艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌的临床研究

葛 洋, 刘宝林*

中国医科大学附属盛京医院 第六普外科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌的有效性与安全性。**方法** 选取中国医科大学附属盛京医院2016年3月—2017年3月收治的晚期结肠癌患者121例,随机分成对照组(60例)和治疗组(61例)。对照组患者静脉滴注注射用雷替曲塞,3 mg/m²加入250 mL生理盐水,1次/3周;治疗组在对照组的基础上静脉滴注艾迪注射液,50 mL加入5%葡萄糖注射液400 mL,1次/d。两组患者均治疗9周。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者KPS评分、VAS评分、肿瘤标志物水平和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率和疾病控制率分别为43.33%、75.00%,均分别显著低于治疗组的63.93%、93.44%,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者KPS评分明显升高,VAS评分明显降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者KPS和VAS评分改善情况明显优于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后,两组患者癌胚抗原(CEA)和CA199水平均明显下降($P < 0.05$);且治疗组患者CEA和CA199水平比对照组降低的更明显($P < 0.05$)。治疗组患者不良反应发生率为21.31%,显著低于对照组患者的50.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌疗效较好,安全性较高,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 艾迪注射液;注射用雷替曲塞;晚期结肠癌;临床疗效;癌胚抗原;肿瘤标志物;不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2203-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.035

Clinical study on Aidi Injection combined with raltitrexed in treatment of advanced colorectal cancer

GE Yang, LIU Bao-lin

No. 6 Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect and safety of Aidi injection combined with raltitrexed in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (121 cases) with advanced colorectal cancer in Shengjing Hospital of China Medical University from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Raltitrexed for injection, 3 mg/m² added into normal saline 250 mL, once every three weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Aidi Injection on the basis of the control group, 50 mL added into 5% glucose injection 400 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 9 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the KPS and VAS scores, tumor marker level and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, objective remission rate and disease control rate in the control group were 43.33% and 75.00%, which were significantly lower than 63.93% and 93.44% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score in two groups was significantly increased, VAS score was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the KPS and VAS scores in the treatment group were obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CEA and CA199 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the CEA and CA199 levels in the treatment group were obviously lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 50.00%, which were significantly higher than 21.31% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Aidi Injection combined with raltitrexed has perfect curative effect and high safety in treatment of advanced colorectal cancer, which has a certain clinical application value.

Key words: Aidi Injection; Raltitrexed for injection; advanced colon cancer; clinical efficacy; CEA; tumor marker; adverse reaction

收稿日期: 2017-08-09

作者简介: 葛 洋(1984—),男,博士研究生,研究方向为肠癌。Tel: 18940049511 E-mail: 903186029@qq.com

*通信作者 刘宝林(1966—),教授,博士生导师,研究方向为肠癌。E-mail: liubl@sj-hospital.org

结肠癌是普外科常见的恶性肿瘤,因其早期症状较为隐蔽,发现时大部分患者已处于中晚期,错过最佳手术治疗期,只能以姑息性综合治疗为主^[1]。我国每年新增结肠癌患者约 100 万例,且随着我国人口老龄化进程的加快,结肠癌的发病率也逐年增加,严重影响了患者的生命安全和身心健康^[2]。雷替曲塞是临床上常用的一种胸苷酸合成酶抑制剂,具有很强的抗肿瘤活性,在临床上被广泛应用于治疗结肠、直肠癌^[3]。艾迪注射液是临床上一种中药注射剂,其主要成分包括斑蝥、人参、黄芪、刺五加等中药,临床上具有清热解毒、消瘀散结之功效,对原发性肝癌、直肠癌、恶性淋巴瘤具有显著的辅助治疗作用^[4]。本研究探讨了艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取中国医科大学附属盛京医院普外科 2016 年 3 月—2017 年 3 月收治的 121 例晚期结肠癌患者为研究对象,所有患者及家属均签署知情同意书。其中男 83 例,女 38 例;年龄 43~77 岁,平均年龄(55.67±9.68)岁;病程 8 个月~3 年,平均病程(3.64±1.57)年。

纳入标准:(1)所有入选患者均通过影像学 and 病理学检查确诊为晚期结肠癌;(2)患者在治疗期间对化疗和本次药物治疗均耐受;(3)患者均为自愿参与本研究,且积极配合研究人员。

