

复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX6 方案治疗老年结肠癌肝转移的临床研究

曹光材¹, 白江江¹, 齐文海¹, 申连东¹, 李 华²

1. 延安大学附属医院 肛肠外科, 陕西 延安 716000

2. 西安交通大学医学院第二附属医院 普外科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX6 方案治疗老年结肠癌肝转移的临床疗效。**方法** 将延安大学附属医院 2011 年 11 月—2013 年 11 月接受治疗的老年结肠癌肝转移患者 98 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例, 对照组患者给予 FOLFOX6 方案进行化疗: 氟尿嘧啶注射液 2 800 mg/m² 持续泵入 46 h, 第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液 400 mg/m²; 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 85 mg/m², 2 周为 1 个疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服复方斑蝥胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。两组均治疗 3 个月。治疗后对患者进行为期 3 年的随访, 观察两组的临床疗效, 比较两组的免疫功能指标和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组的客观缓解率和疾病控制率分别为 36.7%、77.5%; 治疗组的分别为 46.9%、89.7%; 两组客观缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 1、2、3 年的生存率分别为 95.9%、87.7%、63.2%, 均显著高于对照组的 83.6%、65.3%、46.9%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组的腹泻腹痛、恶心呕吐、白细胞计数下降、周围神经病变和皮疹的不良反应发生率均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX6 方案治疗老年结肠癌肝转移患者疗效确切, 能够有效提高患者免疫功能, 且不良反应小, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方斑蝥胶囊; FOLFOX6 方案; 氟尿嘧啶注射液; 亚叶酸钙注射液; 注射用奥沙利铂; 老年结肠癌肝转移; 免疫功能指标

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1759-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.037

Clinical study on Compound Banmao Capsules combined with FOLFOX6 chemotherapy in treatment of elderly hepatic metastasis of colonic carcinoma

CAO Guang-cai¹, BAI Jiang-jiang¹, QI Wen-hai¹, SHEN Lian-dong¹, LI Hua²

1. Department of Anus Andintestine Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Banmao Capsules combined with FOLFOX6 chemotherapy in treatment of elderly hepatic metastasis of colonic carcinoma. **Methods** Elderly patients (98 cases) with hepatic metastasis of colonic carcinoma in Yan'an University Affiliated Hospital from November 2011 to November 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. The patients in the control group were treated by FOLFOX6 chemotherapy. The patients in the control group were pumped with Fluorouracil Injection for 46 h, 2 800 mg/m². They were iv administered with Calcium Folate Injection in the first day, 400 mg/m². And they were also iv administered with Oxaliplatin for injection, 85 mg/m². Two weeks were one course. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Banmao Capsules, 3 grains/time, twice daily. Two groups were treated for 3 months. They were followed-up for 3 years after treatment. The efficacy was evaluated, and the immune function indexes and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective response rate and disease control rate of control group were 36.7% and 77.5%, while those index of treatment group were 46.9% and 89.7%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Survival rate of 1, 2, and 3 years in the treatment (95.9%, 87.7%, and 63.2%) were higher than those in control group (83.6%, 65.3%, and 46.9%) with significant difference ($P < 0.05$). The incidences of diarrhea and stomachache, nausea and vomiting, leucopenia, peripheral neuropathy, and rash in

收稿日期: 2017-02-20

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目 (2012JQ4016); 西安交通大学基本科研业务费资助项目 (Xjj2012072)

作者简介: 曹光材, 男 (1981—), 主治医师, 研究方向为结肠直肠癌、肛门良性疾病。Tel: 13992129721 E-mail: caoguangcai1981@163.com

treatment group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Banmao Capsules combined with FOLFOX6 chemotherapy has a good effect in treatment of elderly hepatic metastasis of colonic carcinoma, can promote the immune function with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Banmao Capsules; FOLFOX6 chemotherapy; Fluorouracil Injection; Calcium Folate Injection; Oxaliplatin for injection; elderly hepatic metastasis of colonic carcinoma; immune function indexes

