

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.06.017

伊立替康联合 5-氟尿嘧啶和左亚叶酸钙治疗晚期结肠癌临床评价

石磊,付晓伶,张珏[△]

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200135)

摘要:目的 探讨伊立替康联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)和左亚叶酸钙治疗晚期结肠癌的疗效及对血清糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、T 细胞亚群水平的影响。方法 回顾性分析医院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的晚期结肠癌患者 84 例,按治疗方法的不同分为对照组和研究组,各 42 例。对照组患者予以 5-FU 联合左亚叶酸钙治疗,研究组患者在此基础上加用伊立替康治疗。结果 研究组总有效率为 42.86%,明显高于对照组的 21.43% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的血清 CA199 及 CA125 水平均明显降低 ($P < 0.05$),且研究组较对照组变化显著 ($P < 0.05$);研究组患者治疗后的 CD_3^+ 及 CD_4^+ 水平均明显升高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平均明显降低 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 伊立替康联合 5-FU 和左亚叶酸钙可用于晚期结肠癌的治疗,其机制与降低血清肿瘤标志物水平和增强免疫力有关。

关键词:伊立替康;晚期;结肠癌;糖类抗原 125;糖类抗原 199;T 细胞亚群;临床疗效;作用机制

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)06-0047-03

Clinical Evaluation on Irinotecan Combined with 5-Fluorouracil and Calcium Levofolinate in the Treatment of Advanced Colon Cancer

SHI Lei, FU Xiaoling, ZHANG Jue

(Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 200135)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of irinotecan combined with 5-fluorouracil(5-FU) and calcium levofolinate in the treatment of advanced colon cancer and its effect on serum carbohydrate antigen 125(CA125), carbohydrate antigen 199(CA199) and T cell subsets. **Methods** The clinical data of 84 patients with advanced colon cancer in our hospital from June 2015 to June 2017 were analyzed retrospectively. The patients were divided into the control group and the study group according to different treatment methods, 42 cases in each group. The patients in the control group were treated with 5-FU combined with calcium levofolinate, on this basis, the patients in the study group were treated with irinotecan. **Results** The total effective rate of the study group was 42.86%, which was significantly higher than 21.43% of the control group($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum CA199 and CA125 in the two groups were significantly lower after treatment($P < 0.05$), and the changes in the study group were more significant than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺ and CD4⁺ were significantly increased, while the levels of

第一作者:石磊,女,大学本科,主管技师,研究方向为医学检验免疫学及药物基因检测,(电子信箱)tiantian2800@139.com。

[△]通信作者:张珏,大学本科,主任技师,研究方向为临床微生物检测,(电子信箱)zhangjue425@hotmail.com。

症患者前列腺液 IL-8、IL-6 与血清前列腺特异抗原的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(1): 135-139.

- 患者前列腺液 IL-18、IL-6 与血清前列腺特异抗原的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(1): 135-139.
 - [2] 胡伟民, 金露, 何韬, 等. 自我评价和 3 日排尿日记评价膀胱过度活动症症状评分的比较[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(11): 825-827.
 - [3] 夏海波, 张浩. 膀胱过度活动症药物治疗研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 12(4): 385-390.
 - [4] 茅原申, 花豹, 李文峰, 等. 非那雄胺联合 M 受体拮抗剂治疗前列腺增生合并膀胱过度活动症的疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6128-6131.
 - [5] 殷波, 杨勇, 孙菊元. 非那雄胺与多沙唑嗪联合应用对老年良性前列腺增生夜尿症状的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(7): 793-795.
 - [6] 郑凯音, 岳明, 郭宏举, 等. 索利那新治疗前列腺电切术后膀胱过度活动症疗效的 Meta 分析[J]. 解放军药学学报, 2016, 18(2): 180-181.
 - [7] 刘竹芳, 黄文柱, 刘敏, 等. 5 α 还原酶抑制剂联用 α 受体阻断剂对老年良性前列腺增生下尿路症状的效果及护理要点[J]. 中国药业, 2017, 26(12): 38-40.
 - [8] AL-ZAHRANI AA, GAJEWSKI J. Urodynamic findings in women with refractory overactive bladder symptoms[J]. International Journal of Urology, 2016, 23(1): 75-79.
 - [9] 詹自力, 祝海洲, 王富军, 等. 坦洛新联合托特罗定对老年膀胱过度活动综合症患者 P2X3 受体表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3347-3350.
 - [10] 胡彩红, 张淑香. 毒蕈碱型胆碱受体拮抗剂抑制小细胞肺癌生长及血管生成的体内研究[J]. 肿瘤, 2017, 37(4): 324-333.
 - [11] 陈琼, 方根强, 韩丽, 等. 托特罗定联合坦洛新在高龄男性良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者中疗效研究[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(5): 533-536.
- (收稿日期: 2018-07-09)

