

## 参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌的临床研究

刘 敏

武汉市第八医院, 湖北 武汉 430010

**摘要:** **目的** 研究参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌的临床疗效和安全性。**方法** 选取2013年1月—2015年5月武汉市第八医院收治的晚期直肠癌患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组患者在每个化疗周期的第1、8、15天静脉滴注盐酸伊立替康注射液, 90 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间30~90 min, 同时静脉滴注西妥昔单抗注射液, 首次剂量是400 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间大于2 h, 然后每周250 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间大于1 h。治疗组在对照组化疗基础上静脉滴注参芪扶正注射液, 250 mL/次, 1次/d, 化疗前3 d开始使用, 连续使用14 d。每4周为1个化疗周期。连续治疗2个化疗周期后评定疗效。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>调节性T细胞、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素12 (IL-12) 及生活质量评分的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为37.5%、60.0%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>细胞、IL-12、TNF- $\alpha$ 降低, 治疗组CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>细胞显著降低, IL-12、TNF- $\alpha$ 升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组心理评分、躯体评分、认知评分、社会评分、角色评分均显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组心理评分、躯体评分、认知评分、社会评分均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌具有较好的临床疗效, 可调节患者的免疫功能, 提高患者的生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参芪扶正注射液; 盐酸伊立替康注射液; 西妥昔单抗注射液; 直肠癌; CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>细胞; 肿瘤坏死因子 $\alpha$

**中图分类号:** R977, 975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)10-1255-04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.017

## Clinical study of Shenqi Fuzheng Injection combined with irinotecan and cetuximab in treatment of advanced colorectal cancer

LIU Min

Eighth Hospital of Wuhan City, Wuhan 430010, China

**Abstract: Objective** To study the clinical effect and safety of Shenqi Fuzheng Injection combined with irinotecan and cetuximab in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced colorectal cancer in Eighth Hospital of Wuhan City from January 2013 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were iv administered with Irinotecan Hydrochloride Injection on the first, eighth, and fifteenth day of each chemotherapy cycle, 90 mg/m<sup>2</sup>, and drop injection time was 30 — 90 min. They were iv administered with Cetuximab Solution for infusion with the first dosage of 400 mg/m<sup>2</sup>, and the injection time was more than 2 h. And then the dosage was adjusted to 250 mg/m<sup>2</sup> per week, and the injection time was more than 1 h. The patients in the treatment group were iv administered with Shenqi Fuzheng Injection on the basis of control group 3 d before chemotherapy, 250 mL/time, once daily, and for 14 d. Every four weeks was as one chemotherapy cycle, and two groups were treated for two cycles. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup> regulatory T cells, TNF- $\alpha$ , IL-12, and scores of quality life in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 37.5% and 60.0%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup> cell, IL-12, and TNF- $\alpha$  in the control group reduced, CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup> cell significantly reduced in the treatment group, while TNF- $\alpha$  and IL-12 were increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The improved degree of those observation indicators in the treatment group was

收稿日期: 2015-07-08

作者简介: 刘 敏, 男, 副主任医师, 研究方向是肛肠外科疾病的诊断和治疗。Tel: 18607115611 E-mail: liumin3600@163.com

better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, psychological scores, physical scores, cognitive scores, social scores and role scores in two groups were significantly higher, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). Psychological scores, physical scores, cognitive scores, and social scores in treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Shenqi Fuzheng Injection combined with irinotecan and cetuximab has good clinical curative effect in treatment of advanced colorectal cancer, and can adjust the immune function of patients, also can improve the life quality of patients, which has certain clinical application value.

**Key words:** Shenqi Fuzheng Injection; Irinotecan Hydrochloride Injection; Cetuximab Solution for infusion; advanced colorectal cancer;  $CD^{4+}CD^{25+}$  cell;  $TNF-\alpha$

直肠癌由直肠细胞恶变而成,是消化道恶性肿瘤之一,大多数患者发现时已是晚期。对晚期直肠癌患者而言,化疗是主要的治疗手段。但大多数患者在一线化疗治疗后病情短期虽有所改善,但一段时间后病情易出现反复。为加强进一步治疗,则需使用二线或三线化疗方案治疗。靶向治疗具有有效、低毒的特点,且在晚期直肠癌患者中取得了实质性疗效<sup>[1]</sup>。西妥昔单抗能有效抑制表皮生长因子受体(EGFR)的高表达,进而抑制肿瘤进展,但其价格昂贵。为取得预期疗效,多与伊立替康联合治疗晚期直肠癌。研究表明,伊立替康联合西妥昔单抗不但能降低患者的治疗费用,同时预期疗效也较佳。然而与此同时,如何提高化疗效果,减少毒副作用也是各界关注的重点<sup>[2]</sup>。从中医角度,癌的形成是因虚而致,加之化疗让气血耗损更为严重,治疗应以扶正培本为原则。参芪扶正注射液具有免疫力调节的作用,能通过增强机体抵抗力,减少化疗不良反应<sup>[3]</sup>。鉴于此,武汉市第八医院采用参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌取得了较为显著的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年1月—2015年5月武汉市第八医院收治的晚期直肠癌患者80例,其中男48例,女32例;年龄35~78岁,平均年龄(53.5±1.5)岁;病程8个月~4年,平均病程(1.8±0.5)年。所有患者均有明确的病理组织学诊断,且符合《结直肠癌诊疗纲要》<sup>[4]</sup>中直肠癌诊断标准。符合晚期直肠癌三线化疗方案纳入标准:(1)无中枢神经系统转移;(2)有明确病理组织学诊断;(3)一线化疗失败;(4)愿意接受二线或三线化疗治疗,并签署知情同意书。同时排除机体其他脏器功能严重损伤或伴有严重心肝肾等疾病,或精神病患者,或不愿继续化疗治疗患者。