排除标准:(1)基础身体条件差,无法耐受整个治疗过程者;(2)肾功能不全者;(3)合并有其他组织起源的恶性肿瘤者。

1.2 药物

注射用雷替曲塞由南京正大天晴制药有限公司生产,规格 2 mg/支,产品批号 20160117;艾迪注射液由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 20160204。

1.3 分组及治疗方法

随机分成对照组(60 例)和治疗组(61 例),其中对照组男 41 例,女 19 例,年龄 43~75 岁,平均年龄(55.52±9.63)岁,平均病程(3.57±1.59)年。治疗组男 42 例,女 19 例,年龄 45~77 岁,平均年龄(55.82±9.73)岁,平均病程(3.71±1.49)年。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用雷替曲塞,3 mg/m²

加入 250 mL 生理盐水,1 次/3 周;治疗组在对照组的基础上静脉滴注艾迪注射液,50 mL 加入 5%葡萄糖注射液 400 mL,1 次/d。所有患者均经过 9 周规律治疗后评判各项指标情况。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):患者肿瘤完全消失,同时其临床症状亦恢复正常;部分缓解(PR):患者肿瘤直径缩小 50%以上,且临床症状显著改善;稳定(NC):患者肿瘤直径缩小 50%以内或者增大在 25%以内;进展(PD):患者肿瘤直径增大在 25%以上或者出现了新病灶。

客观缓解率=(CR+PR)/总例数

疾病控制率=(CR+PR+NC)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 KPS 评分 采用 KPS 评分量表对患者进行功能状态的评分,总分 100 分,分数越低,表示患者健康状态越差,若低于 60 分,表明患者对抗肿瘤的化疗方案难以忍受^[6]。

1.5.2 VAS 评分 采用 VAS 评分量表对患者治疗期间的疼痛情况进行评分,0~10 分,0 分表示无痛,3 分以下表示有轻微的疼痛;4~6 分疼痛已影响睡眠,但是可以忍受;7~10 分表示疼痛剧烈,难以忍受,分数越高表示疼痛越严重^[7]。

1.5.3 肿瘤标志物水平 肿瘤标志物糖类蛋白(CA199)、癌胚抗原(CEA)分别使用 CA199 试剂盒(上海通蔚试剂有限公司)和 CEA 试剂盒(上海超研生物科技有限公司)进行检测。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间的不良反应,然后进行统计分析。

1.7 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 2 例,部分缓解 24 例,稳定 19 例,进展 15 例,客观缓解率为 43.33%,疾病控制率为 75.00%;治疗组完全缓解 6 例,部分缓解 33 例,稳定 18 例,进展 4 例,客观缓解率为 63.93%,疾病控制率为 93.44%。两组患者客观缓解率和疾病控制率比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 KPS 和 VAS 评分比较

治疗后, 两组患者 KPS 评分明显升高, VAS 评分明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 KPS 和 VAS 评分改善情况明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者 CEA 和 CA199 水平均明显下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治

疗组患者 CEA 和 CA199 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间出现了恶心、呕吐, 血小板减少, 中性粒细胞减少, 转氨酶升高, 外周神经毒性, 贫血等一系列不良反应, 但治疗组患者治疗期间的不良反应发生率为 21.31%, 显著低于对照组的 50.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	NC/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	60	2	24	19	15	43.33	75.00
治疗	61	6	33	18	4	63.93*	93.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KPS 和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分/分		VAS 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	60.08 ± 8.82	71.67 ± 10.35*	6.61 ± 1.48	4.01 ± 0.89*
治疗	61	59.49 ± 8.73	85.33 ± 11.24*▲	6.57 ± 1.50	2.65 ± 0.54*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 CA199 和 CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CA199 and CEA level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		CA199/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	21.02 ± 1.27	14.23 ± 0.90*	47.05 ± 4.21	33.84 ± 3.14*
治疗	61	20.66 ± 1.32	9.61 ± 0.67*▲	46.53 ± 4.31	25.37 ± 2.32*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	血小板减少/例	中性粒细胞减少/例	转氨酶升高/例	外周神经毒性/例	贫血/例	发生率/%
对照	60	7	7	6	4	4	2	50.00
治疗	61	4	3	2	2	1	1	21.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤, 其发病机制至今未明, 但临床研究认为结肠癌的发生与年

