

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.01.004

金龙胶囊对胃癌化疗减毒的随机双盲、阳性对照多中心临床试验

林洪生¹, 孙国平², 秦凤展³, 曹永宽⁴, 王湘辉⁵, 陈建思⁶, 王笑民⁷, 黄 卉⁸

A Randomized, Double-blinded, Drug-controlled and Multicentre Clinical Trial of Chemotherapy Assisted with Jinlong Capsule on Gastric Cancer

Lin Hongsheng¹, Sun Guoping², Qin Fengzhan³, Cao Yongkuan⁴, Wang Xianghui⁵, Chen Jiansi⁶, Wang Xiaomin⁷, Huang Hui⁸

1. Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences;
2. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; 3. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University; 4. Chengdu Military General Hospital; 5. Army General Hospital of Lanzhou; 6. The Affiliated Hospital of Guangxi Medical University; 7. Beijing Hospital of Chinese Medicine; 8. Beijing Vital Medicine Research & Development Centre

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect and security of chemotherapy assisted with Jinlong Capsule on patients with gastric cancer. **Methods** As a randomized, double-blinded, drug-controlled and multicentre study, 141 gastric cancer patients diagnosed definitely by histopathology were randomly divided into experiment group ($n=70$) and control group ($n=71$). The chemotherapy (FOXFOL4 project or PF project for 2 circles) was used to all of the patients, and patients in experiment group or control group took Jinlong Capsule (4 pills once and 3 times per day) or Zhenqifuzheng Capsule (4 pills once and 3 times per day) orally, respectively. The course of treatment lasted 42 days. **Results** For the experiment group, the total therapeutic effective rate of the traditional Chinese medicine syndrome was 88.34%, the survival quality and body weight were improved respectively with 46.67% and 48.33%, while 59.68%, 19.35% and 19.35% in control group, respectively ($P<0.05$). For some single symptoms of gastric cancer, the patients in experiment group also ameliorated better than that in control group. The objective therapeutic evaluation of tumor was 16.67% in experiment, while 8.33% in control group ($P=0.0676$). Furthermore, no serious adverse reaction was found in both two groups. **Conclusion** It is proved that the chemotherapy assisted with Jinlong Capsule has better therapeutic effect on patients with gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Jinlong Capsule; Chemotherapy

摘 要: 目的 评价金龙胶囊对胃癌患者化疗的减毒作用, 以及对化疗期间生存质量下降和免疫功能低下等症状的改善作用。 **方法** 采用多中心、随机、双盲、阳性对照的研究方法, 将 141 例经病理组织学确诊的胃癌患者随机分为试验组(70 例)和阳性对照组(71 例), 采用 FOXFOL4 方案或 PF 方案化疗 2 周期。在化疗基础上, 接受一疗程 6 周(42 天)金龙胶囊或对照药物治疗, 由 7 个医疗中心共同完成。试验组口服金龙胶囊 4 粒/次, 每日 3 次; 阳性对照组口服贞芪扶正胶囊 4 粒/次, 每日 3 次。观察两组治疗前后中医症状的变化、卡氏评分变化、免疫功能的变化、体重变化、瘤体变化和化疗完成率, 同时评价药物的安全性。 **结果** 试验组中医症候总疗效 88.34%, 生活质量有效率 46.67%, 体重增加率 48.33%, 均明显高于阳性对照组($P<0.05$)。试验组对胃癌单项症状的改善也明显优于阳性对照组; 两组的客观疗效分别为 16.67%、8.33%, 试验组好于对照组, 但两组比较差异无统计学意义($P=0.0676$); 两组均未观察到严重不良反应。 **结论** 金龙胶囊配合化疗治疗胃癌, 可以改善患者化疗期间的腹胀腹闷等中医症候, 提高患者的生存质量和免疫功能, 对化疗的减毒作用明显, 安全性良好, 值得在临床上推广应用。

关键词: 胃癌; 金龙胶囊; 化疗

中图分类号: R735.2 文献标识码: A

0 引言

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 全球

每年新发胃癌 100 余万(中国占 42%), 死亡约 80 万(中国占 35%), 中国是胃癌发病率和死亡率最高的国家之一, 且在我国胃癌发病率居各类肿瘤的第二位, 其死亡率居第三位^[1]。手术是胃癌主要和传统的治疗手段, 但约有 50% 的患者无法接受手术^[2]。无论手术与否, 化疗在胃癌的治疗中都占有重要地位, 但化疗药物不良反应明显, 对患者的生活质量和免疫功能影响较大。金龙胶囊系

