

- Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2022, 63 (1): 34-46.
- [4] 陈敏, 图雅, 杨慧敏. 儿童抽动障碍影响因素的队列研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21 (2): 124-127.
- [5] 卢青, 孙丹, 刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (9): 1759-1762.
- [6] 黄赛君, 俞红, 刘珂, 等. 不同类型抽动障碍儿童父母亲职业压力水平分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26 (2): 647-653.
- [7] 张颖颖, 李亚平, 郭宁, 等. 中医辨证选穴治疗用于抽动障碍的疗效及安全性分析 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33 (10): 1915-1922.
- [8] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 5 版. 张海龙, 刘春宇, 张小梅, 等译. 北京: 北京大学出版社, 2014: 34-35.
- [9] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学 [M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 173-177.
- [10] 刘振寰. 实用儿童针灸灸图谱 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2019: 52-55.
- [11] 姚兰芳, 刘自强, 朱翠琼. 盐酸硫必利片联合中医疗法对小儿抽动症治疗效果及认知功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17 (11): 83-86.
- [12] 程艳, 景晓玉, 王渝评, 等. 耳穴贴压治疗抽动障碍选穴规律分析 [J]. 云南中医学院学报, 2019, 42 (2): 70-74.
- [13] 代卫锋, 韩雪. 针刺配合耳穴压豆辅助治疗小儿抽动障碍 60 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2021, 17 (4): 69-72.
- [14] 杨春松, 张伶俐, 俞丹, 等. 硫必利联合可乐定对比硫必利、可乐定单药用于儿童抽动障碍有效性和安全性的队列研究 [J]. 中国药房, 2021, 20 (32): 2514-2519.
- [15] 王晓蓉, 应翔. 硫必利与氟哌啶醇治疗青少年抽动障碍的临床效果比较 [J]. 中国现代医生, 2021, 59 (22): 28-31.

[文章编号] 1007-0893(2024)03-0039-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.03.011

## 华蟾素胶囊联合白蛋白紫杉醇及顺铂 治疗中晚期食管癌临床研究

程多 岳文莉 张楠 王晶晶 王莹楠 梁芳

(郑州大学附属郑州中心医院, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** 目的: 针对中晚期食管癌患者在白蛋白紫杉醇、顺铂基础上联合华蟾素胶囊治疗, 观察其对患者免疫功能、血清肿瘤标志物水平的影响。方法: 以随机数字表法对 2019 年 1 月至 2023 年 5 月期间郑州大学附属郑州中心医院收治的 182 例中晚期食管癌患者, 随机分为对照组与观察组, 每组 91 例。对照组患者采用白蛋白紫杉醇加顺铂治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合华蟾素胶囊治疗。比较两组患者的疗效, 检测治疗前后免疫功能、血清肿瘤标志物改善情况, 随访不良反应发生率。结果: 观察组患者总有效率为 87.91%, 高于对照组的 74.73%; 治疗后观察组患者分化外周血簇分化抗原 (CD) 3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均高于对照组; 治疗后观察组患者血清糖类抗原 (CA) 199、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 水平均低于对照组, 上述差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 华蟾素胶囊联合白蛋白紫杉醇加顺铂应用于中晚期食管癌治疗, 可改善患者免疫功能及肿瘤标志物水平, 疗效显著, 且不增加不良反应, 安全有效。

**[关键词]** 食管癌; 白蛋白紫杉醇; 华蟾素胶囊; 顺铂**[中图分类号]** R 735.1 **[文献标识码]** B

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在全球范围内均呈上升趋势, 发病机制复杂, 涉及多种因素, 包括遗传、环境、生活习惯等<sup>[1]</sup>。早期食管癌通常无特异性表现, 随着疾病进展会出现胸痛、吞

咽困难、声音嘶哑等, 当肿瘤侵犯至主动脉, 会引起出血, 因此及时采取合理治疗方案尤为重要。中晚期食管癌的治疗方法主要包括手术、放疗和化疗等综合治疗手段, 白蛋白紫杉醇是新型化疗药物, 通过增强肿瘤细胞

