

复方斑蝥胶囊联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床研究

陆坤, 朱青, 朱莹, 陈建章, 尤传文

南京大学医学院附属南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院, 江苏 宿迁 223800

摘要: **目的** 探讨复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2016年12月在南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院进行治疗的晚期结直肠癌患者60例为研究对象, 入组者依据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组口服卡培他滨片, 1 250 mg/m², 2次/d, 治疗2周, 停药1周, 3周为1个疗程。治疗组在对照组基础上口服复方斑蝥胶囊, 0.75 g/次, 2次/d, 3周为1个疗程。两组均治疗3个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的肿瘤标志物、生命质量测定量表(QLQ-C30)评分和毒副反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率(ORR)分别为23.33%、50.00%, 临床受益率(CBR)分别为53.33%、86.67%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原糖链抗原199(CA199)、糖类抗原糖链抗原242(CA242)水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组躯体、认知、情绪、角色和社会功能评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组毒副反应发生率分别为66.67%、40.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗晚期结直肠癌具有较好的临床疗效, 可改善患者生存质量, 降低肿瘤标志物水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方斑蝥胶囊; 卡培他滨片; 晚期结直肠癌; 肿瘤标志物; QLQ-C30评分; 毒副反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-1985-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.039

Clinical study on Compound Banmao Capsules combined with capecitabine in treatment of advanced colorectal cancer

LU Ku, ZHU Qing, ZHU Ying, CHEN Jian-zhang, YOU Chuan-wen

Nanjing Drum Tower Hospital People's Hospital the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Suqian 223800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Banmao Capsules combined with Capecitabine Tablets in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (60 cases) with advanced colorectal cancer in Suqian People's Hospital of Nanjing Gulou Hospital Group from January 2014 to December 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were *po* administered with Capecitabine Tablets, 1 250 mg/m², twice daily, treated for 2 weeks, 3 weeks as a course of treatment. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Banmao Capsules on the basis of the control group, 0.3 g/time, twice daily, 3 weeks as a course of treatment. Patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and tumor markers, QLQ-C30 scores, toxicity and side effects in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies (ORR) in the control and treatment groups were 23.33% and 50.00%, respectively, and the clinical benefit rate (CBR) in the control and treatment groups were 53.33% and 86.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA199, and CA242 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of body, cognition, emotion, role, and social function in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence rates of toxicity and side effects in the control and treatment

收稿日期: 2017-06-28

作者简介: 陆坤(1981—), 女, 主治医师, 研究方向是肿瘤科、结直肠癌。Tel: 18012186099 E-mail: lukun198102@163.com

groups were 66.67% and 40.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Banmao Capsules combined with Capecitabine Tablets has clinical curative effect in treatment of advanced colorectal cancer, can improve the quality of life, and decrease the level of tumor markers, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Banmao Capsules; Capecitabine Tablets; advanced colorectal cancer; Tumor marker; QLQ-C30 score; incidence rates of toxicity and side effect

结直肠癌是临床上常见的一种消化系统恶性肿瘤,其发病率近年来呈上升趋势。早期结直肠癌的诊断率较低,一旦明确诊断时常已发生转移,进展为晚期结直肠癌。对晚期结直肠癌患者来说,单纯手术治疗术后极易发生腹腔内转移和复发,对治疗效果具有严重影响,而对于绝大多数患者来说已不适合手术治疗^[1]。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案进行治疗。卡培他滨片单药化疗方案是晚期结直肠癌的标准方案之一,该药为 5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体,在肿瘤细胞内经 TP 激活后发挥抗肿瘤效应^[2]。复方斑蝥胶囊具有破血消瘀、攻毒蚀疮等功效^[3]。因此本研究对晚期结直肠癌患者采用复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 12 月在南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院进行治疗的晚期结直肠癌患者 60 例为研究对象,均符合晚期结直肠癌的诊断标准^[4]。其中男 32 例,女 28 例;年龄 52~75 岁,平均(63.28±1.16)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.32±0.27)年;34 例为结肠癌,26 例为直肠癌。

