

## 鸦胆子油软胶囊联合 SOX 方案治疗晚期结直肠癌的临床研究

黄建伟<sup>1</sup>, 罗晓勇<sup>2</sup>, 武 阳<sup>3</sup>

1. 郑州大学附属洛阳中心医院 病理科, 河南 洛阳 471009

2. 郑州大学附属洛阳中心医院 放疗科, 河南 洛阳 471009

3. 郑州大学附属洛阳中心医院 肿瘤科, 河南 洛阳 471009

**摘要:** **目的** 研究鸦胆子油软胶囊联合 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 8 月—2019 年 8 月在郑州大学附属洛阳中心医院治疗的 80 例晚期结直肠癌患者, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者入院后给予 SOX 方案治疗, 第 1~14 天给予注射用奥沙利铂, 推荐剂量 130 mg/m<sup>2</sup>, 溶于 500 mL 5% 葡萄糖溶液中, 输注时间小于 3 h; 第 1~21 天口服替吉奥胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服鸦胆子油软胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。21 d 为 1 个治疗疗程, 两组患者接受治疗 3 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较 Karnofsky (KPS) 评分、生活质量 (QOL) 评分及血清癌胚抗原 (CEA)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 水平。**结果** 经过治疗后, 治疗组客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (CBR) 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 KPS 评分和 QOL 评分显著升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 KPS 评分和 QOL 评分升高程度较大 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 CEA、MMP-2 和 MMP-9 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组降低较多 ( $P < 0.05$ )。治疗组胃肠道反应、血小板减少、白细胞减少和转氨酶升高等不良反应发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 鸦胆子油软胶囊联合 SOX 方案治疗晚期结直肠癌具有较好的治疗效果, 能够提高患者生活质量, 降低肿瘤标志物水平, 安全性较高, 值得在临床上推广应用。

**关键词:** 鸦胆子油软胶囊; SOX 方案; 注射用奥沙利铂; 替吉奥胶囊; 晚期结直肠癌; 生活质量评分; KPS 评分; QOL 评分; 肿瘤标志物

中图分类号: R979.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)04-0760-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.034

## Clinical study on Yadanzi Oil Soft Capsules combined with SOX chemotherapy regimen in treatment of advanced colorectal cancer

HUANG Jian-wei<sup>1</sup>, LUO Xiao-yong<sup>2</sup>, WU Yang<sup>3</sup>

1. Department of Pathology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471009, China

2. Department of Radiotherapy, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471009, China

3. Department of Oncology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471009, China

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy of Yadanzi Oil Soft Capsules combined with SOX chemotherapy regimen (Oxaliplatin + Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium) in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced colorectal cancer in Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from August 2018 to August 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given SOX chemotherapy regimen, and patients were iv administered with Oxaliplatin for injection at 1 — 14 d, 130 mg/m<sup>2</sup> added into 5% glucose solution 500 mL, infusion time was less than 3 h; and at 1 — 14 d, patients were po administered with Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Yadanzi Oil Soft Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. A course of treatment had 21 d, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and KPS score, QOL score, the levels of CEA, MMP-2, and MMP-9 in two groups were compared. **Results** After treatment, ORR and CBR in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, KPS score and QOL score in the two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ), and KPS score and QOL score

收稿日期: 2020-01-30

作者简介: 黄建伟 (1980—), 男, 河南商丘人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为肿瘤病理。E-mail: lihsdwe@163.com

in the treatment group was significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CEA, MMP-2, and MMP-9 in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the serum tumor markers in the treatment group was significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of gastrointestinal reaction, thrombocytopenia, leucopenia, and transaminase elevation in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yadanzi Oil Soft Capsules combined with SOX chemotherapy regimen has clinical curative effect in treatment of advanced colorectal cancer, can improve the quality of life of patients, reduce the level of tumor markers, with good safety, which is worthy of clinical application.

