

志苓胶囊联合 mFOLFOX6 方案用于初治老年晚期直肠癌疗效及其安全性观察

蔡艳萍¹ 薛顺和²

(1 渭南职业技术学院,渭南,714000; 2 延安大学附属医院消化科,延安,716000)

摘要 目的:探讨志苓胶囊联合 mFOLFOX6 方案用于初治老年晚期直肠癌的临床疗效。方法:选取延安大学附属医院消化科收治的老年晚期直肠癌患者 86 例,随机分为观察组与对照组。对照组患者采用 FOLFOX6 方案进行治疗;观察组则在对照组治疗基础上同时给予志苓胶囊进行治疗。治疗后,评价 2 组近期疗效。对所有患者随访 2 年,观察其 1 年生存率、2 年生存率、总生存时间(OS)及疾病进展时间(TTP);观察患者治疗期间各类型不良反应。结果:近期疗效评价中,观察组总有效率为 76.7%,明显高于对照组的 60.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);远期疗效评价中,观察组 1 年生存率与对照组基本一致,差异有统计学意义($P > 0.05$);观察组 2 年生存率、OS 及 TTP 分别为:62.8%、17.3 个月及 10.7 个月,均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间,观察组各项不良反应的发生率均明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论:志苓胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗初治老年晚期直肠癌疗效及安全性均较好,值得进行进一步研究。

关键词 志苓胶囊;mFOLFOX6 方案;晚期直肠癌

Observation on Curative Effects and Safety of Zhiling Capsule Combined with mFOLFOX6

Method in Treating Elderly Advanced Rectal Carcinoma

Cai Yanping¹, Xue Shunhe²

(1 Weinan Vocational and Technical College, Weinan 714000, China; 2 Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yanan 716000, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Zhiling capsule combined with mFOLFOX6 method in treating elderly advanced rectal carcinoma. **Methods:** A total of 86 patients with elderly advanced rectal carcinoma who were treated in our hospital were randomly divided into observation group (43 cases) and control group (43 cases). The patients of control group were treated by mFOLFOX6 method, while the patients of observation group were given Zhiling capsule based on conventional treatment of control group. The curative effects were evaluated after treatment in the two groups. The 1 year survival rate, 2 year survival rate, OS and TTP were observed to evaluate the long-term effects in the two groups. The toxicity of the two groups was compared during the treatment. **Results:** The total effective rate of the patients in the observation group was 76.7%, which was significantly higher than the 60.5% in the control group ($P < 0.05$). The 2 year survival rate, OS and TTP of the patients in the observation group were 62.8%, 17.3 months and 10.7 months, significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There were no serious toxicity in the two groups during the treatment, and the rates of toxicity were significantly lower in the observation group than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zhiling capsule combined with mFOLFOX6 method in the therapy of elderly advanced rectal carcinoma has good effects, which is worthy of further research.

Key Words Zhiling capsule; mFOLFOX6 method; Advanced rectal carcinoma

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.018

直肠癌是临床最常见的消化道肿瘤之一,由于其发病较为隐匿,早期多无明显症状,故超过 30% 的患者确诊时即已处于晚期阶段,目前化疗仍是晚期直肠癌的主要治疗方法^[1-2]。随着我国人口逐渐老龄化,老年晚期直肠癌患者数逐年增大,由于老年人群并发症多,免疫力低下且体质较差,常

无法耐受常规高强度的化疗,故如何对该类型患者进行安全有效的治疗是临床亟需解决的重要课题^[3-4]。有研究显示,与单一西医治疗比较,中西医结合用于多类型肿瘤的治疗常具有更好的疗效,且能够明显降低不良反应^[5]。志苓胶囊具有滋阴润燥、益气健脾之功效,可用于治疗直肠癌及乳腺癌

