

康艾注射液联合西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的临床研究

张 颖, 邵玲玲

青岛市商业职工医院, 山东 青岛 266011

摘要: **目的** 探讨康艾注射液联合西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年1月于青岛市商业职工医院进行治疗的晚期结直肠癌患者76例,根据治疗方案的差别分为对照组(38例)和治疗组(38例)。对照组患者静脉滴注西妥昔单抗注射液,初始剂量为 $400\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{周})$,滴速 $\leq 5\text{ mL}/\text{min}$,滴注时间120 min,然后维持 $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{周})$ 。治疗组在对照组的基础上静脉滴注康艾注射液,40 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组患者均治疗6周。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者生存质量改善情况、血清学指标和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组的客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)分别为28.95%、52.63%,均分别显著低于治疗组的50.00%、73.68%,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组改善率为68.42%,显著低于治疗组的92.11%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平明显降低,而IL-2和干扰素- γ (IFN- γ)水平明显增高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善情况明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 康艾注射液联合西妥昔单抗可有效提高晚期结直肠癌患者机体免疫功能,并可显著改善患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康艾注射液;西妥昔单抗注射液;晚期结直肠癌;客观缓解率;临床获益率;血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1746-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.034

Clinical study on Kang'ai Injection combined with cetuximab in treatment of advanced colorectal cancer

ZHANG Ying, SHAO Ling-ling

Qingdao Commercial Staff Hospital, Qingdao 266011, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kang'ai Injection combined with cetuximab in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (76 cases) with advanced colorectal cancer in Qingdao Commercial Staff Hospital from January 2016 to January 2017 were divided into control (38 cases) and treatment (38 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Cetuximab Solution for infusion, the initial dosage was $400\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{week})$, the speed $\leq 5\text{ mL}/\text{min}$, and the drip time was 120 min, then maintained the speed at $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{week})$. Patients in the treatment group were iv administered with Kang'ai Injection on the basis of the control group, 40 mL added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of life quality, serological indexes and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, ORR and CBR in the control group were 28.95% and 52.63%, which were significantly lower than 50.00% and 73.68% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate in the control group was 68.42%, which was significantly lower than 92.11% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, HIF-1 α and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased, but IL-2 and IFN- γ levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of these indexes in the treatment group was significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kang'ai Injection combined with cetuximab can improve the immunity in treatment of advanced colorectal cancer, and can effectively improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Kang'ai Injection; Cetuximab Solution for infusion; advanced colorectal cancer; ORR; CBR; VEGF

收稿日期: 2017-04-27

作者简介: 张 颖(1976—),男,本科,主治医师,主要从事肿瘤内科临床工作。Tel: 13506486612 E-mail: 13506486612@163.com

结直肠癌是消化系统最为常见的恶性肿瘤,在我国恶性肿瘤中的发病率及死亡率分别占第6位和第5位,并且约有30%的患者在就诊时就已经发生转移^[1]。目前对于晚期结直肠癌的治疗手段主要是全身化疗。西妥昔单抗可特异性结合癌细胞表面的表皮细胞生长因子受体,从而发挥抗肿瘤作用^[2]。康艾注射液具有益气扶正、增强机体免疫功能等功效^[3]。因此,本研究对晚期结直肠癌患者采用康艾注射液联合西妥昔单抗进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2017年1月于青岛市商业职工医院进行治疗的76例晚期结直肠癌患者为研究对象,入组患者均符合晚期结直肠癌患诊断标准^[4]。其中男40例,女36例;年龄45~72岁,平均年龄(64.31±1.28)岁;结肠癌52例,直肠癌24例。

排除标准:(1)评估生存期<6个月者;(2)伴有凝血功能障碍者;(3)对本次研究药物过敏者;(4)伴有消化道出血、严重感染等疾病者;(5)Karnofsky(KPS)评分<70分者;(6)不配合治疗者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

西妥昔单抗注射液由德国默克里昂制药公司生产,规格100 mg:5 mL,产品批号151107;康艾注射液由长白山制药股份有限公司生产,规格20 mL/支,产品批号1501203。

1.3 分组及治疗方法

入选患者根据治疗方案的差别分为对照组(38例)和治疗组(38例)。其中对照组男22例,女16例;年龄45~71岁,平均年龄(64.28±1.22)岁;结肠癌24例,直肠癌14例。治疗组男18例,女20例;年龄45~72岁,平均年龄(64.39±1.34)岁;结肠癌28例,直肠癌10例。两组一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注西妥昔单抗注射液,初始剂量为400 mg/(m²·周),滴注时间120 min,滴速≤5 mL/min,然后维持250 mg/(m²·周),直至疾病进展或出现不能耐受反应。治疗组在对照组的基础上静脉滴注康艾注射液,40 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组患者均治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):所有病灶全部消失;部分缓解(PR):与基线水平比较,治疗后病灶两径和减少≥

30%;稳定(SD):未达到上述标准;进展(PD):治疗期间病灶两径和较前增加≥20%或有新病灶出现。

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

1.5.1 KPS评分^[6] 改善:经过治疗患者KPS评分较前增加10分;稳定:经过治疗患者KPS评分较前增加1~10分;下降:经过治疗患者KPS评分较前减少超过10分。

改善率=(改善+稳定)/总数

1.5.2 采用放射免疫法检测两组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,采用酶联免疫吸附试验检测IL-2和干扰素- γ (IFN- γ)水平。

