

复方苦参注射液联合 XELOX 化疗方案治疗结直肠癌的临床研究

张大伟¹, 张宇光¹, 赵景山¹, 王洪亮¹, 臧瑞¹, 张萌萌¹, 海丽娜²

1. 长春市人民医院 普外一科, 吉林 长春 130000

2. 北京振东光明药物研究院, 北京 100120

摘要: **目的** 观察复方苦参注射液联合 XELOX 化疗方案治疗术后结直肠癌患者的临床疗效。**方法** 选择 2021 年 1 月—2022 年 6 月在长春市人民医院手术的 80 例结直肠癌患者, 按照治疗方法分为对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组采用 XELOX 化疗方案治疗, 第 1 天将 130 mg/m² 注射用奥沙利铂混在 250 mL 葡萄糖注射液中静脉滴注 2~6 h, 同时口服卡培他滨片, 2 次/d, 每次 1 000 mg/m²。治疗组在对照组基础上, 从第 1 天开始将 20 mL 复方苦参注射液加入 250 mL 生理盐水中静脉注射, 1 次/d, 连续治疗 14 d, 间隔 7 d。两组均以 21 d 为 1 个疗程, 持续治疗 2 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平, 血红蛋白 (Hb)、白蛋白 (Alb) 和转铁蛋白 (TRF) 指标水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 87.50%, 明显高于对照组患者 (60.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平和 NK 细胞水平均高于治疗前, 而 CD8⁺ 水平低于治疗前, 且治疗组 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Hb、Alb、TRF 高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组出现胃肠道反应、肝功能异常、神经毒性和骨髓抑制等并发症的患者数均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合 XELOX 化疗方案对术后结直肠癌患者具有较好的疗效, 可提高患者免疫功能及营养状况, 且安全性高。

关键词: 复方苦参注射液; XELOX 化疗; 注射用奥沙利铂; 卡培他滨片; 结直肠癌; 血红蛋白; 转铁蛋白; 不良反应

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)11-2814-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.026

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with XELOX chemotherapy regimen in treatment of colorectal cancer

ZHANG Da-wei¹, ZHANG Yu-guang¹, ZHAO Jing-shan¹, WANG Hong-liang¹, ZANG Rui¹, ZHANG Meng-meng¹, HAI Li-na²

1. Department of General Surgery, Changchun People's Hospital, Changchun 130000, China

2. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing 100120, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of compound matrine injection combined with XELOX chemotherapy in treatment of colorectal cancer. **Methods** Patients (80 cases) with colorectal cancer in Changchun People's Hospital from January 2021 to June 2022 were divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) group according to the treatment. Patients in the control group were administered with XELOX chemotherapy regimen, 130 mg/m² Oxaliplatin for injection was mixed with 250 mL glucose injection for the 1st day, and they were intravenous dripped for 2—6 h, and Capecitabine Tablets were taken orally, twice daily, 1 000 mg/m² each time. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group for 14 d, then stopped for 7 d, 20 mL added into normal saline 250 mL. 21 days as a course of treatment, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the T-lymphocyte and NK cell levels, the levels of Hb, Alb and TRF, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of patients in the treatment group was 87.50%, which was significantly higher than that in the control group (60.00%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells in two groups were higher than those before treatment, while the level of CD8⁺ was lower than that before treatment, and the levels of T lymphocytes and NK cells in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of Hb, Alb and TRF in two groups

收稿日期: 2023-06-05

作者简介: 张大伟, 硕士, 研究方向为外科。E-mail: 33069698@qq.com

were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the patients with complications such as gastrointestinal reaction, abnormal liver function, neurotoxicity and myelosuppression in the treatment group were less than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with XELOX chemotherapy regimen has a good effect on postoperative colorectal cancer patients, which can improve the immune function and nutritional status of patients, and high safety.