等多种晚期癌症,还可缓解肿瘤所导致的疼痛、失眠与体重减轻等症状^[6]。mFOLFOX6方案是结直肠癌、胃癌等多种消化道癌的经典治疗方案^[7]。尽管有部分文献报道mFOLFOX6方案用于直肠癌疗效较好,但较少研究将其用于老年晚期直肠癌的中西医结合治疗,更鲜有学者将其与志苓胶囊联合用于治疗各类型癌症。为此,本研究采用志苓胶囊联合mFOLFOX6方案治疗初治老年晚期直肠癌,期望为临床该疾病的优化治疗提供一定的借鉴,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2014年1月延安大学附属医院肿瘤科收治的老年晚期直肠癌患者86例,利用随机数字表法分为观察组与对照组,每组43例。观察组中,男24例,女19例,对照组中男25例,女18例。2组患者一般情况(性别、年龄、病理类型、KPS评分及转移情况等)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1、表2。

表1 患者一般病理类型比较

组别	男/女	平均年龄	中分化腺癌	低分化腺癌	粘液腺癌	平均KPS评分(分)
观察组($n=43$)	24/19	68.3±6.7	9	31	3	68.1±7.4
对照组($n=43$)	15/18	68.0±6.8	8	30	5	67.6±7.7
χ^2/t	1.574	0.862		1.505		1.772
P	0.131	0.257		0.138		0.121

表2 患者一般转移情况比较

组别	男/女	肝转移	肺转移	肾上腺转移	腹腔淋巴结转移	局部复发
观察组($n=43$)	24/19	22	10	4	2	5
对照组($n=43$)	15/18	21	11	5	1	5
χ^2/t				0.728		1.772
P				0.263		0.121

1.2 诊断标准 临床表现出现便血、大便次数增多、里急后重、肛门坠胀等症状;直肠指诊可触及质硬、凹凸不平肿块;可触及肠腔狭窄,肿块固定。指套见含粪的污浊脓血;直肠镜检、乙状结肠镜、腹盆腔CT及病理学检查等方式进行检查并进行诊断。

1.3 纳入标准 1)根据《结直肠癌诊疗规范》^[8]中相关标准,结合病理学及影像学检查结果,确诊为晚期直肠癌且具有可测量病灶的患者;2)年龄大于60岁的初治患者;3)卡氏评分 ≥ 60 分且预计生存期3个月以上的患者;4)本研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。

1.4 排除标准 病例排除标准:1)排除同时患有严

重心血管疾病、严重肝肾疾病及其他类型肿瘤的患者;2)药物过敏的患者。

1.5 脱落与剔除标准 患者自愿退出、患者自行采用其他治疗药物进行治疗、患者出现严重不良反应、患者死亡。

1.6 治疗方法 对照组患者均给予mFOLFOX6方案进行化疗:亚叶酸钙400 mg/m²(第1d);奥沙利铂85 mg/m²,加入400 mL的5%葡萄糖溶液静脉滴注3 h(第1d);5-氟尿嘧啶2 800 mg/m²持续泵点46 h,1个疗程为2周。化疗前均给予保肝治疗,同时预防性保护胃黏膜,口服B族维生素预防神经毒性,给予托烷司琼用于防止发生恶心呕吐等。观察组在对照组的化疗基础上另口服给予志苓胶囊(福州世纪星制药有限公司生产,国药准字Z20050297),2粒/次,3次/d,均于饭后服用。2组患者均治疗4个疗程后进行疗效评价。

1.7 观察指标

1.7.1 远期疗效评价标准^[10] 对所有患者均进行为期2年的随访,随访的时间间隔为1个月,观察治疗1年与2年后患者的生存率,观察总生存时间(Overall Survival, OS)及疾病进展时间(Time to Disease Progression, TTP)。

1.7.2 不良反应观察^[11] 根据世界卫生组织统一标准评价患者治疗期间出现的不良反应。

1.8 疗效判定标准^[9] 根据实体瘤的疗效评价标准对2组近期疗效进行评价,近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无改变(SD)与进展(PD),总有效率=(CR数+PR数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,利用Kaplan-Meier法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较 治疗后,观察组患者CR数及PR数分别为15例与18例,总有效例数33例,总有效率为76.7%,明显高于对照组的60.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 各组患者疗效比较结果

