

doi: 10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2021.03.022

临床疗效研究

郑伊妮,王兴,徐丹. 人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者生存期的影响[J].健康研究, 2021, 41(3): 335-339.

人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案 对晚期胃癌患者生存期的影响

郑伊妮¹, 王 兴¹, 徐 丹²

(1. 杭州市肿瘤医院 药学部, 浙江 杭州 310002; 2. 浙江省立同德医院 药学部, 浙江 杭州 310012)

摘要:目的 探讨人参皂苷 Rg3 联合卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)方案对晚期胃癌患者生存期的影响。方法 104 例晚期胃癌患者随机分为对照组和观察组各 52 例,对照组给予 XELOX 方案治疗,观察组给予人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案治疗,连续治疗 3 个月。对比 2 组患者治疗效果,观察患者治疗前后的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、癌胚抗原(CEA)水平及血清肝肾功能指标变化,记录治疗期间患者的不良反应,采用生存分析比较 2 组患者的中位生存期。结果 观察组治疗的总有效率(42.31%)高于对照组(23.08%),差异有统计学意义($\chi^2=4.372$, $P=0.037$)。治疗后,观察组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺、TNF- α 、CEA 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组血清肝肾功能指标差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的中位生存期为(8.31 \pm 0.98)月,对照组为(6.24 \pm 0.72)月,2 组差异有统计学意义(LogRank $\chi^2=4.747$, $P=0.029$)。结论 人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌,临床疗效优于 XELOX 方案,可延长患者的生存期。

关键词: 人参皂苷 Rg3; 卡培他滨; 奥沙利铂; 晚期胃癌

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6449(2021)03-0335-05

Effects of ginsenoside Rg3 combined with XELOX regimen on survival of patients with advanced gastric cancer

ZHENG Yini¹, WANG Xing¹, XU Dan²

(1. Department of Pharmacy, Hangzhou Tumor Hospital, Hangzhou 310002, China; 2. Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of ginsenoside Rg3 combined with xeloda oxaliplatin-the parker (XELOX) on the survival of patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 104 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into a control group ($n=52$) and an observation group ($n=52$). The control group was treated with XELOX, while the observation group was treated with ginsenoside Rg3 combined with XELOX for three months. The treatment efficacy of the two groups was compared. Before and after treatment, levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, TNF- α , CEA and liver and kidney function indexes were detected. The adverse reactions during treatment were recorded. The median survival time (MST) was compared between two groups by survival analysis. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group (42.31% vs 23.08%) ($\chi^2=4.372$, $P=0.037$). After treatment, levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood in the observation group were higher

收稿日期: 2020-03-18

作者简介: 郑伊妮(1990-),女,浙江仙居人,本科,药师。

than those in the control group , while levels of CD8⁺ , TNF- α and CEA were lower than those in the control group ($P < 0.05$) . There was no significant difference in serum liver and kidney function indexes between the two groups ($P > 0.05$) . The MST in the observation group was longer than that in the control group ((8.31 ± 0.98) months vs (6.24 ± 0.72) months) (LogRank $\chi^2 = 4.747$, $P = 0.029$) . **Conclusions** Ginsenoside Rg3 combined with XELOX can improve the clinical efficacy on advanced gastric cancer , and prolong the survival of patients.

Key words: ginsenoside Rg3; xeloda; oxaliplatin; advanced gastric cancer

胃癌患者早期无明显症状 , 可采用胃癌根治术治疗 , 疾病进展到晚期主要表现为恶心、呕吐、胃痛等症状 , 常采用化学治疗^[1]。目前 , 晚期胃癌的一线化疗方案为卡培他滨+奥沙利铂 (xeloda oxaliplatin-the parker , XELOX) , 虽然能一定程度上控制胃癌进展 , 但毒副作用较大 , 部分免疫力低下的患者常常无法耐受 , 而被迫终止治疗^[2]。人参皂苷 Rg3 是从中药人参中提取的有效活性成分 , 可以抑制肿瘤血管的形成 , 发挥抗肿瘤的作用^[3]。近年来研究显示^[4-5] , 人参皂苷 Rg3 可以用于癌症的辅助治疗 , 能提高化疗患者的免疫力和化疗敏感性。本研究观察人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者生存期的影响 , 探讨其临床效果 , 为治疗晚期胃癌提供

