

参附注射液联合 FOLFOX4 方案治疗直肠癌的临床研究

吴广通¹, 宋 阳¹, 陈 坚²

1. 武警上海市总队医院 药剂科, 上海 201103

2. 武警上海市总队医院 肿瘤科, 上海 201103

摘要: **目的** 观察参附注射液联合 FOLFOX4 方案治疗直肠癌的临床研究。**方法** 选取武警上海市总队医院 2014 年 5 月—2016 年 6 月收治的直肠癌患者 120 例作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组采用 FOLFOX4 方案治疗; 治疗组在对照组的基础上, 静脉滴注参附注射液, 30~60 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d, 连续 10 d, 最长 20 d。从治疗开始, 两组均观察 1 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组生活质量评分、营养指标、血清免疫指标和毒副作用。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组疾病控制率分别为 88.33%、95.00%, 两组疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组、治疗组卡氏 (KPS) 评分提高率分别为 41.67%、58.33%, 两组 KPS 评分提高率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA)、总蛋白 (TP)、转铁蛋白 (TF) 水平以及 IgG、IgA、IgM 水平和总淋巴细胞计数 (TLC) 均明显降低, 与同组治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标比对照组降低得更明显 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率均低于对照组, 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** 参附注射液联合 FOLFOX4 方案治疗直肠癌疗效显著, 可明显改善临床疗效, 提高患者生活质量, 改善营养指标和血清免疫指标, 减轻毒副作用, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参附注射液; FOLFOX4 方案; 直肠癌; 生活质量评分; 营养指标; 血清免疫指标; 毒副作用

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-1999-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.030

Clinical study on Shenfu Injection combined with FOLFOX4 regimen in treatment of rectal cancer

WU Guang-tong, SONG Yang, CHEN Jian

1. Department of Pharmacy, Shanghai Armed Police Corps Hospital, Shanghai 201103, China

2. Department of Cancer, Shanghai Armed Police Corps Hospital, Shanghai 201103, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical curative effect of Shenfu Injection combined with FOLFOX4 regimen in treatment of rectal cancer. **Methods** Patients (120 cases) with rectal cancer in Shanghai Armed Police Corps Hospital from May 2014 to June 2016 were enrolled in this study. According to the random number table, patients were divided into the control group and treatment group, and each group had 60 cases. Patients in the control group were treated with FOLFOX4 regimen. Patients in the treatment group were iv administered with Shenfu Injection on the basis of the control group, 30 — 60 mL added into 5% glucose Injection 250 mL, once daily, lasted for 10 — 20 d. Patients in two groups were observed for one month. After treatment, the efficacy was evaluated, and quality of life, nutritional indexes, serum immune indexes, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, disease control rates in the control and treatment groups were 88.33% and 95.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Improvement rates of KPS score in the control and treatment groups were 41.67% and 58.33%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of ALB, PA, TP, TF, IgG, IgA, IgM, and TLC in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, adverse reaction rates in the treatment group were lower than those in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenfu Injection combined with FOLFOX4 regimen have clinical curative effect in treatment of rectal cancer, can obviously improve the clinical symptoms, improve the quality of life, improve nutritional index and serum immune index, reduce adverse reactions,

收稿日期: 2016-09-11

作者简介: 吴广通 (1971—), 男, 江苏无锡人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。Tel: (021)51724377 E-mail: wugtsh@163.com

which has a certain clinical application value.

Key words: Shenfu Injection; FOLFOX4 regimen; rectal cancer; quality of life; nutritional indexes; serum immune indexes; adverse reactions

直肠癌是消化道系统常见的恶性肿瘤之一,目前在国内外发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。临床上对于直肠癌主要采用手术切除和术后辅助化疗、免疫治疗等综合治疗方法^[3-5]。以奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙的 FOLFOX4 化疗方案是目前临床治疗直肠癌公认的标准化疗方案。但在化疗期间产生的一系列毒副作用和不良反应依然影响患者的生活质量和生存时间。中药在恶性肿瘤中的应用效果逐渐得到肯定,参附注射液在临床上对于晚期癌症的治疗具有促进效果^[6-7]。本实验拟通过观察参附注射液联合 FOLFOX4 化疗方案对直肠癌的治疗效果,探讨其在治疗效果、减轻毒副作用方面的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取武警上海市总队医院 2014 年 5 月—2016 年 6 月收治的直肠癌患者 120 例作为研究对象,其中男 63 例,女 57 例;年龄 42~75 岁,平均年龄(55.25 ± 7.59)岁;平均病程(4.16 ± 1.27)月。

