

# 艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床观察

张仕林\*(贵州黔南布依族苗族自治州人民医院胃肠外科,贵州都匀 558000)

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5075-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.11

**摘要** 目的:观察艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性。方法:100例晚期结直肠癌患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予替吉奥胶囊,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ ,40 mg,体表面积 $\geq 1.25\sim <1.50\text{ m}^2$ ,50 mg, $>1.50\text{ m}^2$ ,60 mg,早晚餐后口服, $d_{1-28}$ ,后停药14 d+奥沙利铂 $85\sim 130\text{ mg/m}^2$ 加入5%葡萄糖注射液500 ml中,静脉滴注2 h, $d_1$ ;观察组患者在对照组治疗的基础上加用艾迪注射液100 ml加入5%葡萄糖注射液500 ml,静脉滴注,每日1次, $d_{1-7}$ ,间隔14 d重复1次,共2次。观察两组患者的临床疗效,毒性反应,生存质量改善情况和1年生存率。结果:两组患者总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者生存质量提高率、1年生存率均显著高于对照组,粒细胞减少、血小板下降、口腔溃疡、外周神经毒性总发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌较奥沙利铂联合替吉奥的生存质量和1年生存率均较高,且安全性更好。

**关键词** 晚期结直肠癌;艾迪注射液;奥沙利铂;替吉奥;疗效;安全性

## Clinical Observation of Aidi Injection Combined with Oxaliplatin and Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer

ZHANG Shi-lin(Dept. of Gastrointestinal Surgery, People's Hospital of Guizhou Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture, Guizhou Duyun 558000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of Aidi injection combined with oxaliplatin and tegafur gimeracil oteracil potassium in the treatment of advanced colorectal cancer. **METHODS:** 100 patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into control group and observation group. Control group was treated with Tegafur gimeracil oteracil potassium capsule, body surface area  $<1.25\text{ m}^2$ , 40 mg; while body surface area  $\geq 1.25\sim <1.50\text{ m}^2$ , 50 mg and  $>1.50\text{ m}^2$ , 60 mg, it was orally taken after breakfast and dinner  $d_{1-28}$ , the drug was stopped for 14 d after 28 d treatment+oxaliplatin  $85\sim 130\text{ mg/m}^2$  adding into 500 ml of 5% Glucose injection by intravenous infusion for 2 h. Observation group was additionally treated with Aidi injection 100 ml adding into 500 ml of 5% Glucose injection by intravenous infusion, once a day,  $d_{1-7}$ , which was repeated every 14 d and was twice. The clinical efficacy, toxicity reactions, improvement of life quality and one-year survival rates in the two groups were observed. **RESULTS:** There was no statistically significant difference in the total effective rate between 2 groups ( $P>0.05$ ). The improvement rate of life quality and one-year survival rate in the observation group were significantly higher than control group, the incidence rates of granulocytopenia, platelet decline, oral ulcer and peripheral neurotoxicity in observation group were significantly lower than control group, there was significant difference between 2 groups ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The life quality and one-year survival rate of Aidi injection combined with oxaliplatin and tegafur gimeracil oteracil potassium is better than only oxaliplatin combined with tegafur gimeracil oteracil potassium in the treatment of advanced colorectal cancer, with better safety.

**KEYWORDS** Advanced colorectal cancer; Aidi injection; Oxaliplatin; Tegafur gimeracil oteracil potassium; Efficacy; Safety

在消化道肿瘤中,结直肠癌的发病率仅次于食管癌与胃癌<sup>[1]</sup>,且结直肠癌发病隐匿,大部分患者早期症状不明显,确诊时已进展至中晚期或出现转移,已失去最佳手术治疗的时机。晚期结直肠癌患者大多体质差,病情进展快,临床多采用以化疗为主的综合治疗方案,旨在提高局部肿瘤控制率,延长患者生存时间,改善生存质量。《美国国立综合癌症网络结直

肠癌筛查指南》<sup>[2]</sup>多建议晚期结直肠癌患者采用氟尿嘧啶类化合物、奥沙利铂、伊立替康联合靶向药物进行姑息化疗。但也有研究认为,奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌患者的疗效与上述姑息化疗相当,但患者耐受性较好<sup>[3]</sup>。为此,在本研究中笔者观察了艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

[12] 薄艳.医疗机构如何加强抗菌药物的合理利用[J].中国医

药导报,2010,7(2):147.