**[收稿日期]** 2023-11-30**[作者简介]** 程多, 女, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤相关诊治工作。

的凋亡而发挥抗肿瘤作用；顺铂是常用的化疗药物，可抑制肿瘤细胞的脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）合成和修复<sup>[2]</sup>。然而，由于肿瘤细胞的耐药性和患者的身体状况等因素，治疗效果并不理想。近年来，越来越多的研究表明，中医药在抗肿瘤治疗中具有独特的优势和良好的疗效<sup>[3]</sup>。华蟾素胶囊是一种中药制剂，具有清热解毒、消肿止痛的功效，被广泛应用于肿瘤治疗<sup>[4]</sup>。本研究收集郑州大学附属郑州中心医院中晚期食管癌患者 182 例，旨在探讨华蟾素胶囊联合白蛋白紫杉醇加顺铂应用于中晚期食管癌的疗效和安全性，报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以随机数字表法对 2019 年 1 月至 2023 年 5 月期间郑州大学附属郑州中心医院收治的 182 例中晚期食管癌患者，随机分为对照组与观察组，每组 91 例。观察组男性 48 例，女性 43 例；年龄 46~76 岁，平均年龄（61.24±7.42）岁；病理类型：鳞癌 62 例，腺癌 21 例，腺鳞癌 8 例；肿瘤分期系统（tumor node metastasis classification, TNM）分期：III 期 58 例，IV 期 33 例；气滞血瘀型 33 例，痰湿瘀阻型 25 例，热毒瘀结型 21 例，气阴两虚型 12 例。对照组男性 50 例，女性 41 例；年龄 43~79 岁，平均年龄（61.13±7.38）岁；病理类型：鳞癌 60 例，腺癌 22 例，腺鳞癌 9 例；TNM 分期：III 期 56 例，IV 期 35 例；气滞血瘀型 36 例，痰湿瘀阻型 22 例，热毒瘀结型 23 例，气阴两虚型 10 例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经医学伦理委员会审批通过（20180620）。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 （1）经病理学诊断均确诊为中晚期食管癌<sup>[5]</sup>；（2）中医诊断符合如下分型<sup>[6]</sup>：①气滞血瘀型：表现为胸膈满闷，疼痛固定，可触及肿块，伴有面色晦暗，舌质紫暗，脉象弦涩；②痰湿瘀阻型：表现为吞咽困难，痰多且黏稠，胸膈满闷，身体沉重，舌质暗红，苔白腻，脉象弦滑；③热毒瘀结型：表现为吞咽困难，胸膈疼痛，口干口苦，大便干燥，小便黄赤，舌质红绛，苔黄腻，脉象弦数；④气阴两虚型：口咽干燥，气短乏力，舌质红少苔，脉象细数。（3）年龄 40~80 岁；（4）具备正常的听、说能力，沟通顺畅，可完成治疗配合及随访；（5）临床资料完整无缺失；（6）生命体征稳定，精神状态良好；（7）预计生存期≥3 个月；（8）患者或家属对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 （1）危重症患者或脏器衰竭、损伤严重者；（2）合并精神科疾病；（3）凝血系统疾病

或免疫功能障碍；（4）合并其他类型恶性肿瘤疾病；（5）对研究药物存在过敏史患者；（6）合并血液系统疾病。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 给予白蛋白紫杉醇加顺铂化疗，治疗第 1 天、第 8 天给予白蛋白紫杉醇（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20183378）静脉注射，给药剂量以  $100 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  为宜；治疗第 1 天至第 3 天给予顺铂（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字 H20010743）静脉注射治疗，给药剂量以  $25 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  给药。间隔 3 周使用 1 次为 1 个周期，共进行 3 个周期治疗。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合华蟾素胶囊（陕西东泰制药有限公司，国药准字 Z20050846）口服治疗， $0.5 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1}$ ，早晚各 1 次，治疗 21 d 为 1 个周期，连续治疗 3 个周期。

