

华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的临床研究

闫 凌

濮阳市安阳地区医院 普外科, 河南 安阳 455001

摘要: **目的** 探讨华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年1月在濮阳市安阳地区医院进行治疗的74例晚期结直肠癌患者, 随机分为对照组(37例)和治疗组(37例)。对照组在化疗结束后第2天静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 5 mg/(kg·d), 持续时间90 min以上, 1次/2周。治疗组在对照组的基础上口服华蟾素胶囊, 0.5 g/次, 3次/d。两组患者均经过8周治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者生存质量改善情况、细胞因子水平、肿瘤标志物和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率(ORR)为37.84%, 临床获益率(CBR)为70.27%, 均分别显著低于治疗组的54.05%、89.19%, 两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组生存质量改善率为72.97%, 明显低于治疗组的91.89%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、骨桥蛋白(OPN)水平均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组患者细胞因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白199(CA199)水平均明显下降($P < 0.05$); 且治疗组比对照组下降更明显($P < 0.05$)。治疗过程中, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌可有效改善患者生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 华蟾素胶囊; 贝伐珠单抗注射液; 晚期结直肠癌; 肿瘤标志物; 客观缓解率; 临床获益率; 低氧诱导因子-1 α

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0119-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.027

Clinical study on Huachansu Capsules combined with bevacizumab in treatment of advanced colorectal cancer

YAN Ling

Department of General Surgery, Anyang District Hospital in Puyang City, Anyang 455001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huachansu Capsules combined with bevacizumab in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (74 cases) with advanced colorectal cancer in Anyang District Hospital in Puyang City from January 2015 to January 2017 were randomly divided into control (37 cases) and treatment (37 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Bevacizumab Injection in 2nd day after chemotherapy, 5 mg/(kg·d), the duration time was more than 90 min, once every 2 weeks. Patients in the treatment group were po administered with Huachansu Capsules on the basis of the control group, 0.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of quality of life, cytokine levels, tumor markers and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 37.84% and 70.27%, which were significantly lower than 54.05% and 89.19% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of quality of life in the control group was 72.97%, which was significantly lower than 91.89% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HIF-1 α , MMP-2, TGF- β 1, and OPN levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CEA and CA199 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these tumor markers levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huachansu Capsules combined with

收稿日期: 2017-08-16

作者简介: 闫 凌 (1978—), 本科, 副主任医师, 研究方向为西医普外科。Tel: 13837278045 E-mail: 2876204454@qq.com

bevacizumab can effectively improve the quality of life in treatment of advanced colorectal cancer, which has a certain clinical application value.

Key words: Huachansu Capsules; Bevacizumab Injection; advanced colorectal cancer; tumor marker; ORR; CBR; HIF-1 α

结直肠癌是消化系统中常见的一种恶性肿瘤,近年来发病率呈现上升趋势,临床对其尚无统一的标准治疗方案,临床预后极差。目前最佳治疗方法为手术,但绝大多数结直肠癌在确诊时已发展为晚期结直肠癌,丧失了手术治疗的机会,临床对于无法进行手术及拒绝手术的患者临床多给予化疗^[1]。贝伐珠单抗可选择性地结合血管内皮生长因子(VEGF)并阻断其与血管内皮细胞表面受体结合,进而阻止肿瘤新生血管生成,发挥抑制肿瘤生长和迁延转移等作用^[2]。华蟾素胶囊具有解毒、消肿、止痛等功效^[3]。因此,本研究对晚期结直肠癌患者采用华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗进行治疗,取得了较满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 1 月在濮阳市安阳地区医院进行治疗的 74 例晚期结直肠癌患者的临床资料,所有患者均符合晚期结直肠癌的诊断标准^[4],且生存期>3 个月,Karnofsky (KPS) 评分 ≥ 70 分以及取得知情同意。

排除标准:(1)伴有严重肝、肾功能不全者;(2)发生严重腹泻、骨髓抑制等严重不良反应经辅助用药不能有效缓解者;(3)伴有凝血功能障碍者;(4)应用其他抗肿瘤药物治疗者;(5)伴有肝、肺、脑等远处转移者;(6)伴有消化道出血、严重感染等疾病者;(7)对本次研究药物过敏者;(8)治疗过程中自动退出者;(9)伴有精神疾病者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

贝伐珠单抗注射液由 Roche Diagnostics GmbH 生产,规格 100 mg : 4 mL,产品批号 141003、1160107;华蟾素胶囊由陕西东泰制药有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 141006、1160109。