\* 副主任医师。研究方向:结直肠癌。E-mail:574288077@qq.com

(收稿日期:2015-08-26 修回日期:2015-11-17)

(编辑:周 箐)

# 1 资料与方法

## 1.1 资料来源

选择2011年1月—2014年1月我院收治的100例晚期结直肠癌患者。纳入标准:(1)功能状态(KPS)评分 $\geq 70$ 分;(2)经病理学确诊为结直肠癌,且存在客观可评价病灶;(3)预计生存期 $> 6$ 个月;(4)血小板计数 $\geq 80 \times 10^9 L^{-1}$ ,白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9 L^{-1}$ ;(5)心电图(ECG)检查无异常,肝肾功能正常,无化疗禁忌证;(6)Dukes分期均为D期,伴有远处转移或腹腔转移,或侵及邻近脏器。排除标准:(1)依从性差,无法按时随访者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)认知障碍或合并精神疾病者;(4)对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者均分为对照组和观察组。对照组男性30例,女性20例;年龄( $55.6 \pm 3.4$ )岁,病程( $3.2 \pm 1.6$ )年;结肠癌29例,直肠癌21例。观察组男性31例,女性19例;年龄( $56.7 \pm 5.3$ )岁,病程( $3.1 \pm 1.7$ )年;结肠癌28例,直肠癌22例。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

## 1.2 治疗方法

对照组患者给予替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,规格:20 mg/粒),体表面积 $< 1.25 m^2$ ,40 mg,体表面积 $\geq 1.25 \sim < 1.50 m^2$ ,50 mg, $> 1.50 m^2$ ,60 mg, $d_{1-28}$ ,后停药14 d,早晚餐后口服+注射用奥沙利铂[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:50 mg]85~130 mg/ $m^2$ 加入5%葡萄糖注射液500 ml中,静脉滴注2 h, $d_1$ ;观察组患者在对照组治疗的基础上加用艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司,规格:10 ml/支)100 ml加入5%葡萄糖注射液500 ml,静脉滴注,每日1次, $d_{1-7}$ ,间隔14 d重复1次,共2次。化疗前常规应用抗过敏、止吐等药物,化疗期间注意保暖,避免接触冷水,忌生冷,勿食含铝食物。每个化疗周期结束后,复查肝肾功能及血常规。

## 1.3 观察指标

观察两组患者毒性反应发生率,生存质量改善情况<sup>[4]</sup>和1年生存率。按世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性、亚急性毒性反应评价标准分为I~IV度<sup>[5]</sup>,轻度:I~II度;重度:III~IV度。生存质量改善情况分为提高(KPS评分较治疗前增加 $\geq 10$ 分)、稳定(KPS评分较治疗前增加 $< 10$ 分)、下降(KPS评分较治疗前减少 $> 10$ 分)。

## 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

完全缓解(CR):可见病灶完全消失,维持时间超过4周;部分缓解(PR):可见病灶两个最大垂直直径乘积缩小 $> 50\%$ ,维持时间超过4周;稳定(NC):可见病灶两个最大垂直直径乘积缩小25%~50%,无新病灶出现;进展(PD):可见病灶两个最大垂直直径乘积增大 $> 25\%$ ,或有新病灶出现。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P <$

0.05为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	总有效率,%
观察组	50	4(8.0)	26(52.0)	15(30.0)	5(10.0)	60.0
对照组	50	3(6.0)	24(48.0)	19(38.0)	4(8.0)	54.0

