

黄芪注射液对大肠癌新辅助化疗联合三维适形调强放疗的减毒效果研究

杨峥, 饶石磊, 齐书然, 张凯, 王旻

南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

[摘要] 目的: 观察黄芪注射液对大肠癌新辅助化疗联合三维适形调强放疗的减毒作用及安全性。方法: 将中晚期大肠癌患者90例随机分为2组各45例, 对照组患者给予新辅助化疗联合三维适形调强放疗, 观察组患者在对照组的基础上联合黄芪注射液静脉滴注; 观察2组患者近期临床疗效、治疗前后免疫指标变化情况及不良反应。结果: 近期疗效总有效率观察组为86.67%, 对照组为77.78%, 2组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者NK细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前有所下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 且观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组NK细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2组患者均出现骨髓抑制、胃肠道症状、手足综合征、放射性肠炎等不良反应, 但等级多数以1~2级为主; 3~4级不良反应发生率观察组为8.9% (4/45), 对照组为42.2% (19/45), 2组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 黄芪注射液可以在一定程度提高大肠癌患者新辅助化疗联合三维适形调强放疗的治疗效果, 降低放化疗的毒副作用。

[关键词] 大肠癌; 中晚期; 新辅助化疗; 三维适形调强放疗; 黄芪注射液; 增效减毒

[中图分类号] R735.3⁺4

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 11-0163-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.047

Study on Effect of Detoxification of Astragalus Injection on the Therapy of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with 3D Conformal Intensity Modulated Radiotherapy for Colorectal Cancer

YANG Zheng, RAO Shilei, QI Shuran, ZHANG Kai, WANG Yang

Abstract: Objective: To observe the effect of detoxification and safety of Radix Astragali on the therapy of neoadjuvant chemotherapy combined with 3D conformal intensity modulated radiotherapy for colorectal cancer. **Methods:** Divided 90 cases of patients with advanced colorectal cancer into two groups randomly, 45 cases in each group. The control group received the therapy of neoadjuvant chemotherapy combined with 3D conformal intensity modulated radiotherapy, while the observation group was additionally given intravenous drip of Radix Astragali injection based on the treatment of the control group. Observed the short-term clinical effect, changes in immune indexes and adverse reactions in the two groups before and after treatment. **Results:** The short-term effective rate was 86.67% in the observation group and was 77.78% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). After treatment, levels of NK cells, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were decreased when compared with those before treatment, there being no significance in the difference ($P > 0.05$); levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of NK cells, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the control group were decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). Patients in the two groups all had adverse reactions such as myelosuppression, gastrointestinal symptoms, hand-foot syndrome and radiation enteritis, but most of their grades are 1-2. The incidence of Grade 3-4 adverse reactions was 8.9% (4/45) in the observation group and 42.2% (19/45) in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Radix Astragali can improve the therapeutic effect of the therapy of neoadjuvant chemotherapy combined with 3D conformal intensity modulated radiotherapy in patients with colorectal

[收稿日期] 2018-05-26

[作者简介] 杨峥 (1978-), 女, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤放化疗及对症治疗。

cancer to a certain extent, and reduce the toxic and side effects of radiotherapy and chemotherapy.

Keywords: Colorectal cancer; Advanced stage; 3D conformal intensity modulated radiotherapy; Radix Astragali; Effect-enhancing and toxicity-reducing

