

## 香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床研究

吴泽幼<sup>1</sup>, 包 思<sup>1</sup>, 梁 敬<sup>1</sup>, 李晓强<sup>2</sup>

1. 南方医科大学南方医院 药剂科, 广东 广州 510515

2. 南方医科大学南方医院 急诊外科, 广东 广州 510515

**摘 要:** **目的** 探讨香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月在南方医科大学南方医院接受治疗的晚期结直肠癌患者 74 例, 随机分为对照组 (37 例) 和治疗组 (37 例)。对照组静脉滴注盐酸伊立替康注射液, 180 mg/m<sup>2</sup> 加入 250 mL 生理盐水中, 1 次/3 周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注香菇多糖注射液, 2 mL 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。治疗后, 比较两组患者临床效果、生存质量改善情况和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组与治疗组的客观缓解率 (ORR) 分别为 48.65%、70.27%, 临床获益率 (CBR) 分别为 70.27%、91.89%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组生存质量总改善率为 72.97%, 显著低于治疗组的 94.59%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 水平均下降, 而白细胞介素-2 (IL-2) 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 水平均升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者的上述观察指标改善情况显著优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌具有较好的临床疗效, 可明显提高机体免疫能力和改善生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 香菇多糖注射液; 盐酸伊立替康注射液; 晚期结直肠癌; 客观缓解率; 临床获益率

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)05-0888-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.032

## Clinical study on Xianggu Duotang Injection combined with irinotecan in treatment of advanced colorectal cancer

WU Ze-you<sup>1</sup>, BAO Si<sup>1</sup>, LIANG Jing<sup>1</sup>, LI Xiao-qiang<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. Department of Emergency Surgery, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Xianggu Duotang Injection combined with irinotecan in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (74 cases) with advanced colorectal cancer in Nanfang Hospital of Southern Medical University from September 2015 to September 2016 were randomly divided into control (37 cases) and treatment (37 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Irinotecan Hydrochloride Injection, 180 mg/m<sup>2</sup> diluted into 250 mL normal saline, once every 3 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Xianggu Duotang Injection on the basis of the control group, 2 mL added into 5% glucose solution (250 mL), once daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy, improvement of quality of life, and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, ORR in the control and treatment groups were 48.65% and 70.27% respectively, and CBR in two groups were 70.27% and 91.89%, there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement rate of quality of life in the control group was 72.97%, which was significantly lower than 94.59% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMP-2 in two groups was significantly decreased, but IL-2 and IFN- $\gamma$  were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observation indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xianggu Duotang Injection combined with irinotecan has good clinical efficacy in treatment of advanced colorectal cancer, can significantly improve the immune capacity and quality of life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Xianggu Duotang Injection; Irinotecan Hydrochloride Injection; advanced colorectal cancer; Lentinan Injection; ORR; CBR

收稿日期: 2017-01-17

作者简介: 吴泽幼 (1988—), 女, 本科, 药师, 主要从事药物临床工作。Tel: 15913124637 E-mail: wyze637@sina.com

结直肠癌是我国最为常见的一种恶性肿瘤,约有30%患者在就诊时已经发生转移<sup>[1]</sup>,因此对于晚期结直肠癌的治疗备受关注。目前临床上仍以化疗为主的综合治疗来改善患者生活质量、延长其生存期<sup>[2]</sup>。伊立替康具有解旋DNA双链结构,其活性代谢物SN-38可与拓扑异构酶I-DNA复合物结合,从而阻止断裂单链的再连接,发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。香菇多糖注射液具有促进T、B淋巴细胞增殖及提高NK细胞活性作用,使得淋巴因子激活的杀伤(LNK)细胞生成增加,激活巨噬细胞毒性作用和肿瘤坏死因子来杀灭肿瘤细胞<sup>[4]</sup>。本研究对晚期结直肠癌患者采用香菇多糖注射液联合伊立替康治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2015年9月—2016年9月在南方医科大学南方医院接受治疗的74例晚期结直肠癌患者为研究对象,其中男39例,女35例;年龄42~70岁,平均年龄(61.51±1.43)岁;结肠癌49例,直肠癌25例。