**Key words:** Yadanzi Oil Soft Capsules; SOX chemotherapy regimen; Oxaliplatin for injection; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; advanced colorectal cancer; quality of life score; KPS score; QOL score; tumor marker

结直肠癌是临床上一种常见的消化道肿瘤,近几年其发病率逐年升高,并且大多数患者在确诊时已进展为晚期结直肠癌,失去了最佳手术的治疗时机<sup>[1-2]</sup>。目前临床上主要通过化疗进行治疗晚期结直肠癌,常用化疗方案包括SOX、FOLFOXIRI等<sup>[3]</sup>。SOX化疗方案包括奥沙利铂、替吉奥,奥沙利铂是第3代铂类抗癌药,铂原子能够与脱氧核糖核酸(DNA)形成交叉联结从而抑制其复制和转录;替吉奥包括替加氟、奥替拉西和吉美嘧啶,奥替拉西和吉美嘧啶是调节剂,替加氟是5-氟尿嘧啶的前体药物,在活体内能够转化为5-氟尿嘧啶发挥抗肿瘤作用<sup>[4-5]</sup>。鸦胆子油软胶囊的主要组分为鸦胆子油、豆磷脂,具有腐蚀赘疣、软坚散结、清热解毒的功效,可用于辅助治疗消化道肿瘤<sup>[6]</sup>。本研究选取在郑州大学附属洛阳中心医院治疗的80例晚期结直肠癌患者,探讨鸦胆子油软胶囊联合SOX方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取2018年8月—2019年8月在郑州大学附属洛阳中心医院治疗的80例晚期结直肠癌患者。其中男性45例,女性35例;年龄为34~71岁,平均年龄为(55.47±5.79)岁;平均病程为(3.15±1.03)年;其中结肠癌43例,直肠癌37例;肿瘤TNM分期:47例III期,33例IV期。

纳入标准:均符合结直肠癌的诊断标准<sup>[7]</sup>,肿瘤TNM分期为III期或IV期;Karnofsky(KPS)评分≥60分;患者生存期>3个月;患者均签订知情同意书。

排除标准:伴有严重感染、消化道出血、免疫系统疾病、凝血功能障碍等疾病者;伴有精神疾病,患者不能配合治疗;对本研究所用药物过敏者。

### 1.2 药物

注射用奥沙利铂由江苏奥赛康药业有限公司生

产,规格50 mg/支,产品批号180216、190112;替吉奥胶囊由山东新时代药业有限公司生产,规格20 mg/粒(替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg、奥替拉西钾19.6 mg),产品批号180326、181211;鸦胆子油软胶囊由华润三九(南昌)药业有限公司生产,规格0.53 g/粒,产品批号180214、190114。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组男性23例,女性17例;年龄为34~70岁,平均年龄为(55.53±5.82)岁;平均病程为(3.18±1.06)年;其中结肠癌22例,直肠癌18例;肿瘤TNM分期:24例III期,16例IV期。治疗组男性22例,女性18例;年龄为34~71岁,平均年龄为(55.41±5.76)岁;平均病程为(3.12±1.00)年;其中结肠癌21例,直肠癌19例;肿瘤TNM分期:23例III期,17例IV期。两组患者的年龄、病程、肿瘤TNM分期等一般资料无显著差异,具有临床可比性。

对照组患者入院后给予SOX方案治疗,第1~14天给予注射用奥沙利铂,推荐剂量130 mg/m<sup>2</sup>,溶于500 mL 5%葡萄糖溶液中,输注时间小于3 h;第1~21天口服替吉奥胶囊,1粒/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服鸦胆子油软胶囊,4粒/次,3次/d。21 d为1个治疗疗程,两组患者接受治疗3个疗程。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[8]</sup>

完全缓解(CR):靶病灶均全部消失,并且持续时间≥4周;部分缓解(PR):所有靶病灶两径之和与基线水平相比减少>30%;稳定(SD):经基线病灶长径和没有达到PR或增加没有达到PD;进展(PD):基线病灶长径增加≥20%或出现新的病灶。

疾病控制率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 KPS 评分** 两组患者治疗前后采用 KPS 评分量表评价患者生活质量。该量表总分为 100 分，评分越低代表健康状态越差，如果评分低于 60 分，代表患者对化疗方案难以忍受<sup>[9]</sup>。

