

槐耳颗粒联合化学治疗在胆管癌术后辅助治疗中的临床效果

张跃 栾玉婷 李高 韩涛 杨晓丹 郑振东

【摘要】 目的 探讨槐耳颗粒联合化学治疗对胆管腺癌术后患者的不良反应发生率、生活质量及生存期的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月解放军沈阳军区总医院肿瘤科收治的 50 例胆管腺癌根治术后辅助化学治疗患者的临床资料,按照是否联合应用槐耳颗粒分为基础治疗组与槐耳颗粒治疗组。基础治疗组 22 例患者,术后应用 XELOX 方案,共治疗 6 个周期。槐耳颗粒治疗组 28 例患者,在 XELOX 方案化学治疗基础上同时口服槐耳颗粒 6 周。记录并比较两组患者的不良反应发生率、生活质量改善情况及无进展生存期。**结果** 槐耳颗粒治疗组患者的白细胞减少发生率、恶心发生率低于基础治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);槐耳颗粒治疗组血小板下降发生率、肝损害发生率高于基础治疗组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。槐耳颗粒治疗组患者生活质量的总改善率(60.7%)高于基础治疗组(31.8%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。槐耳颗粒治疗组患者的无进展生存期较基础治疗组显著延长。**结论** 槐耳颗粒联合化学治疗可以降低胆管腺癌术后辅助化学治疗患者的白细胞减少及恶心发生率,改善其生活质量,延长其生存期。

【关键词】 槐耳颗粒;胆管癌;辅助治疗

The clinical effect of Huaier granule combined with chemotherapy in postoperative adjuvant treatment of cholangiocarcinoma

Zhang Yue, Luan Yuting, Li Gao, Han Tao, Yang Xiaodan, Zheng Zhen-dong. Department of Oncology, Grade 2017, Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China

Corresponding author: Zheng Zhen-dong, Email: zhengzhdong@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Huaier granule combined chemotherapy on the incidence, quality of life and survival of postoperative patients with cholangiocarcinoma. **Methods** A retrospective study was performed on 50 patients with cholangiocarcinoma who were admitted from June 2015 to June 2017. According to different chemotherapy, patients were divided into the conventional treatment group ($n = 22$, XELOX regimen chemotherapy for 6 weeks) and the combined treatment group ($n = 28$, XELOX regimen chemotherapy combined with Huaier granule for 6 weeks). The incidence of adverse reactions, improvement of quality of life and progression-free survival were recorded and compared between the two groups. **Results** The incidence of leukopenia and nausea in the combined treatment group were lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). The incidence of thrombocytopenia and liver injury in the combined treatment group were higher than that in the conventional treatment group, and the two groups showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). The improvement rate of QOL in the combined treatment group was (60.7%) higher than that (31.8%) in the conventional group ($P < 0.05$). The progression-free survival in the combined treatment group was significantly longer than that in the conventional treatment group. **Conclusion** Huaier granule combined with chemotherapy can reduce the incidence of chemotherapy-related leukopenia and nausea in the patients with cholangiocarcinoma after operation, improve the quality of life of patients and prolong the survival time.