结肠癌是临床常见恶性肿瘤之一, 由于该疾病早期多无明显症状, 故多数患者确诊时即已发生了转移, 其中肝转移是结肠癌的最常见转移类型, 严重威胁患者的生命健康^[1]。目前, 手术切除是结肠癌肝转移的最常见治疗方法, 但由于各种原因, 超过70%的患者无法接受手术治疗, 尤其是体质较差的老年患者, 对于该部分人群临床则多以化疗为主^[2-3]。复方斑蝥胶囊具有扶正培本、调理气血之功效, 临床常用于肝癌等各类恶性肿瘤的辅助治疗^[4]。FOLFOX6 方案主要由奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶等化疗药物组成, 是胃癌、结肠癌、肝癌等消化系统恶性肿瘤的常用治疗方案^[5]。为此本研究采用复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX6 方案对老年结肠癌肝转移进行治疗, 取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 11 月—2013 年 11 月延安大学附属医院接受治疗的 98 例老年结肠癌肝转移患者作为研究对象, 其中男性患者 64 例, 女性患者 34 例; 年龄 60~78 岁, 平均年龄 (68.0 ± 6.0) 岁; 病理类型包括黏液腺癌 13 例、低分化腺癌 57 例、中分化腺癌 28 例; 卡氏评分 62~82 分, 平均 (72.1 ± 9.3) 分; 1 个病灶 65 例, 2~3 个病灶 33 例; 病灶大小 < 3 cm 的患者 66 例, 病灶大小 3~6 cm 的患者 32 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 根据病理学与影像学检查结果, 结合《结直肠诊疗规范》^[6]中相关诊断标准, 确诊为结肠癌肝转移的患者; (2) 无法进行外科手术且常规超声难以显示病灶的患者; (3) 年龄大于 60 岁, 卡氏评分 ≥ 60 分且预计生存期 3 个月以上的患者; (4) 由延安大学附属医院伦理委员会批准, 患者及其直系亲属均同意参与本研究, 并签署知情同意书。

排除标准: (1) 同时患有肺癌等其他类型肿瘤的患者; (2) 同时患有严重肝肾疾病、精神病及严

重心血管疾病的患者; (3) 药物过敏或是具有过敏体质的患者。

1.3 药物

氟尿嘧啶注射液由上海旭东海普药业有限公司提供, 规格 10 mL : 0.25 g, 产品批号 2010110923、2012093023; 亚叶酸钙注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司提供, 规格 10 mL : 0.1 g, 产品批号 2010122198、2012110934; 注射用奥沙利铂由费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司提供, 规格 50 mg/支, 产品批号 2010091178、2012121109; 复方斑蝥胶囊由贵州益佰制药股份有限公司提供, 规格 0.25 g/粒, 产品批号 2010081212、2011101109。

1.4 分组及治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组均为 49 例。其中对照组男 33 例, 女 16 例; 年龄 60~78 岁, 平均年龄 (67.9 ± 6.2) 岁; 病理类型包括黏液腺癌 6 例、低分化腺癌 28 例、中分化腺癌 15 例; 卡氏评分 62~81 分, 平均卡氏评分 (72.1 ± 9.3) 分; 1 个病灶 33 例, 2~3 个病灶 16 例; 病灶大小 < 3 cm 的患者 32 例, 病灶大小 3~6 cm 的患者 17 例。治疗组男 31 例, 女 18 例; 年龄 61~76 岁, 平均年龄 (68.2 ± 6.1) 岁; 病理类型包括黏液腺癌 7 例、低分化腺癌 29 例、中分化腺癌 13 例; 卡氏评分 63~82 分, 平均卡氏评分 (72.2 ± 9.4) 分; 1 个病灶 32 例, 2~3 个病灶 17 例; 病灶大小 < 3 cm 的患者 33 例, 病灶大小 3~6 cm 的患者 16 例。两组者性别、年龄、病理类型、卡氏评分、病灶数目和病灶大小等一般情况相比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者进行虚拟导航系统引导的射频消融治疗, 射频消融结束后对照组患者给予 FOLFOX6 方案进行化疗: 氟尿嘧啶注射液 2 800 mg/m²持续泵入 46 h, 第 1 天静脉滴注亚叶酸钙注射液 400 mg/m²; 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 85 mg/m², 2 周为 1 个疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服复方斑蝥胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。两组均治疗 3

个月。

1.5 疗效评价标准

采用《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]中相关标准评价两组患者的近期疗效。疗效等级分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无改变 (SD) 和进展 (PD)。完全缓解 (CR): 全部病灶消失, 并维持 4 周以上; 部分缓解 (PR): 病灶缩小 50%, 并维持 4 周以上; 稳定 (SD): 病灶未缩小达 50%; 进展 (PD): 病灶增加达 25% 或出现新病灶。

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 免疫功能指标 治疗前后, 分别抽取两组患者的肘静脉血 5 mL, 采用流式细胞仪检测其外周血 T 细胞亚群 (CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺) 水平, 利用单向琼脂扩散法对其中免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 水平进行检测。

