

槐耳颗粒联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床研究

刘嘉, 王捷夫, 田斐, 郑磊, 胡冬至, 郭建生, 孔大陆*

天津医科大学肿瘤医院 结直肠肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: **目的** 探讨采用槐耳颗粒联合替吉奥治疗晚期结直肠癌患者的临床效果。**方法** 选取天津医科大学肿瘤医院于2015年8月—2016年8月收治的晚期结直肠癌患者111例, 随机分成对照组(55例)和治疗组(56例)。对照组患者口服替吉奥胶囊, 患者体表面积 $<1.25\text{ m}^2$, 40 mg/次, 若体表面积 $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$, 50 mg/次, 若体表面积 $>1.5\text{ m}^2$, 60 mg/次, 早晚各1次, 连续服用14 d, 然后停药7 d为1个疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服槐耳颗粒, 1袋/次, 3次/d, 21 d为1个疗程。两组患者均连续治疗3个疗程。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者KPS和QOL评分以及血清标志物和免疫指标水平变化。**结果** 治疗后, 对照组患者客观缓解率和疾病控制率分别为34.54%、65.45%, 均分别低于治疗组的57.14%、89.29%, 两组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者KPS和QOL评分均显著升高($P<0.05$); 且治疗组患者KPS和QOL评分明显高于对照组患者($P<0.05$)。治疗后, 两组患者癌胚抗原(CEA)、IL-9以及转化生长因子- β (TGF- β)血清水平均显著降低($P<0.05$); 且治疗组患者各血清标志物水平均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者IgA、IgM和IgG血清水平均显著升高($P<0.05$); 且治疗组患者免疫指标均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 槐耳颗粒联合替吉奥胶囊治疗晚期结直肠癌疗效显著, 能够改善患者血清标志物和免疫指标水平, 且安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 槐耳颗粒; 替吉奥胶囊; 晚期结直肠癌; 临床疗效; 癌胚抗原; 转化生长因子- β

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2207-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.036

Clinical study of Huaier Granules combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium in treatment of advanced colorectal cancer

LIU Jia, WANG Jie-fu, TIAN Fei, ZHENG Lei, HU Dong-zhi, GUO Jian-sheng, KONG Da-lu

Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, National Clinical Research Center for Cancer, Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Huaier Granules combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (111 cases) with advanced colorectal cancer in Tianjin Medical University Cancer Hospital from August 2015 to August 2016 were divided into control (55 cases) and treatment (56 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules, 40 mg/time for the patients of body surface area less than 1.25 m^2 , and 50 mg/time for the patients of body surface area less than $1.25\text{—}1.50\text{ m}^2$, and 60 mg/time for the patients of body surface area more than 1.5 m^2 , twice daily, and one course of treatment was 14 d of treatment and 7 d of withdrawal. Patients in the treatment group were *po* administered with Huaier Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily, one course of treatment was 21 d. Patients in two groups were treated for 3 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the change of KPS and QOL scores, serum markers and immune indexes in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, objective remission rate and disease control rate in the control group were 34.54% and 65.45%, which were significantly lower than 57.14% and 89.29% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the KPS and QOL scores in two groups were significantly increased ($P<0.05$). And the KPS and

收稿日期: 2017-08-15

作者简介: 刘嘉(1985—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为结直肠肿瘤规范化诊治。Tel: 18622256771 E-mail: ljmaxs@163.com

*通信作者 孔大陆(1965—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为胃肠肝胆肿瘤。E-mail: jzctjmu@126.com

QOL scores in the treatment group were obviously higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CEA, IL-9 and TGF- β levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum markers levels in the treatment group were obviously lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IgA, IgM and IgG levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the improvement of these immune indexes in the treatment group was obviously better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huaier Granules combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium has significant effect in treatment of advanced colorectal cancer significantly, can significantly improve serum markers and immune indicators with high security, which has a certain clinical application value.