纳入标准:经病理检查为晚期结直肠癌者;签署知情协议书者;

排除标准:KPS评分<70分者;评估生存期短于半年者;对研究药物过敏者;伴有造血系统疾病及凝血功能异常者;合并严重感染、消化道出血者;伴有精神疾病不配合治疗者。

### 1.2 药物

盐酸伊立替康注射液由Pfizer (Perth) Pty Limited生产,规格2 mL:40 mg,产品批号150713;香菇多糖注射液由金陵药业股份有限公司福州梅峰制药厂生产,规格2 mL/瓶,产品批号150812。

### 1.3 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各37例。其中对照组男20例,女17例;年龄43~70岁,平均年龄(61.47±1.39)岁;结肠癌25例,直肠癌12例。治疗组男19例,女18例;年龄42~70岁,平均年龄(61.42±1.36)岁;结肠癌24例,直肠癌13例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均进行常规化疗。对照组静脉滴注盐酸伊立替康注射液,180 mg/m<sup>2</sup>加入250 mL生理盐水中,1次/3周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注香菇多糖注射液,2 mL加入5%葡萄糖溶液250

mL中,1次/d。两组患者均连续治疗6周。

### 1.4 疗效评价标准

根据WHO统一标准对近期疗效进行评价<sup>[6]</sup>。完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失;部分缓解(PR):靶病灶两径之和较基线水平减少30%以上;进展(PD):以在治疗过程中全部测量的靶病灶两径之和的最小值为参照,靶病灶两径之和相对增加20%以上,并且两径之和的绝对值至少增加5 mm,或有新病灶出现;稳定(SD):靶病灶减小的程度未达到PR,增加的程度也未达到PD水平。

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR)=(CR+PR+SD)/总例数

采用Karnofsky评分来评价患者生存质量<sup>[5]</sup>。改善:KPS较治疗前增加10分以上者;稳定:KPS较治疗前减少在10分以内者;下降:KPS较治疗前减少10分以上者。

改善率=(改善+稳定)/总例数

### 1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后血清白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFN-γ)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平。

### 1.6 不良反应

不良反应评定参照美国国立癌症研究所(NCI)不良事件常用术语评定(CTCAEv4.0)<sup>[7]</sup>。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验,近期疗效及生存质量改善率的比较选用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效的比较

治疗后,对照组患者CR为10例,PR为8例,SD为8例,PD为11例,ORR和CBR分别为48.65%、70.27%;治疗组CR为15例,PR为11例,SD为8例,PD为3例,ORR和CBR分别为70.27%、91.89%,治疗后两组患者ORR和CBR比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后,对照组改善14例,稳定13例,下降10例,总改善率为72.97%;治疗组改善25例,稳定10例,下降2例,总改善率为94.59%,两组总改善率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组患者MMP-2水平均下降,而IL-2

和 IFN- $\gamma$  水平均升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者的上述观察

指标改善情况显著优于对照组患者, 治疗后两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	37	10	8	8	11	48.65	70.27
治疗	37	15	11	8	3	70.27*	91.89*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者生存质量改善情况比较

Table 2 Comparison on improvement of quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	37	14	13	10	72.97
治疗	37	25	10	2	94.59*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组患者血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 37$ )

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 37$ )

组别	观察时间	MMP-2/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-2/(U·mL <sup>-1</sup> )	IFN- $\gamma$ /(U·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	108.52 $\pm$ 9.72	53.28 $\pm$ 6.37	14.79 $\pm$ 2.58
	治疗后	67.26 $\pm$ 7.42*	62.87 $\pm$ 7.93*	25.43 $\pm$ 3.35*
治疗	治疗前	108.45 $\pm$ 9.63	53.25 $\pm$ 6.32	14.74 $\pm$ 2.56
	治疗后	33.54 $\pm$ 7.38* <sup>▲</sup>	74.43 $\pm$ 7.82* <sup>▲</sup>	27.39 $\pm$ 3.42* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 两组不良反应发生情况比较

