

斑蝥酸钠维生素 B6 联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床研究

陈 艳¹, 朱为民¹, 周冬霞², 单永锋³

1. 无锡市第二中医医院, 江苏 无锡 214121

2. 盐城市第二人民医院, 江苏 盐城 224003

3. 无锡市第五人民医院, 江苏 无锡 214071

摘要: **目的** 探讨斑蝥酸钠维生素 B6 联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 4 月—2016 年 4 月在无锡市第二中医医院和盐城市第二人民医院接受治疗的晚期结直肠癌患者 50 例, 按照治疗方法的差别分成对照组 (25 例) 和治疗组 (25 例)。对照组静脉滴注注射用雷替曲塞, 3 mg/m², 第 1 天给药, 1 次/3 周; 同时静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/m², 第 1 天给药, 1 次/3 周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注斑蝥酸钠维生素 B6 注射液, 30 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者生存质量、血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和 MMP-2 水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观缓解率 (ORR) 分别为 16.00%、44.00%, 临床获益率 (CBR) 分别为 44.00%、72.00%, 两组患者临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组生存质量总改善率分别为 64.00%、88.00%, 且治疗组患者生存期较对照组显著延长, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 MMP-2、MMP-9 水平均降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组上述血清学指标的降低程度更显著, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 斑蝥酸钠维生素 B6 联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌具有很好的临床疗效, 不仅能够使机体免疫力提高, 还有助于改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液; 注射用雷替曲塞; 注射用奥沙利铂; 结直肠癌; 客观缓解率; 临床获益率; 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)11-1784-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.023

Clinical study on disodium cantharidinate and vitamin B6 combined with raltitrexed and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer

CHEN Yan¹, ZHU Wei-min¹, ZHOU Dong-xia², SHAN Yong-feng³

1. Wuxi Second Chinese Medicine Hospital, Wuxi 214121, China

2. Yancheng Second People's Hospital, Yancheng 224003, China

3. Wuxi NO.5 People's Hospital, Wuxi 214071, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of disodium cantharidinate and vitamin B6 combined with raltitrexed and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (50 cases) with advanced colorectal cancer in Wuxi Second Chinese Medicine Hospital and Yancheng Second People's Hospital from April 2013 to April 2016 were divided into the control (25 cases) and treatment (25 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Raltitrexed for injection on the first day, 3 mg/m², once every 3 weeks. And they were iv administered with Oxaliplatin for injection on the first day, 130 mg/m², once every 3 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Disodium Cantharidinate and Vitamin B6 Injection on the basis of the control group, 30 mL added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and survival quality, serum MMP-9 and MMP-2 levels, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 16.00% and 44.00%, and CBR were 44.00% and 72.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2016-06-02

作者简介: 陈 艳 (1981—), 硕士在读, 主治医师, 研究方向为肿瘤的个体化治疗。Tel: 13851183520 E-mail: chenyan138@163.com

the improvement rate of survival quality in the control and treatment groups were 64.00% and 88.00%, respectively, and survival period in the treatment group was longer than that in the control group, and the differences were statistically significant in two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum MMP-2 and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the decrease degree of the serological indexes in the treatment group was more significantly than that in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Disodium cantharidinate and vitamin B6 combined with raltitrexed and oxaliplatin has a good clinical effect in treatment of advanced colorectal, can enhance the immune ability and improves the life quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Disodium Cantharidinate and Vitamin B6 Injection; Raltitrexed for injection; Oxaliplatin for injection; colorectal cancer; ORR; CBR; MMP

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于胃癌和肺癌^[1]。大多数结直肠癌早期患者缺乏典型的临床症状和体征,就诊时多已处于晚期,失去了手术根治的机会^[2]。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能延长生存期。雷替曲塞通过抑制胸苷酸合酶(TS)而阻止机体DNA修复所需的dTTP合成,从而发挥抗肿瘤作用^[3]。奥沙利铂具有非常显著的细胞毒作用,通过作用于DNA,形成链内和链间交联,从而抑制DNA的合成及复制^[4]。斑蝥酸钠维生素B6注射液具有抑制肿瘤细胞蛋白质及核酸合成的作用,进而抑制肿瘤细胞的分裂及增殖^[5]。本研究采用斑蝥酸钠维生素B6联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗结直肠癌患者,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2013年4月—2016年4月在无锡市第二中医医院和盐城市第二人民医院接受治疗的50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^[6]。其中男27例,女23例;年龄45~70岁,平均年龄(61.32 ± 1.49)岁;结肠癌32例,直肠癌18例。

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20129087;注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号20130156;斑蝥酸钠维生素B6注射液由贵州柏强制药有限公司生产,规格10 mL:0.1 mg,产品批号201203960。

1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法的差别分成对照组(25例)和治疗组(25例)。其中对照组男14例,女11例;年龄46~70岁,平均年龄(61.27 ± 1.46)岁;结肠癌15例,直肠癌10例。治疗组男13例,女12例;