Key words: Huaier Granules; Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules; advanced colorectal cancer; clinical efficacy; CEA; TGF- β

结直肠癌是临床结直肠科常见的实体肿瘤，其在消化道肿瘤中的发病率仅次于胃癌和食管癌。据相关研究发现，我国结直肠癌患者中位发病年龄显著低于欧美国家，且青年患者已愈来愈常见^[1]。结直肠癌早期症状并不典型，约 1/3 的患者确诊后已处于晚期，失去了最佳的手术治疗机会，只能通过化疗药物进行治疗^[2]。替吉奥胶囊是一种复方制剂，其组分包含替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾，具有较强的抗肿瘤作用，尤其是对消化道肿瘤具有特异性作用^[3]。槐耳颗粒主要成分为槐耳菌质，具有扶正固本、活血消癥的功效，对于消化道肿瘤患者的临床症状以及生活质量具有显著的改善作用^[4]。本研究对槐耳颗粒联合替吉奥胶囊治疗晚期结直肠癌进行了探讨，为以后临床治疗晚期结直肠癌提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取天津医科大学肿瘤医院 2015 年 8 月—2016 年 8 月结直肠肿瘤科收治的 111 例晚期结直肠癌患者作为研究对象，所有入选患者均符合国家卫生计生委医政医管局和中华医学会肿瘤学分会制订的《中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)》中对晚期结直肠癌的诊断标准^[5]。其中男 66 例，女 45 例；结肠癌患者 70 例，直肠癌 41 例；年龄 41~76 岁，平均年龄 (57.89 ± 8.67) 岁，病程 10 个月~4 年，平均病程 (2.97 ± 1.16) 年。本研究所有患者均通过了伦理委员会的审查并签署了知情同意书。

排除标准：患者属于早中期结直肠癌；患者合并有严重的肝肾功能不全；患者合并有其它组织起源的恶性肿瘤；患者及其家属不配合临床研究。

1.2 药物

替吉奥胶囊由山东新时代药业有限公司生产，规格 20 mg/粒，产品批号 141202；槐耳颗粒由启东盖天力药业有限公司生产，规格 20 g/袋，产品批号 DM09。

1.3 分组及治疗方法

111 例患者随机分成对照组 (55 例) 和治疗组 (56 例)，其中对照组男 31 例，女 24 例，结肠癌患者 35 例，直肠癌 20 例，年龄 29~74 岁，平均年龄 (57.85 ± 8.72) 岁，平均病程 (2.93 ± 1.19) 年。治疗组男 35 例，女 21 例，结肠癌患者 35 例，直肠癌 21 例，年龄 31~76 岁，平均年龄 (57.93 ± 8.59) 岁，平均病程 (3.01 ± 1.09) 年。两组患者在性别、癌症类型、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组口服替吉奥胶囊，体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ ，40 mg/次，体表面积 $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$ ，50 mg/次，若体表面积 $> 1.5 \text{ m}^2$ ，60 mg/次，早晚各 1 次，连续服用 14 d，然后停药 7 d 为 1 个疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服槐耳颗粒，1 袋/次，3 次/d，21 d 为 1 个疗程。两组患者均连续治疗 3 个疗程。

1.4 疗效评判标准^[6]

完全缓解 (CR)：临床症状完全消失，且肿瘤也完全消失；部分缓解 (PR)：临床症状显著改善，肿瘤直径缩小 50% 以上；稳定 (NC)：患者肿瘤直径缩小 50% 以内或增大在 25% 以内；进展 (PD)：者肿瘤直径增大在 25% 以上或出现了新病灶。

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR + PR + NC) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 KPS 评分 采用 KPS 评分量表对患者进行评价，总分为 100 分，分数越低，表示患者健康状况越差，若低于 60 分，患者对抗肿瘤的化疗方案则难以忍受^[7]。

1.5.2 QOL 评分^[8] 该评分分值在 0~60 分， < 20 分则表示患者生活质量极差，21~30 分则表示患者生活质量差，31~40 分则表示患者生活质量一般，41~50 分则表示患者生活质量较好，51~60 分则表示患者生活质量良好。