**1.5.2 生活质量 (QOL) 评分** 两组患者治疗前后采用 QOL 评分评价患者生活质量。该量表总分在 0~60 分，QOL 评分在 51~60 分代表生活质量良好，41~50 分代表生活质量较好，31~40 分代表生活质量一般，21~30 分代表生活质量差，小于 20 分代表生活质量极差<sup>[10]</sup>。

**1.5.3 血清肿瘤标志物水平** 两组患者于治疗前后采用电化学发光法测定癌胚抗原 (CEA) 水平，采用酶联免疫吸附法测定血清基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 水平。

## 1.6 毒副作用观察

对比两组患者胃肠道反应、血小板减少、白细胞减少、转氨酶升高等不良反应，采用常见不良反应事件评价标准 (CTCAE) v4.0 进行评定<sup>[11]</sup>。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行处理。计数资料比较选用  $\chi^2$  检验，计量资料比较选用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

经过治疗后，治疗组 ORR 和 CBR 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组 KPS 评分和 QOL 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分和 QOL 评分显著升高 ( $P < 0.05$ )，且治疗组 KPS 评分和 QOL 评分升高程度较大 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组 CEA、MMP-2 和 MMP-9 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )；并且治疗组血清肿瘤标志物水平降低较多 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗组胃肠道反应、血小板减少、白细胞减少和转氨酶升高发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )，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	40	7	9	18	6	40.00	54.00
治疗	40	8	13	12	7	52.00*	70.00*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

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

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

组别	n/例	KPS 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	63.75 ± 7.52	71.66 ± 8.97*	24.65 ± 3.55	33.82 ± 4.57*
治疗	40	63.81 ± 7.49	77.85 ± 9.79* <sup>▲</sup>	24.71 ± 3.52	41.59 ± 5.34* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血清 CEA、MMP-2 和 MMP-9 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 40$ )

Table 3 Comparison on the levels of CEA, MMP-2, and MMP-9 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 40$ )

组别	CEA/( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		MMP-2/( $\text{ng L}^{-1}$ )		MMP-9/( $\text{ng mL}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	19.78 ± 1.76	12.54 ± 1.16*	91.76 ± 8.68	46.29 ± 5.01*	485.81 ± 59.29	252.45 ± 29.42*
治疗	19.81 ± 1.81	8.67 ± 0.92* <sup>▲</sup>	91.81 ± 8.72	32.86 ± 4.29* <sup>▲</sup>	485.67 ± 59.12	171.41 ± 15.36* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	胃肠道反应			白细胞减少		
	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	3	2	12.50	3	3	15.00
治疗	1	1	5.00*	1	1	5.00*

  

组别	血小板减少			转氨酶升高		
	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	4	3	17.50	5	3	20.00
治疗	2	1	7.50*	3	1	10.00*

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

### 3 讨论

结直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率较高,仅次于肺癌、胃癌,由于在结直肠癌早期缺乏特异性的临床症状,大部分患者在确诊时已处于晚期,所以失去了手术根治的机会<sup>[12]</sup>。目前临床上对于晚期结直肠癌患者,主要采用化疗为主进行治疗,能够显著改善患者生活质量,同时明显延长患者生存期<sup>[13]</sup>。

