

斑蝥胶囊联合岩舒在 mFOLFOX6 方案治疗晚期大肠癌中的临床观察

贺 芬¹, 樊 涛²

(1. 南华大学附属第二医院药剂科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南方医科大学附属衡阳市中心医院肿瘤中心)

摘 要: **目的** 回顾性分析复方斑蝥胶囊联合岩舒注射液(复方苦参注射液)在 mFOLFOX6 方案治疗晚期大肠癌的近期疗效和不良反应。**方法** 98 例晚期大肠癌患者中, 对照组 46 例, 单用 mFOLFOX6 方案化疗: 奥沙利铂(L-OHP)85 mg/m² 静滴第一天; 亚叶酸钙(CF)每天 200 mg/m², 在氟尿嘧啶(5-FU)前 2 h 静滴第 1~2 天; 5-FU 400 mg/m² 静推第一天, 再用 2 400 mg/m², 46 h 持续静滴第 1~2 天; 14 天后重复治疗。治疗组 52 例, 在对照组治疗基础上加用复方斑蝥胶囊(0.75 g, 口服, 一天两次, 连用 30 天)和岩舒注射液(5% 葡萄糖注射液 250 mL 配复方苦参注射液 20 mL, 静滴一天一次, 连用 30 天)。两组疗程结束后进行疗效评定。**结果** 治疗组和对照组有效率分别是 50.0% 和 36.95%, 差异有显著性($P < 0.05$); Karnofsky 功能状态评分(KPS)改善率分别是 71.15% 和 39.13%, 差异有显著性($P < 0.05$); 治疗组不良反应明显少于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方斑蝥胶囊联合岩舒注射液在 mFOLFOX6 方案治疗晚期大肠癌较单用 mFOLFOX6 方案疗效好, 不良反应少, 生活质量改善明显。

关键词: 复方斑蝥胶囊; mFOLFOX6 方案; 大肠癌; 化学治疗

中图分类号: R 735.34

文献标识码: A

目前大肠癌的 mFOLFOX6 化疗方案能够显著改善大肠癌患者的预后, 但对消化系统、血液系统、免疫系统等有显著的副作用^[1]。回顾性分析本院 2010 年 7 月~2013 年 5 月收治的 98 例晚期大肠癌患者资料。用复方斑蝥胶囊(康赛迪)联合岩舒注射液配合 mFOLFOX6 方案与单用 mFOLFOX6 方案比较, 观察其临床疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

98 例晚期大肠癌患者中, 结肠癌 56 例, 直肠癌 42 例, 均系手术后复发或不能手术的晚期患者, 均符合大肠癌诊断标准, 具有客观病灶作为观察和评价指标, KPS 评分 ≥ 60 分, 无化疗禁忌症。回顾性将 98 例入选病例分为两组: 对照组 46 例, 男 26 例, 女 20 例; 年龄 29~72 岁, 中位年龄 58 岁; 结肠癌 24 例, 直肠癌 22 例; 腺癌 36 例, 黏液细胞癌 6 例, 未分化癌 4 例;

Ⅲ期 18 例, Ⅳ期 28 例; 病程 1~19 个月, 中位病程 7.5 个月; KPS 评分 60~100 分; 中位 KPS 评分 70 分; 初治 22 例; 复治 24 例。治疗组 52 例, 男 33 例, 女 19 例; 年龄 32~68 岁, 中位年龄 56 岁; 结肠癌 28 例, 直肠癌 24 例; 腺癌 41 例, 粘液细胞癌 4 例, 未分化癌 6 例, 鳞癌 1 例; Ⅲ期 21 例, Ⅳ期 31 例; 病程 2~18 个月, 中位病程 8 个月; KPS 评分 60~100 分, 中位 KPS 评分 70 分; 初治 25 例, 复治 27 例。两组患者基本资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采用 mFOLFOX6 方案化疗: 对照组 46 例, 奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)85 mg/m² 静滴第一天; 亚叶酸钙(Calcium Folate, CF)每天 200 mg/m², 在氟尿嘧啶(5-FU)前 2 h 静滴, 第 1~2 天; 5-FU 400 mg/m² 静推第一天, 然后再用 2 400 mg/m², 46 h 持续静滴第 1~2 天; 14 天后重复治疗; 治疗组 52 例, 在对照组治疗基础上加用复方斑蝥胶囊(贵州益佰制药, 0.75 g, 口服, 一天 2 次, 连用 30 天)和岩舒注射液(5% 葡萄糖注射液 250 mL 加复方苦参注射液 20 mL, 静滴, 一天一次, 连用 30 天)。4 个周期后评价疗效和不良反应。化疗期间常规应用 5-HT 受体拮抗剂静脉注射, 每天 1 次, 预防呕吐(出现Ⅲ度以上呕吐者, 加用激素止

收稿日期: 2013-11-07

作者简介: 贺芬, 本科, 主管药师, 研究方向: 药学, E-mail: 13974700694@163.com. 通讯作者樊涛, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤的化疗和分子靶向治疗, E-mail: 123525090@qq.com.