一种新视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 12 月—2018 年 12 月在杭州市肿瘤医院就诊的晚期胃癌患者 104 例 , 纳入标准: 均符合《临床肿瘤内科手册》中晚期胃癌的病理学诊断标准^[6] , 排除合并其他恶性肿瘤、无法耐受本研究治疗方案、预计生存期 < 3 个月、合并免疫系统疾病、适宜手术治疗者。采用随机分组法将其分为对照组和观察组 , 每组 52 例 , 2 组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$) , 见表 1。本研究经杭州市肿瘤医院医学伦理委员会审批 , 患者及家属知情同意。

表 1 入组患者一般资料情况

Table 1 General information of enrolled patients

组别	性别 (男/女,例)	年龄/岁	TNM 分期/例		病理类型/例			
			Ⅲ A 期	Ⅲ B/Ⅳ期	管状腺癌	黏液腺癌	髓样癌	弥散型癌
观察组 ($n = 52$)	30/22	61.40 \pm 6.21	30	22	12	16	18	6
对照组 ($n = 52$)	29/23	60.58 \pm 6.76	28	24	11	15	16	10
t/χ^2	0.039	0.644	0.162		1.194			
P	0.843	0.521	0.693		0.755			

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药 , 规格: 50 mg , 国药准字: H20000337) 注射液与 250 mL 5% 葡萄糖溶液混合后于疗程开始首日静脉滴注 , 1 次剂量为 130 mg/m² , 3 周 1 次。口服卡培他滨 (上海罗氏制药有限公司 , 规格: 0.5 g , 国药准字: H20073024) , 1 天的剂量为 1 g/m² , 分 2 次于饭后服用 , 连用 2 周 , 停药 1 周 , 21 d 为一个周期 , 连续治疗 3 个月。

1.2.2 观察组 在对照组治疗的基础上联用参一胶囊口服 (主要成分为人参皂苷 Rg3 , 厂家: 吉林亚泰制药股份有限公司 , 规格: 40 mg , 国药准字: Z20030044) , 每次 20 mg , 每天 2 次 , 连续治疗 3 个

月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 疗程结束后 , 参照《RECIST 疗效评价标准》^[7] 观察 2 组治疗后的临床效果 , 完全缓解: 肿瘤病灶消失; 部分缓解: 肿瘤病灶最大直径缩小 30% 以上; 病情稳定: 肿瘤最大直径缩小 30% 以下或增大 20% 以下; 病情恶化: 肿瘤最大直径增大 20% 以上。总有效 = 完全缓解 + 部分缓解。

1.3.2 免疫指标及肿瘤标志物 于治疗前一天和疗程结束后 , 用流式细胞仪检测患者外周静脉血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平 , 操作流程严格参照仪器说明书; 用酶联免疫吸附实验试剂法检测患者血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor α 、TNF- α)、癌胚抗原(carcino-embryonic anti-gen ,CEA) 浓度,实验试剂盒均购自上海研生实业有限公司。

1.3.3 肝肾功能 治疗前后,收集2组患者静脉血4 mL,分离后取血清,采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase ,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase ,AST)、血尿素氮(blood urea ni-trogen ,BUN)、肌酐(creatinine ,Cr)。

1.3.4 不良反应 记录2组患者治疗期间的不良反应,包括白细胞反应、血红蛋白反应、胃肠道反应。参照《抗癌药物毒副反应分级标准》^[8]进行分级,0级为无不良反应,I~III级依次为轻、中、重度。

1.4 随访 自患者接受治疗之日开始随访,每3个月经电话或门诊随访,随访截至2019年12月,所有

患者均随访12个月,记录患者的生存状态。

1.5 统计学方法 用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,满足正态分布的计量数据采用 t 检验;分类计数数据组间比较采用 χ^2 检验,等级计数数据组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;采用生存分析比较2组患者的中位生存期, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效与不良反应 观察组治疗总有效率(42.31%)高于对照组(23.08%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。治疗期间,观察组和对照组患者白细胞反应($U=1.143$)、血红蛋白反应($U=1.481$)、胃肠道反应($U=0.897$)发生例数无明显差异(均 $P>0.05$)。

表2 治疗后2组患者的近期疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of short-term efficacy between two groups after treatment [n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	恶化	总有效
对照组($n=52$)	0	12(23.08)	31(59.62)	9(17.31)	12(23.08)
观察组($n=52$)	0	22(42.31)	28(53.85)	2(3.85)	22(42.31)
χ^2					4.372
P					0.037

2.2 治疗前后患者的外周血 T 淋巴细胞水平变化 治疗前,2组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组 CD3⁺、CD4⁺水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);而 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平与治疗前差异

无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前均升高,CD8⁺水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 治疗前后2组患者的外周血 T 淋巴细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood T lymphocyte levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

