

复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌的疗效观察

向梅, 刘爱华*

襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 观察复方苦参注射液联合注射用雷替曲塞和注射用奥沙利铂治疗晚期结肠癌的临床疗效。**方法** 选择 2014 年 1 月—2015 年 6 月襄阳市中心医院收治的晚期结肠癌患者 78 例作为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组患者采用雷替曲塞联合奥沙利铂化疗方案: 注射用雷替曲塞 3 mg/m^2 , 溶于生理盐水注射液 100 mL, 第 1 天静脉滴注; 注射用奥沙利铂 85 mg/m^2 , 溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 第 1 天静脉滴注。治疗组患者在对照组的基础上加用复方苦参注射液 20 mL, 溶于生理盐水注射液 100 mL 中, 第 1~7 天静脉滴注。2 周为一个周期, 所有患者化疗 2 个周期。观察两组的临床近期疗效和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率为 38.5%, 疾病控制率为 71.8%; 治疗组客观缓解率为 46.2%, 疾病控制率为 87.2%; 两组客观缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组的恶心呕吐、转氨酶升高、周围神经毒性和白细胞减少的发生率均显著低于对照组, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合注射用雷替曲塞和注射用奥沙利铂治疗晚期结肠癌能具有较好的临床近期疗效, 不良反应减少, 值得在临床上进一步推广和应用。

关键词: 复方苦参注射液; 注射用雷替曲塞; 注射用奥沙利铂; 晚期结肠癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)01-0084-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.020

Clinical observation of Compound Kushen Injection combined with raltitrexed and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer

XIANG Mei, LIU Ai-hua

Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with Raltitrexed for injection and Oxaliplatin for injection in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (78 cases) with advanced colorectal cancer in Xiangyang Central Hospital from January 2014 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. The patients in the control group were treated by raltitrexed combined with oxaliplatin chemotherapy. The patients in the control group were iv administered with Raltitrexed for injection in the first day, 3 mg/m^2 added into 100 mL normal saline. And they were also iv administered with Oxaliplatin for injection in the first day, 85 mg/m^2 added into 5% glucose injection (500 mL). The patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of control group from day 1 to day 7, 20 mL added into 0.9% normal saline (100 mL). One course of treatment included 2 weeks, and two groups were treated for two courses. The short-term efficacy and adverse reactions in two groups were observed and compared. **Results** After treatment, the objective response rate and disease control rate of control group were 38.5% and 71.8%, while those index of treatment group were 46.2% and 87.2%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The incidences of nausea and vomiting, elevation of aminotransferase, peripheral nerve toxicity, and leucopenia in treatment group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with Raltitrexed for injection and Oxaliplatin for injection has good clinical short-term efficacy in treatment of advanced colorectal cancer with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Raltitrexed for injection; Oxaliplatin for injection; advanced colorectal cancer

收稿日期: 2015-12-04

作者简介: 向梅 (1974—), 女, 主管护师, 从事肿瘤疾病护理、放化疗后的临床护理。Tel: 18086058896 E-mail: 352019760@qq.com

*通信作者 刘爱华, 女, 主管护师。Tel: 13972263677 E-mail: sunflower71978@126.com

结肠癌是当今社会威胁人类健康的恶性肿瘤之一，近年来其发病率正逐年增加，结直肠癌早期的治疗方法常采用手术治疗，而对于晚期结肠癌患者，则只能采取化疗^[1]。早期临床常采用的化疗药物以氟尿嘧啶为主，然而晚期结肠癌患者常伴有免疫功能低下、代谢功能衰退，因此对此类药物耐受性差，不良反应较大。近年来一些新药如雷替曲塞、奥沙利铂等联合应用于治疗晚期结肠癌，并取得良好效果。目前晚期结肠癌的化疗尚无标准化的化疗方案，对于晚期结肠癌的化疗仍在探索之中。复方苦参注射液由苦参、白茯苓、土茯苓等多味中药组成，并经现代技术加工制成，具有多种抗肿瘤活性^[2]。本研究尝试应用复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌，探讨和验证该方法的疗效和安全性，为进一步探索耐受性好、疗效高的晚期结肠癌治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月—2015年6月襄阳市中心医院收治的晚期结肠癌患者78例作为研究对象。所有患者均经病理组织学和细胞学检查确诊为晚期结肠癌。其中男性43例，女性35例，年龄31~73岁，平均年龄(43.7±6.2)岁。Kamofsky评分大于60分。病理类型：低分化腺癌31例，中分化腺癌26例，黏液腺癌15例，管状乳头状腺癌17例。肝转移7例，淋巴结转移5例，肺转移2例，骨转移7例，其中具有两个部位以上转移者22例。初治者42例，复治者36例。本研究经医院伦理委员会的批准，所有患者均签署知情同意书。