组别	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	总有效率[$n(\%)$]
观察组($n=43$)	15	18	4	6	33(76.7)*
对照组($n=43$)	11	15	7	10	26(60.5)
χ^2	-	-	-	-	3.841

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组患者远期疗效比较 2组患者均未出现失访,观察组患者1年生存率与对照组基本一致,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者2年生存率则明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中位TTP为10.7个月(95%可信区间9.0~13.2),中位OS为17.3个月(95%可信区间15.3~20.1),对照组中位TTP为9.1个月(95%可信区间7.2~12.6),OS为14.8个月(95%可信区间12.6~17.2),观察组中位TTP及中位OS均明显长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1及表4。

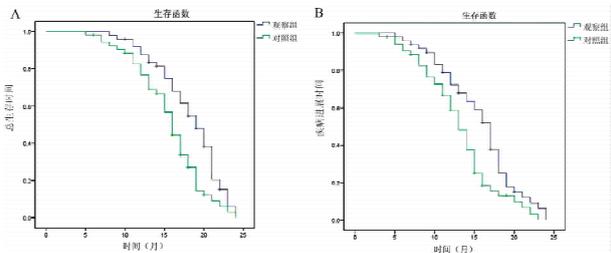


图1 各组患者OS(A)及TTP(B)比较的生存曲线

表4 各组患者远期疗效比较

组别	1年生存率 [例(%)]	2年生存率 [例(%)]	中位TTP (月)	中位OS (月)
观察组(n=43)	36(83.7)	27(62.8)	10.7	17.3
对照组(n=43)	35(81.4)	22(51.1)	9.1	14.8
χ^2	1.391	3.472	3.392	3.782
P	0.172	0.045	0.046	0.039

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2组不良反应比较 2组患者均未出现严重不良反应,观察组患者骨髓抑制及肝肾损伤等不良反应的发生率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),上述不良反应发生后,经合理对症治疗均得到有效控制。见表5。

表5 2组不良反应比较

组别	骨髓抑制	肝肾损伤	皮疹	恶心呕吐	神经毒性
观察组					
I级	7	5	4	7	9
II级	5	2	1	5	7
III级	1	0	0	3	2
IV级	0	0	0	0	0
总发生率(%)	13(30.2)	7(16.2)	5(11.6)	15(34.9)	18(41.8)
I级	11	8	7	12	12
II级	6	3	2	6	9
III级	1	1	1	3	3
IV级	0	0	0	0	0
总发生率(%)	18(41.8)	12(27.9)	10(23.3)	21(48.8)	24(55.8)
χ^2	4.312*	3.772*	4.612*	3.921*	3.561*
P	0.031	0.041	0.028	0.040	0.043

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

直肠癌指的是由直肠乙状结肠交界处至齿状线之间的肿瘤,亦是人体消化道最常见的恶性肿瘤之

一^[12]。目前,临床对于直肠癌的发病机制仍不十分清楚,有研究显示其发病可能与饮食习惯、遗传因素及社会环境等因素有关^[13]。老年人群是直肠癌的高危发病人群,由于其病程较为迁延,在早期阶段常无明显症状,相当部分老年直肠癌患者确诊时即已处于晚期阶段。临床对于该部分人群的治疗多以化疗为主,主要目的在于延长患者生存时间,提高生活质量,有效控制患者症状^[14]。

