

## 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究

王 艳, 陈 新, 高旭灵

沈阳市第四人民医院, 辽宁 沈阳 110031

**摘要:** **目的** 探讨康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床疗效和安全性。**方法** 选择2011年1月—2014年4月沈阳市第四人民医院收治的老年中晚期结直肠癌患者88例, 随机分为对照组和治疗组, 每组44例。对照组采用替吉奥胶囊单药化疗。治疗组在对照组基础上加用康莱特注射液, 第一天开始静脉注射200 mL/d, 连用21 d, 停药21 d。6周为1个疗程, 两组患者均完成2个疗程的治疗。评价两组患者的临床疗效、毒性反应、生活质量以及免疫功能。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为18.18%, 临床获益率为56.82%; 治疗组总有效率为29.55%, 临床获益率为79.55%, 两组总有效率、临床获益率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组消化道反应、口腔黏膜炎和血液学毒性等不良反应发生率均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组生活质量有效率分别为34.09%、56.82%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组  $CD^{3+}$ 、 $CD^{4+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$ 、NK 较治疗前均有不同程度增高,  $CD^{8+}$ 水平低于治疗前, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组  $CD^{3+}$ 、 $CD^{4+}$ 、NK、 $CD^{4+}/CD^{8+}$ 细胞高于对照组,  $CD^{8+}$ 细胞水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生存质量和免疫功能, 降低化疗的不良反应, 值得临床应用。

**关键词:** 康莱特注射液; 替吉奥胶囊; 生活质量; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)01-0065-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.015

## Clinical study on Kanglaite combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium in treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer

WANG Yan, CHEN Xin, GAO Xu-ling

The Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of Kanglaite combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium in treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer. **Methods** Elderly patients (88 cases) with advanced colorectal cancer who came to the Fourth People's Hospital of Shenyang from January 2011 to April 2014 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 44 cases. The patients in control group were given Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsule single-agent therapy. The patients in the treatment group were iv administered with Kanglaite Injection at the basis of control group, beginning on the first day of 200 mL/d for 21 d, and withdrawal 21 d. Six weeks were as one course of treatment, and two groups were treated for two courses. The clinical efficacy, toxic effects, life quality and immune function in two groups were evaluated. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was 18.18%, and the clinical benefit rate was 56.82%, while the total effective rate of treatment group was 29.55%, and the clinical benefit rate was 79.55%, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). The incidences of gastrointestinal reaction, inflammation of the oral mucosa and hematology toxicity in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). The life quality effectiveness in control and treatment group were 34.09% and 56.82%, respectively, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, numbers of  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$ ,  $CD^{4+}/CD^{8+}$  and NK cell in the treatment group were increased, and the level of  $CD^{8+}$  cell was lower, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$ , NK, and  $CD^{4+}/CD^{8+}$  cell in the treatment group were more than those in the control group, while the level of CD8 cells was lower than that in the control group, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2014-11-08

作者简介: 王 艳, 副主任医师, 工作于沈阳市第四人民医院肿瘤内科。Tel: 15710500606 E-mail: 451324498@qq.com

**Conclusion** Kanglaite combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium has the good clinical effect in treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer, and can improve the quality of life and immune function, while can reduce the adverse reaction of chemotherapy, which is worth clinical promotion.

**Key words:** Kanglaite Injection; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsule; life quality; immune function; adverse reaction

全球每年约 60 万患者死于结直肠癌, 该病在我国发病率因老龄化等因素呈逐年上升趋势, 结直肠癌的发病率上升到全球常见恶性肿瘤第 3 位<sup>[1]</sup>, 伴有远处转移结直肠癌患者的 5 年生存率仅有 8%<sup>[2]</sup>。老年中晚期癌症患者体质状况差, 积极寻找减轻症状、改善生活质量的药物或方法已成为世界各国肿瘤防治的热点。

替吉奥其主要活性物质替加氟为 5-氟尿嘧啶的衍生物, 通过在体内转变为氟尿嘧啶而发挥抗肿瘤作用, 因同时添加了生化调节剂吉美嘧啶和奥替拉西钾, 起到减毒增效作用, 患者用药方便且耐受性好, 可作为中晚期结直肠癌治疗的一线治疗<sup>[3]</sup>。康莱特注射液无论在基础药理学及多种肿瘤的治疗实践中均显示出良好的治疗效果和耐受性, 因此本研究采用康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌, 积极寻找耐受性好且疗效佳的治疗方案。通过与单纯替吉奥化疗方案比较, 发现康莱特联合替吉奥组疗效优于单药化疗组, 改善了患者免疫功能和生活质量, 且不良反应更低。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取沈阳市第四人民医院 2011 年 1 月—2014 年 4 月收治的老年中晚期结直肠癌患者 88 例, 其中男 62 例, 女 26 例, 患者年龄 70~91 岁, 平均年龄 (76.3±6.1) 岁。其中初治患者 48 例, 复治患者 40 例。肿瘤原发部位: 结肠 51 例, 直肠 37 例; 转移部位: 肝转移 49 例, 腹腔淋巴结转移 39 例, 肺转移 42 例, 盆腔转移 29 例, 骨转移 12 例, 脑转移 1 例。肿瘤分期: III 期 25 例, IV 期 63 例。

