

表柔比星联合5-氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的临床研究

汤晶晶, 王月诚*, 任玉涵

十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院) 消化内科, 湖北 十堰 442000

摘要:目的 探究注射用盐酸表柔比星联合氟尿嘧啶注射液治疗晚期结直肠癌的临床疗效。方法 选取2016年9月—2018年9月十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)收治的90例晚期结直肠癌患者为研究对象,所有患者随机分为对照组(50例)和治疗组(40例)。对照组第1~5天静脉滴注氟尿嘧啶注射液400 mg/m²。治疗组在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注注射用盐酸表柔比星120 mg/m²。每21天为1个周期,两组患者均治疗1个周期。观察两组的临床疗效,比较两组的生活质量、血清肿瘤标志物水平、不良反应。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的客观缓解率(ORR)分别为58.0%、72.5%,疾病控制率(DCR)分别为78.0%、85.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的生活质量改善率分别为36.0%、62.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者糖蛋白199(CA199)、癌胚抗原(CEA)水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);并且治疗组患者血清肿瘤标志物水平明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组白细胞减少发生率分别为30.0%、45.0%,血小板减少发生率分别为30.0%、52.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 表柔比星联合氟尿嘧啶注射液治疗晚期结直肠癌具有良好的临床疗效,可改善生活质量,降低血清肿瘤标志物水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用盐酸表柔比星; 氟尿嘧啶注射液; 5-氟尿嘧啶; 晚期结直肠癌; 生活质量; 肿瘤标志物

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-3082-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.042

Clinical study on epirubicin combined with 5-fluorouracil in treatment of advanced colorectal cancer

TANG Jing-jing, WANG Yue-cheng, REN Yu-han

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Epirubicin Hydrochloride for injection combined with Fluorouracil Injection in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (90 cases) with advanced colorectal cancer in Shiyan People's Hospital (Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College) from September 2016 to September 2018 were randomly divided into the control group (50 cases) and the treatment group (40 cases). Patients in the control group were iv administered with Fluorouracil Injection on the first day to fifth day 400 mg/m². Patients in the treatment group were iv administered with Epirubicin Hydrochloride for injection on the basis of the control group on the first day 120 mg/m². Every 21 days was a cycle, and patients in two groups were treated for 1 cycle. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, serum level of tumor markers, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 58.0% and 72.5%, respectively, and the DCR in the control and treatment groups were 78.0% and 85.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of quality of life in the control and treatment groups were 36.0% and 62.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CA199 and CEA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum level of tumor markers 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 incidence of leukocytopenia in the control and treatment groups were 30.0% and 45.0%, respectively, the incidence of thrombocytopenia in the control and treatment groups were 30.0% and

收稿日期: 2019-06-09

基金项目: 湖北省科委资助项目(982P1511)

作者简介: 汤晶晶(1983—),女,湖北十堰人,主治医师,从事消化道肿瘤的基础研究及临床综合治疗。E-mail: zcs2587@126.com

*通信作者 王月诚

52.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Epirubicin Hydrochloride for injection combined with Fluorouracil Injection has clinical curative effect in treatment of advanced colorectal cancer, can improve the quality of life, and reduce the serum level of tumor markers, which has a certain clinical application value.

Key words: Epirubicin Hydrochloride for injection; Fluorouracil Injection; 5-fluorouracil; advanced colorectal cancer; quality of life; tumor marker