Key words: Compound Kushen Injection; XELOX chemotherapy; Oxaliplatin for injection; Capecitabine Tablets; colorectal cancer; Hb; TRF; adverse reactions

结直肠癌在女性中属第2常见的癌症类型,在男性中属于第3常见的癌症类型,是癌症死亡的第4大原因,占全球死亡人数的9.2%^[1],其中男性的发病率和死亡率均比女性高25%^[2]。研究数据表明,结直肠癌患者的5年生存率只有50%~60%^[3],目前治疗结直肠癌的主要治疗方式是手术,但患者经手术治疗后仍然会有癌症复发以及转移的可能,因此,辅助放化疗是术后常用的治疗手段^[4]。卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX方案)是指南中推荐的术后化疗首选方案^[5],但单独化疗会降低患者的免疫功能,出现各种不良反应,影响患者生活质量。苦参注射液作为一种中成药,临床随机试验表明,其联合化疗有利于晚期结肠癌的治疗,可通过增强免疫功能改善患者的生活质量^[6-7]。本研究目的在于探究复方苦参注射液联合XELOX化疗方案对术后结直肠癌患者近期疗效及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2021年1月—2022年6月在长春市人民医院普外科经手术的结直肠癌患者80例为研究对象,男性47例,女性33例;年龄40~76岁,平均年龄(59.26 ± 10.50)岁;结肠癌52例,直肠癌28例;TNM分期II期38例,III期42例。

纳入标准:(1)经《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[8]诊断为结直肠癌,且确定TNM分期为II~III期;(2)术前未进行其他放化疗方案治疗;(3)均签订知情同意书。

排除标准:(1)重要脏器、器官(心、肝、肾等)功能障碍患者;(2)合并其他类型肿瘤患者;(3)生存期在3个月以上者。

1.2 药物

注射用奥沙利铂由CENEXI-Laboratoires THISSEN S.A.公司生产,规格50 mg/瓶,产品批号19F03、21B10、21E31;卡培他滨片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号

200908KG、201222KF、211205KF;复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产,规格5 mL/支,产品批号20190808、20200705、20210833。

1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法将患者分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男性24例,女性16例;年龄41~76岁,平均年龄(59.05 ± 11.07)岁;结肠癌27例,直肠癌13例;TNM分期II期18例,III期22例。治疗组男性23例,女性17例;年龄40~75岁,平均年龄(59.48 ± 10.04)岁;结肠癌25例,直肠癌15例;TNM分期II期20例,III期20例。两组患者治疗前的一般资料经统计学分析差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均在术后1个月开始进行治疗。对照组采用XELOX化疗方案进行治疗,即仅第1天将 130 mg/m^2 的注射用奥沙利铂混在250 mL葡萄糖注射液中进行静脉滴注2~6 h,当天同时口服卡培他滨片,2次/d,每次1 000 mg/m^2 。治疗组在对照组基础上,从第1天开始将20 mL复方苦参注射液加入250 mL生理盐水中静脉注射,1次/d,连续治疗14 d,间隔7 d。两组均以21 d为1个疗程,持续治疗2个疗程。

1.4 疗效评价标准

参照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)^[9]评价临床疗效。完全缓解(CR):肿瘤部位没有出现转移,持续时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$,持续时间 ≥ 4 周;稳定(SD):肿瘤体积缩小 $< 50\%$ (或体积增大 $\leq 25\%$),持续时间 > 4 周;进展(PD):肿瘤增大体积 $> 25\%$ 。

总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 免疫指标 抽取患者治疗前后的空腹静脉血5 mL,通过FACScalibur流式细胞仪(美国BD公司)检测T淋巴细胞水平(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+)及NK细胞水平,并计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 值。

1.5.2 营养指标 抽取患者治疗前后的空腹静脉血 4~6 mL, 通过 Dimension EXL with LM 型自动血液分析仪(西门子股份公司)检测患者治疗前后血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)和转铁蛋白(TRF)等营养指标水平。

1.6 不良反应观察

比较两组在治疗期间不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

根据搜集的临床数据, 采用 SPSS 26.0, 根据数据类型采用不同统计学方法。针对计量资料采用独立样本 t 检验, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料用 χ^2 检验, 用例(百分数)表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 87.50%, 明显高于对照组患者临床有效率(60.00%), 两组比较差

异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平比较

治疗后, 两组 T 淋巴细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平均高于治疗前, $CD8^+$ 水平低于治疗前。治疗后, 治疗组 T 淋巴细胞水平 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平均明显高于对照组治疗后水平, $CD8^+$ 水平低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者营养指标比较

