

# 黄芪注射液联合新辅助化疗和三维适形放疗用于大肠癌的临床观察

周宏博<sup>1\*</sup>, 崔江河<sup>2#</sup>, 史春静<sup>2</sup>, 崔虎军<sup>1</sup>(1. 牡丹江医学院红旗医院肿瘤科, 黑龙江 牡丹江 157011; 2. 牡丹江医学院第二附属医院内分泌科, 黑龙江 牡丹江 157009)

中图分类号 R735.3<sup>4</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3688-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.25

**摘要** 目的:观察黄芪注射液联合新辅助化疗和三维适形放疗治疗大肠癌的临床疗效及安全性。方法:选取我院肿瘤科2010年6月—2014年6月收治的中晚期大肠癌患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。对照组给予新辅助化疗联合三维适形放疗,观察组在对照组基础上加用黄芪注射液10~20 mL加入5%葡萄糖注射液250~500 mL中,ivgtt, qd。21 d为1个周期,两组患者共治疗3个周期。观察两组患者近期疗效及治疗前后免疫指标[CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和自然杀伤(NK)细胞]的水平,并比较两组患者不良反应的发生情况及生存情况。结果:观察组临床总有效率为87.5%,略高于对照组的77.5%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,两组患者免疫指标水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,对照组患者NK细胞、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著下降,且显著低于观察组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者2年生存率显著高于对照组,复发率及远处转移率均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:黄芪注射液能一定程度提高新辅助化疗联合三维适形放疗对大肠癌患者的治疗效果,具有平衡患者炎症状态,提高生存率,降低复发率和远处转移率的作用,且安全性较高。

**关键词** 黄芪注射液;大肠癌;新辅助化疗;三维适形放疗

## Clinical Observation of Astragalus Injection Combined with Neoadjuvant Chemotherapy and Three Dimensional Conformal Radiotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer

ZHOU Hongbo<sup>1</sup>, CUI Jianghe<sup>2</sup>, SHI Chunjing<sup>2</sup>, CUI Hujun<sup>1</sup>(1. Dept. of Oncology, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157011, China; 2. Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157009, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Astragalus injection combined with neoadjuvant chemotherapy and three dimensional conformal radiotherapy in the treatment of colorectal cancer. METHODS: A total of 80 patients with medium and advanced colorectal cancer were selected from oncology department of our hospital during Jun. 2010 to Jun. 2014, and divided into observation group and control group according to random number table, with 40 cases in each group. Control group received neoadjuvant chemotherapy combined with three-dimensional conformal radiotherapy. Observation group was additionally given Astragalus injection 10-20 mL added into 5% Glucose injection 250-500 mL, ivgtt, qd, on the basis of control group. A treatment course lasted for 21 d, and both groups received 3 courses. Short-term efficacies as well as immune indexes [CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and NK cells] before and after treatment were observed in 2 groups. The occurrence of ADR and survival situation were compared between 2 groups. RESULTS: Clinical response rate of observation group was 87.5%, which was slightly higher than that of control group (77.5%), but there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in immune index levels between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, NK cells, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels of control group were decreased significantly, which was significantly lower than observation group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). Two-year survival rate of observation group was significantly higher than that of control group; the recurrence rate and distant metastasis rate were significantly lower than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Astragalus injection not only can improve therapeutic efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer, balance inflammatory state, improve survival rate, reduce recurrence rate and distant metastasis rate with good safety.