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率逐年上升,在临床诊断的大肠癌患者中一半以上会进展为晚期癌症,出现远处转移者约占1/5,5年生存率不足10%^[1]。临床上,治疗多根据患者情况个体化地选择最适宜的方案,对于中晚期患者联合化疗可明显提高患者的生存时间^[2]。目前对于中晚期大肠癌患者临床上多采用新辅助化疗联合三维适形调强放疗的治疗方案,但放疗中原发和获得性耐药现象很普遍,并伴有诸多不良反应,给治疗带来很多问题^[3]。近年来,有研究发现部分中药抗肿瘤疗效确切,具有副作用小、应用方便、依从性高、有效率高等优点^[4]。为了进一步探究黄芪对大肠癌新辅助化疗联合三维适形调强放疗的减毒作用,笔者观察了用黄芪注射液联合放化疗的治疗效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院放疗科2014年1月—2017年12月收治的中晚期大肠癌患者共90例,按照完全随机的方法分为2组,各45例。观察组男18例,女27例;年龄41~72岁,平均(45.8±6.7)岁;病程2.5~7年,平均(3.2±1.4)年。对照组男19例,女26例;年龄46~71岁,平均(47.6±7.5)岁;病程1.9~4.8年,平均(3.6±0.8)年。2组患者的年龄、性别、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①患者均经细胞学或组织病理学确诊为大肠癌;②经盆腔增强MRI、腔内超声、上腹部增强CT、肺部CT检查确诊临床分期为T3/T4;③无远处转移;④治疗前1月内未使用其它抗肿瘤药物、影响血常规、免疫功能的药物及中药制剂等;⑤Karnofsky功能状态评分(KPS)评分>70分,预计生存期至少3月;⑥无放疗禁忌症,心电图、血常规、肝肾功能未见明显异常。

1.3 排除标准 ①早期大肠癌患者;②临床资料不完整者;③1月内曾行特殊治疗者;④合并其他系统恶性肿瘤者;⑤存在放疗禁忌症,对本研究药物过敏者;⑥孕妇及哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 予新辅助化疗联合三维适形调强放疗进行治疗。新辅助化疗:卡培他滨(瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司制造,国药准字H20073024)同步化疗。剂量:1650 mg/(m²·d);服用方法:早餐及晚餐后30 min口服;服用时间:分别于放疗第1~14天以及第22~35天使用。放疗:所有患者先行CT模拟定位,并在图像上勾画大致肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)、临床靶体积(incical target volume, CTV)、计划靶体积(planning target volume, PTV)及正常器官。然后制定放疗计划,放疗处方剂量46~50 Gy分23~25次,每次2 Gy,每周5次,中位数48 Gy。具体要求:PTV 95%体积接受100%以上的处方

剂量照射;危机器官限量如下:膀胱V50<50%,小肠及结肠V50<10%,最大照射剂量(Dmax)<52 Gy,股骨头V50<5%。放疗结束后6~8周根据患者的具体情况决定是否采取手术切除方式治疗。

2.2 观察组 在对照组治疗的基础上,给予黄芪注射液(正大青春宝药业公司,国药准字Z33020178)10~20 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每天1次,21天为1疗程,共治疗2疗程。

2组化疗期间不良反应处理:①常规给予保肝、护胃、止吐等支持治疗;②对于出现骨髓抑制者予人粒细胞集落刺激因子注射;③腹泻严重者予蒙脱石散、易蒙停等对症治疗;④出现手足综合征者予维生素B口服,同时涂抹凡士林软膏。治疗中若不能耐受毒副反应者,则减少、延迟放疗,或减量。疾病进展、或出现严重不良反应等不适合继续治疗者,则立即终止化疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①近期疗效:2组均在治疗结束后3月,复查B超、CT等影像学检查,评估近期疗效。②免疫指标:治疗前及治疗2个周期后,检测2组患者免疫相关指标:CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK细胞。③不良反应发生情况:包括血液毒性反应(即骨髓抑制:血白细胞、血小板等指标下降)、胃肠道不良反应、手足综合征、放射性肠炎等。

3.2 统计学方法 所有数据使用SPSS18.0统计软件进行统计分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST》标准^[5]: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%;稳定(SD):靶病灶直径之和有缩小但未达部分缓解的标准,或有增加但未达疾病进展的标准;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。总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床近期疗效比较 见表1。总有效率观察组为86.67%,对照组为77.78%,2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2组近期疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
观察组	45	15	24	6	0	86.67
对照组	45	13	22	7	3	77.78