治疗后, 两组患者 Hb、Alb、TRF 高于治疗前, 且治疗后治疗组 Hb、Alb、TRF 均明显高于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗后, 治疗组出现胃肠道反应、肝功能异常、神经毒性和骨髓抑制等并发症的患者数均低于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	40	8	16	10	6	60.00
治疗	40	13	22	3	2	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on T-lymphocyte and NK cell levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞
对照	40	治疗前	55.88 ± 3.94	38.38 ± 3.97	37.20 ± 4.54	1.05 ± 0.18	11.90 ± 3.57
		治疗后	$58.35 \pm 4.10^*$	$39.28 \pm 3.57^*$	$36.95 \pm 3.46^*$	$1.07 \pm 0.15^*$	$13.68 \pm 3.40^*$
治疗	40	治疗前	56.40 ± 4.49	39.10 ± 3.83	37.23 ± 4.42	1.07 ± 0.18	12.08 ± 3.79
		治疗后	$62.05 \pm 6.42^{*\Delta}$	$41.50 \pm 3.40^{*\Delta}$	$29.50 \pm 6.02^{*\Delta}$	$1.47 \pm 0.33^{*\Delta}$	$16.03 \pm 3.39^{*\Delta}$

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者营养指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	Hb/(g·L ⁻¹)		Alb/(g·L ⁻¹)		TRF/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	101.96 ± 9.78	$110.40 \pm 9.38^*$	28.27 ± 4.70	$30.22 \pm 6.19^*$	1.49 ± 0.39	$1.66 \pm 0.25^*$
治疗	40	103.38 ± 10.65	$125.78 \pm 9.58^{*\Delta}$	29.83 ± 4.46	$33.49 \pm 6.53^{*\Delta}$	1.53 ± 0.37	$2.01 \pm 0.33^{*\Delta}$

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	肝功能异常/例	神经毒性/例	骨髓抑制/例
对照	40	19	16	15	22
治疗	40	10*	7*	5*	12*

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胃肠道恶性肿瘤, 而且其发病率呈逐年升高的趋势^[10], 化疗是结直肠癌术后患者的常用治疗方式, 有效的化疗方案可以延长患者的生命, 提高生活质量。多项研究表明卡培他滨是一种安全有效的结直肠癌治疗方法^[11-12], 同时 FDA 已批准卡培他滨作为晚期结直肠癌的一线治疗方法。XELOX 化疗方案的疗效及安全性已在结直肠癌的 II 期、III 期试验中被报道, 与 FOLFOX 化疗方案不相上下^[13]。奥沙利铂通过干扰细胞 DNA, 与 DNA 上的 C 共价键结合形成链内复合体, 抑制结直肠癌细胞的 DNA 复制和转录, 从而有效控制肿瘤扩散, 避免肿瘤恶化^[14]。卡培他滨口服经胃肠吸收后会到达肿瘤部位, 从而转化为氟尿嘧啶, 对结直肠癌细胞具有特异性和高度选择性, 具有抗肿瘤的效果^[15]。研究发现 XELOX 化疗方案在结直肠癌的治疗中可有效抑制患者病情, 提高患者的免疫能力^[16]。

复方苦参注射液可用于辅助治疗多种恶性肿瘤, 其主要成分包括苦参碱和氧化苦参碱, 其中苦参碱可能是通过靶向 miR-22 介导的 Wnt/ β -连环蛋白和 MEK/ERK 通路诱发结肠癌细胞凋亡和 G0/G1 细胞周期阻滞^[17], 降低 Warburg 效应的 HIF-1 α 表达及其下游调控^[18], 灭活 Akt 通路^[19], 上调干酪蛋白酶依赖性细胞凋亡来抑制结肠癌的进展^[20]。氧化苦参碱通过调节上皮-间质转化 (EMT) 过程、灭活核因子- κ B 信号通路来逆转结肠癌细胞的 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 耐药^[21], 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路协同增强奥沙利铂对结肠癌的抗肿瘤活性^[22]。本研究结果表明, 通过治疗, 治疗组患者治疗总有效率为 87.5%, 高于对照组患者总有效率 60.0%, 经比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与先前的研究也一致^[23]。

T 淋巴细胞在机体中具有免疫监视的作用, CD3⁺负责细胞免疫, CD4⁺起辅助作用, 指挥 CD8⁺杀伤肿瘤细胞, 因而 CD8⁺叫做杀伤 T 细胞^[24]。NK

细胞是人体内存在的一种天然杀伤细胞, 是机体防御肿瘤的天然屏障^[25]。本研究结果表明, 治疗后两组 T 淋巴细胞水平 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗前, CD8⁺水平低于治疗前, 两组 NK 细胞水平也高于治疗前。同时治疗后, 治疗组 T 淋巴细胞水平 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组, CD8⁺水平低于对照组, 治疗组 NK 细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$), 说明复方苦参注射液可改善结直肠癌患者免疫功能。