SOX 方案包括奥沙利铂和替吉奥,其中奥沙利铂中的铂原子能够与 DNA 形成交叉联结从而抑制肿瘤细胞的复制和转录,起到抗肿瘤的作用;替吉奥是由替加氟、奥替拉西和吉美嘧啶组成,替加氟在口服进入机体后能够缓慢地转变为 5-氟尿嘧啶而起到较强的抗肿瘤作用;吉美嘧啶能够降低 5-氟尿嘧啶分解代谢酶活性,增加 5-氟尿嘧啶浓度,起到增强替加氟的抗肿瘤作用;奥替拉西能够与消化道中乳清酸磷酸核糖基转移酶结合,并且抑制其活性,从而能够减少 5-氟尿嘧啶的代谢,起到增强替加氟的抗肿瘤作用,并且能够降低消化道毒性<sup>[14-15]</sup>。鸦胆子油软胶囊是由鸦胆子油、豆磷脂组成的中药制剂,具有腐蚀赘疣、软坚散结、清热解毒的功效,能够作用于肿瘤细胞 G1、S 和 G2 期,抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,并且具有升高白细胞、保护机体正常代谢的骨髓功能等作用<sup>[16]</sup>。本研究中,治疗后,治疗组 ORR 和 CBR 显著较高 ( $P < 0.05$ ),提示鸦胆子油软胶囊联用 SOX 方案能够提高治疗效果;两组患者 KPS 评分和 QOL 评分显著升高 ( $P < 0.05$ ),且治疗组改善较多 ( $P < 0.05$ ),提示鸦胆子油软胶囊联用 SOX 方案能够提高患者生活质量。

CEA 是一种血清肿瘤标志物,对于结直肠癌的诊断和预后具有重要意义<sup>[17]</sup>。MMP 是一种内切蛋

白酶,高度依赖于锌离子,肿瘤患者机体中 MMP-2、MMP-9 能够包绕肿瘤基质和降解肿瘤基底膜,从而使癌细胞能够突破基质屏障,有助于肿瘤发生侵袭、转移<sup>[18]</sup>。本研究中,治疗后两组血清 CEA、MMP-2 和 MMP-9 水平显著降低 ( $P < 0.05$ );且治疗组降低较多 ( $P < 0.05$ );治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示鸦胆子油软胶囊联用 SOX 方案能够降低不良反应发生,安全性较好。

综上所述,鸦胆子油软胶囊联合 SOX 方案治疗晚期结直肠癌具有较好的治疗效果,能够提高患者生活质量,降低肿瘤标志物水平,安全性较高,值得在临床上推广应用。

### 参考文献

- [1] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等.结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J].中国医药导报,2019,16(20):60-63,75.
- [2] 王尊.直肠 MR 预测直肠癌新辅助化疗疗效的研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(3):315-318.
- [3] 刘虎,杨家和.结直肠癌肝转移的转化治疗研究新进展[J].肝胆外科杂志,2018,26(6):472-475.
- [4] 张伟鹏,徐元元,刘苇,等.FOLFOXIRI 与 SOX 化疗方案治疗晚期结直肠癌的近期效果比较[J].肿瘤研究与临床,2018,30(8):548-552.
- [5] 陈晓梅,晏军,陈世洪,等.SOX 方案与 FOLFOX4 方案一线治疗老年晚期结直肠癌的疗效对比[J].现代肿瘤医学,2017,25(21):3476-3479.
- [6] 王娉,王坚,黄绳武,等.复方鸦胆子油软胶囊质量标准及初步药效学研究[J].山西中医学院学报,2014,15(4):20-24.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 陈善稳, 刘涛, 武颖超, 等. 局部进展期直肠癌新辅助治疗的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(6): 710-715.
- [13] 刘燕, 吕茵, 陆艳荣, 等. 局部进展期中低位直肠癌新辅助放化疗临床疗效及预后影响因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(12): 1066-1071.
- [14] 李翔. 奥沙利铂联合替吉奥与改良 FOLFOX6 一线治疗晚期结直肠癌的疗效比较 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 708-710.
- [15] 张志国, 李文文, 杨凡, 等. SOX 联合贝伐单抗和 mFOLFOX6 联合贝伐单抗方案治疗转移性结直肠癌患者疗效和安全性比较 [J]. 医学综述, 2018, 24(2): 389-393.
- [16] 张世永. 用鸦胆子油软胶囊联合化疗法治疗肺癌脑转移的疗效观察 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(13): 218.
- [17] 汤俊, 黄春锦, 陈玺. 老年结直肠癌患者血清内 CEA、AFP、CA50、CA199 和 CA724 的表达及意义 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(3): 397-399, 406.
- [18] 万彦彬. 结直肠癌患者血清中 MMP-2、MMP-9 和 MMP-14 检测的临床意义 [J]. 右江医学, 2010, 38(2): 131-133.