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升^[1]。其主要治疗方法为根治性切除手术,但术后复发率、转移率均较高,且其发病时多为晚期^[2]。因此,化疗是治疗结直肠癌的重要方案之一。表柔比星作为抗生素类抗肿瘤药,对多种移植性肿瘤均有效,并且常用于肝癌、胃癌等实体肿瘤的治疗^[3]。体外研究表明表柔比星能够显著抑制结直肠癌细胞的增殖,其疗效类似于奥沙利铂^[4]。5-氟尿嘧啶是一类广谱抗肿瘤药物,通过多种机制来干扰肿瘤细胞的核酸代谢进而到达抗肿瘤作用,常用于结直肠癌的临床治疗^[5]。本研究选取十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)收治的90例晚期结直肠癌患者为研究对象,分析了注射用盐酸表柔比星联合氟尿嘧啶注射液的临床疗效,取得了满意的结果。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2016年9月—2018年9月十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)收治的90例晚期结直肠癌患者为研究对象。其中男49例,女41例;年龄在41~69岁,平均年龄为(53.6±5.7)岁;结肠癌56例,直肠癌34例;原发部位:结肠66例,直肠34例;既往化疗:39例初治,51例复治。

纳入标准:患者经组织病理学或细胞学检查确诊,且签订知情同意书;局部晚期或病灶转移无法行手术治疗,有客观可评价的病灶;患者Karnofsky(KPS)评分>70分,预计生存期≥3个月;临床资料完整,肝肾功能正常。

排除标准:根据Dukes进行分期,评分较早者;经判定,肿瘤尚可行根治切除者;合并其他严重疾病者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组(50例)和治疗组(40例)。对照组男26例,女24例;年龄在41~69岁,平均年龄为(54.2±5.4)岁;结肠癌32例,直肠癌18例;原发部位:结肠32例,直肠18例;既往化疗:22例初治,28例复治。治疗组男23例,女17例;年龄在41~69岁,平均年龄为(53.0±6.0)岁;

结肠癌24例,直肠癌16例;原发部位:结肠24例,直肠16例;既往化疗:17例初治,23例复治。两组患者年龄、性别、病程和发病部位比较差异无统计学意义,具有可比性。

化疗前常规给予昂丹司琼止吐。对照组第1~5天静脉滴注氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司生产,规格10 mL:0.25 g,产品批号160323、171119)400 mg/m²。治疗组在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注注射用盐酸表柔比星[辉瑞制药(无锡)有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号160219、171214]120 mg/m²。每21天为1个周期,两组患者均治疗1个周期。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

缓解(CR):经过治疗后,靶病灶均全部消失,并且持续时间≥4周;部分缓解(PR):经过治疗后,患者所有靶病灶两径之和与基线水平进行比较,减少30%以上;进展(PD):经过治疗后,患者基线病灶长径增加≥20%或者出现新的病灶;稳定(SD):经过治疗后,患者基线病灶长径和没有达到PR或增加没有达到PD。

$$\text{疾病控制率(DCR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

$$\text{客观缓解率(ORR)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量 采用KPS功能状态评分表评价患者在治疗前后的生活质量改变情况^[7]。与治疗前比较,KPS评分在治疗后增加大于10分记为改善,KPS评分下降大于10分记为恶化,KPS评分变化在改善与恶化之间记为稳定。

1.4.2 血清肿瘤标志物水平 采用电化学发光法检测两组患者治疗前后癌胚抗原(CEA)、糖蛋白199(CA199)水平。

1.5 不良反应观察

采用通用不良事件术语标准4.0版(CTCAE v4.0)评定两组患者不良反应发生情况^[8],包括恶心、呕吐、腹泻、白细胞、血小板减少贫血、肝功能异常等。

1.6 统计分析

数据由IBM SPSS Statistics 22.0软件统计分析,

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析; 计数资料以百分比或例数表示, 采用 χ^2 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者 CR 为 12 例, PR 为 17 例, SD 为 10 例, PD 为 11 例, ORR 为 58.0%, DCR 为 78.0%; 治疗组患者 CR 为 13 例, PR 为 16 例, SD 为 5 例, PD 为 6 例, ORR 为 72.5%, DCR 为 85.0%, 两组患者临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 对照组生活质量改善 18 例, 稳定 23 例, 改善率为 36.0%, 治疗组生活质量改善 25 例, 稳定 11 例, 改善率为 62.5%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者 CA199、CEA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者 CA199、CEA 水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	50	12	17	10	11	58.0	78.0
治疗	40	13	16	5	6	72.5*	85.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	降低/例	总改善率%
对照	50	18	23	9	36.0
治疗	40	25	11	4	62.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	CA199/(U mL ⁻¹)		CEA/(U mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	83.89 ± 7.56	45.89 ± 4.93*	58.65 ± 6.99	18.74 ± 2.75*
治疗	40	83.95 ± 7.45	36.84 ± 3.96* [▲]	58.72 ± 6.94	10.29 ± 2.02* [▲]