**KEYWORDS** Astragalus injection; Colorectal cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Three dimensional conformal radiotherapy

\* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤的化疗及放疗。电话:0453-6224739。E-mail:996256221@qq.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:消化系统疾病治疗。电话:0453-6221913。E-mail:182150391@qq.com

大肠癌包括直肠癌和结肠癌,是临床上常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。近年来,我国大肠癌的发病率呈逐年上升趋势的趋势,发病年龄趋于老年化<sup>[2]</sup>。大肠癌的病因和发病机制比较复杂,目前认为其主要与饮食、遗传、消化

道病变、心理、环境及行为生活方式等因素密切相关<sup>[3]</sup>。由于大肠癌患者起病隐匿,临床上大多数患者发现时已属中晚期;因此大肠癌的治疗主要以手术、化疗、放疗及其他疗法并用的综合治疗为主<sup>[4-5]</sup>。目前对于中晚期大肠癌患者多采用新辅助化疗联合三维适形放疗的方案,但放化疗中会产生很多原发性、获得性耐药现象,并伴有诸多不良反应,给治疗带来很多问题。近年来,研究发现部分中药在抗肿瘤中具有显著的疗效,黄芪注射液具有运用简单、不良反应少、依从性高、有效率高等优点<sup>[6-7]</sup>,因此本研究观察了黄芪注射液新辅助化疗和三维适形放疗治疗大肠癌的临床疗效及安全性,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经细胞学或组织病理学确诊为大肠癌者;(2)超声、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)确诊患者临床分期均为T3/T4,且均无远处转移;(3)治疗前1个月内未使用其他抗肿瘤药物、影响血常规、免疫功能的药物及中药制剂等;(4)卡氏(KPS)评分>70分,预计生存期至少3个月。

排除标准:(1)早期大肠癌的患者;(2)临床资料不完整者;(3)合并其他系统恶性肿瘤的患者;(4)存在放疗禁忌症,对本研究药物过敏的患者;(5)孕妇及哺乳期妇女;(6)心电图、血常规、肝肾功能异常者。

### 1.2 研究对象

选取我院肿瘤科2010年6月—2014年6月收治的中晚期大肠癌患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。其中,观察组患者男性18例,女性22例;年龄41~72岁,平均年龄(45.80±6.70)岁,病程2.50~6.80年,平均病程(3.20±1.40)年。对照组患者男性19例,女性21例;年龄46~71岁,平均年龄(47.60±7.50)岁,病程1.90~4.80年,平均病程(3.60±0.80)年。两组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组给予新辅助化疗联合三维适形放疗的治疗方案。观察组患者在对照组基础上同步给予黄芪注射液(亚大青春宝药业有限公司,批准文号:国药准字Z33020178,规格:2 mL/支)10~20 mL加入5%葡萄糖注射液250~500 mL中,ivgtt, qd。21 d为1个周期,两组患者共治疗3个周期。化疗期间不良反应的处理:常规给予保肝、护胃、止吐等支持治疗;骨髓抑制:注射人粒细胞集落刺激因子;腹泻:给予蒙脱石散;手足综合征:维生素B口服,涂抹凡士林软膏;不能耐受的患者:延迟放疗或适当减量,若仍无缓解,不适合继续治疗的则应立即终止治疗。

## 1.4 观察指标

(1)观察两组患者近期疗效。按照实体瘤疗效评定标准(RECIST)<sup>[8]</sup>评价近期疗效——完全缓解(CR):所有目标病灶均消失;部分缓解(PR):靶病灶直径之和较治疗前减少超过30%;疾病进展(PD):靶病灶直径之和较治疗前增加至少20%,且绝对值净增加5 mm;稳定(SD):靶病灶直径之和有缩小但未达PR的标准,或有增加但未达PD的标准。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数。(2)观察两组患者治疗前后细胞免疫指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、自然杀伤(NK)细胞水平。(3)比较两组患者治疗后不良反应的发生情况。(4)所有患者均随访2年,比较两组患者2年生存率、肿瘤局部复发率及远处转移率。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布计量资料用以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者临床总有效率为87.5%,略高于对照组的77.5%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较

Tab 1 Comparison of short-term efficacies between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	总有效率,%
对照组	40	10	21	6	3	77.5
观察组	40	13	22	5	0	87.5