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男22例,女18例;年龄38~78岁,平均年龄(56.5±3.5)岁;病程10个月~4年,平均病程(2.1±0.7)年。治疗组男26例,女14例;年龄35~77岁,平均年龄(54.2±2.8)岁;病程8个月~3.8年,平均病程(1.8±0.6)年。两组间一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 药物

参芪扶正注射液由丽珠集团利民制药厂生产,规格250 mL/瓶,产品批号120419;盐酸伊立替康注射液由辉瑞制药澳大利亚有限公司生产,规格5 mL:0.1 g,产品批号121108;西妥昔单抗注射液由德国默克公司生产,规格100 mg:20 mL,产品批号121223。

### 1.3 分组和治疗方法

对照组在每个化疗周期的第1、8、15天静脉滴注盐酸伊立替康注射液,90 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间30~90 min,同时静脉滴注西妥昔单抗注射液,首次剂量是400 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间大于2 h,然后每周250 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间大于1 h。治疗组在对照组化疗基础上静脉滴注参芪扶正注射液,250 mL/次,1次/d,化疗前3 d开始使用,连续使用14 d。每4周为1个化疗周期。连续治疗2个化疗周期后评定疗效。

### 1.4 疗效评估标准

参照文献<sup>[5]</sup>,并采取WHO制定的实体瘤疗效进行评估。完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小≥30%;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达PR或有增加但未达PD标准;疾病进展(PD):基线病灶长径综合增加≥20%或有新病灶出现。

总有效率=(CR+PR)/总例数

### 1.5 观察指标

(1)治疗前后分别于清晨采外周空腹静脉血4 mL进行各项指标检测。应用流式细胞术检测两组

CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>调节性T细胞水平。按ELISA试剂盒说明书操作检测肿瘤坏死因子α(TNF-α)及白介素12(IL-12)。为减少计算误差, TNF-α、IL-12直接用吸光度(A)值表示。

(2) 采取生活质量核心量表(QOL)对生活量进行评估, 主要涉及心理、躯体、认知、角色、社会5个方面, 指标评分越高说明生活质量越高<sup>[6]</sup>。

### 1.6 不良反应

详细观察患者治疗期间病情变化, 并记录两组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常等不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

所有数据均录入Excel记录, 并应用SPSS 19.0统计软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用t检验; 计数资料用百分比表示, 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 9例, PR 6例, 总有效率

为37.5%; 治疗组CR 14例, PR 10例, 总有效率为60.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后, 对照组CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>、IL-12、TNF-α降低, 治疗组CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>显著降低, IL-12、TNF-α升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

### 2.3 两组生活质量评分比较

治疗前两组生活质量各指标评分差异不大, 治疗后, 两组心理评分、躯体评分、认知评分、社会评分、角色评分均显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组心理评分、躯体评分、认知评分、社会评分均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表3。

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	总有效率/%
对照	40	9	6	15	10	37.5
治疗	40	14	10	12	4	60.0*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	CD <sup>4+</sup> CD <sup>25+</sup> /%		IL-12		TNF-α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.94 ± 0.50	1.87 ± 0.56*	0.14 ± 0.06	0.13 ± 0.05*	0.20 ± 0.01	0.18 ± 0.01*
治疗	1.98 ± 0.46	1.53 ± 0.42*▲	0.14 ± 0.05	0.17 ± 0.03*▲	0.19 ± 0.01	0.21 ± 0.01*▲

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 两组生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 3 Comparison on scores of life quality between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	心理评分/分	躯体评分/分	认知评分/分	社会评分/分	角色评分/分
对照	治疗前	0.78 ± 0.21	1.11 ± 0.28	1.25 ± 0.32	2.01 ± 0.48	1.76 ± 0.48
	治疗后	1.15 ± 0.64*	1.44 ± 0.31*	1.70 ± 0.43*	2.32 ± 0.72*	2.16 ± 0.47*
治疗	治疗前	0.88 ± 0.34	1.12 ± 0.32	1.21 ± 0.35	1.98 ± 0.52	1.75 ± 0.52
	治疗后	1.92 ± 0.63*▲	1.69 ± 0.36*▲	2.31 ± 0.69*▲	2.91 ± 0.90*▲	2.17 ± 0.63*

