

复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌的临床研究

张如楠, 吴冬梅

新乡市中心医院 放疗科, 河南 新乡 453003

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2010 年 3 月—2014 年 2 月新乡市中心医院治疗的结直肠癌患者 82 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组给予 FOLFOX 方案: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂, 100 mg/m² 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 滴注 2 h; 第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液, 400 mg/m² 加入到生理盐水 250 mL 中, 滴注 2 h; 第 1 天静脉推注氟尿嘧啶注射液 400 mg/m², 然后 2 400 mg/m² 静脉持续滴注 46 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 加入生理盐水中 250 mL 中, 1 次/d, 连续治疗 7 d。两组均以 2 周为一个疗程, 治疗 4 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组外周血淋巴细胞亚群、不良反应和生存率情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的缓解率分别为 39.02%、51.22%, 疾病控制率分别为 73.17%、87.80%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组外周血 CD³⁺、CD⁴⁺、CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺ 和 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 均显著下降, CD⁸⁺ 显著升高; 治疗组外周血 CD³⁺、CD⁴⁺、CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺ 和 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 均显著升高, CD⁸⁺ 显著下降, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的骨髓抑制率分别为 56.10%、39.02%, 胃肠道反应发生率为 58.54%、34.15%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访 1、2、3 年, 对照组生存率分别为 85.37%、68.29%、56.10%, 治疗组生存率分别为 92.68%、80.49%、70.73%, 两组生存率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌具有较好的临床疗效, 可提高患者免疫功能, 减少不良反应, 延长生存期, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方苦参注射液; 注射用奥沙利铂; 亚叶酸钙注射液; 氟尿嘧啶注射液; 结直肠癌; 生存率; 免疫功能

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)05 - 0901 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.035

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with FOLFOX regimen in treatment of colorectal cancer

ZHANG Ru-nan, WU Dong-mei

Department of Radiotherapy, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with FOLFOX regimen in treatment of colorectal cancer. **Methods** Patients (82 cases) with colorectal cancer in Xinxiang Central Hospital from March 2010 to February 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were given FOLFOX regimen. Patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection on day 1, 100 mg/m² added into 5% glucose solution (250 mL), infusion of 2 h. The patients in control group were iv administered with Calcium Folate Injection at the first day, 400 mg/m² added into normal saline 250 mL, infusion of 2 h. And patients in the control group were iv injected with Fluorouracil Injection 400 mg/m² at the first day, then 2 400 mg/m² continuous iv infusion of 46 h. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily, treatment of 7 d. A course of treatment was 2 weeks, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lymphocyte subsets in peripheral blood, adverse reactions, and survival rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the remission rate in the control and treatment groups were 39.02% and 51.22%, respectively, and the disease control rate in the control and treatment groups were 73.17% and 87.80%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in the control group were significantly decreased, but the CD⁸⁺ in the control group was significantly increased, and CD³⁺, CD⁴⁺, CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺

收稿日期: 2017-02-16

作者简介: 张如楠, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放射治疗。Tel: (0373)2048945 E-mail: zrn160606@sina.com

in the treatment group were significantly increased, but the CD⁸⁺ in the treatment group was significantly decreased, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). The bone marrow inhibitory rates in the control and treatment groups were 56.10% and 39.02%, respectively, the gastrointestinal reaction rates in the control and treatment groups were 58.54% and 34.15%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Followed up for 1, 2, and 3 years, the survival rates in the control group were 85.37%, 68.29%, and 56.10%, respectively, the survival rates in the treatment group were 92.68%, 80.49% and 70.73%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with FOLFOX regimen has clinical curative effect in treatment of colorectal cancer, and can improve immune function, reduce adverse reactions, and prolong survival times, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Oxaliplatin for injection; Calcium Folate Injection; Fluorouracil Injection; colorectal cancer; survival rate; immune function

