

抗癌平丸联合卡培他滨治疗直肠癌的临床研究

王永锋, 吴洁*

复旦大学附属中山医院青浦分院 外科, 上海 201700

摘要: **目的** 研究抗癌平丸联合卡培他滨片治疗直肠癌的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2018年6月复旦大学附属中山医院青浦分院治疗的110例直肠癌患者作为研究对象, 采用随机对照表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各55例。对照组患者口服卡培他滨片, 1250 mg/m², 2次/d, 早晚各1次, 治疗2周后停药1周。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服抗癌平丸, 1瓶/次, 3次/d。3周为1个疗程, 两组患者持续治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的生命质量测定量表(QLQ-C30)评分、肿瘤标志物和免疫功能指标水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观缓解率分别为54.55%、65.45%, 疾病控制率分别为76.36%、89.09%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者躯体、情绪、认知、社会功能和角色评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组QLQ-C30评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原糖链抗原242(CA242)、糖类抗原糖链抗原199(CA199)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肿瘤标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组CD3⁺、CD4⁺、NK细胞和CD4⁺/CD8⁺水平显著降低, 治疗组CD3⁺、CD4⁺、NK细胞和CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抗癌平丸联合卡培他滨片治疗直肠癌具有较好的临床疗效, 能够提高患者生活质量, 改善患者免疫功能, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 抗癌平丸; 卡培他滨片; 直肠癌; 生命质量测定量表评分; 癌胚抗原; 糖类抗原糖链抗原242; 免疫功能

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)07-2142-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.046

Clinical study on Kang'aiping Pills combined with capecitabine in treatment of rectal cancer

WANG Yong-feng, WU Jie

Department of Surgery, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: **Objective** To study the curative effect of Kang'aiping Pills combined with Capecitabine Tablets in treatment of rectal cancer. **Methods** Patients (110 cases) with rectal cancer in Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from June 2017 to June 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were *po* administered with Capecitabine Tablets 1250 mg/m² in the morning and evening. After treatment for 2 weeks, the drug was stopped for 1 week. Patients in the treatment group were *po* administered with Kang'aiping Pills on the basis of control group, 1 bottle/time, three times daily. A course of treatment had 3 weeks, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the QLQ-C30 score, tumor markers, and immune function index levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rates in the control and treatment groups were 54.55% and 65.45%, respectively, and the disease control rates in the control and treatment groups were 76.36% and 89.09%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of physical, emotional, cognitive, social functions and roles in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 score in the treatment were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA242, and CA199 in two groups were

收稿日期: 2019-03-24

作者简介: 王永锋(1978—), 男, 本科, 研究方向为外科。E-mail: luoxiaobo7125@163.com

*通信作者 吴洁

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, NK cells, and $CD4^+/CD8^+$ in the control group were significantly decreased, but $CD3^+$, $CD4^+$, NK cells, and $CD4^+/CD8^+$ in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the immune function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kang'aiping Pills combined with Capecitabine Tablets has a good therapeutic effect in treatment of rectal cancer, can improve the quality of life and the immune function of patients, and has high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Kang'aiping Pills; Capecitabine Tablets; rectal cancer; QLQ-C30 score; CEA; CA242; immune function

直肠癌是临床上一种常见的消化系统恶性肿瘤,近年来其发病率逐年上升,严重影响患者生命健康^[1]。直肠癌的早期诊断率较低,明确时常已进展到晚期结直肠癌。为了抑制肿瘤生长、延长生存期和提高患者生存率,晚期结直肠癌患者主要通过化疗进行治疗。卡培他滨在肿瘤组织内能够通过胸苷磷酸化酶催化作用代谢为氟尿嘧啶,从而发挥抗肿瘤作用^[2]。抗癌平丸是由珍珠菜、藤梨根、香茶菜等组成,具有散瘀止痛、清热解毒的功效^[3]。本研究选取复旦大学附属中山医院青浦分院治疗的110例直肠癌患者作为研究对象,探讨抗癌平丸联合卡培他滨片治疗直肠癌的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2018年6月复旦大学附属中山医院青浦分院治疗的110例直肠癌患者作为研究对象,其中男59例,女51例;年龄45~72岁,平均 (54.93 ± 5.98) 岁;病程1~5.0年,平均病程 (2.67 ± 0.67) 年。

纳入标准:(1)所有患者均经病理组织学均确诊为直肠癌^[4];(2)患者KPS评分 ≥ 60 分;(3)患者预期生存期大于6个月;(4)所有患者均签订知情同意书。

排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤疾病;(2)患者对本研究所用药物过敏;(3)患者处于妊娠或哺乳期;(4)伴有严重肝肾功能不全者。