**纳入标准** (1) 所有患者均经组织病理学或细胞学检查确诊; (2) 均有可测量病灶; (3) 有化疗适应症; (4) KPS≥60 分; (5) 均签署知情同意书; (6) 预计生存期大于 3 个月; (7) 复治患者末次治疗结束一个月以上。

**排除标准** (1) 活动性重复癌患者; (2) 严重并发症者及重要脏器功能不全者; (3) 目前正接受其他抗肿瘤药物、生物制剂、中药等治疗者; (4) 活动性结核和严重感染性疾病者; (5) 有精神障碍性疾病者。

### 1.2 药品

替吉奥胶囊由山东新时代药业有限公司生产, 规格 20 mg/粒, 产品批号 20101207; 康莱特注射液由浙江康莱特药业有限公司生产, 规格 100 mL : 10 g/瓶, 产品批号 1101091-2。

### 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 44 例, 其中治疗组男 30 例, 女 14 例, 患者平均年龄 (78.1±4.8) 岁, III 期 13 例, IV 期 31 例; 对照组男 32 例, 女 12 例, 平均年龄 (74.5±5.5) 岁, III 期 12 例, IV 期 32 例。两组一般情况比较无统计学差异, 具有可比性。

对照组采用替吉奥胶囊化疗, 根据体表面积确定初始剂量: 体表面积 < 1.25 m<sup>2</sup>, 80 mg/d; 体表面积 1.25~1.5 m<sup>2</sup>, 100 mg/d, 分早、晚 2 次饭后口服, 服用 28 d, 停药 14 d。治疗组在对照组基础上加用康莱特注射液, 第一天始静脉注射 200 mL/d, 连用 21 d, 停药 21 d。6 周为 1 个疗程, 两组患者均完成 2 个疗程的治疗。化疗期间监测血常规, 1~2 次/周, 肝肾功、电解质每 2 周 1 次, 针对出现的骨髓毒性必要时予以升白细胞和促血小板及促红细胞生成治疗。

患者治疗前均进行胸腹部 CT 肿瘤标志物等监测并评价可测量病灶基线大小。两组患者治疗前及治疗后 2 周, 空腹抽晨血 2 mL, 应用流式细胞术检测淋巴细胞免疫分型, 化疗前均查血常规、肝肾功等, 无化疗禁忌。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[4]</sup>

以影像学 MRI、CT、胸片、B 超等材料作为证据, 根据世界卫生组织 (WTO) 对实体瘤的疗效评价 (RECIST) 标准进行疗效评价, 分为完全缓解 (CR): 所有病灶消失, 无新病灶出现, 并维持 4 周; 部分缓解 (PR): 观测病灶最长径总和减少 ≥30%, 并维持 4 周; 稳定 (SD): 观测病灶最长径总和减少未达到 PR 或增大未达到进展 (PD); PD: 观测病灶最长径总和增加 ≥20%, 或出现 1 个或多个新病灶。

总有效率 (RR) = (CR+PR) / 总例数

临床获益率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数

### 1.5 观察指标

生活质量评价 采用 QLQ-C30 评价, 如治疗后标准分比治疗前改善 20 分以上则定为显效; 改善 10~20 分认为有效; 改善 0~9 分定义为无变化; 较治疗前降低 10 分以上者评定为加重<sup>[5]</sup>。

有效率=(显效+有效)/总例数

免疫指标评价 治疗前后, 空腹抽晨血 2 mL, 取 100  $\mu$ L 于抗凝全血分管, 分别加入 Coulter-Immunotech 三标荧光抗体标记, 室温保存 20 min 后, 每管加入 10 倍稀释了的 FACS Lysing Solution 2 mL 混匀, 避光 8~10 min 离心, 弃上清, 每管加 2 mL PBS 涡旋混匀, 弃上清, 然后加 0.5 mL PBS 混匀, 4  $^{\circ}$ C 避光 1 h 内上机检测。按说明设定, 使用全自动流式细胞仪检测淋巴细胞免疫分型, 包括 T 淋巴细胞亚群 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>、NK 细胞。