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在逐渐增高,且具有年轻化趋势,已成为肿瘤相关死亡原因的第 2 大原因。2012 年全球结直肠癌诊断数据报告显示,我国结直肠癌新发病例占全球的 18.6%,成为全球每年结直肠癌新发病例最多的国家,且发病率以每年 4% 的速度增长,居我国恶性肿瘤发病率第 4 位^[1-2]。临床资料显示,初诊约 1/4 患者会出现远端转移,而手术治疗后也有将近一半的患者出现转移。目前对于转移性结肠癌的治疗主要仍以化疗为主。FOLFOX 方案是目前治疗结肠肿瘤的主要化疗方案,主要以氟尿嘧啶、奥沙利铂为主,但是化疗带来的免疫力下降、骨髓抑制等不良反应和耐药问题使得化疗无法超越^[3-4]。传统中药对在肿瘤治疗中有可能缓解患者化疗引起的不良反应,且可增进疗效,减少疼痛,促进骨髓细胞再生修复,延长生存时间等作用。因此中药联合化疗治疗肿瘤成为临床上使用的手段之一^[5]。复方苦参注射液能够抑制肿瘤增殖、诱导分化和凋亡、抑制肿瘤转移、逆转肿瘤的耐药性、延缓和预防肿瘤的发生和发展,在晚期消化系肿瘤的治疗中具有优势^[6-7]。本研究采用复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌,观察对患者免疫功能和临床疗效的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 3 月—2014 年 2 月新乡市中心医院治疗的结直肠癌患者 82 例作为研究对象。其中男 49 例,女 33 例;年龄 55~73 岁,平均(63.2±7.6)岁;临床分期为 II 期 20 例,III 期 41 例,IV 期 21 例。所有患者经病理诊断均确诊为结直肠癌,卡氏(KPS)评分>65。所有患者对治疗方案均知情同意。

排除标准:2 个月内接受过放化疗或免疫抑制剂治疗;消化道转移瘤;自身免疫性疾病;严重的

肝、肾等脏器功能不全。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 41 例。对照组男 27 例,女 14 例;年龄 56~73 岁,平均(63.9±7.1)岁;临床分期为 II 期 10 例,III 期 20 例,IV 期 11 例。治疗组男 22 例,女 19 例;年龄 55~73 岁,平均(63.1±7.5)岁;临床分期为 II 期 10 例,III 期 21 例,IV 期 10 例。两组患者之间的一般资料无统计学差异,具有可比性。

对照组给予 FOLFOX 方案:第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司生产,规格 50 mg/瓶,产品批号 2016L05226),100 mg/m² 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中,滴注 2 h;第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 10 mL:0.1 g,产品批号 00465),400 mg/m² 加入到生理盐水 250 mL 中,滴注 2 h;第 1 天静脉推注氟尿嘧啶注射液(亚宝药业集团股份有限公司生产,规格 10 mL:0.25 g,产品批号 00147)400 mg/m²,然后 2 400 mg/m² 静脉持续滴注 46 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 201504315),20 mL 加入生理盐水中 250 mL 中,1 次/d,连续治疗 7 d。两组均以 2 周为一个疗程,治疗 4 个疗程。

1.3 临床疗效评价标准^[8]

肿瘤完全消失超过 1 个月视为完全缓解(CR);肿瘤最大直径、最大垂直直径的乘积缩小达 50%,其他病变无增大,持续超过 1 个月视为部分缓解(PR);肿瘤最大直径、最大垂直直径乘积缩小不超过 50%,增大不超过 25%,持续超过 1 个月视为病变稳定(SD);肿瘤最大直径、最大垂直直径增大超过 25%或出现新的病灶视为病变进展(PD)。

缓解率(RR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.4 观察指标

两组患者分别于治疗前后清晨抽取外周血 2 mL, 采用流式细胞术检测患者外周血 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺ 比例和 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 比值。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况, 并统计 1、2、3 年生生存率。

1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析, 计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 累积生存率比较采用 Kaplan-Meier 法检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组 CR 为 1 例, PR 为 15 例, SD 为 14 例, 缓解率为 39.02%, 疾病控制率为 73.17%; 治疗组

CR 为 1 例, PR 为 20 例, SD 为 15 例, 缓解率为 51.22%, 疾病控制率为 87.80%; 两组缓解率和疾病控制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组外周血淋巴细胞亚群比较

治疗后, 对照组外周血 CD³⁺、CD⁴⁺、CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 均显著下降, CD⁸⁺ 显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组外周血 CD³⁺、CD⁴⁺、CD¹⁶⁺/CD⁵⁶⁺ 和 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 均显著升高, CD⁸⁺ 显著下降, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