### 2.2 两组患者治疗前后细胞免疫指标比较

治疗前,两组患者NK细胞、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,对照组患者NK细胞、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著降低,且显著低于观察组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但观察组患者治疗前后上述指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后免疫指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of immune index levels between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	NK细胞,%	CD3 <sup>+</sup> ,%	CD4 <sup>+</sup> ,%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	40	治疗前	37.92±7.87	63.18±9.05	46.35±6.76	1.56±0.76
		治疗后	31.32±6.05**	53.86±6.79**	37.24±7.51**	1.21±0.63**
观察组	40	治疗前	36.89±8.34	61.35±8.74	46.17±8.02	1.52±0.68
		治疗后	35.05±6.21	62.46±9.21	47.69±7.38	1.87±0.62

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与观察组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. trial group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 不良反应

两组患者均未出现治疗相关性死亡,主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道症状、手足综合征、放射性肠炎等,但多数为1~2级,少数出现3~4级。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

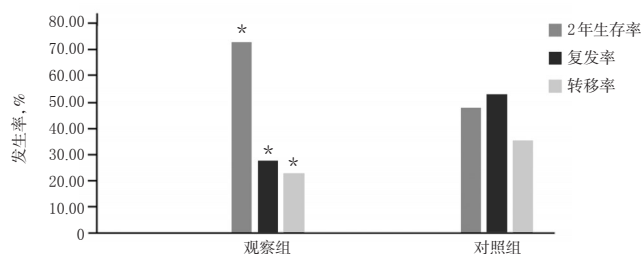
表3 两组患者不良反应的发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	白细胞下降		血小板下降		恶心呕吐		手足综合征		放射性肠炎	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
对照组	40	12(30.0)	4(10.0)	14(35.0)	5(12.5)	14(35.0)	3(7.5)	8(20.0)	4(10.0)	5(12.5)	2(5.0)
观察组	40	9(22.5)	2(5.0)	11(27.5)	3(7.5)	12(30.0)	1(2.5)	6(15.0)	0(0)	4(10.0)	0(0)

## 2.4 两组患者的2年生存情况比较

观察组患者2年生存率显著高于对照组,复发率及远处转移率均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图1。



注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

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

图1 两组患者的2年生存情况比较

Fig 1 Comparison of 2-year survival between 2 groups

## 3 讨论

大肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤,因早期多无症状,故早期诊断非常困难,多数患者发现时已属中晚期,已经失去了根治性手术的机会,因此放化疗在大肠癌治疗中的地位越来越重要。近年来,新辅助化疗、三维适形放疗等放化疗手段在肿瘤的治疗中应用越来越广泛,也取得了较好的临床效果。新辅助化疗是指在手术前应用的化学治疗,主要应用于中晚期恶性肿瘤,其治疗目的主要是降低肿瘤分期,缩小局部病灶,使手术难度大大降低,提高临床疗效,减少术后复发率,延长患者生存时间,提高患者生存质量等<sup>[9]</sup>。刘强<sup>[10]</sup>对46例中晚期大肠癌患者进行术前新辅助化疗,临床有效率为67.39%,化疗后行根治性手术的42例患者中均得了较好的效果,提高了患者术后生存质量。三维适形放射治疗是一种高精度的放射治疗。临床上大量研究表明,新辅助化疗联合三维适形放疗治疗大肠癌,不良反应少,临床疗效确切,安全性好<sup>[11]</sup>。刘欣红等<sup>[12]</sup>通过试验评价三维适形放疗同步替吉奥化疗用于术后复发直肠癌的疗效,结果表明该方案依从性较好,临床有效率高,并能改善患者的生存质量。虽然目前新辅助化疗的近期疗效较明显,但其远期疗效仍无明显提高,可能与化疗药物影响机体免疫功能,对机体产生毒副作用,从而影响远期疗效有关。

大肠癌属于中医学“便血”“锁肛痔”等范畴,中医学认为,饮食不节、劳倦过度、忧思抑郁、久病失养是大肠癌发生的常见病因,上述因素可损伤脾胃,导致气血生化乏源;当机体正气虚损后,邪气可乘袭而入,蕴结于脏