### 1.4 观察指标

（1）疗效标准<sup>[6]</sup>。完全缓解：治疗后肿瘤病灶完全消失，各项指标正常持续 1 个月以上；部分缓解：肿瘤病灶缩小  $> 50\%$ ，无新病灶及病灶增大，持续 1 个月以上；稳定：靶病灶最大径之和缩小  $< 50\%$  或增大  $\leq 25\%$ ，未出现新病灶，维持 1 个月以上；进展：出现新病灶，或靶病灶最大径之和增大  $> 25\%$ 。总有效率 = （完全缓解 + 部分缓解） / 总例数  $\times 100\%$ 。

（2）免疫功能指标。取空腹外周静脉血 5 mL，离心（ $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ）15 min，分离上清，采用全自动免疫分析仪（上海透景生命科技股份有限公司，型号 AIA-600II）检测簇分化抗原 CD3（cluster of differentiation 3 positive, CD3<sup>+</sup>）、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。（3）血清肿瘤标志物。取空腹外周静脉血 5 mL，充分肝素抗凝，离心（ $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ）15 min，分离上清，用全自动化学发光免疫分析仪（深圳迈瑞生物医疗，型号 CL-900i）检测糖类抗原（carbohydrate antigen, CA）199、癌胚抗原（carcino-embryonic antigen, CEA）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1）水平。（4）不良反应。包括胃肠道反应、肝功能受损、白细胞减少、血小板减少等。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗总有效率比较

观察组患者总有效率为 87.91%，高于对照组的 74.73%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者治疗总有效率比较 [n = 91, n (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	23(25.27)	45(49.45)	13(14.29)	10(10.99)	68(74.73)
观察组	34(37.36)	46(50.55)	8(8.79)	3(3.30)	80(87.91) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup>P < 0.05。

### 2.2 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗后两组患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均较治疗前提高，且治疗后观察组患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 (n = 91,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	51.02 ± 3.57	29.10 ± 2.26	1.21 ± 0.28
	治疗后	53.20 ± 4.51 <sup>b</sup>	32.49 ± 3.67 <sup>b</sup>	1.34 ± 0.37 <sup>b</sup>
观察组	治疗前	50.82 ± 3.66	28.63 ± 2.63	1.15 ± 0.34
	治疗后	58.35 ± 4.75 <sup>bc</sup>	36.78 ± 3.63 <sup>bc</sup>	1.83 ± 0.46 <sup>bc</sup>

注：CD 一簇分化抗原 CD。

与同组治疗前比较，<sup>b</sup>P < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>c</sup>P < 0.05。

### 2.3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗后两组患者血清 CA199、CEA、CYFRA21-1 水平均较治疗前降低，且治疗后观察组患者 CA199、CEA、CYFRA21-1 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

(n = 91,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CA199 /kU · L <sup>-1</sup>	CEA /μg · L <sup>-1</sup>	CYFRA21-1 /μg · L <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	9.88 ± 1.35	18.12 ± 2.35	9.29 ± 1.25
	治疗后	6.22 ± 0.43 <sup>d</sup>	12.23 ± 1.27 <sup>d</sup>	5.62 ± 0.62 <sup>d</sup>
观察组	治疗前	9.95 ± 1.33	18.03 ± 2.32	9.32 ± 1.21
	治疗后	4.04 ± 0.52 <sup>dc</sup>	8.67 ± 1.34 <sup>dc</sup>	4.46 ± 0.43 <sup>dc</sup>

注：CA199 一糖类抗原 199；CEA 一癌胚抗原；CYFRA21-1 一细胞角蛋白 19 片段。

与同组治疗前比较，<sup>d</sup>P < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>c</sup>P < 0.05。

### 2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应情况比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应比较 [n = 91, n (%)]