对照组白细胞下降 16 例, 血小板减少 7 例, 恶心呕吐 24 例, 骨髓抑制率为 56.10%, 胃肠道反应发生率为 58.54%; 治疗组白细胞下降 12 例, 血小板减少 4 例, 骨髓抑制率为 39.02%, 恶心呕吐 14 例, 胃肠道反应发生率为 34.15%。两组患者骨髓抑制率和胃肠道反应发生率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 efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	缓解率/%	疾病控制率/%
对照	41	1	15	14	11	39.02	73.17
治疗	41	1	20	15	5	51.22*	87.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组外周血淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 2 Comparison on lymphocyte subsets in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ¹⁶⁺ /CD ⁵⁶⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ /%
对照	治疗前	55.10 ± 8.90	38.14 ± 4.90	27.14 ± 4.90	16.02 ± 4.14	1.61 ± 0.27
	治疗后	49.07 ± 7.30*	30.97 ± 4.30*	33.97 ± 5.30*	13.12 ± 4.79*	1.21 ± 0.15*
治疗	治疗前	56.91 ± 9.10	40.34 ± 5.05	28.54 ± 5.05	16.35 ± 4.74	1.58 ± 0.19
	治疗后	66.04 ± 10.19* [▲]	46.04 ± 6.19* [▲]	21.94 ± 5.46* [▲]	20.03 ± 4.51* [▲]	1.89 ± 0.21* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制			胃肠道反应	
		白细胞下降/例	血小板减少/例	骨髓抑制率/%	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	41	16	7	56.10	24	58.54
治疗	41	12	4	39.02*	14	34.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组生存率比较

两组患者治疗结束后随访 6~36 个月, 对照组共 16 例死亡, 治疗组共 11 例死亡。随访 1、2、3 年, 对照组生存率分别为 85.37%、68.29%、56.10%, 治疗组生存率分别为 92.68%、80.49%、70.73%, 两组生存率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

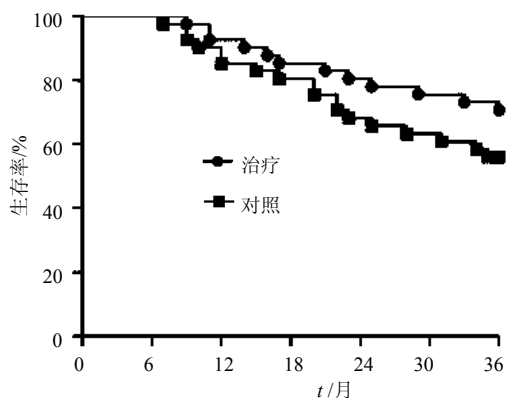


图 1 两组生存率比较

Fig. 1 Comparison on survival rates between two groups

3 讨论

结直肠癌尤其是转移性结直肠癌的治疗首推综合治疗, 而化疗是其中重要的方案, 目前一致认为 FOLFOX 方案具有较好的临床疗效和较低的不良反应, 是结直肠癌主要的一线化疗方案^[9-10]。近年来, 中药联合化疗治疗肿瘤取得了显著的效果。

复方苦参注射液是由苦参、白茯苓等中药经现代特殊工艺加工、提取而成抗肿瘤新药, 主要成分为氧化苦参碱、氧化槐角碱、苦参碱和皂苷, 属于非细胞毒性药物。现代药理研究结果显示, 苦参碱具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤及镇痛解热降温等作用, 对化疗药物引起的不良反应有很好的预防作用, 同时可以改善机体的细胞免疫功能, 起到很好的增效减毒作用^[11-12]。临床应用数据显示, 氧化苦参碱能够升高化疗治疗实体肿瘤引起的白细胞减少, 能够减轻化疗引起的骨髓抑制和消化道反应^[13]。

此外, 有研究显示复方苦参注射液对提高免疫功能有一定的作用。体液免疫和细胞免疫构成了机体的免疫防御系统, 其中细胞免疫在肿瘤免疫中处于核心地位, 与肿瘤的发生、发展密切相关。T 淋巴细胞是细胞免疫中最重要的一类细胞。CD⁴⁺和 CD⁸⁺淋巴细胞在 T 淋巴细胞中数目最多, 具有较强的杀伤肿瘤细胞的能力。研究表明, CD⁴⁺/CD⁸⁺比值