腑,气机受阻,血行不畅,痰瘀毒结,形成肿瘤。故肿瘤的基本病机为本虚标实,病至晚期,全身中毒症状明显,耗精伤血,脾胃更易损伤,因此治疗需扶正祛邪<sup>[13]</sup>。黄芪味甘,性温,归肺、脾经,具有益气升阳、固表止汗、利水消肿和托毒生肌的功效。其抗肿瘤作用机制如下<sup>[14-15]</sup>:影响细胞周期蛋白及基因表达,从而抑制肿瘤细胞增殖;阻滞细胞增殖周期,进而影响细胞凋亡信号转导途径和调控癌基因与抑癌基因的表达等,促进肿瘤细胞凋亡;通过抑制基质金属蛋白酶活性和血管生长因子等表达,抑制肿瘤细胞转移;此外,其抗氧化应激作用能清除、抑制自由基还可通过逆转耐药及辅助化疗药物等达到抗肿瘤作用。本研究结果显示,治疗后,观察组与对照组比较,观察组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平和2年生存率显著高于对照组,观察组2年生存率显著高于对照组,复发率及远处转移率均显著低于对照组。由此表明,黄芪可以稳定患者的免疫功能、降低放化疗对机体的毒副作用。

综上所述,黄芪注射液具有一定的抗肿瘤作用,不仅可以提高大肠癌患者新辅助化疗联合三维适形放疗的治疗效果,还可以显著降低放化疗对机体产生的毒副作用,提高生存率,降低肿瘤复发和远处转移。但本研究样本较少,有待后续多中心、大样本研究进一步探讨。

## 参考文献

- [1] 吴非, 林国祯, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤, 2012, 12(2): 81-85.
- [2] 李为路, 刘欣红, 刘成林. 三维适形放疗同期替吉奥化疗治疗术后复发直肠癌的疗效研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2013, 35(6): 467-470.
- [3] 王刚, 郝勤玲, 刘旭, 等. 替吉奥或卡培他滨同步三维适形放疗治疗中老年复发直肠癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 344-346.
- [4] 王强. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗大肠癌的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(11): 61-62.
- [5] 李春峰. 新辅助化疗治疗大肠癌的近期疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(7): 875-877.
- [6] 陈立伟, 汪瑜菡, 贾英杰. 中药联合化疗治疗大肠癌的临床进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(4): 254-256.
- [7] 胡方宽, 王亚楠, 邓业巍, 等. 替吉奥或卡培他滨同步三维适形放疗治疗中老年复发直肠癌的疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(3): 439-443.
- [8] 艾潇琳, 汪晓东, 李立. 大肠癌新辅助化疗疗效评价方法的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(7): 773-776.
- [9] 庄建发, 唐娅. 三维适形放疗同步替吉奥化疗治疗术后复发直肠癌的近期疗效评价[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(12): 1941-1943.
- [10] 刘强. 大肠癌新辅助化疗对手术的影响及近期疗效观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(28): 47-49.
- [11] 田彬. 替吉奥化疗同步三维适形放疗治疗复发性结直肠癌的疗效与安全性的回顾性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11): 812-814.



# 替吉奥与卡培他滨同步放疗用于结肠癌根治术后复发患者的效果比较

马杰\*,姚林果#,刘世君,丁西平,李永生(胜利油田中心医院胃肠外科,山东东营 257000)

中图分类号 R735.3\*7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3691-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.26