(收稿日期:2018-07-09)

CDs⁺ were significantly decreased in the study group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Irinotecan combined with 5-FU and calcium levofolinate can be used in the treatment of advanced colon cancer. Its mechanism is related to the reduction of serum tumor markers and the enhancement of immunity.

Key words: irinotecan; advanced; colon cancer; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199; T cell subsets; clinical effect; mechanism of action

结肠癌为好发于直肠与乙状结肠交界处的消化系统恶性肿瘤,多见于40~50岁人群,排便习惯改变、腹痛、黏血便是晚期结肠癌常见临床表现^[1]。由于部分结肠癌患者早期无任何症状,确诊时已处于晚期,丧失了最佳手术治疗时机,故化学治疗(简称化疗)成为晚期结肠癌的主要姑息治疗手段^[2]。临床常采用5-氟尿嘧啶(5-FU)联合左亚叶酸钙的化疗方案,具有一定疗效,但消化道反应、骨髓抑制等不良反应严重^[3]。伊立替康为可抑制细胞S期特异性的半合成水溶性喜树碱类衍生物,通过阻止DNA复制和RNA合成而抑制肿瘤细胞增殖^[4]。本研究中通过回顾性分析84例使用伊立替康治疗的晚期结肠癌患者的临床资料,并比较患者血清糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、T细胞亚群水平的变化,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理检查或细胞学检查确诊为Ⅲ~Ⅳ期结肠癌;卡氏生活质量评分大于60分;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:心、肝、肾等重要器官损害;其他部位恶性肿瘤;自愿退出本研究。

病例选择与分组:选取我院2015年6月至2017年6月收治的晚期结肠癌患者84例,按治疗方法的不同分为对照组和研究组,各42例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=42$)

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病理类型(例)		
			腺癌	黏液腺癌	印戒细胞癌
对照组	24/18	63.12 ± 6.67	34	7	1
研究组	22/20	62.45 ± 6.42	31	9	2
χ^2/t 值	0.192	0.469	0.722		
P 值	0.661	0.640	0.697		

1.2 方法

对照组患者第1天予注射用5-FU(西安海欣制药有限公司,国药准字H20050511,规格为每支0.25g)400 mg/m²,静脉滴注,注射用左亚叶酸钙(江苏恒瑞医药公司,国药准字H20080718,规格为每支25mg)200 mg/m²,静脉滴注,第2天,予5-FU 600 mg/m²静脉滴注,14d为1个周期,周期治疗间隔7d。研究组患者在此基础上予以盐酸伊立替康注射液(海南齐鲁制药有

限公司,国药准字H20084572,规格为每支5mL:0.1g)180/m²,静脉滴注(20滴/分),周期治疗间隔7d。两组均治疗3个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

血清CA125及CA199水平:分别于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血3mL,采用电化学发光免疫分析法检测血清CA125及CA199水平,试剂盒分别购于美国罗氏公司和雅培公司,严格按说明书进行操作。

