

西黄丸联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的临床研究

王志远, 郝建军, 李健

保定市第一医院 普外科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨西黄丸联合贝伐珠单抗注射液治疗晚期结直肠癌的治疗效果。**方法** 选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月保定市第一医院收治的晚期结直肠癌患者 86 例, 参照随机数字表法分为对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例)。对照组患者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。治疗组患者在对照组的基础上口服西黄丸, 3 g/次, 2 次/d。两组均治疗 8 周。比较两组的临床疗效、Karnofsky (KPS) 评分、生活质量 (QOL) 评分和血清肿瘤标志物水平。**结果** 相较于对照组, 治疗组患者的客观缓解率、疾病控制率较高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 KPS、QOL 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 KPS、QOL 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 242 (CA242) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清肿瘤标志物水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 西黄丸联合贝伐珠单抗注射液治疗晚期结直肠癌疗效确切, 可改善患者生存质量, 降低肿瘤标志物水平。

关键词: 西黄丸; 贝伐珠单抗注射液; 晚期结直肠癌; KPS 评分; QOL 评分; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 125; 癌胚抗原

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1277-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.031

Clinical study on Xihuang Pills combined with bevacizumab in treatment of advanced colorectal cancer

WANG Zhiyuan, HAO Jianjun, LI Jian

Department of General surgery, Baoding NO. 1 Hospital, Baoding 071000, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of Xihuang Pills combined with Bevacizumab Injection in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced colorectal cancer in Baoding NO. 1 Hospital from August 2021 to August 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Bevacizumab Injection, 5 mg/(kg·d), infusion duration of more than 90 min, once per two weeks. Patients in the treatment group were po administered with Xihuang Pills on the basis of the control group, 3 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacies, QOL scores, KPS scores, and serum tumor marker levels in two groups were compared. **Results** Compared with the control group, ORR and CBR of the treatment group were higher ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores and QOL scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and KPS scores and QOL scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CA19-9, CA125, CEA, and CA242 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum tumor marker levels in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xihuang Pills combined with Bevacizumab Injection is effective in treatment of advanced colorectal cancer, can improve the quality of life of patients, reduce the level of tumor markers.

Key words: Xihuang Pills; Bevacizumab Injection; advanced colorectal cancer; KPS score; QOL score; CA19-9; CA125; CEA

结直肠癌为常见消化道恶性肿瘤, 晚期结直肠癌患者主要采用化疗治疗, 常用方案包括 SOX (替吉奥+奥沙利铂)、FOLFOXIRI (氟脲嘧啶+奥沙利

铂+伊立替康+亚叶酸钙) 等, 但单纯化疗对机体组织伤害较大, 治疗具有一定局限性^[1-3]。贝伐珠单抗为抗血管生成药物, 可促使肿瘤血管退化, 抑制肿

收稿日期: 2023-12-31

基金项目: 保定市科技计划项目 (2241ZF034)

作者简介: 王志远, 男, 主治医师, 硕士, 擅长肛肠微创无痛手术治疗。E-mail: wzy150@126.com

瘤细胞生长,改善肿瘤周围血供状态,进而发挥抗癌作用^[4]。西黄丸主要组分为麝香、牛黄、没药、乳香,具有和营消肿、清热解毒之功效,可提高中晚期恶性肿瘤疗效,改善患者生存质量^[5]。本研究探讨西黄丸联合贝伐珠单抗注射液治疗晚期结直肠癌的临床疗效,以期患者的治疗提供合理方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月保定市第一医院收治的晚期结直肠癌患者 86 例。其中男 46 例,女 40 例;年龄 32~68 岁,平均 (50.72 ± 7.03) 岁;病程 1~6 年,平均 (3.13 ± 0.83) 年;其中结肠癌 49 例,直肠癌 37 例;肿瘤 TNM 分期:51 例 III 期,35 例 IV 期;研究方案通过医院伦理学委员会批准进行,审批号 20210830。

纳入标准:均符合结直肠癌的诊断标准^[6],肿瘤分期为 III 期或 IV 期;预计生存期 >3 个月;Karnofsky (KPS) 评分 ≥ 60 分。排除标准:转移性直肠癌;处于妊娠或哺乳期;合并其他组织起源的恶性肿瘤;伴有消化道出血;合并骨髓抑制;伴有精神障碍性疾病;凝血功能异常;合并免疫系统疾病;伴有严重肝肾功能疾病。