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 两组不良反应比较

在治疗过程中, 两组患者的主要不良反应有恶心呕吐、腹泻、血象改变、神经感觉异常、转氨酶异常等, 未观察到 IV 度不良反应的患者, 且均未出现严重的心脏、肝肾功能损害。对照组和治疗组白细胞减少发生率分别为 30.0%、45.0%, 血小板减少发生率分别为 30.0%、52.5%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其他不良反应发生率在两组患者间无显著差异, 见表 4。

3 讨论

每年约有 100 万人被诊断出来结直肠癌。它是最常见的胃肠道肿瘤, 也是最常见的致命癌症之一。由于生活习惯、饮食方式的改变, 结直肠癌的发病率在逐年上升。在大多数情况下, 手术仍然是 I 期和 II 期结直肠癌患者的基本和充分治疗手段, 然而, 对于晚期癌症患者 (III 期和 IV 期), 切除后的标准治疗包括辅助化疗。这种治疗的实施延长了无进展生存期和总生存期。

表4 两组不良反应比较
Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例					恶心/例				
		I	II	III	IV	发生率/%	I	II	III	IV	发生率%
对照	50	10	8	2	0	40.0	11	8	0	0	38.0
治疗	40	8	10	1	0	47.5	11	8	0	0	47.5

组别	n/例	腹泻/例					白细胞减少/例				
		I	II	III	IV	发生率/%	I	II	III	IV	发生率%
对照	50	7	8	1	0	32.0	3	7	5	0	30.0
治疗	40	6	7	0	0	32.5	6	8	4	0	45.0*

组别	n/例	血小板减少/例					贫血/例				
		I	II	III	IV	发生率/%	I	II	III	IV	发生率%
对照	50	6	5	4	0	30.0	9	5	2	0	32.0
治疗	40	8	10	3	0	52.5*	9	5	2	0	40.0

组别	n/例	神经感觉异常/例					转氨酶异常/例				
		I	II	III	IV	发生率/%	I	II	III	IV	发生率%
对照	50	7	3	1	0	22.0	6	8	0	0	28.0
治疗	40	6	4	1	0	27.5	6	7	0	0	32.5

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

5-氟尿嘧啶是最早的化学治疗剂之一，并且已经在结直肠癌治疗中连续使用了50多年^[9]。该药物通过涉及抑制脱氧核糖核酸（DNA）复制和细胞死亡的机制起作用。5-氟尿嘧啶的主要抑制代谢产物胸苷酸合酶（TYMS），一种产生2'-脱氧胸苷-5'-一磷酸（dTMP）的酶。dTMP生物利用度不足会破坏分裂细胞中的DNA合成，之后导致翻译受损和随后的细胞死亡。且发现晚期结直肠癌患者检测5-氟尿嘧啶血药浓度对结直肠癌患者的疗效、毒副反应和预后有一定的预测价值^[10]。表柔比星是新型蒽醌类抗肿瘤药，可广泛用作治疗多种恶性肿瘤，包括结直肠癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、软组织肉瘤和胃癌等。表柔比星通过各种机制杀死癌细胞。它可以通过直接嵌入DNA的碱基对来干扰癌细胞的转录，从而抑制DNA和核糖核酸（RNA）的合成。此外，表柔比星能够抑制拓扑异构酶II的活性，并上调活性氧（ROS）的水平。体外研究表明表柔比星可显著抑制结直肠癌细胞的增殖，且对正常结直肠细胞的增殖影响较小^[11]。