入选标准 均由病理学或细胞学检查确诊为晚期结肠癌；无合并高血压病、甲状腺功能亢进和恶性肿瘤等疾病，预计生存期大于3个月。

排除标准 排除伴有脑血管病史、存在认知障碍的患者。有化疗禁忌证或已停用化疗药物。伴有严重心、脑、肝、肾等系统疾病的患者。

1.2 分组及治疗方法

将全部患者随机分为对照组和治疗组，每组各39例。对照组男性21例，女性18例，年龄31~73岁，平均年龄(43.7±6.2)岁，病程0.8~3.7年，平均病程(1.6±0.3)年。治疗组男性23例，女性16例，年龄29~75岁，平均年龄(39.8±7.3)岁，病程1.0~3.8年，平均病程(1.5±0.6)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料差异均无统计学

意义，具有可比性。

对照组患者采用雷替曲塞联合奥沙利铂化疗方案：注射用雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司，规格2 mg/支，批号130319) 3 mg/m²，溶于生理盐水注射液100 mL，第1天静脉滴注；注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司，规格50 mg/支，批号140106) 85 mg/m²，溶于5%葡萄糖注射液500 mL，第1天静脉滴注。治疗组患者在对照组的基础上加用复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司，规格5 mL/支，批号20140602) 20 mL，溶于生理盐水注射液100 mL中，第1~7天静脉滴注。2周为一个周期，所有患者化疗2个周期。所有患者于化疗前均静脉滴注给予注射用西咪替丁 300 mg，预防呕吐反应，同时应用还原型谷胱甘肽进行保肝治疗，并口服维生素B₁、维生素B₆预防奥沙利铂的神经毒性。治疗中出现骨髓抑制的不良反应时，可给予重组人粒细胞集落刺激因子或白介素-11辅助治疗。

1.3 评价标准

近期疗效评定标准按WHO实体瘤客观疗效评价标准进行^[3]，分为完全缓解(CR)：所有病灶消失维持4周；部分缓解(PR)：缩小50%，维持4周；稳定(SD)：非PR、PD；进展(PD)：增加25%，病灶增加前非CR、PR、SD。

$$\text{客观缓解率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{疾病控制率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

按WHO制定的抗癌药物毒性反应分I、II、III、IV度标准进行评价^[4]，分为0~IV度，0度无反应，I度轻度反应，II度中度可耐受度，III度不可耐受，IV度有严重并发症，计算不良反应的发生率。

$$\text{发生率} = (\text{I} + \text{II} + \text{III} + \text{IV}) / \text{总例数}$$

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理数据，计数资料各组间率或比例的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床近期疗效比较

治疗后，对照组CR 3例，PR 12例，SD 13例，PD 11例，客观缓解率为38.5%，疾病控制率为71.8%。治疗组CR 7例，PR 11例，SD 16例，PD 5例，客观缓解率为46.2%，疾病控制率为87.2%。两组客观缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

化疗过程中发生的不良反应主要表现在恶心呕吐、周围神经毒性、白细胞减少、血小板下降等。治疗组的恶心呕吐、转氨酶升高、周围神经毒性和白细胞减少的发生率均显著低于对照组，组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。全部不良反应中胃肠道反应如恶心呕吐最常见，对照组发生率高达

82.1%，治疗组发生率为 51.3%。周围神经毒性的发生率位居第 2 位。其次骨髓抑制现象也较为常见，两组白细胞减少的发生率分别为 18.0%、35.9%，主要表现为 I、II、III 度。患者中发生肝功能异常现象均表现为转氨酶升高。全组无病例因不良反应终止治疗，经对症治疗后好转，无治疗相关性死亡者。见表 2。

表 1 两组患者临床近期疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	39	3	12	13	11	38.5	71.8
治疗	39	7	11	16	5	46.2*	87.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者不良反应的比较

Table 2 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐			转氨酶升高			血小板下降		
		I~II度	III~IV度	发生率/%	I~II度	III~IV度	发生率/%	I~II度	III~IV度	发生率/%
对照	39	21	9	82.1	6	2	20.5	5	2	17.9
治疗	39	13	7	51.3*	4	1	12.8*	5	1	15.4

组别	n/例	血红蛋白减少			周围神经毒性			白细胞减少		
		I~II度	III~IV度	发生率/%	I~II度	III~IV度	发生率/%	I~II度	III~IV度	发生率/%
对照	39	4	2	15.4	15	3	46.2	10	4	35.9
治疗	39	3	3	12.8	13	2	38.5*	6	1	18.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

结肠癌是常见的一种恶性消化道肿瘤，其发生率仅次于胃癌、肝癌和肺癌，早期临床症状不明显，当患者确诊时多已发展到晚期，错过手术治疗的机会。晚期结肠癌是消化道肿瘤中对化疗比较敏感的一种，临床常采用化疗手段治疗晚期结肠癌。目前临床出现的药物如紫杉类、奥沙利铂、卡培他滨等能有效治疗结肠癌，并且联合用药方案能进一步提高晚期胃癌的治疗效果。近年来国内外临床研究表明奥沙利铂联合雷替曲塞已成为晚期结直肠癌的一线化疗方案^[5]，有效延长晚期结肠癌患者的生命，提高生活质量，但不良反应较大，患者常难以耐受，因此急需寻求更优化的联合化疗方案，以减轻患者痛苦。