**摘要** 目的:比较卡培他滨与替吉奥同步三维适形放疗用于结肠癌根治术后复发患者的临床疗效及安全性。方法:选取我院2010年1月—2012年12月收治的结肠癌根治术后复发患者150例,按照随机数字表法分为A、B组,各75例。两组患者均行三维适形放疗,A组患者同步加服卡培他滨片2.5 g;而B组患者则同步加服替吉奥胶囊,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 给予40 mg,bid,体表面积 $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$ 给予50 mg,bid,体表面积 $>1.50\text{ m}^2$ 给予60 mg,bid。比较两组患者临床疗效,随访1、2、3年生生存情况及Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率。结果:B组患者临床总有效率为86.67%,显著高于A组的66.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组患者随访1、2、3年生生存率分别为93.33%、72.00%、58.67%,显著高于对照组的74.67%、53.33%、41.33%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A组患者中位疾病进展时间为8.0个月,显著短于B组的9.5个月,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:替吉奥同步辅助三维适形放疗用于结肠癌根治术后复发患者较卡培他滨疗效显著,可有效控制病情进展,延长生存时间,且未增加毒副作用发生风险。

**关键词** 卡培他滨;替吉奥;三维适形放疗;根治手术;结肠癌;复发

## Clinical Observation of Tegafur Gimeracil and Oteracil Potassium and Capecitabine Synchronous Radiotherapy in the Treatment of Recurrence after Radical Resection of Colon Cancer

MA Jie, YAO Linguo, LIU Shijun, DING Xiping, LI Yongsheng (Dept. of Gastrointestinal Surgery, Central Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of capecitabine and tegafur gimeracil and oteracil potassium synchronous radiotherapy in the treatment of recurrence after radical resection of colon cancer. METHODS: A total of 150 patients with recurrent after radical resection of colon cancer in our hospital during Jan. 2012-Dec. 2012 were divided into group A and B according to random number table, with 75 cases in each group. Both groups received three-dimensional conformal radiotherapy. Group A was additionally given capecitabine 2.5 g. Group B was additionally given tegafur gimeracil and oteracil potassium, 40 mg, bid for body surface area  $<1.25\text{ m}^2$ , 50 mg, bid for body surface area ranged  $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$  and 60 mg, bid for body surface area  $>1.50\text{ m}^2$ . Clinical efficacies of 2 groups were compared; 1-year, 2-year, 3-year survival and III-IV degree toxic effect were followed up. RESULTS: The total response rate of group B was 86.67%, which was significantly higher than 66.67% of group A, with statistical significance ( $P<0.05$ ). 1-year, 2-year, 3-year survival rates of group B were 93.33%, 72.00%, 58.67%, which was significantly higher than 74.67%, 53.33%, 41.33%, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The median disease progression time of group A was 8.0 months, which was significantly shorter than 9.5 months of group B, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in III-IV degree toxic effect between 2 groups ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with capecitabine, tegafur gimeracil and oteracil potassium combined with three-dimensional conformal radiotherapy show significant therapeutic efficacy for recurrence after radical resection of colon cancer, can control disease progression, prolong the survival time and don't increase the risk of toxic effects.

**KEYWORDS** Capecitabine; Tegafur gimeracil and oteracil potassium; Three-dimensional conformal radiotherapy; Radical resection; Colon cancer; Recurrence

[12] 刘欣红,李为路.三维适形放疗同步替吉奥化疗治疗术后复发直肠癌的疗效观察[J].中华肿瘤杂志,2011,33(4):299-301.

[13] 吕仙梅,郑坚,朱莹杰,等.中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、

\*主治医师,硕士。研究方向:胃肠外科。电话:0546-8770594。E-mail:13954609509@163.com

#通信作者:主任医师。研究方向:胃肠外科。电话:0546-8770594。E-mail:yaolinguo9022@sina.com

Ⅲ期患者生存期的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1166-1170.

[14] 陈璇,东方.黄芪抗肿瘤机制研究进展及临床应用[J].黑龙江医药,2014,27(1):95-98.

[15] 陈书磊,高萍,王涛.黄芪抗肿瘤有效成分及其作用机制研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(5):151-152.

(收稿日期:2017-01-23 修回日期:2017-06-25)

(编辑:黄欢)