诊断标准:经临床确诊为直肠癌患者;卡氏评分(KPS 评分) ≥ 60 分^[8];至少有一处可测量病灶;预计生存时间为 3 个月以上;常规检查无化疗禁忌。

纳入标准:符合上述诊断标准初治或复治患者;签署知情同意书并能按要求接受治疗者;依从性好,可随访。

排除标准:体力分级 >2 或 KPS <50 分;使用 FOLFOX4 方案化疗但疾病仍进展;合并其他肿瘤病史患者;精神病人不能合作治疗者;妊娠哺乳期妇女;治疗期间受到心理和社会意外因素影响,如财产损失、心理创伤、家庭变故等及身体受到意外伤害者;过敏体质患者;放弃治疗,自动退出者。

1.2 药物

注射用奥沙利铂,规格 50 mg/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 14031515;注射用亚叶酸钙,规格 0.1 g/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 12072913;氟尿嘧啶注射液,规格 10 mL:0.25 g,上海旭东海普药业有限公司,批号 FA130813;参附注射液,规格 10 mL/支,雅安三九药业有限公司,批号 140117010。

1.3 分组和治疗

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗

组,每组各 60 例。对照组男 32 例,女 28 例;年龄 44~75 岁,平均年龄(56.13 ± 7.71)岁;平均病程(4.37 ± 1.94);治疗组男 31 例,女 29 例;年龄 42~74 岁,平均年龄(54.32 ± 8.36)岁;平均病程(4.07 ± 1.84)月;两组患者年龄、性别、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组采用 FOLFOX4 方案治疗。第 1 天,静脉滴注注射用奥沙利铂 85 mg/m^2 2 h;第 1~2 天静脉滴注注射用亚叶酸钙 200 mg/m^2 2 h;第 1~2 天,静脉推注氟尿嘧啶注射液 400 mg/m^2 , 600 mg/m^2 持续静脉滴注 22 h。14 d 为 1 个周期,治疗 4~6 个周期。治疗组在对照组的基础上,静脉滴注参附注射液,30~60 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,1 次/d,连续 10 d,最长 20 d。从治疗开始,两组均观察 1 个月。

1.4 疗效评价标准

参照实体瘤疗效标准^[9-10],根据化疗前后肿瘤大小、数量变化等进行判定。完全缓解(CR):临床症状和肿瘤全部消失,且持续 4 周以上;部分缓解(PR):临床症状基本缓解,肿瘤缩小超过 50%,持续 4 周以上;稳定(NC):病情无明显或减少 $\leq 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;进展(PD):病情增大 $>25\%$ 。

疾病控制率=(CR+PR+NC)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量评价 采用 KPS 评分对生活质量进行评价^[12],记录并比较治疗前后的 KPS 评分,计算提高率。治疗后 KPS 评分增加 20 分及以上为显著;治疗后 KPS 评分增加 10~20 分为改善;治疗后 KPS 评分无明显变化为稳定;治疗后 KPS 评分减少 10 分或以上为下降。

提高率=(显著+改善)/总例数

1.5.2 营养指标的测定 于治疗前后清晨抽取空腹静脉血 4 mL,均置肝素化试管内,2 h 内离心保存,由中心实验室依据试剂盒说明测定外周血白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、总蛋白(TP)和转铁蛋白(TF)水平。

1.5.3 血清免疫指标的测定 于治疗前后,清晨抽取空腹静脉血 4 mL,均置肝素化试管内,2 h 内离心保存,由中心实验室依据试剂盒说明测定外周血免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平和总淋巴细胞计数

(TLC)。

1.6 毒副反应

采用 WHO 统一的抗癌药急性及亚急性毒性分级标准^[11]评定,分为 0、I、II、III、IV 度 5 个等级,分别为无反应、轻度反应、中度可耐受、重度不可耐受、有严重并发症。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对所有临床资料进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 22 例,PR 18 例,SD 13 例,疾病控制率为 88.33%;治疗组 CR 34 例,PR 14 例,SD 9 例,疾病控制率为 95.00%,两组疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者生活质量评分比较

治疗后,对照组 KPS 评分显著 25 例,改善 10

例,提高率为 41.67%,治疗组 KPS 评分显著 35 例,改善 14 例,提高率为 58.33%,两组 KPS 评分提高率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者营养指标比较

治疗后,两组患者 ALB、PA、TP、TF 水平均明显降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标比对照组降低得更明显 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清免疫指标比较

治疗后,两组患者 IgG、IgA、IgM 水平和 TLC 均明显降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标比对照组降低得更明显 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者毒副作用比较

两组患者化疗方案不良反应多为白细胞减少、消化道不良反应、神经毒性和骨髓抑制。治疗组不良反应发生率均低于对照组,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	疾病控制率/%
对照	60	22	18	13	6	88.33
治疗	60	34	14	9	3	95.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组患者生活质量比较

