

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

王敏, 杨勇, 李冲, 胡雄辉

达州市中西医结合医院 普外科, 四川 达州 635000

摘要: **目的** 探讨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疗效。**方法** 选取2014年2月—2015年10月在达州市中西医结合医院接受治疗的晚期结直肠癌患者84例,按照治疗方法的差别分成对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组口服卡培他滨片, 1 g/m^2 , 2次/d;同时静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/m^2 , 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服安替可胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗9周。观察两组患者的临床疗效,同时比较治疗前后两组患者血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,评价两组患者生存质量改善情况和不良反应发生率。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率(ORR)为40.48%,临床获益率(CBR)为71.43%;治疗组ORR和CBR分别为61.90%、90.48%,两组ORR、CBR比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组患者生存质量改善率分别为80.95%和95.24%,两组差异比较具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清MMP-2和MMP-9水平均较同组治疗前明显降低($P < 0.05$);且治疗组上述两项指标降低的更显著($P < 0.05$)。治疗过程中,治疗组不良反应发生率为28.57%,低于对照组的54.76%,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 安替可胶囊联合卡培他滨和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌具有很好的临床疗效,可以降低肿瘤细胞浸润和转移能力,改善患者生活质量,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 安替可胶囊;卡培他滨片;注射用奥沙利铂;晚期结直肠癌;临床疗效;客观缓解率;临床获益率;生存质量;基质金属蛋白酶

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)07-1036-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.026

Clinical study on Antike Capsules combined with capecitabine and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer

WANG Min, YANG Yong, LI Chong, HU Xiong-hui

Department of General Surgery, Dazhou Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine, Dazhou 635000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Antike Capsules combined with capecitabine and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (84 cases) with advanced colorectal cancer in Dazhou Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine from February 2014 to October 2015 were divided into control (42 cases) and treatment groups (42 cases) according to different treatment methods. The patients in the control group were *po* administered with Capecitabine Tablets, 1 g/m^2 , twice daily; And they were *iv* administered with Oxaliplatin for injection, 130 mg/m^2 , once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Antike Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 9 weeks. After treatment, the clinical efficacies were observed, and the levels of MMP-2 and MMP-9 in two groups were compared before and after treatment, in the same time, the improvement of survival quality and incidence of adverse reactions were evaluated. **Results** After treatment, ORR and CBR in the control group respectively were 40.48% and 71.43%; Accordingly, they were 61.90% and 90.48% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of survival quality in the control and treatment groups were 80.95% and 95.24%, respectively, the difference was statistically significant in two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum MMP-2 and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$); The above two indexes in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 28.57%, which was lower than 54.76% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Antike Capsules combined with capecitabine and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer have good

收稿日期: 2016-02-04

作者简介: 王敏(1971—),女,本科,副主任医师,研究方向为胃肠道疾病。Tel: 15681883123 E-mail: wangm181@163.com

clinical effect, can reduce the ability of tumor cell invasion and metastasis, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Antike Capsules; Capecitabine Tablets; Oxaliplatin for injection; advanced colorectal cancer; clinical effect; ORR; CBR; survival quality; MMP

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤，发病率仅次于胃癌和肺癌^[1]。大多数患者发病早期缺乏典型的临床症状和体征，待就诊时病情已处于晚期，失去了手术根治的机会^[2]。化疗为主的综合性治疗可明显改善晚期结直肠癌患者生活质量，并能延长患者生存期。卡培他滨口服后转化为5-氟尿嘧啶(5-Fu)发挥细胞毒性作用，其对肿瘤具有高度的选择性和特异性，抗肿瘤作用强，且副作用少^[3-4]。奥沙利铂具有非常显著的细胞毒性作用，其产生烷化物作用于细胞DNA，形成链内和链间交联，从而抑制DNA的合成和复制^[5]。安替可胶囊具有软坚散结、解毒定痛、养血活血和抑制肿瘤增殖等功效^[6]。本研究对结直肠癌患者采用安替可胶囊联合卡培他滨片和奥沙利铂进行治疗，取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年2月—2015年10月在达州市中西医结合医院接受治疗的84例晚期结直肠癌患者为研究对象，所有患者均符合晚期结直肠癌诊断标准^[7]。其中，男43例，女41例；年龄45~72岁，平均年龄(61.42±1.49)岁；53例为结肠癌，31例为直肠癌。

排除标准：合并消化道出血、感性脑病及严重感染者；对研究药物过敏者；凝血功能异常者；伴有精神障碍及不配合治疗者；KPS评分<70分者；预计生存期超过6个月者；未签署知情协议书者。

1.2 药物

安替可胶囊由长春远大国奥制药有限公司生产，规格0.22g/粒，产品批号140123；卡培他滨片由上海罗氏制药有限公司生产，规格0.5g/片，产品批号140102；注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格50mg/支，产品批号140115。

1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法的差别分成对照组和治疗组，每组各42例。其中对照组男21例，女21例；年龄46~72岁，平均年龄(61.38±1.49)岁；结肠癌26例，直肠癌16例。治疗组男22例，女20例；年龄45~70岁，平均年龄(61.35±1.47)岁；结肠癌27

例，直肠癌15例。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服卡培他滨片，1g/m²，2次/d；同时静脉滴注注射用奥沙利铂，130mg/m²，1次/d。治疗组在对照组治疗基础上，口服安替可胶囊，2粒/次，3次/d。两组患者均连续治疗9周。