收稿日期: 2012-07-03; 修回日期: 2012-10-24
作者单位: 1. 100053 北京, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 2. 安徽医科大学第一附属医院; 3. 蚌埠医学院附属医院; 4. 成都军区总医院; 5. 兰州军区总医院; 6. 广西医科大学附属肿瘤医院; 7. 北京中医院; 8. 北京鲜动物药研制中心
作者简介: 林洪生(1949-), 女, 主任医师, 主要从事中西医结合肿瘤临床与基础研究工作

从鲜活动物中提取的抗肿瘤药物,具有破瘀散结、解郁通络的功效,主要用于原发性肝癌的治疗。据报道^[3-4],其在消化道肿瘤治疗方面效果不错,为了提高治疗胃癌的疗效,减轻化疗不良反应,我们于 2006 年 11 月—2008 年 6 月联合中国中医科学院广安门医院等 7 家医院,进行了现代抗癌鲜药金龙胶囊扩大适应证(胃癌)的随机双盲、阳性对照多中心临床研究。对化疗加服金龙胶囊组和化疗加服对照药物(贞芪扶正胶囊)组进行比较,取得了良好的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共入组 141 例,均为 2009 年 4 月 20 日—2009 年 5 月 15 日由中国中医科学院广安门医院等 7 家医院收治的胃癌住院患者,随机分为两组(试验组 70 例、对照组 71 例)。病例纳入标准:经细胞学或病理学诊断为胃癌的患者;中医辨证为“正气虚弱,瘀血阻滞证”,且必备主症(神疲乏力;少气懒言;脘腹胀闷;脘腹疼痛)2 项及次症(纳谷少馨;大便干结;大便溏泄;舌质暗或有瘀斑,舌苔腻或薄白;脉弦或涩或滑)2 项或以上;Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 月;年龄 18~75 岁,有化疗适应证且可接受化疗;愿意签署知情同意书,能坚持服药,依从性较好者。病例排除标准:试验治疗前一月内进行放化疗或其他抗肿瘤治疗者,或服用影响血象、免疫功能等药物者;正在接受其他药物试验者;主要脏器功能障碍、妊娠或哺乳期妇女或已知对本药成分过敏者;未按本方案治疗者。

1.2 治疗方法

采用 FOLFOX4 方案或 PF 方案化疗 2 周期。FOLFOX4 方案:第 1 天,奥沙利铂 130 mg/m²,第 1~5 天,亚叶酸钙 200 mg/m²,氟尿嘧啶 300 mg/m²;PF 方案:第 1 天,顺铂(60~80) mg/m²,第 1~5 天,亚叶酸钙 200 mg/m²,氟尿嘧啶 300 mg/m²。在上述化疗基础上,试验组口服金龙胶囊,4 粒/次,每日 3 次;阳性对照组口服贞芪扶正胶囊,4 粒/次,每日 3 次。金龙胶囊由北京建生药业有限公司生产,规格为 0.25 克/粒;贞芪扶正胶囊由北京建生药业有限公司提供,外观、口味、气味和质量与金龙胶囊基本相同。以 SAS6.12 软件模拟产生随机数字表,进行药品编盲及分药。两组均于化疗当天开始服用,连续服用 42 天。观察两组治疗前后中医症状、瘤体、卡氏评分、免疫功能、体重的变化和化疗完成率,同时观察安全性指标。

1.3 疗效评价方法

中医症状疗效(积分):按痞块、腹胀、纳差、便溏

和神疲乏力等症状的轻、中、重分别记为 1、2、3 分。比较治疗前后症状积分之和。显著改善:治疗后症状积分较治疗前降低 $>2/3$;部分改善:治疗后症状积分较治疗前降低 $>1/3$,但 $\leq 2/3$;无改善:治疗后症状积分较治疗前降低 $\leq 1/3$ 或升高。生存质量(卡氏评分):以卡氏评分提高 10 分以上为有效,无改变为稳定,下降 10 分以上为无效。体重:凡在疗程结束后较治疗前体重增加或减少 1 公斤为“提高”或“下降”,增加或减少未超过 1 公斤者为“稳定”。瘤体变化:参照 WHO 公布的统一标准分为:完全缓解(complete response, CR)指病灶消失;部分缓解(partial response, PR)指基线病灶长径缩小 30%;进展(progressive disease, PD)指基线病灶长径增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;稳定(stable disease, SD)指基线病灶长径有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD, (CR + PR) 为有效。免疫功能:以治疗前后的指标升高或降低 10% 为“升高”或“降低”,“升高”与“降低”不足 10% 者为稳定。