1.5.3 血清标志物 癌胚抗原 (CEA)、白细胞介素-9

(IL-9)以及转化生长因子-β(TGF-β)分别采用 CEA 试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)、IL-9 试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)和 TGF-β 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)进行检测,具体方法为酶联免疫吸附试验进行检测。

1.5.4 免疫指标检测 IgA、IgM 以及 IgG 分别采用相应试剂盒(均为上海康朗生物科技有限公司)进行检测,具体方法为酶联免疫吸附试验进行检测。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间的不良反应,然后进行统计分析。

1.7 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较

治疗后,对照组 CR 4 例,PR 15 例,NC 17 例,

PD 19 例,客观缓解率为 34.54%,疾病控制率为 65.45%;治疗组 CR 8 例,PR 24 例,NC 18 例,PD 6 例,客观缓解率为 57.14%,疾病控制率为 89.29%。两组患者客观缓解率和疾病控制率比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 KPS 和 QOL 评分比较

治疗前,两组 KPS 和 QOL 评分比较差异无统计学意义。治疗后,两组患者 KPS 和 QOL 评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组患者 KPS 和 QOL 评分明显高于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清标志物比较

治疗后,两组患者 CEA、IL-9 以及 TGF-β 血清水平与治疗前相比均显著降低,同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者各血清标志物水平均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

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	NC/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	55	4	15	17	19	34.54	65.45
治疗	56	8	24	18	6	57.14*	89.29*

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

表 2 两组 KPS 和 QOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS and QOL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分/分		QOL 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	35.02 ± 4.78	50.37 ± 7.63*	26.02 ± 4.52	35.12 ± 5.17*
治疗	56	34.87 ± 4.86	65.92 ± 9.14*▲	25.89 ± 4.63	46.38 ± 7.32*▲

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 两组血清标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		IL-9/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		TGF-β/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	22.53 ± 1.38	13.89 ± 0.94*	0.81 ± 0.04	0.54 ± 0.02*	11.56 ± 1.20	8.69 ± 0.88*
治疗	56	22.61 ± 1.44	8.56 ± 0.58*▲	0.79 ± 0.03	0.31 ± 0.01*▲	11.64 ± 1.24	6.07 ± 0.73*▲

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

2.4 两组患者免疫指标比较

治疗后, 两组患者 IgA、IgM 和 IgG 血清水平与治疗前相比均显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者免疫指标均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

两组治疗期间出现白细胞减少、恶心呕吐、血小板减少、腹泻、转氨酶升高和口腔炎等不良反应, 两组不良反应比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgA/(mg·mL ⁻¹)		IgM/(mg·mL ⁻¹)		IgG/(mg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	0.82±0.08	1.25±0.25*	1.17±0.12	1.41±0.28*	6.94±0.79	8.94±0.85*
治疗	56	0.84±0.09	1.68±0.33* [▲]	1.14±0.11	1.78±0.36* [▲]	6.88±0.83	10.69±1.43* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	恶心呕吐/例	血小板减少/例	腹泻/例	转氨酶升高/例	口腔炎/例	不良反应发生率/%
对照	55	12	7	7	4	2	1	60.00
治疗	56	11	9	6	5	1	3	62.50

3 讨论

随着社会的发展和水平的提高, 环境污染、饮食安全以及生活压力等因素使得中老年人结直肠癌的发病率逐年升高, 严重危害人们的身心健康。早期结肠癌难以发现, 多数患者发现时已经步入中晚期, 失去了早期手术治疗的机会, 只能以化疗改善延长患者的生命和生活质量。替吉奥胶囊是一种可以口服的新型化疗药物, 目前已经作为临床治疗晚期结直肠癌的有效药物。替吉奥胶囊的主要成分包括替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西, 其中替加氟是 5-氟尿嘧啶的前体药物, 在体内可以高效的转化成 5-氟尿嘧啶, 起到抗肿瘤的作用。吉美嘧啶可以抑制二氢嘧啶脱氢酶分解 5-氟尿嘧啶, 有助于肿瘤组织中保持高浓度的 5-氟尿嘧啶, 从而取得高效抗肿瘤的作用^[9]。槐耳颗粒是一种中药制剂, 其主要成分为槐耳菌质, 包含多种多糖蛋白以及氨基酸, 具有抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞凋亡的功效, 同时还可以增强患者免疫功能, 是一种理想的肿瘤免疫增强剂^[10]。