### 1.6 不良反应<sup>[4]</sup>

参照抗癌药物急性与亚急性不良反应表现及分度标准进行评价, 抗癌药物毒副反应分为 0~IV 度。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料

采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 0 例, PR 8 例, SD 17 例, 总有效率为 18.18%, 临床获益率为 56.82%; 治疗组 CR 0 例, PR 13 例, SD 22 例, 总有效率为 29.55%, 临床获益率为 79.55%, 两组总有效率、临床获益率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组不良反应比较

化疗期间两组主要不良反应为消化道反应 (如恶心、呕吐、腹泻)、口腔黏膜炎和血液学毒性 (中性粒细胞减少、贫血), 治疗过程中没有出现因毒副反应中断治疗或死亡现象。治疗组和对照组的白细胞减少发生率分别为 15.91%、47.72%; 中性粒细胞减少发生率分别为 20.45%、45.45%; 恶心、呕吐的发生率分别为 25.00%、36.36%; 腹泻发生率分别为 15.91%、34.09%; 口腔黏膜炎的发生率分别为 18.18%、31.82%; 贫血发生率分别为 20.45%、27.27%, 治疗组各不良反应发生率均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	PR/%	DCR/%
对照	44	0	8	17	19	18.18	56.82
治疗	44	0	13	22	9	29.55*	79.55*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 3 组患者化疗后毒副作用比较

Table 2 Comparison on side effects of three groups after chemotherapy

组别	n/例	白细胞下降						中性粒细胞下降					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	23	10	8	2	1	47.72	24	9	8	2	1	45.45
治疗	44	37	3	3	1	0	15.91*	35	4	4	1	0	20.45*

  

组别	n/例	恶心、呕吐						腹泻					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	28	10	4	2	0	36.36	29	8	4	2	1	34.09
治疗	44	33	6	3	2	0	25.00*	37	4	2	1	0	15.91*

  

组别	n/例	口腔黏膜炎						贫血					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	30	6	6	2	0	31.82	32	7	3	1	1	27.27
治疗	44	36	3	4	1	0	18.18*	35	6	1	2	0	20.45*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.3 两组生活质量评价比较

对照组 QLQ-C30 评价显效 5 例, 有效 10 例, 有效率为 34.09%; 治疗组显效 7 例, 有效 18 例, 有效率为 56.82%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>、

### 2.4 两组免疫学指标比较

治疗后, 治疗组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>、NK

较治疗前均有不同程度增高, CD<sup>8+</sup> 水平低于治疗前, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 对照组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>、NK 较治疗前均有不同程度减低, 但差异无统计学意义。治疗后, 治疗组 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、NK、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 细胞高于对照组, CD<sup>8+</sup> 细胞水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组生活质量评定比较

Table 3 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无变化/例	加重/例	有效率/%
对照	44	5	10	15	14	34.09
治疗	44	7	18	9	10	56.82*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 4 两组患者治疗前后免疫学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=44$ )

Table 4 Comparison on immunological indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=44$ )

组别	观察时间	CD <sup>3+</sup> /%	CD <sup>4+</sup> /%	CD <sup>8+</sup> /%	CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup> /%	NK/%
对照	治疗前	60.12 ± 5.26	38.10 ± 7.02	28.62 ± 3.02	1.21 ± 0.12	32.98 ± 3.27
	治疗后	57.87 ± 5.12	34.55 ± 6.12	31.12 ± 4.19	0.90 ± 0.91	31.66 ± 3.18
治疗	治疗前	61.38 ± 5.25	37.88 ± 7.21	29.14 ± 3.14	1.12 ± 0.42	34.23 ± 3.27
	治疗后	66.12 ± 7.01* <sup>▲</sup>	41.20 ± 2.48* <sup>▲</sup>	26.32 ± 1.24* <sup>▲</sup>	1.36 ± 0.22* <sup>▲</sup>	43.32 ± 4.15* <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

## 3 讨论

早期肠癌临床症状无明显特异性, 多数老年患者在确诊时已经是中晚期, 往往失去或放弃手术的机会。目前对于中晚期结直肠癌患者, 延长生存时间同时提高患者的生活质量显得尤为重要, 提高自身免疫, 提高患者对化疗的耐受性, 值得临床医师关注。

替吉奥是以替加氟为主体的口服复方制剂, 最初主要应用于胃癌及头颈部肿瘤, 取得较好效果。近年来国内外临床研究表明, 替吉奥治疗结直肠癌的总有效率为 36.5%, 是治疗胃肠道肿瘤的一线药物<sup>[6]</sup>。方伟达等<sup>[7]</sup>研究结果表明, 应用替吉奥治疗晚期结直肠癌患者有一定的疗效, 临床获益明显, 且不良反应低, 安全性好。