1.2 分组和治疗方法

参照随机数字表法分为对照组(43 例)和治疗组(43 例)。对照组男 22 例,女 21 例;年龄 33~68 岁,平均 (50.37 ± 7.10) 岁;病程 1~5 年,平均 (3.07 ± 0.85) 年;其中结肠癌 24 例,直肠癌 19 例;肿瘤 TNM 分期:25 例 III 期,18 例 IV 期。治疗组男 24 例,女 19 例;年龄 32~68 岁,平均 (51.07 ± 6.95) 岁;病程 1~6 年,平均 (3.19 ± 0.81) 年;其中结肠癌 26 例,直肠癌 18 例;肿瘤 TNM 分期:26 例 III 期,17 例 IV 期。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用放疗,结束后第 2 天治疗。对照组静脉滴注贝伐珠单抗注射液[德国罗氏诊断有限公司生产,规格 100 mg:4 mL,批号 202112009、202203004、202203006],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西黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,1 g/20 丸,批号 21061008、22041006、22091005),3 g/次,2 次/d。两组均治疗 8 周。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR):全部肿瘤病灶消失,并维持 4

周;部分缓解(PR):缩小 30%或以上,并维持 4 周;稳定(SD):非 CR、PD;进展(PD):病灶增加 20%,病灶增加前非 CR、PR、SD。

客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率(CBR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量(QOL)评分 治疗前后采用 QOL 量表评价患者生活质量,分值 0~60 分,QOL 评分得分越高,代表生活质量越好^[9]。

1.4.2 KPS 评分 治疗前后采用 KPS 量表评价,总分 100 分,KPS 评分得分越低则健康状态越差^[8]。

1.4.3 肿瘤标志物 于治疗前后抽取患者空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液采用酶联免疫吸附法测定,糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)试剂盒均购自武汉益普生物科技有限公司,糖类抗原 242(CA242)试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司。

1.5 不良反应观察

采用常见不良反应事件评价标准(CTCAE) v4.0 进行评定,包括胃肠道反应、白细胞减少、脱发、贫血、肝功能异常等^[10]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析,符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例数(百分数)表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

相较于对照组,治疗组的 ORR、CBR 较高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 KPS、QOL 评分比较

治疗后,两组 KPS、QOL 评分均显著升高($P < 0.05$),且治疗组 KPS、QOL 评分明显高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清 CA19-9、CA125、CEA、CA242 水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组血清肿瘤标志物水平均显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间两组出现白细胞减少、胃肠道反应、脱发、贫血、肝功能异常,治疗组的不良反应发生率与对照组比较无差异,见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	43	0	15	13	15	34.88	65.12
治疗	43	0	25	11	7	58.14*	83.72*

与对照组比较：*P<0.05。

*P < 0.05 vs control group.

表 2 两组 KPS、QOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS scores and QOL scores 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	43	68.12±4.39	73.87±5.81*	26.08±4.25	36.01±5.47*
治疗	43	67.29±4.58	77.58±5.60*▲	25.84±4.37	45.29±5.32*▲

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 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CA19-9/(kU L ⁻¹)	CA242/(IU mL ⁻¹)	CA125/(kU L ⁻¹)	CEA/(ng mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	125.76±16.21	94.03±10.32	87.46±10.91	29.87±7.14
		治疗后	95.38±9.55*	46.05±8.21*	76.32±9.16*	18.29±4.11*
治疗	43	治疗前	127.48±15.60	95.26±10.57	85.79±11.37	30.15±6.90
		治疗后	82.67±9.12*▲	34.91±7.48*▲	65.91±8.99*▲	11.36±3.02*▲

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.