组别	胃肠道反应	肝功能受损	白细胞减少	血小板减少	总发生
对照组	5(5.49)	3(3.30)	3(3.30)	3(3.30)	14(15.39)
观察组	6(6.59)	3(3.30)	4(4.40)	3(3.30)	16(17.58)

## 3 讨论

食管癌的发病率在不同地区、性别和种族之间存在

差异。在全球范围内，食管癌的发病率以亚洲、非洲和拉丁美洲地区为高，其中中国和印度的发病率最高。男性的发病率高于女性，可能与男性吸烟和饮酒的比例较高有关<sup>[7]</sup>。食管癌早期检出率低，多数患者就诊时已发展至中晚期，典型表现为吞咽困难、胸痛、咳嗽、气促等，肿瘤的生长和扩散会消耗患者的营养和体力，导致消瘦、贫血、乏力等症状。其次，肿瘤侵犯周围组织或器官，如气管、支气管、主动脉等，可导致呼吸困难、大出血等严重并发症，威胁患者生命安全。对于中晚期患者，放疗和化疗成为主要治疗手段。

白蛋白紫杉醇是一种纳米药物载体，它将紫杉醇包裹在纳米颗粒中，从而增加其在肿瘤组织中的浓度。通过纳米颗粒的靶向作用，白蛋白紫杉醇能够更有效地杀伤肿瘤细胞，减轻化疗药物的毒副作用<sup>[8]</sup>。白蛋白紫杉醇进入体内后，能够特异性地识别肿瘤组织，从而将药物准确送达肿瘤部位。此外，白蛋白紫杉醇还能通过破坏肿瘤细胞的细胞膜和细胞骨架，抑制肿瘤细胞的增殖和扩散<sup>[9]</sup>。顺铂主要通过抑制 DNA 合成来杀伤肿瘤细胞。在顺铂的作用下，肿瘤细胞的 DNA 链被破坏，导致细胞死亡。顺铂在体内能够与 DNA 结合，形成交叉链，进一步阻断 DNA 的复制和转录<sup>[10]</sup>。但长期使用化疗药物可能导致肿瘤细胞产生耐药性，从而降低治疗效果。且上述方案并不适用于所有患者，部分患者对该化疗方案不敏感，甚至无效。因此寻找一种高效、安全的治疗方案尤为重要。

中医认为人体是一个有机的整体，各脏腑器官相互联系、相互影响。因此，在中医治疗中晚期食管癌中，注重整体调理，不仅针对食管癌本身进行治疗，还注重患者全身状况的改善<sup>[11]</sup>。中医理论中提出食管癌的发生多与七情内伤、饮食不节、劳累过度等因素有关。这些因素导致脾胃失和，痰浊内生，气机阻滞，瘀血内阻，最终形成食管癌。因此，中医治疗食管癌注重调理脾胃、化痰散结、活血化瘀等方面<sup>[12]</sup>。本研究结果提示，观察组患者联合华蟾素胶囊治疗，总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。体现了该治疗方案的优势。华蟾素胶囊的主要成分包括华蟾素、甘油基、丙烯酸酯等，其中华蟾素是最为主要的有效成分。华蟾素是从蟾蜍皮中提取的一种脂溶性活性成分，具有清热解毒、消肿止痛、活血化瘀等功效。此外，华蟾素胶囊中还含有多种氨基酸、微量元素和维生素等营养成分，能够补充人体所需的营养物质，提高机体免疫力<sup>[13-14]</sup>。本研究比较两组患者治疗后免疫功能，结果提示观察组患者提升更明显，优于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。表明华蟾素胶囊有利于患者免疫功能的提升。CA199 在消化道肿瘤中表达水平较高，是诊断和监测消