观察指标	对照组($n=52$)		观察组($n=52$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ /%	50.40 \pm 5.37	47.81 \pm 5.28 [*]	50.23 \pm 5.17	53.68 \pm 5.13 ^{*#}
CD4 ⁺ /%	30.24 \pm 4.29	27.16 \pm 4.36 [*]	29.35 \pm 4.67	33.53 \pm 4.23 ^{*#}
CD8 ⁺ /%	27.04 \pm 3.61	25.91 \pm 3.44	27.36 \pm 3.26	24.11 \pm 3.40 ^{*#}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.12 \pm 0.32	1.05 \pm 0.28	1.07 \pm 0.33	1.39 \pm 0.27 ^{*#}

注: * 与本组治疗前比较 $P<0.05$; # 与对照组治疗后比较 $P<0.05$ 。下同。

2.3 治疗前后患者血清肿瘤标志物浓度比较 治疗前,2组血清 TNF- α 、CEA 浓度差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组 TNF- α 、CEA 浓度均较治疗

前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表 4 治疗前后 2 组患者血清肿瘤标志物浓度比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum tumor marker concentrations between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

观察指标	TNF- α /(ng/L)		CEA/(μ g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=52$)	41.90 \pm 7.38	34.86 \pm 8.53*	39.79 \pm 6.36	34.57 \pm 5.93*
观察组($n=52$)	40.70 \pm 7.88	15.47 \pm 6.19*	38.78 \pm 7.07	17.62 \pm 5.84*
t	0.802	13.267	0.766	14.686
P	0.425	<0.001	0.446	<0.001

2.4 治疗前后患者血清肝肾指标水平变化 治疗前及治疗后 2 组患者血清 ALT、AST、BUN、Cr 水平均无明显差异($P>0.05$)。治疗后 2 组患者血清

ALT、AST、BUN、Cr 均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 治疗前后 2 组患者血清肝肾指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of serum liver and kidney indexes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

观察指标	对照组($n=52$)		观察组($n=52$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT/(U/L)	27.16 \pm 4.03	61.22 \pm 7.46*	28.15 \pm 3.28	63.76 \pm 7.51*
AST/(U/L)	23.18 \pm 4.06	70.33 \pm 8.54*	23.86 \pm 3.19	72.37 \pm 8.14*
BUN/(mmol/L)	3.31 \pm 0.51	7.15 \pm 0.89*	3.24 \pm 0.44	7.16 \pm 0.96*
Cr/(μ mol/L)	85.61 \pm 18.56	92.35 \pm 19.61*	84.65 \pm 19.23	92.33 \pm 20.12*

2.5 治疗后的生存期比较 随访 12 个月 2 组患者的生存期均为 1~12 个月,观察组中位生存期为(8.31 \pm 0.98)月,对照组中位生存期为(6.24 \pm 0.72)月 2 组差异有统计学意义(LogRank $\chi^2=4.747$, $P=0.029$)。见图 1。

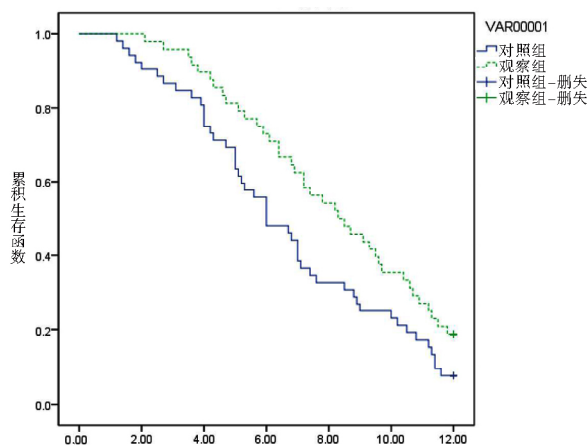


图 1 治疗后 2 组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of two groups after treatment

3 讨论

晚期胃癌是指疾病进展到终末期,已经丧失手术机会,化疗是其最主要的治疗手段。然而,晚期胃癌在接受化疗时,伴随着极大的副作用,甚至可加重部分患者病情,从整体上影响疗效的稳定性^[9]。人参皂苷 Rg3 是从中药人参中提取的一种生物活性成分,可抑制肿瘤血管的形成,诱导胃癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞凋亡,常作为临床抗肿瘤治疗的辅助药物^[10]。石燕燕等^[11]研究显示,人参皂苷 Rg3 可通过调节 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞的凋亡,发挥抗肿瘤作用。罗玉妍^[12]将人参皂苷 Rg3 联合 5-Fu 用于胃癌荷瘤裸鼠,提示人参皂苷 Rg3 与化疗药物的联合应用具有明显的抑瘤作用,并可通过抑制血管新生防止肿瘤转移。本研究中,人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 治疗晚期胃癌的总有效率明显高于单用 XELOX 治疗。