排除标准:(1) Karnofsky (KPS) 评分 < 70 分者;(2) 预计生存期 < 3 个月者;(3) 伴有严重肝、肾功能不全者;(4) 伴有凝血功能障碍者;(5) 伴有肝、肺、脑等远处转移者;(6) 对本次研究药物过敏者;(7) 伴有精神疾病者;(8) 伴有消化道出血、严重感染等疾病者;(9) 入院前服用抗肿瘤药物和化疗者;(10) 未取得知情同意者。

1.2 药物

复方斑蝥胶囊由重庆希尔安药业有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 130502、150607;卡培他滨片由上海罗氏制药有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 130703、150509。

1.3 分组和治疗方法

入组者依据用药的差别分为对照组和治疗组,

每组各 30 例。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 52~74 岁,平均(63.16±1.12)岁;病程 1~4 年,平均(3.21±0.19)年;18 例为结肠癌,12 例为直肠癌。治疗组男 15 例,女 15 例;年龄 52~75 岁,平均(63.34±1.24)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.38±0.33)年;16 例为结肠癌,14 例为直肠癌。两组患者的一般临床资料间比较无明显差别,具有可比性。

所有患者均给予预防呕吐、保护胃黏膜等常规治疗。对照组口服卡培他滨片,1 250 mg/m², 2 次/d,治疗 2 周,停药 1 周,3 周为 1 个疗程。治疗组在对照组基础上口服复方斑蝥胶囊,0.75 g/次,2 次/d,3 周为 1 个疗程。两组均治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):所有靶病灶均全部消失,至少持续 4 周;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):基线病灶长径增加 ≥ 20% 或出现新病灶;稳定(SD):基线病灶长径和未达到 PR 或增加未达到 PD。

有效率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

临床受益率(CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采用生命质量测定量表(QLQ-C30)评价患者功能领域生活质量,包括躯体、认知、情绪、社会功能和角色,满分 100 分,得分越高表示生活质量越好^[6]。采用电化学发光法检测治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原糖链抗原 199(CA199)、糖类抗原糖链抗原 242(CA242)水平。

1.6 毒副反应观察

本研究毒副反应评定采用 CTCAEv4.0 评定^[7]。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。治疗前后肿瘤标志物、QLQ-C30 评分的比较采用 *t* 检验,ORR、CBR 和毒副反应比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 PR 为 7 例,SD 为 9 例,ORR

为 23.33%，CBR 为 53.33%；治疗组 PR 为 15 例，SD 为 11 例，ORR 为 50.00%，CBR 为 86.67%，两组 ORR 和 CBR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后，两组躯体、认知、情绪、角色和社会功能评分均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗后，两组 CEA、CA199、CA242 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组毒副反应比较

对照组和治疗组患者的毒副反应总发生率分别为 66.67%、40.00%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

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	ORR/%	CBR/%
对照	30	0	7	9	14	23.33	53.33
治疗	30	0	15	11	4	50.00*	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	躯体评分/分	认知评分/分	情绪评分/分	角色评分/分	社会功能评分/分
对照	治疗前	32.77 ± 3.31	35.49 ± 4.38	33.67 ± 3.51	10.38 ± 1.41	12.51 ± 2.56
	治疗后	65.24 ± 6.26*	67.72 ± 7.85*	52.48 ± 4.47*	38.73 ± 3.46*	41.26 ± 4.59*
治疗	治疗前	32.73 ± 3.28	35.47 ± 4.34	33.62 ± 3.57	10.35 ± 1.46	12.47 ± 2.52
	治疗后	76.35 ± 6.43*▲	78.84 ± 7.92*▲	74.39 ± 4.52*▲	52.63 ± 3.57*▲	50.63 ± 4.62*▲

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 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	CEA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CA199/($\text{kU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CA242/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	64.41 ± 7.58	98.69 ± 9.52	90.78 ± 11.39
	治疗后	28.75 ± 4.29*	42.57 ± 5.45*	46.92 ± 7.54*
治疗	治疗前	64.37 ± 7.52	98.63 ± 9.47	90.72 ± 11.35
	治疗后	16.28 ± 3.17*▲	28.59 ± 5.34*▲	30.83 ± 7.48*▲