化道肿瘤的重要指标之一；CEA 是一种广谱性肿瘤标志物，CYFRA21-1 对食管癌的诊断和预后具有重要意义。华蟾素胶囊可以通过调节机体免疫细胞的活化和功能，增强机体的免疫应答反应，提高机体的抗肿瘤能力。同时，华蟾素胶囊还可以抑制肿瘤细胞产生的免疫抑制因子，解除免疫抑制状态，进一步增强机体的抗肿瘤能力。华蟾素胶囊可以通过抑制炎症反应来降低肿瘤标志物水平，炎症反应是促进肿瘤发生和发展的重要因素之一<sup>[15]</sup>。华蟾素胶囊具有抗炎作用，可以抑制炎症细胞的活化和炎症因子的释放，从而减轻炎症反应对肿瘤的促进作用，进一步抑制肿瘤的生长和扩散，改善血清肿瘤标志物水平。本研究比较患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平，观察组患者降低明显，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。体现了华蟾素胶囊的有效性。同时本研究结果比较两组患者的不良反应情况，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。说明华蟾素胶囊具有安全性。

综上所述，中晚期食管癌患者应用华蟾素胶囊联合白蛋白紫杉醇加顺铂治疗方案，对免疫功能有显著提升作用，可降低肿瘤标志物水平，安全性高。

#### [参考文献]

- [1] 时冬梅, 邵红刚. 食管癌患者术后病灶转移流行病学调查及相关危险因素分析 [J]. 河北医药, 2023, 45 (3): 451-454.
- [2] 邱善婷, 李晓燕, 陈哲聪, 等. miR-216b-5p 靶向 ATG5 介导自噬逆转食管癌 Eca109 细胞的顺铂耐药性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30 (7): 552-559.
- [3] 周超锋, 张亚玲, 岳光星, 等. 真实世界下中医药治疗晚期食管癌的临床疗效研究 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5 (2): 66-70.
- [4] 闫兵杰, 韩娜娜. 华蟾素胶囊联合化疗对晚期食管癌的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29 (2): 270-272.
- [5] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心食管癌质控专家委员会. 中国食管癌规范诊疗质量控制指标 (2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44 (12): 1242-1248.
- [6] 张小龙. 中医内科病症诊疗指南 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2011.
- [7] 方金梅, 赵于飞, 龙腾飞, 等. 基于美国国家癌症研究所监测、流行病学、结果数据库食管癌病人预后影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2022, 26 (3): 475-480.
- [8] 姚鹏, 别俊, 李俊峰, 等. 信迪利单抗联合白蛋白紫杉醇+奈达铂化疗用于局部晚期食管癌术前新辅助治疗的临床观察 [J]. 四川医学, 2023, 44 (6): 579-584.
- [9] 黄慧, 龙亚辉, 谭玲霞, 等. 卡瑞利单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌的疗效及对外周血 PD-1、PD-L1 的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22 (4): 444-448.
- [10] 张丽, 冯杰, 王琼. 紫杉醇、顺铂同步化疗联合早期营养指导对食管癌根治术后患者免疫功能及营养状况的影响 [J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20 (5): 32-35.
- [11] 李丹丹, 高小玲, 魏雨濛, 等. 基于数据挖掘分析食管癌中医证型及组方规律 [J]. 中医学报, 2023, 38 (8): 1798-1803.
- [12] 丁金琴, 王婷婷, 陈丽, 等. 三维适形放疗联合莲芪胶囊对中晚期食管癌患者中医症候积分、肿瘤标志物水平及免疫功能的影响 [J]. 中外医学研究, 2023, 21 (18): 37-40.
- [13] 姚忠强, 李炜, 王娟毅, 等. 华蟾素胶囊联合阿帕替尼对二线治疗失败后晚期胃癌患者的免疫细胞及预后影响 [J]. 世界中医药, 2023, 18 (5): 654-657.
- [14] 徐莹莹, 韩正祥, 徐宜全, 等. 华蟾素胶囊联合同步放疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和 Th1、Th2 相关细胞因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (19): 3788-3792.
- [15] 戚诚, 赵晓东, 胡宁, 等. 华蟾素胶囊在局部晚期食管鳞癌同步放疗中的应用价值 [J]. 河北医药, 2021, 43 (14): 2122-2125.