T细胞亚群水平:同法取血,静置于肝素抗凝管中,6h内测定,采用贝克曼公司流式细胞仪及配套试剂盒检测T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺)水平,严格按说明书进行操作。

临床疗效:根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准^[5]评价疗效:完全缓解,已知病灶完全消失;部分缓解,肿瘤直径缩小不低于30%;稳定,肿瘤直径变化介于部分缓解与进展;进展,新病灶出现或肿瘤直径增大不低于20%;总有效=完全缓解+部分缓解。

不良反应:记录两组恶心、呕吐、腹胀等消化道反应和白细胞减少、血小板减少等骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者在治疗期间均有不同程度的消化道反应和骨髓抑制等不良反应,但无显著差异($P > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=42$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	1(2.38)	8(19.05)	20(47.62)	13(30.95)	9(21.43)
研究组	3(7.14)	15(35.71)	19(45.24)	5(11.90)	18(42.86)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.421$,* $P=0.035 < 0.05$ 。

表3 两组患者血清糖类抗原水平比较($\bar{X} \pm s$, U/mL, $n=42$)

组别	CA199		CA125	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	101.56 ± 13.42	82.34 ± 11.52*	58.24 ± 9.87	40.58 ± 7.52*
研究组	101.89 ± 13.56	63.68 ± 10.43*	58.35 ± 9.96	27.35 ± 5.22*
t 值	-0.112	7.782	-0.051	9.366
P 值	0.911	<0.001	0.959	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者T细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, \%, n=42$)

组别	CD ₃ ⁺		CD ₄ ⁺		CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50.52 ± 12.36	43.34 ± 8.03 [*]	29.45 ± 8.64	23.25 ± 6.34 [*]	35.78 ± 9.54	40.89 ± 10.47 [*]
研究组	50.37 ± 12.12	60.21 ± 7.47 [*]	29.34 ± 8.57	38.98 ± 4.69 [*]	35.87 ± 9.68	30.04 ± 3.72 [*]
t值	0.056	-9.969	0.059	-12.927	-0.043	6.328
P值	0.955	<0.001	0.953	<0.001	0.966	<0.001

3 讨论

目前临床多采用5-FU联合左亚叶酸钙化疗方案治疗晚期结肠癌^[6]。5-FU为可抑制胸苷酸合成酶的嘧啶类抗代谢药,在细胞内被活化成为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,通过抑制胸苷酸合成酶,阻断脱氧核糖核苷酸转化为胸苷酸,达到干扰肿瘤细胞DNA合成的目的^[7]。左亚叶酸钙可增强5-FU抑制肿瘤细胞DNA合成的作用,通过与5-FU的代谢产物形成稳定的三重复合物,抑制DNA合成^[8]。相关研究显示,5-FU联合左亚叶酸钙治疗结肠癌有一定临床价值,但不良反应较多^[9]。伊立替康可通过与拓扑异构酶I及DNA形成稳定的复合物,使DNA复制和RNA合成受到干扰^[10]。有文献提及,伊立替康用于结肠癌肺转移和奥沙利铂治疗无效的患者具有确切疗效^[11]。本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组,且消化道反应、骨髓抑制等不良反应发生风险未明显增加^[12]。