是衡量肿瘤患者机体免疫力的重要指标。免疫缺陷性疾病、肿瘤等患者体内存在 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值下降, 而自身免疫性疾病患者体内存在 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值升高^[14]。本研究分析了复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌的疗效以及其对患者免疫功能的影响。

本研究按照入组标准, 随机选取了 82 例患者, 均行 FOLFOX 方案, 治疗组同时加用复方苦参注射液, 结果显示, 对照组患者治疗后体内 CD⁴⁺细胞比例和 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值下降, CD⁸⁺细胞比例升高, 说明经过放化疗后, 患者免疫功能下降, 而治疗组患者在加用复方苦参注射液后, 体内 CD⁴⁺细胞比例和 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值较对照组升高, CD⁸⁺细胞比例则下降, 说明复方苦参注射液能够提高患者的免疫功能。此外, 自然杀伤细胞 (NK 细胞) 对肿瘤具有杀伤功能, 但是在肿瘤患者中由于免疫抑制, 其活性较低, 表面标记物表达水平较低。而经复方苦参碱治疗后其表面标记物 CD¹⁶⁺和 CD⁵⁶⁺表达水平上调, 说明复方苦参碱治疗后肿瘤患者 NK 细胞的杀伤能力增加。在不良反应方面, 治疗组患者不良反应显著低于对照组, 治疗后 1、2、3 年生存率显著高于对照组, 说明复方苦参注射液能够显著改善放化疗引起的骨髓抑制和胃肠道反应, 并能显著提高患者的生存期。

综上所述, 复方苦参注射液联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌具有较好的临床疗效, 可提高患者免疫功能, 减少不良反应, 延长生存期, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 张 玥, 石菊芳, 黄慧瑶, 等. 中国人群结直肠癌疾病负担分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(7): 709-714.
- [3] Onesti C E, Botticelli A, La Torre M, *et al.* 5-Fluorouracil degradation rate could predict toxicity in stages II-III colorectal cancer patients undergoing adjuvant FOLFOX [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(3): 322-326.
- [4] 丁医峰, 李 华. 贝伐单抗联合 FOLFOX 化疗在老年结直肠癌患者中的安全性和有效性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9): 2175-2177.
- [5] 赵 欣, 白 伟, 房 涛. 中药抗肿瘤机制的研究进展 [J]. *广东医学*, 2014, 35(3): 466-469.
- [6] 马金丽, 艾兰·塔拉干, 吴 涛, 等. 复方苦参注射液联

- 合化疗治疗晚期结直肠癌效果的系统评价 [J]. 广州中医药大学学报. 2016, 33(3): 425-431.
- [7] 漆辉雄, 杜珂. 复方苦参注射液治疗 82 例晚期癌痛患者的临床观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1048-1050.
- [8] 郑树, 黄彦钦. NCCN 结肠癌临床诊疗指南解读 [J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3): 206-207.
- [9] Hanaka J, Takahashi M, Nakayama H, *et al.* Study of the efficacy of aprepitant in FOLFOX/FOLFIRI for elderly patients with advanced colorectal cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(5): 583-586.
- [10] Ahn S J, Kim J H, Park S J, *et al.* Prediction of the therapeutic response after FOLFOX and FOLFIRI treatment for patients with liver metastasis from colorectal cancer using computerized CT texture analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(10): 1867-1874.
- [11] 何津, 张大为, 张海光, 等. 复方苦参注射液对原发性肝癌患者肝切除术后免疫功能的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1700-1702.
- [12] Wang W, You R L, Qin W J, *et al.* Anti-tumor activities of active ingredients in Compound Kushen Injection [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 676-679.
- [13] 王大荣, 高军. 复方苦参注射液治疗恶性肿瘤癌性疼痛的临床效果观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 104-105.
- [14] Bhattacharya N, Yuan R, Prestwood T R, *et al.* Normalizing microbiota-Induced retinoic acid deficiency stimulates protective CD8(+) T cell-mediated immunity in colorectal cancer [J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 641-655.