康莱特注射液是一种从薏仁中提取并加工制作的注射用脂肪乳剂, 具有阻滞肿瘤细胞有丝分裂、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、影响癌基因表达的作用<sup>[8]</sup>, 还具有免疫调节、抗恶病质、改善晚期肿瘤患者生活质量的功效<sup>[9-10]</sup>。目前应用于

多种肿瘤的治疗, 具有疗效稳定、耐受性好、安全性高的优点, 配合化疗有减毒增效等优势<sup>[11-15]</sup>。印滇等<sup>[16]</sup>通过体外培养人结肠癌细胞株, 证实康莱特可能通过下调骨桥蛋白、基质金属蛋白酶-9、尿激酶型纤溶酶原激活物表达, 抑制人结肠癌细胞增殖和转移, 且与环磷酰胺联合具有协同作用。

一般认为, 肿瘤免疫是以 T 细胞为核心, 多种细胞及体液因素共同参与的宿主对肿瘤的抵抗过程。CD<sup>3+</sup> 是 T 细胞表面共同标志, CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup> 分别位于辅助型 T 细胞、细胞毒性 T 细胞表面。恶性肿瘤患者术前 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 比值低而术后比值恢复正常。当发生癌转移时, CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> 细胞数目明显减少, 同时 CD<sup>8+</sup> 细胞明显增多, CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 比值明显降低, 提示恶性肿瘤患者晚期细胞免疫功能更低, 预后更差。测定外周血 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、NK 细胞亚群的水平可以正确判断患者机体的细胞免疫功能, 是为临床提供用药指导和判断预后的可靠指标。

本研究将康莱特联合替吉奥应用于中晚期结直肠癌患者, 治疗 2 个疗程后, 患者总有效率、临床

获益率、生活质量有效率均高于对照组，且消化道反应、骨髓抑制等化疗不良反应发生率明显降低。此外，免疫学指标结果显示，对照组患者外周血 T 细胞总数下降，T 细胞亚群分布严重失调，CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 下降明显，提示患者伴有细胞免疫水平的降低。治疗后治疗组免疫学指标较对照组有较明显改善，显现联合治疗的优势。

综上所述，康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌具有较好的临床疗效，可提高患者生存治疗，改善免疫功能，降低化疗的不良反应，值得临床推广应用。

参考文献

[1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.

[2] Comella P, Casaretti R, Avallone A, *et al.* Optimizing the management of metastatic colorectal cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 75(1): 15-26.

[3] 苏渊金. 替吉奥治疗晚期结直肠癌的研究进展 [J]. *蛇志*, 2013, 30(8): 192-193.

[4] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 142-156.

[5] Sprangers M A, Cull A, Groenvold M, *et al.* The european organization for research and treatment of cancer approach to developing questionnaire modules: an update and over view [J]. *Qual Life Res*, 1998, 7(4): 291-300.

[6] Blum M, Suzuki A, Ajani J A. A comprehensive review of S1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma

[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(6): 715-726.

[7] 方伟达, 陈昌南, 张 呈, 等. 低剂量替吉奥口服治疗放弃静脉化疗的晚期结直肠癌 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(9): 133-135.

[8] 李 瑛, 石延章. 康莱特诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 40(12): 37-41.

[9] 黄坤明, 石 磊, 张 磊. 康莱特注射液治疗晚期胆管癌的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(12): 2445-2446.

[10] 魏智勇, 韩旭鹤. 康莱特注射液的药理作用与临床评价 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1166-1168.

[11] 朱永忠, 张海涛. 康莱特注射液联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 100 例疗效观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(8): 1569-1571.

[12] 许新华, 苏 进, 付向阳. 康莱特注射液联合卡培他滨治疗中晚期原发性肝癌临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(6): 1479-1480.

[13] 李 鑫, 张喜爱. 康莱特注射液联合化疗治疗中晚期非霍奇金淋巴瘤的临床观察 [J]. *肿瘤*, 2010, 30(8): 721-722.

[14] Guo H Y, Cai Y, Yang X M, *et al.* Randomized phase II trial on Mitomycin C/Cisplatin+/- KLT in heavily pretreated advanced breast cancer [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(4): 665-674.

[15] 于 飞, 高 晶, 曾 勇, 等. 大鼠静脉注射康莱特注射液的药动学研究 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(2): 92-95.

[16] 印 滇, 姚 登, 王亚非, 等. 康莱特抑制结肠癌细胞转移的作用及其分子机制研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 11(7): 1006-1007.