Table 2 Comparison of quality of life between two groups

组别	n/例	显著/例	改善/例	稳定/例	下降/例	提高率/%
对照	60	25	10	15	10	41.67
治疗	60	35	14	9	2	58.33*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组患者化疗前后的营养指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison of nutritional indexes between two groups before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	ALB/(g·L ⁻¹)	PA/(mg·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)	TF/(g·L ⁻¹)
对照	化疗前	42.89 ± 1.68	313.66 ± 24.75	73.42 ± 8.14	5.38 ± 1.99
	化疗后	35.38 ± 3.96 [#]	297.38 ± 25.54 [#]	57.57 ± 4.77 [#]	3.47 ± 2.86 [#]
治疗	化疗前	43.89 ± 3.78	315.38 ± 22.36	75.38 ± 9.86	5.41 ± 2.46
	化疗后	25.38 ± 2.86 ^{#*}	255.68 ± 19.12 ^{#*}	52.67 ± 3.84 ^{#*}	2.18 ± 0.96 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P<0.05$; 与对照组治疗前比较: * $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs same group before treatment; * $P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患者治疗前后血清免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 4 Comparison of immune indexes between two groups before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(mg·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	TCL/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	化疗前	10.73 ± 1.68	4.66 ± 2.75	2.42 ± 0.86	2.08 ± 1.99
	化疗后	8.38 ± 3.96 [#]	3.77 ± 1.54 [#]	1.79 ± 0.77 [#]	1.22 ± 0.96 [#]
治疗	化疗前	10.89 ± 2.78	4.38 ± 0.86	2.38 ± 0.86	1.98 ± 1.46
	化疗后	6.38 ± 2.86 ^{#*}	2.68 ± 1.86 ^{#*}	1.07 ± 0.86 ^{#*}	0.76 ± 0.96 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组患者毒副作用比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	例数	白细胞减少		消化道不良反应		神经毒性		骨髓抑制	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	60	22	36.67	26	43.33	21	35.00	23	38.33
治疗	60	11	18.33 [*]	20	33.33 [*]	15	25.00 [*]	14	23.33 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

直肠癌作为消化道系统恶性肿瘤之一,在疾病早期多表现为血便,或伴有痢疾样脓血便伴里急后重,严重影响了患者的生活质量。虽然目前多采用手术进行根治性治疗,但其预后受环境和遗传等多种因素的共同影响,其中患者自身免疫功能状况与肿瘤的复发、转移关系密切^[13-15],导致其术后仍有40%~50%的复发转移率。因而对于该类患者,治疗的主要手段仍是FOLFOX4化疗方案^[16]。近年来,随着奥沙利铂和5-氟尿嘧啶用药方式的不断改进,直肠癌的化疗疗效有一定程度的提高^[17-18],但仍然存在不良反应和毒副作用。因此迫切需要一种既能增强机体免疫功能,又能减轻辅助化疗的不良反应和毒副作用的治疗方案。

中医学认为,恶性肿瘤本虚标实,属于一种全身性疾病,化疗药物以癌细胞为攻击对象,中医药扶正固本成为治疗的重要原则。由于中医药学独特的辨证施治理论,在联合FOLFOX4化疗方案时体现出极大的优越性,临床表明中医药不仅可减轻化疗的毒副作用,促细胞分化,部分还能增加化疗疗效,此外还可以调整和增强机体的抵抗力,具有促使肿瘤细胞转化的功能^[19-20]。

参附注射液源自参附汤,具有补肺益脾、益气固脱、回阳救逆的功效,可以增强患者的自身免疫能力。本研究结果发现治疗组的疾病控制率为95.00%,优于对照组的83.33%,说明参附注射液联

合FOLFOX4治疗直肠癌优于单纯FOLFOX4化疗方案。陆跃美等^[21]采用参附注射液联合FOLFOX4方案治疗60例晚期结直肠癌患者,总有效率为86.6%,单一FOLFOX4方案总有效率为83.3%,联合组的疗效优于单纯化疗组。本研究结果与以往结果相似,具有一致性。

机体免疫应答产生的主要抗体是IgG。作为机体抗感染的主力军,当机体受到抗原刺激后出现应答过程时,IgG出现较晚,但作用持久,具有抗病毒和抗细菌的功能,并能中和毒素及增强巨噬细胞吞噬能力。当某些原因影响IgG合成,使得血清中水平减少,导致患者抗病防御能力下降,容易促使病灶扩散和感染并发症。在本研究中,两组化疗前的IgG、IgA、IgM水平和TLC均无统计学差异,治疗后,治疗组这些观察指标比对照组降低得更明显($P < 0.05$);提示参附注射液在患者的免疫功能方面有积极作用,提高患者生存质量。但也可能由于参附注射液对抗体形成细胞有刺激作用,能使机体分泌量增加。