吐,所有入组患者化疗期间均未影响复方斑蝥胶囊按时按量口服)。

1.3 疗效评价标准

有效率的评估根据《修订版实体肿瘤的疗效评价标准》^[2]。有效率的类型包括:完全缓解(CR,所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标记物正常,至少维持4周)、部分缓解(PR,可测量的病灶的直径总和至少下降30%,至少维持4周)、疾病稳定(SD,靶病灶最大径之和缩小未达PR,或增大未达PD)、疾病进展(PD,可测量的病变直径的总和至少增加了20%,或出现新病灶)。客观缓解率(RR)为CR和PR的总和。药物不良反应分Ⅰ~Ⅳ级。用KPS评分标准评价生活质量改善情况:治疗后较治疗前评分增加≥10分者为改善,增加或减少<10分者为稳定,减少≥10分者为下降。

1.4 统计学方法

运用SPSS统计软件进行统计学分析,两组计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效比较

每例患者均完成4个周期以上治疗,共510个周期,均可评价疗效。治疗组RR 50.0%,其中初治患者RR 60.0%,复治患者RR 40.7%;对照组RR 37.0%,其中初治患者RR 45.5%,复治患者RR 29.2%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=1.305$, $P<0.05$),见表1。

表1 两组近期疗效比较(例,%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR
治疗组	52	2(3.8)	24(46.2)	21(40.4)	5(9.6)	26(50.0)
初治	25	2(8.0)	13(52.0)	9(36.0)	1(4.0)	15(60.0)
复治	27	0(0.0)	11(40.7)	12(44.4)	4(14.8)	11(40.7)
对照组	46	1(2.2)	16(34.8)	22(47.8)	7(15.2)	17(37.0)
初治	22	1(4.6)	9(40.9)	8(36.4)	4(18.2)	10(45.5)
复治	24	0(0.0)	7(29.2)	14(58.3)	3(12.5)	7(29.1)

2.2 两组生活质量(KPS评分)比较

治疗组改善37例,稳定12例,下降3例,改善率71.2%(37/52);对照组改善18例,稳定17例,下降11例,改善率39.1%(18/46例),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.1646$, $P<0.05$)。

表2 两组生活质量比较(例,%)

组别	<i>n</i>	改善	稳定	下降	改善率
治疗组	52	37(71.2)	12(23.1)	3(5.8)	71.2%
对照组	46	18(39.1)	17(37.0)	11(23.9)	39.1%

2.3 两组不良反应比较

主要不良反应主要为骨髓抑制和消化道反应,但均以Ⅰ~Ⅱ度为主,Ⅲ~Ⅳ度少见。治疗组与对照组比较,恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少、谷丙转氨酶(ALT)升高等方面差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组不良反应比较(例,%)

项 目	治疗组(<i>n</i> =52)	对照组(<i>n</i> =46)	<i>P</i>
恶心呕吐	21(40.38)	31(67.33)	0.0378
血小板减少	20(38.03)	28(59.91)	0.0286
白细胞下降	25(47.18)	30(65.25)	0.0095
贫血	8(15.04)	13(29.01)	0.0539
ALT升高	7(13.88)	14(30.00)	0.0421
静脉炎	11(21.41)	11(24.18)	0.7091
脱发	13(24.34)	14(30.00)	0.4903
皮疹	1(1.92)	2(4.68)	0.8964
口腔溃疡	15(27.91)	19(41.13)	0.1215
腹泻	2(3.85)	3(6.52)	0.3098
尿素氮升高	1(1.92)	1(2.17)	0.5361
肌酐升高	1(1.92)	1(2.17)	0.5361

3 讨 论

大肠癌是人体较常见的恶性肿瘤,并且死亡率较高。每年约20%~30%的大肠癌病人已属晚期,单纯手术已无法根治。因此化疗在大肠癌的治疗中担负着重要的作用。5-Fu是治疗大肠癌最广泛应用的化疗药物,为细胞周期特异性药物(主要抑制S期细胞),单药短时间静脉滴注主要抑制RNA的合成,而持续静脉滴注主要抑制胸苷酸合成酶(TS),从而抑制DNA的合成;单药有效率10%~25%^[3],加用CF生化调节剂,可加强5-FU对TS的抑制作用,使5-Fu的细胞毒作用明显加强。奥沙利铂药理学是第三代铂类化合物,以DNA为靶作用部位,铂离子与DNA链形成交联,从而阻断其复制和转录。与5-Fu、亚叶酸钙有一定的协同作用,联合应用可取得良好的疗效,并对5-Fu耐药的肿瘤细胞亦有效^[4],是晚期大肠癌化疗一线标准方案^[5]。但明显的不良反应致使患者生存质量下降,仍不能明显延长患者的生存期。