1.4 疗效评价标准^[8]

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5mm，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

1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平变化。用KPS评分评价患者生存质量^[9]：治疗后KPS较治疗前增加10分以上者为改善，减少在10分以内者为稳定，减少10分以上者为下降。

改善率 = (改善+稳定) / 总例数

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)^[10]。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，连续变量使用 t 检验，率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后，对照组ORR为40.48%，CBR为71.43%；治疗组ORR为61.90%，CBR为90.48%。两组ORR、CBR比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后，对照组与治疗组患者生存质量改善率分别为80.95%和95.24%，两组间差异比较具有统

计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平

均较治疗前明显降低, 同组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但治疗组血清 MMP-2 和 MMP-9 水平降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	42	8	9	13	12	40.48	71.43
治疗	42	11	15	12	4	61.90*	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量改善情况的比较

Table 2 Comparison on the improvement of survival quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	42	17	17	8	80.95
治疗	42	24	16	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 MMP-2 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison on levels of serum MMP-2 and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	MMP-2/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	117.63 ± 9.38	114.98 ± 11.41
	治疗后	66.32 ± 8.11*	67.56 ± 7.52*
治疗	治疗前	118.32 ± 9.47	115.72 ± 11.38
	治疗后	31.15 ± 8.32* [▲]	34.31 ± 7.42* [▲]

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 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中, 对照组出现 5 例恶心呕吐, 6 例口腔黏膜炎, 5 例白细胞下降, 7 例转氨酶升高, 不良反应发生率为 54.76%; 治疗组恶心呕吐 3 例, 口腔黏膜炎 4 例, 白细胞下降 3 例, 转氨酶升高 2 例, 不良反应发生率为 28.57%; 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 其发病率仅次于胃癌和肺癌^[1]。因疾病早期常缺乏特异性临床表现, 多数患者在就诊时病情已处于晚期, 错过了根治机会。对于晚期结直肠癌患者来说, 采用化疗为主的综合性治疗可明显改善患者生活质量并明显延长其生存期。化疗药物可显著抑制肿瘤细胞 DNA 合成, 消除微小隐匿病灶, 具有杀伤肿瘤细胞、预防其转移和复发的双重作用^[11]。

卡培他滨属于氟尿嘧啶类药物, 服用后可快速被肝脏吸收, 在肝和肿瘤细胞中胸腺嘧啶磷酸化酶等多种酶的催化下转化成 5-Fu, 并可维持全身较高的血药浓度, 对肿瘤的转移和复发起到有效的抑制作用^[3]。奥沙利铂属于第 3 代铂类抗癌药物, 具有明显的细胞毒性作用, 其产生的烷化物作用于 DNA, 形成链内和链间交联, 抑制 DNA 的合成及复制, 且没有肾、耳毒性及化疗水化等缺点, 已被广泛应用到结肠癌患者的化疗中^[5]。安替可胶囊软坚散结、解毒定痛、养血活血, 有一定的抑制肿瘤增长作用, 在临床上常被用做肿瘤治疗的辅助用药, 具有调节免疫功能的效果, 能够增强化疗药的抑瘤作用^[6]。安替可胶囊与化疗相配合具有减轻毒副作用、增强疗效等作用^[12]。本研究对结直肠癌患者采用安替可胶囊联合卡培他滨片和奥沙利铂进行治疗, 取得了满意的临床疗效。

基质金属蛋白酶 (MMP) 是高度依赖于锌离子的内切蛋白酶。在肿瘤患者中 MMP-2、MMP-9 可降解肿瘤基底膜和包绕肿瘤基质, 使肿瘤细胞突破基质屏障, 促进肿瘤的侵袭转移^[13]。本研究中, 治疗后, 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平均较同组治疗前明显降低, 但治疗组降低更显著 ($P < 0.05$), 说明安替可胶囊联合卡培他滨和奥沙利铂可抑制内皮细胞生成血管的能力, 防止癌细胞进一步浸润和转移。除此之外, 经过治疗后, 治疗组患者 ORR 和 CBR 较对照组均有所提高, 两组 ORR、CBR 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组生存质量改善率明显优于对照组 ($P < 0.05$), 同时治疗组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 安替可胶囊联合卡培他滨和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌具有很好的临床疗效, 可以降低肿瘤细胞浸润和转移能力, 改善患者生活质量, 具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

[1] 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.
 [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 277-278.
 [3] 李云红. 塞来昔布联合卡培他滨节拍化疗治疗老年患者晚期结肠癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 206-209.

[4] 司倩, 孟祥瑞, 陈楠, 等. 替吉奥与卡培他滨在老年晚期胃癌患者中的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 210-214.
 [5] 王燕莉, 邱日想, 蔡晔芬, 等. 奥沙利铂的药理作用及临床应用研究 [J]. 北方药学, 2012, 9(12): 19-20.
 [6] 王四旺, 谢艳华, 朱玲珍. 安替可胶囊抗肿瘤作用的机理 [J]. 第四军医大学学报, 1997, 18(4): 73-77.
 [7] 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.
 [8] 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.
 [9] 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.
 [10] 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.
 [11] 蒋蔚茹, 刘杰. 结直肠癌化疗进展 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 200-203.
 [12] 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.
 [13] 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.