1.3 分组及治疗方法

随机将入选患者分为对照组(37 例)和治疗组(37 例),其中对照组男 18 例,女 19 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(63.28 \pm 1.27)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.26 \pm 0.14)年;结肠癌 21 例,直肠癌 16 例。治疗组男 20 例,女 17 例;年龄 53~75 岁,

平均年龄(63.31 \pm 1.32)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.29 \pm 0.17)年;结肠癌 22 例,直肠癌 15 例。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予预防呕吐、保护胃黏膜及化疗方案。对照组在化疗结束后第 2 天静脉滴注贝伐珠单抗注射液,5 mg/(kg·d),持续时间 90 min 以上,1 次/2 周。治疗组在对照组的基础上口服华蟾素胶囊,0.5 g/次,3 次/d。两组患者均经过 8 周治疗。

1.4 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 $\geq 20\%$ 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。

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 生存质量改善情况 采用 KPS 评分评价患者生存质量^[6],治疗后 KPS 评分较治疗前增加 10 分以上者为改善,减少在 10 分以内者为稳定,减少 10 分以上者为下降。

总改善率 = (改善 + 稳定) / 总例数

1.5.2 细胞因子测定 采用放射免疫法检测两组低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、转化生子因子- β 1 (TGF- β 1)、骨桥蛋白(OPN)水平,采用 ELISA 法检测基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)水平。

1.5.3 肿瘤标志物水平 采用电化学发光法检测两组癌胚抗原(CEA)、糖蛋白 199 (CA199)水平。

1.6 不良反应

采用 CTCAEv4.0 对不良反应进行评定^[7]。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 17.0,两组治疗前后肿瘤标志物、细胞因子水平的比较采用 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ORR、CBR、生存质量改善率及毒副反应比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 0 例,PR 14 例,SD 12 例,

PD 11 例, ORR 和 CBR 分别为 37.84%、70.27%; 治疗组 CR 0 例, PR 20 例, SD 13 例, PD 4 例, ORR 和 CBR 分别为 54.05%、89.19%, 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 两组生存质量改善情况比较

治疗后, 对照组改善 12 例, 稳定 15 例, 下降 10 例, 生存质量改善率为 72.97%; 治疗组改善 18 例, 稳定 16 例, 下降 3 例, 生存质量改善率为 91.89%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组血清 HIF-1 α 、MMP-2、TGF- β 1、OPN 水平均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者细胞因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组血清 CEA、CA199 水平均明显下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组下降更显著, 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	37	0	14	12	11	37.84	70.27
治疗	37	0	20	13	4	54.05*	89.19*

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 the improvement of quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	37	12	15	10	72.97
治疗	37	18	16	3	91.89*

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

表 3 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	MMP-2/(ng·L ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·L ⁻¹)	OPN/(μ g·L ⁻¹)	TGF- β 1/(pg·mL ⁻¹)
对照	37	治疗前	96.41 \pm 11.72	65.39 \pm 7.27	32.77 \pm 5.51	29.68 \pm 4.37
		治疗后	48.72 \pm 9.83*	53.68 \pm 3.39*	25.42 \pm 2.54*	15.73 \pm 1.35*
治疗	37	治疗前	86.38 \pm 11.63	65.37 \pm 7.24	32.73 \pm 5.48	29.65 \pm 4.32
		治疗后	31.25 \pm 9.75* [▲]	42.25 \pm 3.36* [▲]	19.76 \pm 2.51* [▲]	9.64 \pm 1.24* [▲]

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 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	CEA/(μ g·L ⁻¹)		CA199/(kU·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	58.79 \pm 5.46	22.37 \pm 1.22*	87.75 \pm 7.61	35.94 \pm 2.68*
治疗	37	58.76 \pm 5.43	14.52 \pm 2.16* [▲]	87.73 \pm 7.58	24.38 \pm 2.64* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均发生白细胞减少、胃肠道反应、血小板减少和转氨酶升高等不良反应,

但治疗组患者上述各不良反应发生率均明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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			胃肠道反应		
		I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	发生率/%	I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	发生率/%
对照	37	15	17	59.46	18	5	62.16
治疗	37	12	2	37.84*	9	1	27.03*