## 2.2 两组患者生存质量改善情况比较

观察组患者生存质量提高率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者生存质量改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the improvement of life quality between 2 groups [case(%)]

组别	n	提高	稳定	降低
观察组	50	25(50.0)*	20(40.0)	5(10.0)
对照组	50	15(30.0)	24(48.0)	11(22.0)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

## 2.3 两组患者毒性反应发生率比较

观察组患者粒细胞减少、血小板下降、口腔溃疡、外周神经毒性总发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者毒性反应发生率比较(例)

Tab 3 Comparison of the incidence of toxic reactions between 2 groups(case)

不良反应	观察组(n=50)			对照组(n=50)		
	I~II度	III~IV度	总发生率,%	I~II度	III~IV度	总发生率,%
粒细胞减少	18	4	44.0*	25	12	74.0
血小板下降	8	1	18.0*	16	7	46.0
胃肠道反应	32	0	72.7	35	5	80.0
口腔溃疡	4	0	8.0*	12	0	24.0
外周神经毒性	9	3	24.0*	15	10	50.0
脱发	5	0	10.0	7	0	14.0
丙氨酸氨基转移酶升高	9	0	18.0	15	0	30.0

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

## 2.4 两组患者1年生存率比较

观察组有32例患者生存,生存率为64.0%;对照组有21例患者生存,生存率为42.0%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

# 3 讨论

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤,早期无典型症状,通常采用化疗、放疗等方案<sup>[7]</sup>,常用化疗药物有奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶等。有研究表明,传统奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙化疗方案治疗结直肠癌具有一定疗效,但因氟尿嘧啶代谢快,

性质不稳定,易降解,故可对药物的疗效产生一定的影响,且持续化疗可能会引发一系列毒性反应的发生,安全性欠佳<sup>[8]</sup>。

替吉奥属于氟尿嘧啶类衍生抗代谢类抗癌化疗药,由吉美嘧啶、替加氟、奥体拉西钾等成分组成;替加氟为氟尿嘧啶的前体药物,口服生物利用度高,可在体内转化为氟尿嘧啶<sup>[9]</sup>。较静脉注射氟尿嘧啶,口服替吉奥可维持较好的血药浓度,抗癌作用强,同时可降低药物毒性,给药途径方便,依从性较好<sup>[10]</sup>。奥沙利铂为第3代铂类药物,属于新型铂类抗癌药,对肿瘤细胞杀伤作用较强,在消化道肿瘤的治疗中具有较高的价值,尤其对于结直肠癌患者,该药属敏感性化疗药物范畴,疗效好,毒性低,与卡铂、顺铂无交叉耐药性,抗肿瘤活性作用较强,主要通过产生烷化结合物而作用于DNA,形成链交联,从而抑制DNA合成、复制<sup>[3]</sup>。有研究认为,奥沙利铂联合替吉奥具有协同作用,可减少替加氟在体内转换的氟尿嘧啶的分解与代谢,降低胸腺氟尿嘧啶核苷酸合成酶的活性,降低血浆清除率,维持替吉奥的血浆浓度,提高化疗效果<sup>[11]</sup>。