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 两组毒副反应比较 ($n = 30$)

Table 4 Comparison on toxicity and side effects between two groups ($n = 30$)

组别	恶心呕吐/例		血小板减少/例		中性粒细胞减少/例		转氨酶升/例		总发生率/%
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	
对照	5	1	5	1	3	2	2	1	66.67
治疗	2	0	3	1	3	1	1	1	40.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

结直肠癌是消化系统常见的一种恶性肿瘤,起病隐匿,就诊时就有约 20% 患者发生远处转移,20%~30% 术后发生复发或转移^[8]。对于晚期结直肠癌来说已失去手术时机,所以化疗成为晚期结直肠癌综合治疗方案的重要手段,临床常用药物有氟尿嘧啶、奥沙利铂等^[9]。虽然多药联合化疗可极大延长晚期结直肠癌生存期,但给患者带来的毒副作用也非常多,大部分患者因不能耐受化疗而终止治疗。当前延长晚期结直肠癌存活时间和提高生存质量是极为重要的。

卡培他滨为具有选择性靶向作用的 5-FU 前体,在体内激活 TP 而发挥抗肿瘤作用,本身无细胞毒性,可通过 3 步酶链反应,在肿瘤细胞内被激活为具有细胞毒性的 5-FU,从而最大程度地降低了 5-FU 对正常人体细胞的损害^[2]。结直肠癌在中医上属于“肠覃”“脏毒”等范畴,主要是由正气不足,湿毒内蕴,阴津耗伤,肠络瘀阻所致,因此治疗上应给予清热解毒、益气养阴、扶正祛邪^[10]。复方斑蝥胶囊是由斑蝥、山茱萸、莪术、半枝莲、人参、刺五加、熊胆粉、三棱、甘草、黄芪、女贞子等制成的中药制剂,具有破血消瘀、攻毒蚀疮的功效^[3]。因此,本研究对晚期结直肠癌患者采用复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗,获得满意效果。

CEA、CA199、CA242 为肿瘤标志物抗原。CEA 能够对病情发展进行评价,但不可单独使用,临床用于评估疾病状况及其他诊断信息;CA199 为低聚糖类肿瘤相关抗原,在结直肠癌诊断的阳性率为 20.8%~57.8%;CA242 为唾液酸化鞘糖类抗原,同 CA199 比较诊断的特异性和准确性更高,为诊断 ACC 常用的血清学肿瘤标志物^[11]。所以联合 CEA、CA199、CA242 的检测有助于结直肠癌的早期诊断及判断预后。本研究中,两组治疗后 CEA、CA199、CA242 水平均下降,但治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。说明复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片可有效降低机体肿瘤标志物水平,有利于患者预后的改善。此外,治疗组和对照组 ORR 分别为 50.00%、

23.33%, CBR 分别为 86.67%、53.33%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 QLQ-C30 功能领域评分均升高,且治疗组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗组毒副反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。说明复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗晚期结直肠癌效果确切。

综上所述,复方斑蝥胶囊联合卡培他滨片治疗晚期结直肠癌具有较好的临床疗效,可改善患者生存质量,降低肿瘤标志物水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 郭建峰, 张向淼, 董林, 等. 卡培他滨治疗晚期转移性结直肠癌的疗效观察 [J]. 慢性病学杂志, 2012, 12(3): 207-208.
- [3] 夏格迪, 张赢予, 张馨木, 等. 复方斑蝥胶囊体内抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中国药业, 2007, 16(15): 13-14.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 结直肠癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 881-894.
- [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] 孟琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 273-274.
- [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] 万德森. 结直肠癌 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 33-35.
- [9] 蒋蔚茹, 刘杰. 结直肠癌化疗进展 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 200-203.
- [10] 张丽娜, 袁颖, 黄智芬. 中医药治疗晚期结直肠癌研究进展 [J]. 河北中医, 2015, 37(4): 628-631.
- [11] 卢宏霞, 高峻. 血清肿瘤标志物检测对结直肠癌患者病情监测的临床意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(2): 126-128.