【Key words】 Huaier granule; Cholangiocarcinoma; Adjuvant therapy

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,因其发现晚、预后差、治疗方案有限,导致胆管癌患者生存率极低,其中胆管腺癌占有所有病理类型的 90% 以上^[1]。对于早期阶段胆管腺癌,外科根治手术是目前最佳治疗方案^[2]。但切除率低,复发率高,是影响胆管癌患者生存期的重要因素,且预后较差^[3]。因此,应用药物控制胆管癌术后患者的复发,是延长其生存期的重要手段。近年来,槐耳颗粒被应用于血液系统恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌、骨肉瘤、食管癌、胃癌、大肠癌及胰腺癌等恶性肿瘤治疗中,与化学治疗药物联合使用可以提高机体免疫力,改善化学治疗相关的白细胞减少等情况,显著延长患者的生存期^[4]。本研究收集了自 2015 年 6 月至 2017 年 6 月解放军沈阳军区总医院肿瘤科收治的 50 例胆管腺癌根治术后辅助化学治疗患者的临床资料,其中部分应用了槐耳颗粒辅助治疗,取得了较好的效果。现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月解放军沈阳军区总医院肿瘤科收治的 50 例胆管腺癌根治术后辅助化学治疗患者的临床资料,按照是否联合应用槐耳颗粒分为基础治疗组与槐耳颗粒治疗组。纳入标准:AJCC TNM 分期为 I 期或 II 期者;接受过根治性切除术(R0 或 R1 切除)者;术前未接受其他辅助化学治疗者;术后病理证实为胆管腺癌者;术后接受规范化 XELOX 方案化学治疗 6 周期及以上者;自愿参与本研究,并签署知情同意书者。排除标准:AJCC TNM 分期为 III 期及以上者;术前接受其他辅助化学治疗者;术后辅助治疗期间除了进行化学治疗及应用槐耳颗粒外,采用其他抗肿瘤治疗药物者;术后病理提示为胆管癌的其他类型(非胆管腺癌)者。基础治疗组 22 例患者,男 13 例,女 9 例,年龄 48 ~ 69 岁,平均年龄(61.2 ± 4.5)岁。AJCC TNM 分期 I 期 4 例,II 期 18 例。槐耳颗粒治疗组 28 例患者,男 16 例,女 12 例,年龄 50 ~ 69 岁,平均年龄(60.7 ± 3.7)岁。AJCC TNM 分期 I 期 5 例,II 期 23 例。两组患者的年龄、临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经解放军沈阳军区总医院伦理委员会批准。

2. 方法:基础治疗组患者术后接受 XELOX 化学治疗方案,具体为第 1 天奥沙利铂(齐鲁制药,国药准字 H20093167)130 mg/m² 静脉滴注 1 次;第 1

至第 14 天卡培他滨片(正大天晴药业,国药准字 H20143044)1 250 mg/m²,口服 2 次/d,21 d/周期,共治疗 6 个周期。槐耳颗粒治疗组在化学治疗基础上同时口服槐耳颗粒(启东盖天力药业,国药准字 Z20000109)20 g/次,3 次/d,共服用 6 周。

3. 评价标准及指标:根据化学治疗毒性反应分级 WHO 标准(白细胞低于 4.0×10^9 个/L、血小板低于 100×10^9 个/L、谷丙转氨酶大于 1.26 N,认为出现化学治疗的不良反应)统一评价不良反应的发生情况;采用 Karnofsky 评分标准评估生活质量改善情况,增加 10 分及以上为改善,无增加为稳定,减少为下降。随访记录 50 例患者的无进展生存期。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者不良反应发生情况的比较:槐耳颗粒治疗组患者的白细胞减少发生率、恶心发生率低于基础治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);槐耳颗粒治疗组血小板下降发生率、肝损害发生率高于基础治疗组,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2. 两组患者生活质量改善情况的比较:槐耳颗粒治疗组患者的总改善率高于基础治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 1 槐耳颗粒治疗组与基础治疗组患者不良反应发生情况的比较[例(%)]

组别	例数	白细胞减少	血小板下降	恶心	肝损害
基础治疗组	22	8(36.4)	3(13.6)	7(31.8)	2(9.1)
槐耳颗粒治疗组	28	5(17.9)	4(14.3)	6(21.4)	3(10.7)
χ^2 值		4.92	0.12	4.47	0.08
P 值		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 2 槐耳颗粒治疗组与基础治疗组患者生活质量改善情况的比较[例(%)]

组别	例数	改善	稳定	下降	总改善率
基础治疗组	22	7(31.8)	11(50.0)	4(18.2)	31.8
槐耳颗粒治疗组	28	17(60.7)	9(32.2)	2(7.1)	60.7
χ^2 值					4.12
P 值					<0.05

3. 两组患者无进展生存期的比较:通过数据整理,槐耳颗粒治疗组患者无进展生存期为 4~33 个月,中位生存期为 22 个月;基础治疗组患者生存期为 3~30 个月,中位生存期为 18 个月,槐耳颗粒治疗组患者的无进展生存期较基础治疗组显著延长(图 1)。