CA199是直肠癌细胞系相关抗原，除表达于消化道肿瘤如胰腺癌外，卵巢黏液性囊腺癌CA199阳性表达率可达76%，子宫内膜癌、宫颈管腺癌也有一定阳性表达^[12-14]。CEA大肠癌组织产生的一种

糖蛋白，可引起患者的免疫反应，常作为早期诊断结肠癌和直肠癌的特异性标志物^[15]。本研究中，治疗组和对照组患者的CEA、CA199水平在治疗后均有显著降低，说明该两种治疗方案对结直肠癌的治疗具有一定的临床疗效，且治疗组患者的肿瘤标志物水平降低较对照组更明显（ $P < 0.05$ ）。

在本研究中，治疗后，对照组ORR为58.0%，DCR为78.0%；治疗组ORR为72.5%，DCR为85.0%，两组临床疗效比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），表柔比星联合5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌的有效率较5-氟尿嘧啶单药治疗有显著提高，说明两药联合对结直肠癌的治疗具有协同作用。其机制可能是由于两药从肿瘤增殖的不同时期进行抑制的结果：表柔比星主要通过DNA双螺旋形成可逆的结合，进而干扰转录过程，抑制肿瘤增殖；而5-氟尿嘧啶主要通过干扰胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制肿瘤DNA的合成，同时对RNA的合成也有一定的抑制作用。在不良反应发生率中，两组患者均无严重不良反应发生。表柔比星联合5-氟尿嘧啶治疗组患者的白细胞、血小板减少发生率较高，且显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），其原因可能是由于两药均对骨髓有抑制作用，造成血细胞产生减少，导致血象改变。有研究显示，表柔比星会引起短暂的心律失

常和心电图改变^[16]。

综上所述,注射用盐酸表柔比星联合氟尿嘧啶注射液治疗晚期结直肠癌具有良好的临床疗效,可改善生活质量,降低血清肿瘤标志物水平,具有一定的临床推广应用价值。

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] 郭晓静,曹妮达,顾缨,等. 晚期结直肠癌疗效评价标准的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(28): 4281-4287.
- [3] 刘超,张萍. 盐酸表柔比星药理作用及含量测定研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(5): 72-73.
- [4] 寇博,王新阳,郭鹏,等. 表柔比星对结肠癌 SW480 细胞生长影响的体外实验研究 [J]. 健康必读: 中旬刊, 2013, 12(8): 16.
- [5] 骆定海,金嵘,吴建胜. 消化道肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶耐药机制研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2009, 29(5): 355-358.
- [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] 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.
- [9] 刘杨. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期大肠癌疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 1035-1036.
- [10] 崔洁,何涛,蔡永梅,等. 晚期结直肠癌患者血液中氟尿嘧啶浓度的检测与疗效及预后的关系 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 450-455.
- [11] 林叶昕,谢竹君,安方梅,等. pH 响应性载表柔比星聚氨基酸纳米粒子在结直肠癌中应用 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(21): 1483-1490.
- [12] Stikma J, Grootendorst D C, van der Linden P W. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(4): 239-244.
- [13] 陈蕾,姜北海,邸佳柏,等. 术前检测癌胚抗原和糖链抗原 199 对结直肠癌 II~III 期患者预后的判断价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(9): 914-919.
- [14] Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(1): 83-95.
- [15] 王勇,王雪萍,李一荣. 结直肠癌患者 CEA、CA199、CA242 检测的价值 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(9): 920-921.
- [16] Puppe J, Van Ooyen D, Neise J, et al. Evaluation of QTc interval prolongation in breast cancer patients after treatment with epirubicin, cyclophosphamide, and docetaxel and the influence of interobserver variation [J]. *Breast Care*, 2017, 12(1): 40-44.