对照组出现恶心呕吐 2 例, 中性粒细胞下降 2 例, 转氨酶升高 3 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 21.62%; 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 中性粒细胞下降 1 例, 转氨酶升高 2 例, 不良反应发生率为 10.81%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

晚期结直肠癌在临床上是为常见的、单纯的手术切除极易发生腹腔内转移、复发的癌症<sup>[8]</sup>。而绝大多数晚期结直肠癌患者已失去了最佳手术时机, 为了抑制肿瘤生长、提高患者生存率, 临床上常采用化疗为主的综合性治疗。

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物, 喜树碱可特异性地与拓扑异构酶 I 结合, 后者诱导可逆性单链断裂, 从而使 DNA 双链结构解旋。该药及其活性代谢物 SN-38 可与拓扑异构酶 I 的 DNA 复合物

结合, 从而阻止断裂单链的再连接, 发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。香菇多糖注射液作为一种免疫调节剂是通过提高 T 细胞及巨噬细胞功能来发挥作用的, 具有促进 T、B 淋巴细胞增殖及提高 NK 细胞活性的作用, 使得 LNK 生成增加, 激活巨噬细胞毒性作用和肿瘤坏死因子产生来杀灭肿瘤细胞<sup>[4]</sup>。因此, 本研究对晚期结直肠癌患者采用香菇多糖注射液联合伊立替康治疗, 取得了满意效果。

机体抗肿瘤的主要机制为细胞免疫, 其主要由细胞因子来调节。MMP 是高度依赖于锌离子的内切蛋白酶, 在肿瘤患者中 MMP-2 可对肿瘤基底膜和包绕肿瘤的基质进行降解, 使其突破基质屏障, 促进肿瘤的侵袭转移<sup>[9]</sup>。IL-2 是一种具有抗肿瘤活性的因子, 在增强机体免疫功能和防止肿瘤生长等方面具有重要作用<sup>[10]</sup>。IFN- $\gamma$  具有促进 T 淋巴细胞的增殖, 增强 T 细胞毒性作用, 进而发挥杀伤肿瘤细胞作用<sup>[11]</sup>。

本研究中,治疗后对照组与治疗组的 ORR 分别为 48.65%、70.27%, CBR 分别为 70.27%、91.89%, 两组患者治疗临床疗效比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后对照组患者生存质量总改善率为 72.97%, 显著低于治疗组的 94.59% ( $P<0.05$ )。与治疗前比较, 治疗后两组患者 MMP-2 水平均显著下降, 而 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平均升高, 且治疗组患者上述指标改善优于对照组 ( $P<0.05$ )。说明香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌效果确切。

综上所述, 香菇多糖注射液联合伊立替康治疗晚期结直肠癌具有很好的临床疗效, 可明显提高机体免疫能力和改善生活质量, 值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 48-58.
- [2] 蒙 燕, 杨建伟. 转移性结直肠癌的维持治疗 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(5): 412-415.
- [3] 杨建坤, 商亚贞, 刘宏伟, 等. 盐酸伊立替康的药理特性及临床应用 [J]. 河北职工医学院学报, 2007, 24(1): 61-62, 64.
- [4] 丛 阳, 黄 敏. 香菇多糖抗肿瘤的基础研究及临床应用进展 [J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(4): 465-469.
- [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [6] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale. an examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [7] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [8] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 277-78.
- [9] 陆海军, 郭春宝, 金先庆, 等. 基质金属蛋白酶在肺癌转移中作用的研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(7): 486-490.
- [10] 杨明珍, 夏瑞祥, 黄建尧, 等. IL-2 诱导外周血单个核细胞对肿瘤细胞的杀伤效应 [J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(4): 258-261.
- [11] 李广宙, 康 白, 郭宝强. 香菇多糖增强肿瘤浸润淋巴细胞杀伤活性及 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  的分泌 [J]. 中国现代应用药学, 2000, 17(5): 354-356.