1.6.2 远期生存率 对两组患者进行为期 3 年的随访, 随访间隔均为 3 个月, 随访方式为电话随访, 记录并统计治疗 1、2、3 年后的患者生存率。

1.7 不良反应

采用 NCI-CTC 4.0 标准^[8], 将本研究中药物不良反应分为 0~IV 级, 0 级无反应, I 级轻度反应, II 级中度可耐受度, III 级不可耐受, IV 级有严重并发症, 计算不良反应的发生率。对两组患者治疗期间出现的不良反应进行密切观察。

发生率 = (I + II + III + IV) / 总例数

1.8 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对本研究相关数据进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法对患者生存情况进行分析。

2 结果

2.1 两组患者临床近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 7 例, PR 11 例, SD 18 例, PD 11 例, 客观缓解率为 36.7%, 疾病控制率为 77.5%。治疗组 CR 11 例, PR 12 例, SD 21 例, PD 5 例, 客观缓解率为 46.9%, 疾病控制率为 89.7%。两组客观缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者 IgG、IgA、IgM、CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺ 水平均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的免疫功能指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者远期生存率比较

随访期间, 两组患者均未出现失访病例。治疗组 1、2、3 年的生存率分别为 95.9%、87.7%、63.2%, 均显著高于对照组的 83.6%、65.3%、46.9%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床近期疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	49	7	11	18	11	36.7	77.5
治疗	49	11	12	21	5	46.9*	89.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%
对照	治疗前	7.21 ± 0.86	1.18 ± 0.19	1.34 ± 0.21	40.61 ± 7.53	32.76 ± 5.75	25.16 ± 4.05
	治疗后	6.12 ± 0.60*	0.72 ± 0.13*	1.01 ± 0.13*	31.33 ± 5.21*	26.21 ± 3.94*	20.45 ± 5.16*
治疗	治疗前	7.29 ± 0.81	1.21 ± 0.17	1.32 ± 0.20	39.32 ± 7.39	32.31 ± 5.63	25.39 ± 4.13
	治疗后	15.11 ± 1.62*#	2.81 ± 0.43*#	2.31 ± 0.36*#	63.14 ± 9.54*#	46.35 ± 8.11*#	35.42 ± 6.87*#

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 两组远期疗效比较

Table 3 Comparison on long-term efficacies between two groups

组别	n/例	1年生存率/%	2年生存率/%	3年生存率/%
对照	49	83.6	65.3	46.9
治疗	49	95.9*	87.7*	63.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

所有患者均未出现严重不良反应,治疗组的腹泻腹痛、恶心呕吐、白细胞计数下降、周围神经病变和皮疹的不良反应发生率均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。患者出现相关不良反应后,合理对症治疗均得到有效控制。见表4。

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻腹痛				
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	发生率/%
对照	49	19	2	1	0	64.8
治疗	49	7	2	0	0	43.2*

组别	n/例	恶心呕吐				
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	发生率/%
对照	49	13	5	1	0	40.5
治疗	49	8	3	0	0	32.4*

组别	n/例	白细胞计数下降				
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	发生率/%
对照	49	8	2	1	0	29.7
治疗	49	3	1	0	0	13.5*

组别	n/例	周围神经病变				
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	发生率/%
对照	49	7	2	0	0	56.7
治疗	49	3	3	1	0	40.5*

组别	n/例	皮疹				
		I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	发生率/%
对照	49	11	3	2	0	18.9
治疗	49	5	3	1	0	10.8*

3 讨论

手术切除是结肠癌肝转移的首选治疗方法,但由于老年患者体质较差,且多患有基础疾病,常无法耐受手术治疗。因此,如何对老年结肠癌肝转移患者进行合理有效治疗是肿瘤科亟需解决的重要课题。研究表明传统中药与西药治疗方法结合治疗多种癌症常较单一西药治疗具有更好的疗效^[9]。复方斑蝥胶囊主要由斑蝥、黄芪、人参、女贞子、半枝莲、熊胆粉、三棱、山茱萸和莪术等组成,诸药共奏具有扶正培本、调理气血之功效^[10]。FOLFOX6是NCCN指南中推荐的多种消化系统恶性肿瘤一线治疗方案,主要由奥沙利铂、亚叶酸钙