复方苦参注射液可改善患者营养状况。当患者发生恶性肿瘤时, 会导致机体免疫系统发生紊乱、炎症反应过度, Hb、Alb、TRF 等营养指标也随之下降, 反映患者身体状况下降。Hb、Alb、TRF 均是常用的反映机体蛋白质营养状况的生化指标。本研究结果表明, 治疗后两组患者 Hb、Alb、TRF 指标均高于治疗前, 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 同时经治疗, 治疗组出现胃肠道反应、肝功能异常、神经毒性和骨髓抑制等并发症的患者数均小于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 复方苦参注射液联合 XELOX 化疗方案对术后结直肠癌患者具有好的疗效, 提高患者免疫功能及营养状况, 且安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] Chen S T, Lee T Y, Tsai T H, et al. The traditional Chinese medicine DangguiBuxue Tang sensitizes colorectal cancer cells to chemoradiotherapy [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1677.
- [4] Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor heterogeneity in colorectal cancer: What do we know so far? [J].

- Pathobiology*, 2018, 85(1/2): 72-84.
- [5] Jennifer Y, Wo, MD, *et al.* Radiation therapy for rectal cancer: Executive summary of an ASTRO clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2021, 11(1): 13-25.
- [6] Yu L X, Zhou Y, Yang Y, *et al.* Efficacy and safety of compound Kushen Injection on patients with advanced colon cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2017, 2017: 1-9.
- [7] Yang H S, Xie Y M, Ni J S, *et al.* Association rule analysis for validating interrelationships of combined medication of compound Kushen injection in treating colon carcinoma: A hospital information system-based real-world study [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2018, 2018: 1-10.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.
- [9] 丁永为. 实体瘤 WHO 疗效标准与对数杀灭定量评价的探讨 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(4): 384-387.
- [10] 王方园, 王栋, 孔宪斌, 等. 基于网络药理学和分子对接研究丹参-赤芍药对治疗结直肠癌的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5731-5741.
- [11] Hoff P M, Ansari R, Batist G, *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8): 2282-2292.
- [12] van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(21): 4097-4106.
- [13] Guo Y, Xiong B H, Zhang T, *et al.* XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis [J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(2): 94-104.
- [14] 陈鸿, 范薇. 奥沙利铂的药理作用及临床应用研究 [J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(34): 179-181.
- [15] 李妍琦. 复方苦参注射液对晚期结直肠癌化疗者营养状况及免疫功能的影响 [J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(11): 14-15.
- [16] 史玉洁, 孙光源. XELOX 化疗方案在不同类型结直肠癌患者中的疗效比较 [J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 149-151.
- [17] Liu J, Guo Y Z, Cao J. Matrine triggers colon cancer cell apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest via mediation of microRNA-22 [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(7): 1619-1628.
- [18] Hong X T, Zhong L H, Xie Y R, *et al.* Matrine reverses the Warburg effect and suppresses colon cancer cell growth via negatively regulating HIF-1 α [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1437.
- [19] Zhang S J, Cheng B L, Li H L, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of human colon cancer LoVo cells by inactivating Akt pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4): 2101-2108.
- [20] Chang C, Liu S P, Fang C H, *et al.* Effects of matrine on the proliferation of HT29 human colon cancer cells and its antitumor mechanism [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3): 699-704.
- [21] Liang L, Huang J A. Oxymatrine inhibits epithelial-mesenchymal transition through regulation of NF- κ B signaling in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1333-1338.
- [22] Liu Y, Bi T T, Wang Z, *et al.* Oxymatrine synergistically enhances antitumor activity of oxaliplatin in colon carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(12): 1398-1407.
- [23] 王亚芹, 赵成龙, 王丽, 等. 复方苦参注射液联合 FOLFOX 化疗方案治疗结直肠癌的药物经济学评价 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(7): 1-9.
- [24] 周献青, 杨明, 晏强, 等. 桂北地区恶性肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群和淋巴细胞亚群的相关性研究 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1015-1018.
- [25] 马晓晓, 黎阳. 自然杀伤细胞与真菌相互作用的研究新进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(5): 1334-1338.

[责任编辑 金玉洁]