1.4 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件包进行统计分析,组间比较中医症状、生存质量、免疫功能、体重、实体瘤疗效等,采用 χ^2 检验进行比较;组内各指标治疗前后的变化采用配对 *t* 检验进行比较。连续型变量采用均数 $\pm$ 标准差表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析结果

本研究共入组 141 例,试验中病例脱落 19 例(试验组 10 例,对照组 9 例),符合方案病例共 122 例(试验组 60 例、对照组 62 例),占入组病例的 86.52%。对两组受试者的性别、年龄、病理类型及分期、基线临床症状、基线卡氏评分、基线免疫指标及体重情况等各项指标进行统计分析,两组未见统计学差异。定量指标的统计显示:试验组基线临床症状总分为 5.44,对照组为 5.52,试验组临床症状总分略低于对照组,但差异无统计学意义。说明经过随机分组后,两组之间均衡性较好,结果见表 1。

2.2 主要疗效结果

中医证候疗效评定结果显示:试验组治疗前平均症状积分为 5.44,治疗后为 2.47,前后比较差异有统计学意义($P<0.01$);对照组治疗前平均症状积分 5.52,治疗后 2.97,前后比较差异有统计学($P<0.01$);组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组中医证候总疗效为 88.34%,对照组中医证候有效率为 59.68%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 1 两组患者一般资料

Table 1 Patients' general information of two groups

Groups	Gender		Average age	Pathological stage				Pathological type			Clinical symptom score
	Male	Female		I	II	III	IV	Squamous cancer	Glandular cancer	Other	
Control	53	9	54.54 ± 10.72	2	12	30	18	3	59	0	5.52 ± 1.71
Treatment	44	16	57.13 ± 10.87	1	14	25	20	2	57	1	5.44 ± 1.90
P	0.1421		0.1569	0.9219				>0.05			0.7972

Groups	KPS	Average immune index					Average weight
		NK	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
Control	86.76 ± 8.24	17.27 ± 9.80	61.50 ± 13.42	35.53 ± 10.67	24.46 ± 9.47	1.65 ± 0.74	59.94 ± 10.81
Treatment	85.29 ± 7.17	20.61 ± 24.18	62.97 ± 11.96	35.03 ± 8.62	25.12 ± 9.46	1.61 ± 0.95	56.89 ± 9.01
P	0.1283	0.8339	0.5045	0.9444	0.5766	0.3352	0.0714

表 2 两组中医证候疗效比较

Table 2 The traditional Chinese medicine syndrome conditions of two groups

Groups	Average syndrome score	Remarkably improved	Partly improved	No improved	Effective rate(%)
Control					
Pre-treatment	5.52 ± 1.71				
Post-treatment	2.97 ± 2.16**	17	20	25	59.68
Treatment					
Pre-treatment	5.44 ± 1.90				
Post-treatment	2.47 ± 1.90**	25	28	7	88.34##

Note: ** : $P < 0.01$, vs. pre-treatment group; ## : $P < 0.01$, vs. control group

单项症状有效率比较结果显示:对于改善神疲乏力、少气懒言、脘腹胀闷、纳谷少馨、大便溏泄等单项症状,试验组均优于对照组。其中脘腹胀闷项,试验组有效率为 70.27%,对照组有效率为 47.37%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 3。

表 3 单项症状有效率比较(%)

Table 3 Every single symptom's effective rate of two groups(%)

Groups	Languid and exhausted	Breathless and silent	Epigastric distension and depression	Epigastric pain	Lack of appetite	Diarrhea
Control	40.35	55.81	47.37	68.18	57.41	80.00
Treatment	54.69	69.77	70.27*	66.67	68.52	87.50