龄、生活方式、环境污染以及遗传易感因素等息息相关^[8]。结肠癌患者早期可以通过外科手术方式获得良好的治疗效果, 但晚期患者手术已并不适合,

只能通过化疗来延长患者的生命。但是化疗对于患者自身有很大的伤害,往往造成一些较为严重的不良反应,因此如何提高患者的生活质量以及远期预后是结肠癌治疗的重点^[9]。雷替曲塞是一种喹唑啉叶酸盐类似物,它能够特异性的抑制胸苷酸合成酶,干扰 DNA 的合成与修复;同时其进入细胞后还可代谢成一系列的多聚谷氨酸类化合物,加强抑制胸苷酸合成酶的作用,抑制细胞 DNA 合成而起到治疗作用^[10]。艾迪注射液是一种纯中药注射剂,以斑蝥为君药,人参、黄芪、刺五加为佐药,斑蝥中的斑蝥素可以在不降低体内白细胞水平下抑制肿瘤细胞的增殖,佐药又可以诱导细胞的凋亡,从而相辅相成起到治疗肿瘤的作用^[11]。

本研究中,使用注射用雷替曲塞治疗的对照组患者客观缓解率为 43.33%,而使用艾迪注射液联合注射用雷替曲塞治疗的治疗组客观缓解率高达 63.93%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明艾迪注射液可以明显提高注射用雷替曲塞治疗晚期结肠癌患者的治疗效果。治疗后两组患者的 KPS 和 VAS 评分均明显改善,且治疗组患者 KPS 评分和 VAS 评分改善情况要明显优于对照组患者,这说明治疗后两组患者的身体状况和疼痛症状均明显改善,且联合用药的治疗组改善更为明显,从侧面证明艾迪注射液可以在雷替曲塞治疗结肠癌的基础上改善患者的身体机能以及疼痛症状。

CEA 是一种最先发现于胎儿肠组织和结肠癌组织中的血清标志物,其血清水平对于消化道肿瘤,尤其在结直肠癌的诊断和治疗预后均有显著意义^[12]。CA199 是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物,在正常组织中并不能表达,但是在胚胎组织或肿瘤组织中可异常增高,其血清水平对于消化道肿瘤,尤其是结直肠癌的诊断和治疗预后均有显著意义^[13]。本研究中,治疗后两组患者的 CEA 和 CA199 均明显降低,且治疗组患者 CEA 和 CA199 水平降低的更为明显,两组比较差异具有统计学意义,说明艾迪注射液和注射用雷替曲塞对晚期结肠癌的治疗均有效果,联合使用时效果更为明显。本研究中,两组患者治疗期间出现了一系列的不良反应,包括恶

心、呕吐,血小板减少,中性粒细胞减少,转氨酶升高,外周神经毒性,贫血等,且治疗组患者治疗期间的不良反应发生率明显低于对照组患者,表明艾迪注射液联合注射用雷替曲塞治疗晚期结肠癌可降低注射用雷替曲塞对患者的毒副作用,安全性高。

综上所述,艾迪注射液联合雷替曲塞治疗晚期结肠癌疗效较好,安全性较高,可以在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 于绍珍,尤奎成. 结肠癌的诊治进展 [J]. 医学综述, 2006, 12(13): 798-799.
- [2] 乌兰图雅. 结肠癌的流行病学及病因 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(13): 10.
- [3] 吴婷婷,陈丁丁,智俊娜,等. 雷替曲塞的临床应用 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(5): 643-646.
- [4] 徐洁,居文政,谈恒山. 艾迪注射液药理作用及临床应用研究概况 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(1): 48-52.
- [5] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [7] Jensen M P, Chen C, Brugger A M. Interpretation of visual analog scale rating and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain [J]. *J Pain*, 2003, 4(7): 407-414.
- [8] 崔瀚文,朴龙镇. 结直肠癌的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2015, 15(21): 157-158.
- [9] 吕强,邢沈阳,赵志辉,等. 结肠癌的研究现状及展望 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(8): 1134-1137.
- [10] 赵洪伟,张玉宝. 雷替曲塞在实体肿瘤中应用的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2015, 29(3): 271-274.
- [11] 胡守友,卢伟,王瑞平. 艾迪注射液对晚期消化道肿瘤的辅助治疗作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(12): 742-743.
- [12] 节可歌,熊鹰飞,钱江南,等. 肿瘤标志物 CEA、CA199 对结直肠癌 TNM 分期的预判价值 [J]. 生物技术通讯, 2014, 25(3): 391-393.
- [13] 李晓红,杨丽,李婉澜,等. CA50 及 CA199 在结肠癌患者中的临床应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(21): 3248-3250.