贵州益佰制药股份有限公司生产的康赛迪胶囊是

应用现代科学方法将中药人参、黄芪、刺五加、斑蝥并赋予半枝莲、三棱、熊胆等制成的抗肿瘤免疫活性物制剂。能够有效提高机体免疫功能,达到抑制及杀灭肿瘤细胞,同时保护正常细胞的作用^[6]。复方斑蝥胶囊可使西医化疗增加疗效,减轻骨髓毒性,提高患者生存质量和化疗耐受性^[7]。人参提取物人参皂苷 Rg3 使 S 期的细胞减少,可增加细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和侵袭转移、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤多药耐药、影响肿瘤细胞信号传导相关基因表达,同时提高机体免疫功能^[8]。黄芪多糖、刺五加多糖、莪术(榄香烯成分)属活血化瘀药,可改善机体血液循环,扩张血管,改善局部缺氧环境,在体内可显著增强刀豆蛋白 ConA 诱导的淋巴细胞增殖,增加荷瘤小鼠脾细胞总数,可通过增强机体的免疫活性提高抗肿瘤功能,产生双相调节功能。斑蝥、半枝莲等均有良好的抗肿瘤作用。半枝莲具有解热、抗癌、护肝、免疫调节、抑菌、抗病毒等药理作用^[9]。方中人参大补元气;黄芪补气升阳、益卫固表;刺五加增强其补气、健脾、益肺养心之功效^[10]。病久及肾,肾精亏虚,方中女贞子补肝肾,强腰脊,入肝、肾二经;山萸肉补肾助阳,与女贞子合用,可补肾中真阴、真阳,元气得复,则病症自除。此五味药相配,共奏调理气血阴阳,扶正培本之功。斑蝥、熊胆粉以毒攻毒,解毒散结;三棱、莪术行气破血,逐瘀散结;半支莲清热解毒,消肿散结。纵观全方配伍,扶正与祛邪并用,使补而不助邪,攻而不伤正,既能调整气血阴阳和脏腑功能以调动体内免疫功能提高抗病能力,又能活血祛瘀,解毒散结以消灭体内肿瘤细胞。

复方苦参注射液同中药苦参、土茯苓经现代科学方法提取加工而成的纯中药制剂,具有抑制肿瘤细胞扩散、止痛、改善生活质量等作用,无明显不良反应^[11]。其作用机理:(1)直接杀伤肿瘤细胞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长^[12]。(2)明显抑制血管生成,发挥拮抗肿瘤细胞的增殖和迁徙作用^[12]。(3)提高机体免疫功能,增加淋巴细胞转换率(LBT)、自然杀伤细胞(NK)活性,使 T 细胞亚群中 T3、T4 显著升高,T8 相对降低,使 T4/T8 比值升高^[13]。(4)对癌痛疗效明显,同时能够改善患者食欲、睡眠等一般情况^[14]。本文治疗组和对照组的有效率分别是 50.0% 和 37.0% ($P < 0.05$)。治疗组患者的 KPS 改善率 71.2% 明显高于对照组 39.1% ($P < 0.05$)。接受化疗的患者中应用复方斑蝥胶囊联合复方苦参注射液的不良反应明显少于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,对晚期大肠癌患者,采用复方斑蝥胶囊联合复方苦参注射液配合 mFOLFOX6 方案化疗,与单纯 mFOLFOX6 化疗比较。无论是近期疗效,还是生活质量均得到明显提高和改善,且不良反应轻,值得临床应用。

参考文献:

- [1] Taberero J, Garcia-Carbonero R, Cassidy J, et al. Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(9): 2541-2550.
- [2] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [3] 樊涛,宋英杰,戴冬秋,等. mFOLFOX7 方案治疗晚期胃癌 78 例临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(20): 1599-1602.
- [4] 王夏飞,王贵吉,裴迎新,等. FOLFOX6 联合复方斑蝥胶囊治疗晚期原发性肝癌的效果[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2012, 47(3): 385-387.
- [5] 刘嘉湘. 中医药维护癌症患者生存质量的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(3): 309-310.
- [6] 宋春光,梁晓辉,薄挽澜. 复方斑蝥制剂对直肠癌微淋巴管生成影响的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(4): 327-329.
- [7] 谭扬,赵福友,吴穷. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌的疗效[J]. 重庆医学, 2013, 4(4): 393-395.
- [8] 安宁,朱文. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4): 846-850.
- [9] 何福根,章红燕,沈斌. 半枝莲抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(2): 108-112.
- [10] 张晶,刘芳芳,陈彦池,等. 刺五加化学成分及药理学研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2008, 27(2): 6210.
- [11] 李道睿,林洪生. 大剂量复方苦参注射液治疗中晚期恶性肿瘤的有效性和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(4): 291-294.
- [12] 张彦,蒋继恺,刘小珊,等. 苦参碱诱导 K562 白血病细胞分化和凋亡的实验研究[J]. 癌症, 2000, 19(8): 756-758.
- [13] 李敏,钱晓萍,刘宝瑞. 奥沙利铂联合复方苦参注射液抗血管生成作用的实验研究[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(3): 167-171.
- [14] 冯柏,赵学群. 复方苦参注射液对肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2612-2613.

(此文编辑:蒋湘莲)