Note: * : $P < 0.05$, vs. control group

按病理分期的中医症状改善结果显示:Ⅲ期患者试验组症状有效率明显好于对照组(试验组 88.00%,对照组 56.67%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 4。

表 4 按病理分期的中医症状有效率比较(%)

Table 4 Comparison of the traditional Chinese medicine syndrome effective rate according to different pathological stages(%)

Groups	The syndrome effective rate of I stage	The syndrome effective rate of II stage	The syndrome effective rate of III stage	The syndrome effective rate of IV stage
Control	0.00($n = 2$)	66.67($n = 12$)	56.67($n = 30$)	68.75($n = 16$)
Treatment	100.00($n = 1$)	100.00($n = 4$)	88.00**($n = 25$)	80.00($n = 20$)

Note: ** : $P < 0.01$, vs. control group

2.3 次要疗效结果

生活质量比较结果显示:治疗结束后,试验组卡氏评分提高者 28 例,且卡氏评分均值较治疗前明显提高($P < 0.05$);对照组卡氏评分提高者 12 例,较治疗前提高,但无统计学差异($P > 0.05$);两组计分提高率分别为 46.67%、19.35%,试验组明显优于对照组($P < 0.01$)。两者患者的体重治疗后均明显提高,试验组提高率 48.33%,对照组提高率 19.35%,试验组明显好于对照组,两组比较具有统计学差异($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组生活质量及体重疗效比较

Table 5 Effect of quality of life and weight

Groups	KPS score			Weight improved rate(%)
	$\bar{x} \pm s$	Improved	Stable	
Control				
Pre-treatment	86.76 ± 8.24			
Post-treatment	88.31 ± 7.93	12	42	19.35
Treatment				
Pre-treatment	85.29 ± 7.17			
Post-treatment	88.57 ± 7.28*	28	29	46.67##

Note: KPS: karnofsky performance score; * : $P < 0.05$, vs. treatment group (pre-treatment); ## : $P < 0.01$, vs. control group

免疫功能疗效比较结果显示:42 天治疗后,两组患者的免疫功能均明显提高;对于 NK 细胞的影响,试验组提高率 47.37%、对照组提高率 27.87%,试验组好于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);对于 CD_4^+ / CD_8^+ 的影响,试验组提高率 42.11%、对照组提高率 31.15%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

肿瘤客观疗效结果显示:42 天治疗后,试验组、对照组临床有效率分别为 16.67%、8.33%,试验组好于对照组,但中心效应分析两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组化疗完成率比较结果:试验组化疗完成率为 83.33%,对照组为 80.65%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 安全性评价结果

试验过程中除出现一般化疗不良反应外,未产生明显不良反应,未发生严重不良反应事件。试验组、对照组用药后患者各项生命体征(收缩压、舒张压、静息心率、体温等)各时点以及各时点组间均无明显差异($P>0.05$);对患者肝、肾功能,胆红素、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐等指标无明显影响($P>0.05$)。

3 讨论

金龙胶囊由北京建生药业有限公司生产,是我国卫生部批准的首例鲜动物药制剂。它由鲜守宫、鲜金钱白花蛇、鲜蕲蛇组成,具有破瘀散结,解郁通络之功效。其独特的鲜药冷工艺保证了其鲜活、整体、天然的特点,使其物质成分多样:含有高活性、高含量的守宫硫酸多糖、精氨酸酯酶、牛磺酸等多种抗肿瘤成分;富含 16 种以上氨基酸,多肽类,蛋白水解酶脂肪酶等酶类,以及多种核苷酸、维生素和微量元素。这些多样化的物质成分,集营养、代谢、免疫、肿瘤坏死因子等作用为一体,发挥协同作用,多环节多靶点抑制肿瘤,同时调节机体内环境的平衡,提高机体的自身抗病能力,从整体上调节癌症患者的生命活动。金龙胶囊在临床上应用十分广泛,据报道,该药对肝癌、肺癌、胃肠道肿瘤、恶性淋巴瘤、宫颈癌等常见肿瘤有较好的治疗效果^[5-9]。