血清白蛋白具有较长的半衰期,常作为反应慢性营养不良的指标。转铁蛋白的半衰期为8d,可以及时反映内脏蛋白的急剧变化情况,可用于判断近期治疗效果。因此本研究中选用血浆蛋白指标作为营养的评价指标。本研究中,两组化疗前的ALB、PA、TP和TF水平均无统计学差异,但化疗后治疗组以上指标均优于对照组($P < 0.05$),两组患者的

营养指标水平均下降,提示直肠癌患者化疗过程中可发生营养不良等免疫力低下问题,而参附注射液可提高改善患者免疫力。

药理研究证明参附注射液对中枢神经系统具有抑制、镇静、镇痛、安定作用,能提高患者痛阈,舒张平滑肌^[22]。本研究中两组患者化疗方案不良反应多为白细胞减少、消化道不良反应、神经毒性和骨髓抑制。治疗组不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$),治疗组的毒副作用明显较对照组减轻,具有缓解作用;治疗组并未见明显的并发症,只有极少数病例发生刺激血管引起注射部位刺激性疼痛及异常感觉或发热,可自行消退。因此在恶性肿瘤化疗时配合使用参附注射液用于干预治疗化疗引起的白细胞减少和提高生存质量是安全有效的。

综上所述,参附注射液联合 FOLFOX4 方案治疗直肠癌可明显改善临床疗效,提高患者生活质量,改善营养指标和血清免疫指标,减轻毒副作用,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Zavoral M, Suchanek S, Majek O, *et al.* Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14): 3825-3834.
- [2] 胡 喆. 直肠癌治疗研究进展 [J]. 吉林医学, 2014, 35(1): 142-144.
- [3] 阿衣古丽·哈热, 潘广鹏, 张瑾熔, 等. II、III 期直肠癌新辅助放化疗与手术间隔时间对术后病理及临床疗效的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(10): 1597-1601.
- [4] 周景祥, 何培生, 马亚玲, 等. 复方苦参注射液联合奥沙利铂亚叶酸钙与氟尿嘧啶方案治疗中晚期结直肠癌的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(10): 1142-1143.
- [5] 林 岩, 许尤琪, 丁 蓉. 肠安康合剂联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(23): 52-54.
- [6] 徐永强, 周 静, 杜 兵, 等. 参附注射液对晚期结直肠癌化疗患者血细胞的影响 [J]. 中国中医急诊, 2010, 19(1): 66-68.
- [7] 黄景东, 陈文真. 参附注射液治疗消化道肿瘤晚期恶病质的疗效观察 [J]. 光明中医, 2016, 31(3): 374-376.
- [8] 姜恩顺, 张 英, 林洪生. 生存质量疗效评价在中医肿瘤研究中的现状及分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(9): 1056-1059.
- [9] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版 [C]. 第十二届全国临床肿瘤学大会暨 2009 年 CSCO 学术年会. 厦门: 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会, 2009.
- [10] 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.
- [11] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 29.
- [12] 宋 琳, 殷东风, 唐广义. 症状、KPS 对非小细胞肺癌“稳定”疗效判定标准的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 91-93.
- [13] Shanker A, Marincola F M. Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(8): 1061-1074.
- [14] Mattarollo S R, Loi S, Duret H, *et al.* Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4809-4820.
- [15] Klier U, Maletzki C, Göttmann N, *et al.* Avitalized bacteria mediate tumor growth control via activation of innate immunity [J]. *Cell Immunol*, 2011, 269 (2): 120-127.
- [16] 王 达, 王 健, 燕彩霞, 等. 艾迪注射液与 FOLFOX4 联用方案在结直肠癌根治术后的临床应用 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(15): 4006-4008.
- [17] Tournigand C, Cervantes A, Figer A, *et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*. 2006, 24(3): 394-400.
- [18] De Gramont A, Boni C, Navarro M, *et al.* Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 4007.
- [19] 刘 丽, 张 瑜. 结肠癌根治术后中医药辨证治联合 FOLFOX-6 辅助化疗治疗 60 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 10(22): 51-52.
- [20] 杨向东, 陈 琴, 巫 加. 中医药联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌的临床研究现状 [J]. 结直肠肛门外科, 2014, 8(4): 285-288.
- [21] 陆跃美, 季卫军. 参附注射液防治恶性肿瘤化疗毒副反应的临床观察 [J]. 山西中医, 2000, 16(6): 80-81.
- [22] 高小恒, 陈达艳, 刘效栓, 等. 参附注射液药理作用研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2013(11): 972-973.