨,以期在药物临床试验中,为提高受试者依从性提供理论和实践依据。

关键词:药物临床试验;研究者;依从性

中图分类号:R 181.3⁺² **文献标识码:**A

药物临床试验是指在人体(患者或健康志愿者)中进行的关于新药效应的一系列临床试验性研究,以证实或揭示试验用药的疗效和不良反应,目的是确定试验用药的疗效与安全性。新药临床试验只有客观、准确地评价新药的疗效和安全性,才能保证人们的用药的安全和身体健康。依从性本指患者执行医嘱的客观应答程度。在新药临床研究中,依从性包括受试者依从性和研究者依从性,受试者依从性可定义为受试者按照规定的药物剂量和疗程服用试验药物的程度及随访复诊复查意愿,研究者依从

性可定义为在试验过程中对研究方案的执行程度^[1~2]。研究者依从性是多中心临床试验实施过程中质量控制的重要环节,良好的研究者依从性是保证临床试验质量的关键。

然而,我们在临床试验质控过程中,发现部分研究项目质量存在一定的不足,表现在入组病例进度较慢,或入组较快,但未能严格执行临床试验设计方案要求,究其原因,除了跟受试者依从性有关,主要的还是与研究者的依从性有关。具体探讨如下:

1 存在的问题

者填写生活质量量表时其腹泻毒性反应已基本消失。

本研究结果显示,艾迪注射液联合化疗治疗晚期胃癌,能减轻患者化疗毒性反应及改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JFJ, et al. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. [J]. Cancer, 1998, 83: 2049 - 2053.
- [2] Zhao H, Kanda K. Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30 [J]. Qual Life Res, 2000, 9: 129 - 137.
- [3] Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, et al. Defining and analyzing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise [J]. Br J Cancer, 1999, 79: 538 - 544.
- [4] Kim YH, Shin SW, Kim BS, et al. Paclitaxel 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma [J]. Cancer, 1999, 85(2): 295 - 301.
- [5] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, et al. Phase

III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J]. J Clin Oncol 2006, 24 (31): 4991 - 4997.

- [6] Koizumi W, Taguchi T. A phase II study of capecitabine (Xeloda) in patients with advanced/metastatic gastric carcinoma [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20 (Abstr 2320): 1426.
- [7] D Cunningham, S Rao, N Starling, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. N Engl J Med 2008; 358: 36 - 46.
- [8] 王莉, 陈绍斌, 冯建明. 艾迪注射液联合化疗治疗恶性淋巴瘤 22 例 [J]. 陕西中医, 2007, 28(4): 440 - 442.
- [9] 王红梅, 廖国清, 刘鹏辉, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 80 例疗效分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15 (1): 53 - 54.
- [10] Fayers PM, Aronson NK, Bjordal K, et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual [M]. 3rd ed. Brussels: EORTC, 2001: 627.

(收稿日期: 2008-07-29)