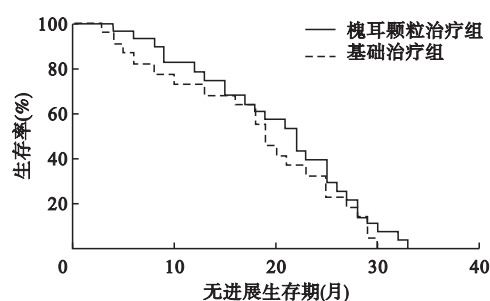


图 1 槐耳颗粒治疗组与基础治疗组患者无进展生存期的比较

讨 论

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,恶性程度极高,约占胃肠道肿瘤的 3%,超过 90% 以上的胆管癌为胆管腺癌,平均发病年龄约为 60 岁,男性发病率为女性的 1.5 倍,根据其解剖位置可以分为肝内胆管癌与肝外胆管癌^[5]。胆管癌发病时症状隐匿,早期常无特殊临床表现,多表现为体虚无力、恶心呕吐或上腹部不适等非特异症状,偶有因触及上腹部包块就诊者,常常分期较晚^[6-7]。实验室检查对胆管癌的早期诊断意义较小,其中 CA 199 在胆管的治疗效果评价及复发的预后中有一定的临床意义,但因其其在部分妇科肿瘤及其他消化系统恶性肿瘤中也有升高,特异性较差,应用受限^[8-9]。关于胆管癌可能更为特异性的诊断及预后指标也在不断的研究当中,如肿瘤相关抗原 RCAS1、血清 MUC5AC、DNA 非整倍体等^[10-13]。有研究表明,化学治疗对于胆管癌患者效果较差,而放射治疗的价值主要集中在晚期胆管癌患者的姑息性治疗中,以手术治疗为主的个体治疗是目前较为有效的方法^[14-15]。但术后复发率高,胆管癌患者总体生存期较短,预后极差,5 年生存率为 2%~5%^[5]。因此,根治性切除术后辅助治疗与早期诊断在胆管癌的诊断过程中同样重要。韩月婷等^[16]研究发现,癌组织中核苷酸还原 M1 的表达对胆道恶性肿瘤患者预后有良好的提示作用,其高表达提示患者预后良好,低表达可在从术后辅助吉西他滨化学治疗中受益。近年来,分析靶向治疗在肿瘤治疗中占有重要地位,针对胆管癌的特异性靶向药物也逐步引起关注,但仍需进一步探索^[17]。

槐耳颗粒是槐耳菌质的一种提取物,槐耳清膏是其主要原料。近年来有研究表明,槐耳颗粒具有抑制肿瘤细胞生长、促进肿瘤细胞的凋亡、诱导机体内多种生长因子的产生、提高机体免疫力等多重作用^[18]。作为肿瘤辅助治疗的药物,其在肿瘤综合治疗中地位较为稳固,在乳腺癌、肺癌、肝癌及大肠癌中的研究及应用较为广泛。Chen 等^[10]通过体外实验证明,槐耳抑制 JAK 2/STAT 3 和 MAPK 信号通路的表达,抑制肺癌细胞的转移和侵袭,具有治疗肺癌的作用。陈大兴等^[19]研究表明,槐耳可能通过抑制血管内皮增殖能力、迁移能力、附壁能力等,从而抑制肝癌血管生成,实现抑制肝癌生长。Hu 等^[20]研究发现,槐耳颗粒与化学治疗药物联合应用在抗肿瘤治疗中地位较为突出,槐耳通过激活 mTOR 抑制细胞的致瘤能力,可能导致细胞对雷帕霉素或顺铂的敏感性增加。钱军等^[21]研究表明,槐耳颗粒与 FOLFOX4 方案联合可显著改善患者的生存状态,提高其免疫功能,在肿瘤的综合治疗过程中有重要意义。