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

## 2.4 治疗前两组毒副反应情况比较

治疗后, 对照组发生骨髓抑制 24 例, 胃肠道反应 20 例, 肝肾功能损伤 16 例, 其他 12 例; 治疗组发生骨髓抑制 10 例, 胃肠道反应 6 例, 肝肾功能损伤 4 例, 其他 2 例, 治疗组各不良反应发生率均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

直肠癌在临床较为常见, 外科手术并辅以放化疗是该病的主要治疗方法。化疗是术后能明显改善患者生存时间的主要方法, 但因化疗毒副作用较大, 易发生骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤等不良反应, 进而影响患者依从性和生活质量。分子靶向治疗是 21 世纪肿瘤治疗的重大发展, 虽无法完全灭杀肿瘤细胞, 但相对传统化疗方案毒副作用较低, 且疗效客观。研究指出, 分子靶向治疗能有效改善部分癌症患者生活质量, 延长其生存期, 有效抑制肿瘤进展<sup>[7]</sup>。目前, 西妥昔单抗作为 EGFR 传导途径的大分子抑制剂已在临床广泛应用于肿瘤的治疗并取得显著疗效。但因其价格昂贵, 为减轻患者的经济负担, 常与伊立替康联合运用。研究结果显示, 西妥昔单抗联合伊立替康治疗晚期结直肠癌疗效确切, 且安全性较高, 值得推广应用<sup>[8]</sup>。

本研究中, 两组均选用了此化疗方案对晚期直肠癌患者进行治疗。从疗效及生活质量评分来看, 治疗后两组患者病情和生活质量均有一定改善, 效果值得肯定。中医认为, 肿瘤的形成多因体虚而致, 通过化疗灭杀癌细胞的同时, 也加重了机体气血的损耗, 进而导致患者更虚。中药能调节患者机体状况, 调动内在抗病力。因此, 中医在治疗晚期直肠癌中主导扶正培本的原则。参芪扶正注射液其主要组份党参、黄芪具有益气、固本补虚功效, 多用于肺脾气虚所致神疲乏力、少气懒言、自汗眩晕等症。临床常用于肿瘤患者的辅助治疗<sup>[9]</sup>。

本研究中, 治疗组在对照组基础上采用参芪扶正注射液进行辅助治疗, 该组总有效率明显高于对照组, 结果提示联合治疗晚期直肠癌近期疗效确切。CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>调节性 T 细胞是一类免疫调节细胞, 起源于胸腺, 发挥抑制性免疫调节作用, 持续性表达

则提示机体存在免疫抑制性和免疫无能性。观察外周静脉血检测指标发现, 治疗后, 治疗组 CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup>下降, IL-12、TNF- $\alpha$  升高, 且心理评分、躯体评分、认知评分、社会评分均显著高于对照组, 提示联合治疗晚期直肠癌能显著改善患者机体免疫功能, 进而提高患者的生活质量, 这对延长患者生存期具有重要的意义。另外, 两组虽均有毒副反应情况发生, 但治疗组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常等毒副反应发生率均显著低于对照组, 说明联合治疗能显著减轻晚期直肠癌化疗期间的毒副反应。

综上所述, 参芪扶正注射液联合伊立替康和西妥昔单抗治疗晚期直肠癌具有较好的临床疗效, 可调节患者的免疫功能, 提高患者的生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 张俊. 晚期结直肠癌抗血管生成靶向治疗的若干热点 [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(3): 208-210.
- [2] 胡伟民, 邓晓芳, 鲁伟群. 西妥昔单抗联合伊立替康为主方案治疗晚期结直肠癌临床疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(16): 2591-2592.
- [3] 张洪珍, 段昕波, 郑振茹. 参芪扶正注射液联合甲地孕酮治疗晚期癌症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(18): 211-2212.
- [4] 结直肠癌诊疗纲要/中国肿瘤医师临床实践指南丛书 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 45-46.
- [5] 王艳, 陈新, 高旭灵. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 65-69.
- [6] 万利平. 阿尔茨海默病生命质量量表中文版条目分析 [C]. 2014 第五届亚洲华人生存质量学术交流会, 广州: 香港生存质量学会, 广州中医药大学, 2014.
- [7] 林泽鑫. VEGF 靶向治疗及其生物标志物在晚期结直肠癌中的研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4): 575-580.
- [8] 钱军, 秦叔逵, 曹梦苒, 等. 西妥昔单抗联合伊立替康为主方案治疗耐药性晚期结直肠癌的临床观察 [J]. 中国癌症杂志, 2007(1): 35-37.
- [9] 吴鹏强, 袁凯锋, 景莉. 参芪扶正注射液联合化疗对急性髓系白血病患者疗效及机体免疫功能的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(3): 401-404.