4.3 2组治疗前后免疫指标变化比较 见表2。治疗前, 2组患者NK细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者NK细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前有所下降, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 对照组NK细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.4 2组不良反应比较 见表3。2组患者均未出现治疗相关性死亡, 也未出现因严重不良反应而终止治疗。2组患者均出现骨髓抑制、胃肠道症状、手足综合征、放射性肠炎等不良反应, 但等级多数以1~2级为主。3~4级不良反应发生率观察组

为8.9%(4/45), 对照组为42.2%(19/45), 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后免疫指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NK细胞(%)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	45	治疗前	36.89±8.34	61.35±8.74	46.17±8.02	1.52±0.68
		治疗后	33.05±6.21	62.46±9.21 ^②	47.69±7.38 ^②	1.87±0.62 ^②
对照组	45	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 ^①	53.86±6.79 ^①	37.24±7.51 ^①	1.21±0.63 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗比较, ② $P < 0.05$

表3 2组不良反应比较

组别	n	WBC下降		PLT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
观察组	45	9	1	11	2	12	1	3	0	4	0
对照组	45	12	2	14	6	14	4	5	4	5	3

5 讨论

大肠癌包括结肠癌与直肠癌, 是常见的消化道恶性肿瘤。近30年来, 大肠癌在我国的发病率不断上升, 大部分省市大肠癌占全部恶性肿瘤死亡原因的第5~6位。临床中, 采用中西医结合治疗, 对接受手术、化疗、放疗的患者具有整体治疗效应, 在改善症状、减毒增效、有利于劳动力的恢复等方面具有优势, 可以提高疗效, 延长生存期及改善生存质量。

中医学认为, 大肠癌多由于正虚感邪、内伤饮食及情志失调所致, 以湿热、瘀毒蕴结于肠道, 传导失司为基本病机, 以排便习惯与粪便性状改变、腹痛、肛门坠痛、里急后重、甚至腹内结块、消瘦为主要临床表现的一种恶性疾病^[6-7], 归属于肠积、积聚、癥瘕、肠覃、肠风、脏毒、下痢、锁肛痔等病的范畴。大肠癌病机的中心环节为湿热, 并由湿热进一步演化而为热毒、瘀毒蕴结于肠中, 日久形成结块, 故以清热利湿、化痰解毒为治疗原则^⑧。而患者在接受放疗的过程中, 其正气进一步受损, 脾肾亏虚, 命脉火衰, 脾失温煦, 致水湿不化, 聚而为痰为饮, 阻于中焦, 导致脾胃升降失和, 上逆则呕吐。黄芪注射液由黄芪的根经提取制成的无菌水注射液。黄芪, 味甘, 性温, 归肺、脾经, 具有益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿、托毒生肌等功效。有研究表明, 黄芪注射液能促进抗体形成, 诱导机体产生干扰素或具有干扰素样作用, 增强NK细胞的活性, 从而调节机体免疫功能, 在恶性肿瘤的放疗中, 有提高巨噬细胞吞噬率及T淋巴细胞转化率, 在增强免疫的同时, 具有一定的抗肿瘤作用^⑨。故在新辅助化疗联合三维适形放疗治疗大肠癌的基础上, 加用黄芪注射液治疗可增强患者免疫功能, 有一定的增效减毒作用。

本研究结果显示, 2组患者近期疗效相当($P > 0.05$), 但治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组($P <$

0.05)、3~4级不良反应的发生率低于对照组($P < 0.05$), 提示黄芪注射液可以稳定患者的免疫功能, 降低放疗的毒副作用, 从而提高患者生存质量。

【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, 7(21): 81-85.
- [2] 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.
- [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, 7(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, 6(11): 61-62.
- [5] 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.
- [6] 吕仙梅, 郑坚, 朱莹杰, 等. 中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、Ⅲ期患者生存期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 2(9): 1166-1170.
- [7] 杨维泓, 周华妙, 郭勇. 中医药治疗大肠癌的探讨[J]. 吉林中医药, 2011, 31(6): 521-522.
- [8] 王永炎. 临床中医内科学[M]. 北京: 北京出版社, 1994: 325.
- [9] 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, 2(5): 151-152.

(责任编辑: 冯天保)