综上所述,槐耳颗粒联合化学治疗可以降低胆管腺癌术后患者的不良反应发生率,改善其生活质量,延长其生存期,但目前槐耳颗粒应用于胆管癌患者的治疗相关报道较少,有待于进一步扩大临床样本分析验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 韩大力,王克山,于甬华.胆管癌的诊断与治疗研究进展[J].山东医药,2013,53(42):100-103. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2013.42.042.
- [2] Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 19-year experience from an established Australian hepatobiliary unit [J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(7):1128-1138. DOI:10.1007/s11605-010-1203-1.
- [3] Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers [J]. Oncologist, 2008, 13(4):415-423. DOI:10.1634/theoncologist.2007-0252.
- [4] 李思维,邹立勇,尹宜发.槐耳颗粒在肿瘤临床中的应用[J].中国肿瘤,2005,14(10):698-700. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2005.10.025.
- [5] 徐玲,赵玉亮.胆管癌及其治疗现状[J].肿瘤基础与临床,2007,20(5):456-458. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2007.05.044.
- [6] Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(2):182-187. DOI:10.1007/s11894-011-0178-8.

[7] Gatto M, Alvaro D. Cholangiocarcinoma; risk factors and clinical presentation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4) : 363-367.

[8] 李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 等. 胆管癌的分子靶向治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(14) : 1171-1177.

[9] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6) : 1268-1289. DOI: 10. 1016/ j. jhep. 2014. 01. 021.

[10] Chen Y, Wu H, Wang X, et al. Huaier Granule extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down-regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 72 (101) : 311-321. DOI: 10. 1016/ j. biopha. 2018. 02. 028.

[11] Sasaki M, Nakanuma Y, Terada T, et al. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation. An immunohistochemical study[J]. Am J Pathol, 1995, 147(3) : 574-579.

[12] Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, et al. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2003, 195(1) : 93-99.

[13] Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, et al. Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Endoscopy, 2002, 34(11) : 909-916. DOI: 10. 1055/ s-2002-35298.

[14] Valek V, Kysela P, Kala Z, et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma; a prospective randomised study[J]. Eur J Radiol, 2007, 62(2) : 175-179. DOI: 10. 1016/ j. ejrad. 2007. 01. 037.

[15] Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(5) : 1495-1501. DOI: 10. 1016/ j. ijrobp. 2008. 03. 018.

[16] 韩月婷, 邓婷, 潘虹, 等. RRM1 对胆道系统恶性肿瘤患者术后辅助化疗疗效的预测价值[J]. 山东医药, 2016, 56(41) : 46-48. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1002-266X. 2016. 41. 014.

[17] Li C, Wang W, Ding H, et al. Value of contrast-enhanced sonography in the diagnosis of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Clin Ultrasound, 2011, 39(8) : 447-453. DOI: 10. 1002/ jcu. 20797.

[18] 王晓庆, 张晟, 张瑾. 槐耳清膏对乳腺癌患者外周血单核细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(5) : 436-437. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 1007-631X. 2011. 05. 028.

[19] 陈大兴, 陈孝平, 张万广. 槐耳清膏治疗肝癌的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(8) : 578-582. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1005-6947. 2004. 08. 006.

[20] Hu Z, Yang A, Fan H, et al. Huaier aqueous extract sensitizes cells to rapamycin and cisplatin through activating mTOR signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 38(186) : 143-150. DOI: 10. 1016/ j. jep. 2016. 03. 069.

[21] 钱军, 张立功, 贾建光, 等. 槐耳颗粒联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌的临床观察[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(4) : 429-432.

(收稿日期: 2018-03-26)

(本文编辑: 张同歆)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对法定计量单位书写的要求

1. 各种量和单位除在无数值的叙述性文字和科普期刊中可使用中文符号外, 均应使用量和单位的国际符号。非物理量的单位(例如个、次、件、人等) 用汉字表示。
2. 量的符号通常是单个拉丁字母或希腊字母, 用斜体排印(ph 例外), 符号后不加缩写点(圆点)。表示物理量的符号作下标时也应用斜体排印。单位符号用正体排印, 无复数形式, 符号后不加缩写点(圆点)。来源于人名的单位符号(例如 Pa、Gy 等) 的首字母大写; “升”可用大写“L”; 其余单位符号均为小写。
3. 注意单位名称与单位符号不可混合使用, 如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时, 应采用负数幂的形式表示, 如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。
4. 在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数, 下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 $\text{cm H}_2\text{O}$ 单位, 但文中首次出现时用括号加注($1 \text{ mmHg} = 0. 133 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达, 凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s, 而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。

(本刊编辑部)