本研究中, 使用替吉奥胶囊单独治疗的对照组患者客观缓解率为 34.54%, 疾病控制率为 65.45%, 而使用槐耳颗粒和替吉奥胶囊联合治疗的治疗组患者客观缓解率为 57.14%, 疾病控制率为 89.29%,

两组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明槐耳颗粒可以明显提高替吉奥胶囊治疗晚期结肠癌患者的治疗效果。本研究对两组患者治疗前后的生活质量进行了评价, 结果发现治疗后两组患者 KPS 和 QOL 评分均明显升高, 且槐耳颗粒联合替吉奥胶囊治疗的治疗组患者 KPS 和 QOL 评分升高的更明显, 两组之间相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这说明槐耳颗粒可以明显提高替吉奥胶囊治疗患者的生活质量, 为患者后期的治疗提供了强大的保证。

癌胚抗原 (CEA) 是最早发现于胎儿结肠组织中的肿瘤血清标志物, 研究发现其血清水平与消化道肿瘤, 尤其是结直肠癌的诊断和治疗预后均具有显著的意义^[11]。IL-9 和 TGF- β 均是参与肿瘤发生发展的重要细胞因子, IL-9 主要由活化的 Th9 细胞分泌, 可以通过多种途径激活自主免疫系统, 而 TGF- β 不仅可以通过诱导 VEGF 表达来促进肿瘤细胞的生长, 还可以抑制免疫系统来帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击^[12]。本研究中, 治疗后两组患者 CEA、IL-9 以及 TGF- β 血清水平与治疗前相比均显著性降低, 且治疗后治疗组患者各指标改善情况均明显优于对照组, 两者相比差异具有统计学意义, 表明槐耳颗粒在替吉奥胶囊治疗的基础上可以协助改善患者体内细胞的内环境水平。另外, 本研究对两组患

者的免疫功能指标进行了统计分析,治疗后两组患者 IgA、IgM 以及 IgG 血清水平与治疗前相比均显著升高,且治疗后治疗组患者各指标改善情况均明显优于对照组,两者比较差异具有统计学意义,说明槐耳颗粒可以在替吉奥胶囊治疗结直肠癌的基础上改善患者的免疫指标水平。两组患者治疗期间出现了一系列的不良反应,但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明两药联合治疗不会增加不良反应。

综上所述,槐耳颗粒联合替吉奥胶囊治疗晚期结直肠癌疗效显著,同时能够显著改善患者体内的血清标志物和免疫指标水平,安全性高,可作为晚期结直肠癌的推广治疗方式。

参考文献

- [1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.
- [2] 江陈,常家聪. 大肠癌的治疗方法研究进展 [J]. 安徽医药, 2012, 16(2): 247-249.
- [3] 魏敏. 替吉奥维持治疗晚期结直肠癌的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1603-1605.
- [4] 海艳洁,周宏博,郑宇,等. 槐耳颗粒治疗晚期大肠癌疗效初步研究 [J]. 中国药师, 2012, 15(4): 519-521.
- [5] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版) [J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799.
- [6] 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, 111.
- [7] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] 叶久红,李祖同,王霞,等. 晚期癌症病人生活质量自评量表的编制及试测 [J]. 护理研究, 2009, 23(16): 1497-1499.
- [9] 王艳,陈新,高旭灵. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 65-69.
- [10] 李思维,邹立勇,尹宜发. 槐耳颗粒在肿瘤临床中的应用 [J]. 中国肿瘤, 2005, 14(10): 698-700.
- [11] 赵会民,高枫,张森. 癌胚抗原在结直肠癌进展及免疫治疗中的作用 [J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(4): 420-422.
- [12] 张秋环,李文靖,龙军先,等. 血清 IL-9 及 TGF- β 在结直肠癌患者中的表达及临床意义 [J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(2): 129-132.