复方苦参注射液是以苦参、白茯苓、土茯苓为主要中药组成制得的中药注射剂，主要有效成分包

括氧化苦参碱、槐定碱、苦参碱等^[6]。近年来复方苦参注射液在肿瘤内科广泛应用，其较好的临床疗效受到临床更多的研究关注^[7]。相关实验研究显示氧化苦参碱通过抑制血管内皮细胞的增殖，发挥良好的肿瘤抑制作用^[8]，并与其他药物联合化疗能有效缩小或稳定瘤体，显著改善晚期肿瘤患者生活质量^[9]。李敏等^[10]研究证实低剂量复方苦参注射液联合奥沙利铂体外可明显抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，具有显著的协同作用。

奥沙利铂是第 3 代铂类化疗药物，在体内能够产生烷化结合物从而以较快的 DNA 结合速度作用于 DNA，形成链内和链间交联，抑制 DNA 的合成和复制。奥沙利铂细胞毒作用更强，抗癌活性较顺铂等其他铂类药物增强，对于多种肿瘤包括对顺铂耐药的肿瘤都有较强的抑制作用。雷替曲塞作为新一代水溶性胸苷酸合成酶抑制剂，属于喹唑啉叶酸

盐类似物，在晚期结肠癌的治疗中的应用前景较好^[11]，在体内能被代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物，具有更强的抑制胸苷酸合成酶的作用，且在细胞内滞留时间更长，从而抑制细胞DNA合成^[12-13]。

本实验以雷替曲塞联合奥沙利铂化疗方案治疗晚期结肠癌作为对照组，探讨应用复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂组成的化疗方案的疗效和安全性，结果显示治疗组的客观缓解率为46.2%，疾病控制率为87.2%，显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），提示在雷替曲塞联合奥沙利铂化疗的基础上，辅助应用复方苦参注射液能显著提高晚期结肠癌患者的临床近期疗效，效果显著。

此外，本研究又观察了两组患者在应用不同化疗方案治疗下的不良反应发生情况，结果显示两组患者在治疗过程中，发生的不良反应均主要以消化道反应和神经毒性为主，经临床和护理干预后可恢复，患者耐受性良好。而治疗组的恶心呕吐、转氨酶升高、周围神经毒性和白细胞减少的总发生率均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。推测原因在于复方苦参注射液能提高患者机体的免疫功能，使化疗药物对机体造成的不良反应降低^[14]。

综上所述，复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌疗效确切，不良反应可耐受，安全性高，其远期疗效尚待加大样本做进一步研究。这一研究结果也为中药与化疗药物联合治疗晚期结肠癌提供依据。

参考文献

[1] Liu Y, Wu W, Hong W, *et al.* Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(2): 219-225.
 [2] 张文谨, 海丽娜, 连增林. 复方苦参注射液抗肿瘤作用及其机制实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(8): 101-103.
 [3] World Health Organization. *Handbook for Reporting*

Results of Cancer Treatment (WHO Offset Publications) [M]. Geneva: World Health Organization, 1980.
 [4] Franklin H R, Simonetti G P, Dubbelman A C, *et al.* Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(2): 113-117.
 [5] Moreau L C, Rajan R, Thirlwell M P, *et al.* Response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer after exposure to oxaliplatin in the adjuvant setting [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1765-1768.
 [6] 林丽珠, 周岱翰, 陈 瑶, 等. 复方苦参注射液对肺癌和肝癌细胞抑瘤作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 21-23.
 [7] 王 磊, 梁 杰, 阿提坎·卡吾力, 等. 复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤疗效观察 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 875-877.
 [8] 胡屹屹, 何孔旺, 温立斌. 6种中药生物碱对内毒素诱导内皮细胞分泌白介素-1 α , NO和6-酮-前列腺素F_{1 α} 的影响 [J]. 华南农业大学学报, 2012, 33(3): 407-410.
 [9] 汪佳明, 任红梅. 复方苦参注射液联合FOLFOX7方案化疗治疗大肠癌的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(17): 2060-2062.
 [10] 李 敏, 钱晓萍, 刘宝瑞. 奥沙利铂联合复方苦参注射液抗血管生成作用的实验研究 [J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(3): 167-171.
 [11] Liu Y, Wu W, Hong W, *et al.* Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(2): 219-225.
 [12] Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis [J]. *Cancer Manag Res*, 2010, 2: 293-301.
 [13] Jarmuła A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(13): 1211-1222.
 [14] Ho J W, Ngan Hon P L, Chim W O. Effects of oxymatrine from Ku Shen on cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(8): 823-826.