mFOLFOX6方案是治疗直肠癌等多种消化道肿瘤的经典方法,Julio Garcia-Aguilar^[15]等进行的临床试验结果显示,该方案治疗晚期直肠癌的有效率高达45%~69%,中位OS时间12~19.8个月,中位TTP时间5~14.9个月,本研究对照组总有效率、中位OS时间及中位TTP时间分别为60.5%、14.8个月及9.1个月,与上述研究结果相似。尽管mFOLFOX6方案用于初治直肠癌具有一定的疗效,但其仍存在部分患者症状缓解不明显,疗效不佳等诸多不足,尤其是该方案具有一定的毒性反应,老年患者的耐受性较低,故其还需要进行优化治疗^[16]。J Randolph Hecht^[17]的研究对mFOLFOX6方案不良反应进行了详细观察,其研究结果显示,60岁以上老年晚期癌症患者使用mFOLFOX6方案治疗时,最主要不良反应为神经毒性反应、胃肠道反应及骨髓抑制,其发生率分别高达25%~59%、44%~67%及34%~53%,本研究对照组老年患者发生率则分别为55.8%、48.8%及41.8%,结果亦与上述结论基本一致。由此可见,合理降低mFOLFOX6方案的毒性作用对于老年直肠癌的治疗极为重要。

志苓胶囊是由黄芪、党参、制黄精、女贞子、北沙参及麦冬等16种中药为主要成分,辅以吲哚美辛及地塞米松等5种西药所组成的大复方制剂,利用中西医各自优势,弥补对方的劣势^[18]。例如吲哚美辛及地西洋的退热、消炎、镇痛、安神及改善吞咽困难等作用较中药更为快速;而黄芪及党参等具有健脾和胃、扶正培本与滋肾养肝的中药可修复由于吲哚美辛及地塞米松等药物对消化道及肝肾所产生的损伤^[19]。与此同时,党参等中药成分还可有效提高免疫功能,增强老年直肠癌患者的体质。中西医结合相得益彰,共奏抗癌效应^[20]。因此,本研究采用志苓胶囊联合mFOLFOX6方案治疗晚期老年直肠癌,期望为临床优化治疗提供了一定的理论依据。

本研究结果显示,观察组患者近期疗效、OS及TTP值均明显高于对照组患者,提示志苓胶囊的使用可有效提高治疗效果,延长患者生命。此外,所有

患者在治疗期间均未发生严重不良反应,且观察组各项不良反应的发生率均明显低于对照组,提示志苓胶囊可有效缓解化疗所致毒性反应,提高患者的治疗耐受性。综上所述,利用志苓胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗初治晚期老年直肠癌疗效确切,安全性较好,值得进行深入探讨。然而本研究仍存在着样本量不足及药物具体作用机制探讨不清等缺陷,后期仍需进行进一步研究。

参考文献

[1] Fernández-Acenero MJ, Granja M, Sastre J, et al. Prognostic significance of tumor regression in lymph nodes after neoadjuvant therapy for rectal carcinoma[J]. *Virchows Arch*,2016,468(4):425-430.

[2] van der Meij W, Rombouts AJ, Rütten H, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma in previously (Chemo) irradiated patients: a review[J]. *Dis colon rectum*,2016,59(2):148-156.

[3] Junginger T, Goenner U, Hitzler M, et al. Influence of local recurrence and distant metastasis on prognosis after local excision of rectal carcinoma[J]. *Anticancer res*,2016,36(2):763-768.

[4] Zezulová M, Bartoušková M, Hlídková E, et al. Prognostic significance of serum and urinary neopterin concentrations in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation[J]. *Anticancer Res*,2016,36(1):287-292.

[5] Zaanani A, Park JM, Tougeron D, et al. Association of beclin 1 expression with response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma[J]. *Int J Cancer*,2015,137(6):1498-1502.

[6] 潘明继,潘云苓. 志苓丹胶囊治疗 500 例晚期癌症的疗效观察 [C]. 第九届全国中医药结合肿瘤学术研讨会论文集,2003,3:51-52.

[7] A. Mamo, J. Easaw, F. Ibnshamsah, et al. Retrospective analysis of the effect of CAPOX and mFOLFOX6 dose intensity on survival in colorectal patients in the adjuvant setting[J]. *Curr Oncol*,2016,23(3):171-177.