年龄45~70岁,平均年龄(61.25 ± 1.44)岁;结肠癌17例,直肠癌8例。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用雷替曲塞,3 mg/m²,第1天给药,1次/3周;同时静脉滴注注射用奥沙利铂,130 mg/m²,第1天给药,1次/3周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注斑蝥酸钠维生素B6注射液,30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[7]

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):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5 mm,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Karnofsky(KPS)评分法评价患者生存质量^[8]:治疗后KPS增加10分为改善,增加或减少在10分以内为稳定,减少10分以上为下降。

改善率 = (改善 + 稳定) / 总例数

采用酶联免疫吸附试验检测两组患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和MMP-2水平。

1.6 不良反应

采用CTCAEv4.0法^[9]评定两组患者治疗后恶心呕吐、口腔黏膜炎、白细胞下降和转氨酶上升等不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学处理,生存期、血清MMP-2、MMP-9水平的比较采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率、不良反应发生率和生存质量改善率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 有 1 例, PR 有 3 例, SD 有 7 例, ORR 为 16.00%, CBR 为 44.00%; 治疗组 CR 有 3 例, PR 有 8 例, SD 有 7 例, ORR 为 44.00%, CBR 为 72.00%, 两组患者临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后, 对照组改善 5 例, 稳定 11 例, 总改善

率为 64.00%, 对照组改善 9 例, 稳定 13 例, 总改善率为 88.00%; 且治疗组患者生存期较对照组显著延长, 两组患者生存质量改善率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-2、MMP-9 水平均降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	25	1	3	7	14	16.00	44.00
治疗	25	3	8	7	7	44.00*	72.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者生存质量改善情况比较

Table 2 The improvement rate of life quality of two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%	生存期/月
对照	25	5	11	9	64.00	18.63 ± 9.25
治疗	25	9	13	3	88.00*	22.53 ± 9.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 25$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 25$)

组别	观察时间	MMP-2/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	115.42 ± 9.73	114.81 ± 11.44
	治疗后	65.73 ± 7.54*	66.58 ± 7.53*
治疗	治疗前	115.36 ± 9.75	114.76 ± 11.48
	治疗后	30.52 ± 7.46* [▲]	33.35 ± 7.47* [▲]

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

治疗期间, 对照组不良反应发生率为 48.00%。治疗组不良反应发生率为 36.00%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义, 见表 4。

3 讨论

结直肠癌发病早期常缺乏特异性的临床表现, 多数患者在就诊时病情已处于晚期, 错失根治机会。采用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, 并可明显延长其生存期。化疗药物可抑制肿瘤细胞 DNA 合成, 并可消除微小隐匿病灶, 具有杀伤和防止肿瘤细胞转移、复发的作用。

雷替曲塞通过抑制 TS 减少修复 DNA 所需的

表 4 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Compared on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		口腔黏膜炎/例		白细胞下降/例		转氨酶升高/例		总发生率/%
		I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	
对照	25	1	2	2	2	2	1	1	1	48.00
治疗	25	1	1	0	2	2	0	2	1	36.00

dTTP的合成而发挥抗肿瘤作用。奥沙利铂属于第3代铂类抗癌药物,细胞毒性作用非常明显,其产生烷化结合物作用于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,无需水化,已被广泛应用到结肠癌患者的化疗中^[4]。斑蝥酸钠维生素B6注射液可降低肿瘤细胞环腺苷酸(cAMP)磷酸二酯酶活性,使过氧化氢酶活性增高,改善细胞能量代谢同时还可降低癌毒素水平,并可直接抑制癌细胞内DNA和RNA合成,从而影响蛋白质和核酸的合成,导致癌细胞形态及功能发生改变,直接杀死癌细胞^[5]。本研究对结直肠癌患者采用斑蝥酸钠维生素B6注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂进行治疗,取得了满意的疗效。

结直肠癌的发生与发展过程中有许多细胞因子参与其中。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可对肿瘤基底膜和包绕肿瘤基质进行降解,使其突破基质屏障,促进肿瘤的侵袭转移^[10]。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,但治疗组降低的更显著($P<0.05$),说明斑蝥酸钠维生素B6联合雷替曲塞和奥沙利铂或可防止癌细胞进一步浸润和转移。此外,治疗后,对照组与治疗组ORR分别为16.00%和44.00%,CBR分别为44.00%和72.00%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组在不良反应发生率上比较没有统计学意义。

综上所述,斑蝥酸钠维生素B6联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌具有很好的临床疗

效,不仅能够使机体免疫力提高,还有助于改善患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

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] Liu Y, Wu W, Hong W, *et al.* Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(2): 219-225.
- [4] 向梅,刘爱华. 复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 84-87.
- [5] 义冰,魏素菊,苑素云. 斑蝥酸钠维生素B6注射液抗肿瘤的免疫调节作用[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 12(23): 56-57.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 王光茂,原银萍,赵翠秀,等. 结肠癌组织MMP-2和MMP-9及VEGF表达临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(16): 1267-1269.