本研究根据胃癌“正虚血瘀”的中医病机,按照多中心随机对照的研究方法,观察金龙胶囊对胃癌患者化疗的减毒作用,以及对化疗期间的临床症状、生存质量和免疫功能低下的改善作用。试验以服用贞芪扶正胶囊为阳性对照,该药为中国医学科学院肿瘤医院研制,可以改善患者的临床症状、提高细胞免疫功能^[10]。研究结果显示,金龙胶囊联合化疗使用,能有效改善胃癌患者的中医症候(总疗效为 88.34%),其中对单项临床症状脘腹胀闷作用显著,对Ⅲ期胃癌治疗效果较好;同时,两组治疗前后卡氏评分、体重、T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞数量均有提高,金龙胶囊在提高胃

癌患者生活质量和免疫功能方面与贞芪扶正胶囊比较略好;再者,金龙胶囊与贞芪扶正胶囊均能增强化疗的客观疗效,且有利于患者坚持完成化疗,但组间比较无统计学差异;另外,试验过程中除出现一般化疗不良反应外,未见明显不良反应,未发生严重不良事件。说明,金龙胶囊配合化疗治疗胃癌,可以改善患者化疗期间的脘腹胀闷等中医症候,提高患者的生存质量和免疫功能,对化疗的减毒作用明显,且其安全性较好,无严重的不良反应。因此,该药为胃癌患者提供了更多的选择机会,值得在临床推广和扩大应用。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zhang SW, Zheng RS, et al. Tumor morbidity and mortality of Chinese cancer registered district in 2007 [J]. Zhongguo Zhong Liu, 2011, 20(3): 162-9. [陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 162-9.]
- [2] Guida F, Formisano G, Esposito D, et al. Gastric cancer: surgical treatment and prognostic score [J]. Minerva Chir, 2008, 63(2): 93-9.
- [3] Xu XY, Shi HZ, Sun GZ. Effect of Jin-Long Capsule combined with Traditional Chinese Medicine for 33 gastric cancer patients [J]. Beijing Zhong Yi, 2001, 20(2): 61-2. [徐晓燕, 石怀芝, 孙桂芝. 金龙胶囊合并中药治疗胃癌 33 例疗效观察[J]. 北京中医, 2001, 20(2): 61-2.]
- [4] Zhang J, Wang H, Zhang YM. Effect of Jin-Long Capsule combined with HFL chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Shou Du Yi Yao, 2005, 12(23): 33-4. [张捷, 王海, 张咏梅. 金龙胶囊联合 HFL 方案治疗晚期胃癌[J]. 首都医药, 2005, 12(23): 33-4.]
- [5] Wang XH, Yang JQ, Li YH. Effect of combined therapy with Jin-Long capsule and transcatheter arterial chemoembolization on patients with hepatic carcinoma [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2009, 29(3): 273-4. [王晓红, 杨俊泉, 李义慧. 金龙胶囊联合介入治疗肝癌临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 273-4.]
- [6] Liu L. Effect of Jin-Long Capsule for middle advanced malignant cancer [J]. Inner Mongolia Zhong Yi Yao, 2010, 29(2): 24-9. [刘琳. 金龙胶囊用于中晚期恶性肿瘤放疗患者的疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(2): 24-9.]
- [7] Zhao ZR. Effect of Jin-Long Capsule combined with radiotherapy for middle advanced cancer [J]. Shou Du Yi Yao, 2009, 16(8): 18-9. [赵忠仁. 金龙胶囊联合放疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床研究[J]. 首都医药, 2009, 16(8): 18-9.]
- [8] Zhong H, He SZ, Xiong SZ, et al. Jin-Long capsule combined with concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu, 2011, 18(5): 451-3. [钟豪, 何少忠, 熊士忠, 等. 金龙胶囊联合同步放疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(5): 451-3.]
- [9] Qiu ZQ, Du LN, Ren LF. Jin-Long Capsule combined with radiotherapy for 38 middle and advanced cervical carcinoma patients [J]. Beijing Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao (Zhong Yi Lin Chuang Ban), 2003, 10(3): 18-9. [仇志强, 杜兰宁, 任连芳. 金龙胶囊合并放疗治疗中晚期宫颈癌 38 例临床分析[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2003, 10(3): 18-9.]
- [10] Sun Y, Zhou JC. Handbook of clinical tumor department of internal medicine [M]. Third edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996: 394. [孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 394.]

[编辑: 安 凤; 校对: 周永红]