[8] 卫生部医政司,结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范:2010 年版[J]. *中华胃肠外科杂志*,2010,13(11):865-875.

[9] Shan JL, Li Q, He ZX, et al. A population-based study elicits a reverse correlation between age and overall survival in elderly patients with rectal carcinoma receiving adjuvant chemotherapy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2015,42(7):752-765.

[10] Zezulová M, Bartoušková M, Hlídková E, et al. Citrulline as a biomarker of gastrointestinal toxicity in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation[J]. *Clin Chem Lab Med*,2016,54(2):305-314.

[11] Farhan F, Fazeli MS, Samiei F, et al. Morbidity and Mortality Following Short Course Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma[J]. *Acta Med Iran*,2015,53(10):627-632.

[12] Morimoto M, Miyakura Y, Lefor AT, et al. Reduction in the size of enlarged pelvic lymph nodes after chemoradiation therapy is associated with fewer lymph node metastases in locally advanced rectal carcinoma[J]. *Surg Today*,2015,45(7):834-840.

[13] Stoffregen CC, Odin EA, Carlsson GU, et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation[J]. *Anticancer Drugs*,2016,27(5):439-446.

[14] Wen B, Zhang L, Wang C, et al. Prognostic significance of clinical and pathological stages on locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*,2015,10(1):124.

[15] Julio Garcia-Aguilar, Oliver S Chow, David D Smith, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(8):957-966.

[16] Yuji Toiyama, Yasuhiro Inoue, Takahito Kitajima, et al. Conversion Therapy Using mFOLFOX6 With Panitumumab for Unresectable Liver Metastases From Multiple Colorectal Cancers With Familial Adenomatous [J]. *Polyposis Int Surg*,2014,99(6):795-801.

[17] J Randolph Hecht, Edith P Mitchell, Takayuki Yoshino, et al. 5-Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) plus sunitinib or bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a randomized Phase IIb study[J]. *Cancer Manag Res*,2015(7):165-173.

[18] 陈英玉,潘云苓,刘庭波,等. 志苓胶囊对大小细胞肺癌细胞系 NCI-H446 增殖抑制和诱导凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*,2007,27(6):531-534.

[19] 潘云苓,潘远志. 志苓胶囊治疗中晚期肺癌的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*,2006,26(7):604-607.

[20] 郑志宏,潘云苓,陈英玉,等. 志苓胶囊通过激活 caspase-3 抑制 K562 细胞增殖和诱导细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*,2009,25(9):1244-1247.

(2016-10-19 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2342 页)

[7] 王月,宋敏敏,方苏,等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床安全性分析[J]. *国际中医中药杂志*,2014,36(12):1074-1077.

[8] 王月,方苏,邓中阳,等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效[J]. *国际中医中药杂志*,2015,37(12):1091-1094.

[9] Hu XM, Tanaka S, Onda K, et al. Arsenic disulfide induced apoptosis and concurrently promoted erythroid differentiation in cytokine-dependent MDS-progressed leukemia cell line F-36p with complex karyotype including monosomy 7[J]. *Chin J Integr Med*,2014,20(5):387-393.

[10] Hu XM, Yuan B, Tanaka S, et al. Arsenic disulfide-triggered apoptosis and erythroid differentiation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines[J]. *Hematology*,2014,19(6):352-360.

[11] Hu XM, Yuan B, Tanaka S, et al. Involvement of oxidative stress associated with glutathione depletion and p38 MAPK activation in arsenic disulfide-induced differentiation in HL-60 cells[J]. *Leuk Lymphom*,2014,55(2):392-404.

[12] Hu XM, Yuan B, Song MM, et al. Dose-dependent biphasic effects of arsenic disulfide on differentiation and apoptosis of HL-60 cells[J]. *Current Topics in Pharmacology*,2014,17(2):13-25.

(2016-10-26 收稿 责任编辑:徐颖)