1.6 不良反应

采用CTCAEv4.0评定两组患者治疗过程中可能出现的恶心呕吐、口腔黏膜炎、白细胞下降、转氨酶升高等不良反应^[7]。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 19.0分析所得数据。两组治疗前后血清VEGF、HIF-1 α 、MMP-9、IL-2和IFN- γ 水平的比较选用 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗效果的比较采用 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 2例,PR 9例,SD 9例,PD 18例,ORR和CBR分别为28.95%、52.63%;治疗组CR 3例,PR 16例,SD 9例,PD 10例,ORR和CBR分别为50.00%、73.68%,两组患者ORR和CBR分别比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后,对照组改善6例,稳定20例,下降12例,改善率为68.42%;治疗组改善10例,稳定25例,下降3例,改善率为92.11%,两组患者生存质量改善情况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

与治疗前相比,治疗后两组血清VEGF、HIF-1 α 和MMP-9水平明显降低,而IL-2和IFN- γ 水平明显增高,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组上述指标改善情况明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组不良反应发生率分

别为 39.47%、31.58%, 两组不良反应比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	38	2	9	9	18	28.95	52.63
治疗	38	3	16	9	10	50.00*	73.68*

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比较

Table 2 Comparison on improvement of life quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	38	6	20	12	68.42
治疗	38	10	25	3	92.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	IL-2/(U·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(U·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	48.77 $\pm$ 5.31	735.31 $\pm$ 84.57	13.68 $\pm$ 2.31	65.32 $\pm$ 7.41	123.51 $\pm$ 24.56
	治疗后	65.54 $\pm$ 6.38*	674.76 $\pm$ 26.87*	24.43 $\pm$ 2.42*	58.93 $\pm$ 3.28*	57.46 $\pm$ 4.79*
治疗	治疗前	48.73 $\pm$ 5.28	735.27 $\pm$ 84.54	13.65 $\pm$ 2.27	65.27 $\pm$ 7.36	123.47 $\pm$ 24.52
	治疗后	78.37 $\pm$ 6.43* [▲]	635.82 $\pm$ 26.93* [▲]	28.76 $\pm$ 2.47* [▲]	53.14 $\pm$ 3.25* [▲]	28.63 $\pm$ 4.82* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison 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		发生率/%
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	
对照	38	1	2	2	3	1	3	1	2	39.47
治疗	38	2	2	0	3	1	0	1	3	31.58

3 讨论

消化系统中晚期结直肠癌是比较常见的, 单纯手术治疗术后极易发生腹腔内转移及复发, 严重影响治疗效果, 且对于绝大多数患者来说已不适合手术治疗。目前为了延长生存期、抑制肿瘤生长、提高患者生存率, 临床上常采用化疗为主的综合性治疗方法^[8]。

西妥昔单抗可特异性结合癌细胞表面 EGF 受体, 进而阻断 EGF 同相关配体结合, 从而发挥抗肿瘤作用^[2]。康艾注射液是由人参、黄芪和苦参素等

制成的中药制剂, 具有益气扶正、增强机体免疫功能等功效^[3]。本文对晚期结直肠癌患者采用康艾注射液联合西妥昔单抗进行治疗, 取得了满意效果。

肿瘤的发生与发展同许多细胞因子间有着密切关联。VEGF 是促血管生成因子, 具有促进肿瘤血管生成作用^[9]。HIF-1 α 对肿瘤血管生成、肿瘤生长及转移有着重要作用^[10]。MMP 是高度依赖于锌离子的内切蛋白酶, MMP-9 作为 MMP 家族的一员具有促进肿瘤侵袭及转移的作用^[11]。IL-2 是一种具有抗肿瘤活性的因子, 在增强机体免疫功能和防止肿

瘤生长等方面具有重要作用^[12]。IFN- γ 具有促进 T 淋巴细胞的增殖, 增强 T 细胞毒性作用, 进而发挥杀伤肿瘤细胞作用^[13]。本研究中, 与治疗前相比, 治疗后两组血清 VEGF、HIF-1 α 及 MMP-9 水平明显降低, 而 IL-2 和 IFN- γ 水平明显增高, 但治疗组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。说明康艾注射液与西妥昔单抗联合应用可有效提高机体免疫能力。此外, 治疗组临床疗效显著高于对照组, 且治疗组生存质量改善率明显高于对照组。说明康艾注射液联合西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的临床效果确切。

综上所述, 康艾注射液联合西妥昔单抗可有效提高晚期结直肠癌患者机体免疫功能, 并可显著改善患者生活质量, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] Chen W Q, Zheng R, Zhang S, *et al.* Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 48-58.
- [2] 邵仲英, 封宇飞, 傅得兴. 新型表皮生长因子受体抑制剂—西妥昔单抗 [J]. *中国全科医学*, 2006, 9(4): 317-318.
- [3] 王伟华, 陈 前, 江道文. 康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(9): 1032-1035.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 277-78.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 孙 燕, 周际昌. 临床肿瘤内科学手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 106.
- [9] 袁泉良, 韩 柯, 任东方, 等. 血清 VEGF 和 CRP 表达在结直肠癌病人中的临床意义和诊断价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 3(6): 838-841.
- [10] 杨 丹, 戴婷婷, 刘小北, 等. CXCR7 和 HIF-1 α 在结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. *江苏医药*, 2016, 42(6): 636-638.
- [11] 江毅敏, 戴俊臣, 王 俊, 等. Kiss-1 和 MMP-9 在结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(4): 363-365.
- [12] 文坤明, 曾庆良, 冯国丽, 等. 结直肠癌患者淋巴结微转移与外周血 NK 细胞活性、IL-2、IL-12 水平的关系 [J]. *山东医药*, 2011, 51(14): 16-17.
- [13] 李世宁, 戴 穹, 杨志惠. TLR9 多态性和 IFN- γ 表达与结直肠癌的相关性 [J]. *四川解剖学杂志*, 2012, 20(4): 12-15.