和氟尿嘧啶等化疗药物组成。奥沙利铂能够在体内合成水化衍生物,与肿瘤细胞DNA产生交联反应,最终通过抑制肿瘤细胞DNA的合成作用产生抗肿瘤活性^[11]。氟尿嘧啶在体内可转变为5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,对胸腺嘧啶核苷酸合成酶产生较强的抑制作用,并阻断脱氧尿嘧啶核苷酸对脱氧胸腺嘧啶核苷酸的合成作用,最终达到抑制肿瘤细胞DNA生物合成的目的^[12]。亚叶酸钙与氟尿嘧啶联合给药时,可有效增强氟尿嘧啶的效果,临床常用于治疗晚期直肠癌及结肠癌^[13]。因此,本研究采用复方斑蝥胶囊联合FOLFOX6方案对老年结肠癌肝转移进行治疗,为该疾病的治疗提供了一定的依据。

IgG、IgA、IgM 等是一类主要存在于血浆中具有抗体活性的动物蛋白,其中 IgG 作为初级免疫应答机制中最重要的一类以单体形式存在的抗体,主要具有抗病毒、抗菌性及提高机体对肿瘤细胞的耐受性等活性;IgA、IgM 则均可有效促进中和肿瘤细胞产生的一类毒性物质,促进单核巨噬细胞的吞噬作用^[14]。T 淋巴细胞作为最重要的机体免疫系统功能细胞群,于正常机体中不同种类的 T 淋巴细胞亚群之间能够相互的作用,并对机体正常免疫功能起到较好的维持作用。 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{8+} 均是机体常见的 T 淋巴细胞,可有效促进细胞免疫功能,加强免疫系统对外源性抗体及内源性肿瘤细胞的杀伤能力^[15]。研究表明,肿瘤患者化疗后免疫力明显降低,造成患者耐受性下降。因此,检测恶性肿瘤患者血液中的 IgG、IgA、IgM、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{8+} 等免疫功能的含量,对于评价药物治疗效果及不良反应均具有重要意义。

本研究表明,治疗组的客观缓解率和疾病控制率明显高于对照组,且其 1、2、3 年生存率均明显高于对照组,提示复方斑蝥胶囊能够有效提高患者治疗效果,延长患者生存时间。此外,治疗组各项不良反应发生率均明显低于对照组患者,提示复方斑蝥胶囊可有效降低患者毒副作用,提高患者治疗耐受性。进一步研究结果显示,治疗后治疗组 IgG、IgA、IgM、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{8+} 水平均明显高于对照组,这说明了复方斑蝥胶囊能够有效提高患者免疫力,该作用可能是治疗组疗效优于对照组,毒副作用小于对照组的主要作用机制之一。

参考文献

- [1] 唐元新,李晓霞,逯晓波,等. 结肠癌肝转移的危险因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(3): 224-225.
- [2] 赵 勇,王道荣. 结肠癌肝转移的诊治新进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(8): 710-712.
- [3] 刘金林,肖谷欣,何韵彬. 化疗及手术干预对结肠癌肝转移预后的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(3): 134-135.
- [4] 白 燕,胡 丽. 复方斑蝥胶囊联合化学治疗转移性结直肠癌的临床观察 [J]. 西部医学, 2013, 25(7): 1017-1019.
- [5] 王国强,万德森,周志伟,等. FOLFOX6 方案治疗结肠癌肝转移患者的疗效观察 [J]. 癌症, 2007, 26(4): 411-414.
- [6] 卫生部医政司,结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010 年版) [J]. 中华外科杂志, 2011, 49(2): 865-875.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 第 2 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 16-19.
- [8] National Institutes of Health, National Cancer Institute. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 [DB/OL]. (2009-05-28) [2017-01-18]. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [9] 成玲玲,许建华. 中医药治疗晚期结直肠癌的临床研究进展 [J]. 环球中医药, 2012, 5(4): 314-317.
- [10] 白 燕,胡 丽. 复方斑蝥胶囊联合化学治疗转移性结直肠癌的临床观察 [J]. 西部医学, 2013, 25(7): 1017-1019.
- [11] 刘朝阳,王德昌,赵 俊. 奥沙利铂抗肿瘤作用的研究 [J]. 实用癌症杂志, 2000, 15(2): 151-153.
- [12] 苏彦雷,薛 倩,王文习,等. 量子化学算法分析 5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用机制 [J]. 中南药学, 2016(2): 142-144.
- [13] 刘 宁,袁蕾蕾,种道群,等. 国产奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌临床观察 [J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(2): 46-47.
- [14] 周申康. 多聚免疫球蛋白受体表达水平与结肠癌肝转移及预后的相关性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014: 27-32.
- [15] 杨静红,倪东京. 结肠癌浸润 T 淋巴细胞亚群的临床意义 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(3): 270-273.