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

不良反应	治疗组 (n=43)					对照组 (n=43)				
	0 级/例	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	0 级/例	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例
胃肠道反应	27	4	9	2	1	25	5	11	2	0
白细胞减少	28	6	4	4	1	28	6	3	5	1
脱发	21	8	13	1	0	28	11	2	2	0
贫血	33	7	3	0	0	31	9	2	1	0
肝功能异常	38	3	2	0	0	37	5	1	0	0

3 讨论

结直肠癌具有较高发病率，其发病机制尚不完全明确，可能与遗传、饮食、生活习惯等因素相关^[11]。由于结直肠癌早期缺乏典型症状，导致部分患者确诊时已处于晚期，无法采用手术根治，需实施化疗方案杀死肿瘤细胞，以延长患者生存周期，但常规单纯化疗在杀灭肿瘤细胞同时也对机体正常细胞产生影响，整体治疗效果并不十分理想^[12]。

贝伐珠单抗属于单克隆抗体，可阻止血管内皮

生长因子与其受体结合，促使肿瘤血管退化，切断肿瘤细胞的营养物质供应，进而抑制肿瘤生长，与常规化疗方案联用，有助于提高疾病治疗效果^[13]。中医认为，虚邪交争为肿瘤发生基本病机，正气亏虚、易感外邪，脏腑功能失调，夹杂郁、热、瘀、湿、痰等，内因与外因互相纠结，进而形成癌毒，与痰瘀搏结后生成肿块，恶化成肿瘤^[14]。治疗当以清热解毒、化瘀活血为主，西黄丸首载于清代《外科治证全生集》，是经典的清热剂，方中乳香具有消

肿生肌、活血行气、通经止痛之效，牛黄可化痰开窍、清热解毒、消肿散结，没药具有散血祛瘀、消肿止痛之效，诸药合用共奏活血化瘀、消肿散结、清热解毒功效^[15]。现代药理研究证实，西黄丸具有干扰肿瘤细胞 DNA、RNA 合成，诱导肿瘤细胞凋亡，抗肿瘤转移侵袭，改善肿瘤微环境等作用^[16]。本研究结果显示，相较于对照组，治疗组的 ORR、CBR 较高，KPS、QOL 评分较高，可见对晚期结直肠癌患者实施西黄丸联合贝伐珠单抗治疗取得满意治疗效果，提高了患者生存质量。

CA242、CA19-9、CA125、CEA 是典型的肿瘤标志物，可用于结直肠癌诊断，在患者体内呈异常高表达水平^[17]。本研究中，治疗组血清 CA19-9、CA125、CEA、CA242 水平明显低于对照组，提示西黄丸联合贝伐珠单抗有助于降低晚期结直肠癌患者肿瘤标志物水平。治疗期间两组患者的不良反应发生率相比无显著差异，可见西黄丸联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌并未增加药物不良反应，安全性良好。

综上所述，西黄丸联合贝伐珠单抗注射液治疗晚期结直肠癌疗效确切，可改善患者生存质量，降低肿瘤标志物水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Patel S G, Karlitz J J, Yen T, *et al.* The rising tide of early-onset colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274.
- [2] Baidoun F, Elshiwly K, Elkerai Y, *et al.* Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [3] Gosavi R, Chia C, Michael M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2063-2070.
- [4] 邓婷, 冯艳玲, 黄绮丹, 等. 含贝伐珠单抗联合方案治疗

晚期卵巢癌的研究进展 [J]. *癌症*, 2022, 41(3): 97-106.

- [5] 王施元, 王致红, 曹波, 等. 西黄丸联合安罗替尼对肺癌细胞协同抑制作用的研究 [J]. *癌症*, 2023, 42(3): 123-135.
- [6] 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(6): 521-540.
- [7] 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.
- [8] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a search setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 徐玉彬, 张培建, 王超臣. 结直肠癌的病因及发病机制的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(15): 106-110.
- [12] 刘梅, 李仲然, 武翔. 贝伐珠单抗联合化疗对晚期结直肠癌患者的近远期疗效及肿瘤标志物和免疫功能的影响 [J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(9): 1063-1067.
- [13] 闫凌. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 119-123.
- [14] 塔吉姑丽 吐逊, 张文定, 节阳华. 中医药调控中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境的研究进展 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(9): 1737-1741.
- [15] 梁亮, 甘芷川, 何妍婷, 等. 西黄丸/胶囊联合现代医学治疗消化系统肿瘤的研究进展 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(7): 1237-1243.
- [16] 张畅, 郭姗姗, 刘金锋, 等. 西黄丸调控 MDSCs 改善乳腺癌肺转移的作用及机制研究 [J]. *天津中医药*, 2023, 40(4): 484-489.
- [17] 印滇, 杨莉, 曹莉莉. 结直肠癌术后 CTCs、CA125、CEA 及 CA19-9 表达及与病理特征的关系 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(8): 536-540.

[责任编辑 解学星]