本研究结果显示,人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 治疗可以明显提高患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平。CD4⁺T 淋巴细胞是机体介导细胞免疫功能的中

心,具有辅助机体免疫系统杀灭癌细胞的作用,在乳腺癌等恶性肿瘤患者中呈现低表达水平。 $CD8^+$ 细胞具有细胞毒性,在乳腺癌等恶性肿瘤患者中呈现高表达水平。Fu 等^[13]的研究显示, $CD4^+/CD8^+$ 比例失衡是介导肿瘤细胞免疫逃避的主要原因,其数值大小与机体免疫力呈正相关,提示人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案治疗可以提高患者的免疫力,从而提高化疗效果。

本研究结果还显示,人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 治疗后,胃癌患者的 TNF- α 、CEA 水平明显低于对照组。TNF- α 、CEA 均为肿瘤标志物,浓度水平均与肿瘤病情严重程度成正相关^[14-15],提示人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案更能提高晚期胃癌患者的免疫力,抑制肿瘤细胞,究其原因,可能是人参皂苷 Rg3 能增强机体细胞免疫作用,提高了患者的化疗耐受性,从而提高疗效。

本研究随访结果显示,人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案治疗可以明显延长晚期胃癌患者的生存期,且和对照组患者的不良反应发生率及血清肝肾功能指标比较无明显差异,表明人参皂苷 Rg3 可以在提高 XELOX 方案治疗有效率的同时,还保证治疗的安全性。

综上所述,人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案可以增强晚期胃癌患者的免疫力,提高治疗的临床效果,延长患者的生存期。

参考文献:

- [1] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer [J]. The Lancet 2016, 10060: 2654-2664.
- [2] GUO Y, XIONG B H, ZHANG T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis [J]. Cancer Invest 2016, 34(2): 94-104.
- [3] JEONG D, IRFAN M, KIM S D, et al. Ginsenoside Rg3-enriched red ginseng extract inhibits platelet activation and in vivo thrombus formation [J]. J Ginseng Res 2017, 41(4): 548-555.
- [4] 林星,王峰,徐燕.人参皂苷 Rg3 联合阿帕替尼促进可诱导共刺激分子(ICOS)上调的肺癌细胞免疫应答[J].免疫学杂志, 2019, 35(2): 137-142.
- [5] 买二辉,李四桥,雷霆,等.人参皂苷 Rg3 联合顺铂对肝癌小鼠体内肿瘤的作用[J].临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2317-2322.
- [6] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京:人民卫生出版社, 2012: 480-482.
- [7] LUO H, XU R, WANG F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer [J]. Chemotherapy 2010, 56(2): 94-100.
- [8] JULKA P K, DOVAL D C, GUPTA S, et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines [J]. Br J Radiol 2008, 966: 444-449.
- [9] 朱晓虹,许雯,赵秋枫,等.健脾为主中药复方联合化疗延长晚期胃癌复治患者生存期的前瞻性同期对照研究[J].中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1844-1848.
- [10] 李红涛,余娜,杨方方,等.人参皂苷 Rg3 抑制乳腺癌大鼠肿瘤组织中血管生长及对血管内皮细胞生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J].中华实验外科杂志, 2019, 36(5): 812-815.
- [11] 石燕燕,李树才,孙军.人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/AKT 信号系统调控 CaM 基因表达促进胃癌 BGC-823 细胞的凋亡[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 590-594.
- [12] 罗玉妍.人参皂苷 Rg3 联合 5-Fu 对胃癌荷瘤裸鼠肿瘤侵袭转移及 CD133 表达的影响[D].南京:南京中医药大学, 2014.
- [13] FU S, QU P S, CAI S N. Effect of anesthetic methods on postoperative $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+CD25^+$ in patients with lung cancer undergoing radical operation [J]. Oncol Lett 2018, 16(5): 6547-6551.
- [14] MA Y, REN Y, DAI Z J, et al. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients [J]. Adv Clin Exp Med 2017, 26(3): 421-426.
- [15] SHINTANI T, MATSUO Y, IIZUKA Y, et al. Prognostic significance of serum CEA for non-small cell lung cancer patients receiving stereotactic body radiotherapy [J]. Anticancer Res 2017, 37(9): 5161-5167.