但也有临床报道显示,奥沙利铂联合替吉奥辅以艾迪注射液,可控制肿瘤进展,促进患者机体恢复,改善生存质量,降低毒性反应的严重程度<sup>[12]</sup>。艾迪注射液属复方制剂,以斑蝥为君药,黄芪、人参、刺五加为佐药,具散瘀散结、清热解毒之功效。方中斑蝥为抗癌的有效成分,因含有丰富的斑蝥素,而有天然毒性,抗肿瘤作用较强,可选择性抑制蛋白磷酸酶,阻止细胞有丝分裂,减少氧化应激反应,诱导DNA链断裂,降低磷酸酶及原癌基因蛋白表达,抑制肿瘤生长;同时,不会导致患者外周血清白细胞降低,无显著免疫抑制作用<sup>[13]</sup>;黄芪、人参、刺五加可诱导肿瘤细胞凋亡,抑制血管生成;人参中富含皂苷Rg<sub>3</sub>,可抑制增殖细胞核抗原的表达,诱导癌症细胞分离,抑制其增殖<sup>[14]</sup>;黄芪为补益药,在抗癌治疗中,可发挥辅助作用,黄芪多糖可激活一氧化氮的生成,诱导其转录;黄芪总皂苷可抑制细胞增殖及细胞周期蛋白的表达<sup>[15]</sup>;刺五加可抑制肿瘤新生血管生长,降低血管内皮生长因子及肿瘤细胞蛋白的表达,抑制肿瘤进展。有药理学研究证实,艾迪注射液在发挥抗肿瘤作用的同时可提高患者机体免疫力,调节肠道正常菌群,在化疗的同时应用艾迪注射液可增加乳酸杆菌与双歧杆菌数量,减少血小板、白细胞下降等毒性反应的发生<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较,差异无统计学意义。观察组患者生存质量提高率、1年生存率均显著高于对照组,观察组患者粒细胞减少、血小板下降、口腔溃疡、外周神经毒性总发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义。上述结论与相关文献报道结果一致<sup>[17]</sup>。

综上所述,艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌较奥沙利铂联合替吉奥的生存质量和1年生存率均较高,且安全性更好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心进一步验证。

## 参考文献

- [1] 王达,王健,燕彩霞,等.艾迪注射液与FOLFOX-4联用方案在结直肠癌根治术后的临床应用[J].现代预防医学,2012,39(15):4 006.
- [2] 刘莉.2008年《NCCN结直肠癌筛查指南》要点解读(一)[J].中华健康管理学杂志,2008,2(4):201.
- [3] 孔天东,朱眉,高伟艳,等.晚期大肠癌SOX与FOLFOX4方案一线化疗对生存质量影响随机对照研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(18):1 445.
- [4] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:87.
- [5] 王贞.Karnofsky活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用[J].护士进修杂志,2012,27(9):827.
- [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.
- [7] 汤曦鹭,王芝钧,刘鸿亚,等.结直肠癌根治术中化疗综合应用临床疗效观察[J].实用医学杂志,2012,28(21):3 542.
- [8] 黄展宝,颜丽萍,李弘,等.氟尿嘧啶缓释剂对人结直肠癌裸鼠促肿瘤凋亡的机制研究[J].安徽医科大学学报,2013,48(2):107.
- [9] 徐可,王少龙,姜鹤群,等.含奥沙利铂方案与FOLFIRI方案一线化疗对K-ras基因不同状态晚期大肠癌患者的疗效及预后影响比较[J].肿瘤防治研究,2015,42(3):280.
- [10] 杨晓利,王峰,夏金,等.替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌效果对比分析[J].郑州大学学报:医学版,2013,21(5):687.
- [11] 朱庆超,金志明.奥沙利铂联合替吉奥治疗结直肠癌的临床观察[J].中华肿瘤杂志,2011,33(5):388.
- [12] 刘天云,郝核.艾迪注射液对结直肠癌患者细胞免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2003,30(11):904.
- [13] 吕文平,齐宏,董汉光,等.艾迪注射液治疗晚期结直肠癌28例疗效观察[J].山东医药,2006,46(28):40.
- [14] 朱广媛,李东华,张树范,等.艾迪注射液的临床研究进展[J].中医药学报,2010,38(1):123.
- [15] 朱世杰,贾立群,李佩文,等.艾迪注射液抑制肿瘤新生血管形成的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(11):55.
- [16] 王燕莹,钟慧,张士强,等.艾迪注射液对Ⅱ、Ⅲ期恶性肿瘤患者Th1/Th2型细胞因子水平的影响及意义[J].山东医药,2014,54(18):55.
- [17] 陈良峰.艾迪注射液在晚期结直肠癌化疗中的疗效[J].中国现代药物应用,2013,7(18):166.

(收稿日期:2015-08-21 修回日期:2015-10-29)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