1.2 药物

卡培他滨片由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号160518、170326;抗癌平丸由海南龙圣堂制药有限公司生产,规格1.0 g/瓶,产品批号160423、180121。

1.3 分组和治疗方法

采用随机对照表法将患者分为对照组和治疗组,每组各55例。对照组男30例,女25例;年龄

45~71岁,平均 (54.99 ± 6.03) 岁;病程为1.0~5.0年,平均 (2.72 ± 0.70) 年。治疗组男29例,女26例;年龄45~72岁,平均 (54.87 ± 5.93) 岁;病程1.0~5.0年,平均 (2.62 ± 0.64) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

对照组患者口服卡培他滨片,1 250 mg/m²,2次/d,早晚各1次,治疗2周后停药1周。治疗组在对照组治疗的基础上口服抗癌平丸,1瓶/次,3次/d。3周为1个疗程,两组均持续治疗2个疗程。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上;疾病稳定(SD):肿瘤面积增大未超过25%或减少不到50%;疾病进展(PD):出现新病灶或肿瘤增大超过25%。

客观缓解率=(CR+PR)/总例数

疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生命质量测定量表(QLQ-C30)评分^[6] 两组患者在治疗前后采用QLQ-C30对患者功能领域生活质量进行评价,包括认知、躯体、社会功能、情绪和角色,该量表满分为100分,评分越高代表患者生活质量越高。

1.5.2 肿瘤标志物 两组患者于治疗前后抽取空腹肘静脉血5 mL,以3 000 r/min速度离心,取上清,采用电化学发光法测定血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原糖链抗原242(CA242)、糖类抗原糖链抗原199(CA199)水平。

1.5.3 免疫功能指标 两组患者于治疗前后采用间接免疫荧光法测定免疫功能指标,包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、NK和 $CD4^+/CD8^+$ 水平。

1.6 不良反应观察

比较两组患者血红蛋白减少、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少等血液系统毒性以及转氨酶升高、恶心呕吐和脱发等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行处理。计量数据采用配对资料 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 11 例, PR 19 例, SD 12 例, PD 13 例, 客观缓解率为 54.55%, 疾病控制率为 76.36%; 治疗组 CR 14 例, PR 22 例, SD 13 例, PD 6 例, 客观缓解率为 65.45%, 疾病控制率为 89.09%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者躯体、情绪、认知、社会功能和角色评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 QLQ-C30 评分明显高于对照组, 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, 两组患者血清 CEA、CA242、CA199 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肿瘤标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组免疫功能指标比较

治疗后, 对照组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、NK 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均显著降低, 治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、NK 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者血红蛋白减少、中性粒细胞减少、转氨酶升高、恶心、呕吐等不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects 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	55	11	19	12	13	54.55	76.36
治疗	55	14	22	13	6	65.45*	89.09*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

Table 2 Comparison on QLQ-C30 score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

组别	观察时间	躯体评分	情绪评分	认知评分	社会功能评分	角色评分
对照	治疗前	34.59 $\pm$ 6.39	36.92 $\pm$ 6.82	32.98 $\pm$ 5.45	37.04 $\pm$ 6.09	39.46 $\pm$ 6.89
	治疗后	65.74 $\pm$ 10.29*	64.89 $\pm$ 9.56*	66.85 $\pm$ 10.59*	61.48 $\pm$ 9.74*	68.42 $\pm$ 9.15*
治疗	治疗前	34.69 $\pm$ 6.42	36.89 $\pm$ 3.90	33.04 $\pm$ 5.50	37.16 $\pm$ 6.12	39.72 $\pm$ 6.91
	治疗后	71.96 $\pm$ 11.19* [▲]	69.74 $\pm$ 10.29* [▲]	71.39 $\pm$ 11.28* [▲]	70.89 $\pm$ 10.95* [▲]	73.79 $\pm$ 10.65* [▲]

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 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CA242/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CA199/($\text{kU} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	55	治疗前	62.85 $\pm$ 7.29	94.75 $\pm$ 10.26	100.15 $\pm$ 12.29
		治疗后	32.45 $\pm$ 4.02*	49.21 $\pm$ 7.25*	45.74 $\pm$ 6.27*
治疗	55	治疗前	62.91 $\pm$ 7.36	94.82 $\pm$ 10.31	100.12 $\pm$ 12.24
		治疗后	21.75 $\pm$ 3.12* [▲]	33.52 $\pm$ 5.66* [▲]	35.79 $\pm$ 5.34* [▲]

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 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	NK/%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	55	治疗前	56.75±7.85	32.72±5.21	33.86±5.25	1.07±0.26
		治疗后	52.43±6.95*	29.86±4.39*	30.45±4.96*	0.90±0.18*
治疗	55	治疗前	56.69±7.92	32.80±5.26	33.95±5.31	1.08±0.28
		治疗后	61.58±8.39* [▲]	37.85±6.19* [▲]	36.58±5.76* [▲]	1.64±0.39* [▲]