组别	n/例	血小板减少			转氨酶升高		
		I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	发生率/%	I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例	发生率/%
对照	37	9	4	35.14	16	5	56.76
治疗	37	5	1	16.22*	8	3	29.73*

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中常见的一种恶性肿瘤, 近年来发病率呈现上升趋势, 临床对其治疗尚无统一标准, 且临床预后极差, 目前治疗的最佳方法为手术, 但绝大多数患者在确诊时已发展为晚期结直肠癌, 丧失了手术治疗的机会, 临床对于无法进行手术或拒绝手术的患者多给予化疗^[1]。

贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体, 可以识别及抑制所有人源化 VEGF 的主要异构体, 可选择性地与人 VEGF 结合并阻断其与血管内皮细胞表面受体结合, 进而使肿瘤新生血管生成受阻, 发挥抑制肿瘤生长和迁延转移等作用^[2]。结直肠癌在中医上属于“肠覃”“脏毒”等范畴, 是因正气不足、湿毒内蕴、阴津耗伤、肠络瘀阻所致, 所以应给予清热解毒、益气养阴、扶正祛邪等治疗^[8]。有研究表明, 联合中药化疗不仅可以提高抗肿瘤作用, 还能够降低化疗所致毒副作用^[9]。华蟾素胶囊主要组分为干蟾皮, 其具有解毒、消肿、止痛等功效。药理研究发现, 该药可干扰肿瘤细胞 DNA 及 RNA 合成, 进而抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡, 此外还具有抑制肿瘤新生血管形成及影响细胞周期等作用^[3]。因此, 本研究对晚期结直肠癌患者采用华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗进行治疗, 取得了满意效果。

CEA、CA199 是临床上诊断晚期结直肠癌常用的血清学肿瘤标志物^[10]。本研究中, 治疗后两组血清 CEA、CA199 水平均下降, 但治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。说明华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗可降低

机体肿瘤标志物水平。HIF-1 α 与肿瘤细胞代谢、新生血管形成以及肿瘤的生长、转移具有重要关系, 且在缺氧的环境下 HIF-1 α 能够诱导 VEGF 的高度表达而刺激新生血管形成, 导致肿瘤生长^[11]。OPN 是细胞基质中的一种分泌型糖蛋白, 主要参与骨代谢、新生血管生成、动脉硬化等病理反应^[12]。TGF- β 1 是一种多功能的细胞生长因子, 具有促进肿瘤血管生成等作用^[13]。MMP-2 具有降解肿瘤基底膜及包绕肿瘤周围的基质, 进而促进肿瘤侵袭转移^[14]。本研究中, 治疗后两组血清 HIF-1 α 、MMP-2、TGF- β 1、OPN 水平均显著降低, 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。说明华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗可有效抑制肿瘤增殖。此外, 治疗组和对照组 ORR 分别为 54.05%、37.84%, CBR 分别为 89.19%、70.27%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组生存质量改善率明显优于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组患者不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。说明华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌效果显著。

综上所述, 华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌可有效改善患者生存质量, 有利于肿瘤标志物及血清 HIF-1 α 、MMP-2、TGF- β 1、OPN 水平降低, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 第 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 979-997.
- [2] 陈利明, 杨仕庆, 陈景成, 等. 贝伐单抗的药理作用及

- 对翼状胬肉治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(20): 3168-3170.
- [3] 巩仔鹏, 陈 涛, 邓李蓉, 等. 华蟾素治疗癌痛的临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(4): 268-271.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015 年版) [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 1177-1191.
- [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] 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.
- [9] 陈文海, 田 逸, 师彦敏, 等. 中西医结合治疗晚期结肠癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(11): 1172-1174.
- [10] 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.
- [11] 倪嘉延, 吴裕丹, 黄康华, 等. HIF-1 α 基因干扰对大鼠 CBRH-7919 肝癌细胞 HIF-1 α 与 VEGF 表达影响的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(22): 1704-1708.
- [12] 马桂芳, 蔡红星, 丁凤云, 等. 胃癌组织中 OPN, c-Met 蛋白的异常表达及其意义 [J]. 重庆医学, 2012, 41(36): 3823-3824.
- [13] 吴久鸿, 史 宁, 李冠群, 等. 肿瘤上皮间质转化中 TGF- β 作用机制及其活化酶抑制剂研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(9): 1461-1465.
- [14] 陆海军, 郭春宝, 金先庆, 等. 基质金属蛋白酶在肺癌转移中作用的研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(7): 486-490.