既往临床研究资料显示,化疗药物在一定程度上可抑制肿瘤患者的免疫功能^[12]。T淋巴细胞亚群是免疫系统内功能最重要的细胞群,在细胞免疫中发挥重要作用,其中CD₃⁺和CD₄⁺具有免疫功能,CD₈⁺可抑制细胞免疫水平,CD₈⁺和CD₄⁺相互制约和诱导,形成特异性的T淋巴细胞网络系统,起到维持和调节免疫防御系统功能作用^[13]。晚期结肠癌患者外周血CD₃⁺和CD₄⁺水平均降低,CD₈⁺水平升高,提示其免疫功能异常^[14]。研究组患者治疗后的CD₃⁺和CD₄⁺水平均较治疗前明显升高,CD₈⁺水平较明显降低;对照组患者治疗后的CD₃⁺和CD₄⁺水平均较治疗前明显降低,CD₈⁺水平明显升高;提示加用伊立替康有利于增强患者免疫功能。随着研究的不断深入,发现某些肿瘤标志物可作为评估结肠癌化疗疗效的指标^[15]。其中,较常见的CA199是从结肠癌细胞株中分离而得的低聚糖类相关抗原,可在结直肠癌、胃癌、胰腺癌等多种腺癌中升高;CA125则是来源于胚胎发育期体腔上皮的糖类蛋白,在肠癌、卵巢癌、肺癌等患者体内中均有较高表达^[16]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清CA199和CA125水平均较治疗前明显降低,且研究组降低更明显,表明伊立替康可有效降低患者血清肿瘤标志物水平。

综上所述,伊立替康联合5-FU和左亚叶酸钙用于晚期结肠癌的治疗,其机制与降低血清肿瘤标志物水平和增强免疫力有关。

参考文献:

- [1] 蒋沁娟. 雷替曲塞、5-FU分别联合伊立替康治疗晚期结肠癌的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(17): 158-159.
- [2] 杨东海. 伊立替康联合氟尿嘧啶二线治疗晚期结肠癌35例效果评价[J]. 中国药业, 2015, 24(24): 60-62.
- [3] 殷华芳, 王琼, 孙霞, 等. 扶正抑癌方对结肠癌根治术后患者血清IGF-1、EGF、TK1、CRP、CA199及CD₄⁺淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(12): 1236-1239.
- [4] 李倩, 刘巧玲, 武渊, 等. 伊立替康联合卡铂辅助化疗对宫颈癌患者血清叶酸和CA125水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(33): 6481-6483.
- [5] HUO YR, HUANG Y, LIAUW W, et al. Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen (CEA), AFP, CA19-9 and CA125 for Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis Treated by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy[J]. Anticancer Research, 2016, 36(3): 1041-1049.
- [6] 王婷婷, 李豆, 周瑞. 盐酸伊立替康注射液的细菌内毒素检查方法研究[J]. 中国药业, 2016, 25(22): 69-71.
- [7] 李东方, 肖凤仪, 李波, 等. 伊立替康联合卡铂辅助化疗对宫颈癌患者血清叶酸和CA125水平的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(5): 790-793.
- [8] 杨柳, 闫欢, 石燕, 等. 晚期胰腺癌患者血清CA125、CA199水平与肝转移的关系[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 770-773.
- [9] 奚蕾, 沈伟生, 曹向明, 等. 冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌患者血清CA199、CEA、CA15-3水平及T细胞亚群的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1972-1975.
- [10] 散琴, 刘洋, 段玉平, 等. 血清HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4、TPS联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1980-1982.
- [11] 许强. 血清CA125、CA199与CEA联合检测对卵巢癌病情诊断及疗效监测的有效性研究[J]. 河北医药, 2015, 37(15): 2263-2265.
- [12] 沙莎, 于波, 舒钟琴, 等. 放疗对食管鳞癌患者血清SCC、CEA、CRFRA21-1、TAG72、CA199、T淋巴细胞亚群的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(17): 2003-2006.
- [13] 代伟伟, 刘正新, 徐宝宏. 肝硬化和肝癌患者血清CA125、CA199、AFP和CEA水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 81-84.
- [14] THOMAS DS, FOURKALA EO, APOSTOLIDOU S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples[J]. British Journal of Cancer, 2015, 113(2): 268-274.
- [15] 马学柱. 血清CA199、CA125、CA242癌胚抗原表达水平与胰腺癌的早期诊断和预后转归的关联性研究[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(13): 1543-1545.
- [16] 周娥. 血清CEA、CA125、CA199及血浆M2-PK联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2360-2362.

(收稿日期: 2018-07-01)