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	血红蛋白减少/例	中性粒细胞减少/例	白细胞减少/例	转氨酶升高/例	恶心、呕吐/例	脱发/例
对照	55	4	4	3	4	6	5
治疗	55	5	3	4	4	5	6

3 讨论

早期直肠癌发病没有特异性的临床表现, 大多数患者在发现疾病时已进展为晚期, 从而错失最佳手术机会^[7]。目前主要以化疗为主进行综合性治疗, 能够显著改善患者生活质量, 延长其生存期。虽然联合多个化疗药物能够极大延长患者生存期, 但毒副作用较大, 大多数患者往往不能耐受副作用而终止化疗。

卡培他滨是一种具有靶向作用的氟尿嘧啶前体, 在体内能够激活胸苷磷酸化酶代谢为 5-氟尿嘧啶从而起到抗肿瘤作用, 该药本身没有细胞毒性, 能够通过酶链反应在肿瘤细胞内被代谢成为有细胞毒性的 5-氟尿嘧啶, 能够最大程度地降低 5 氟尿嘧啶对机体细胞的损害^[8]。抗癌平丸由藤梨根、珍珠菜、肿节风、香茶菜、半枝莲、蛇莓等 10 味中药组成, 具有散瘀止痛、清热解毒的功效, 具有抗肿瘤活性和增强机体免疫力的作用, 在临床上广泛用于治疗消化道肿瘤^[9]。本研究中, 治疗后, 治疗组临床疗效显著高于对照组 ($P<0.05$); 两组躯体、情绪、认知、社会功能和角色评分均显著升高 ($P<0.05$); 且治疗组 QLQ-C30 评分均显著高于对照组 ($P<0.05$)。

目前 CEA、CA199 是临床中应用较多的肿瘤标志物, 由于在结直肠癌中单项阳性率低, 使其临床应用价值有限, 另外, CA242 和 CA724 也可用于结直肠癌的诊断^[10]。CD3⁺ T 细胞的数量代表了机体总的细胞免疫状态, CD4⁺ T 细胞为辅助性 T 细胞, 辅助机体完成抗肿瘤免疫, CD8⁺ T 细胞为抑制性 T

细胞, 抑制机体的免疫应答。CD4⁺/CD8⁺比值保持动态平衡, 以维持机体细胞的免疫功能的稳定, 当其比值降低, 患者的免疫功能低下, 从而有利于肿瘤的增殖; NK 细胞则是特殊性质的细胞群体, 其杀伤肿瘤作用不需 MHC 限制, 在机体的抗肿瘤免疫中发挥着重要作用^[11]。本研究结果显示, 治疗后, 两组患者血清 CEA、CA242 和 CA199 水平均显著下降 ($P<0.05$); 且治疗组肿瘤标志物水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 对照组患者 CD3⁺、CD4⁺、NK 和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著降低, 治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺、NK 和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高 ($P<0.05$); 并且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、NK 和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组 ($P<0.05$), 提示联用抗癌平丸能够提高患者免疫功能, 有助于患者预后。

综上所述, 抗癌平丸联合卡培他滨片治疗直肠癌具有较好的临床疗效, 能够提高患者生活质量, 改善患者免疫功能, 安全性较高, 具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] 万德森, 陈 功. 结直肠癌的流行病学及其危险因素研究近况 [J]. 实用癌症杂志, 2000, 15(2): 220-222.
- [2] 陆 坤, 朱 青, 朱 莹, 等. 复方斑蝥胶囊联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1985-1988.
- [3] 孙 敏. 抗癌平丸治疗消化道肿瘤的临床观察 [J]. 海南医学, 2004, 15(2): 64.

- [4] 周浩杰, 王爱康. 结直肠癌诊断标准与活检病理的对照分析 [J]. 现代实用医学, 2007, 19(11): 887-888.
- [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.
- [6] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 273-274.
- [7] 梁 栋. 结直肠癌流行病学特征的研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(4): 363.
- [8] 王 敏, 杨 勇, 李 冲, 等. 安替可胶囊联合卡培他滨和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1036-1039.
- [9] 柴瑞震. 抗癌平丸治疗消化系统肿瘤药理实验与临床研究 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(12): 1999-2001.
- [10] 宋培栋, 翟根成. 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 及 CA724 在结直肠癌诊断中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1279-1281.
- [11] 邱海波, 伍小军, 周志伟, 等. 结直肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞数目的变化及其临床意义 [J]. 广东医学, 2009, 30(3): 447-449.