

- itch-related response in mice through the direct activation of primary afferent neurons expressing transient receptor potential vanilloid 1 [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 810: 134-140
- [13] 杜小红, 陈樱花, 张丽华, 等. 代谢综合征与慢性肾脏病蛋白尿的相关性研究 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(1): 12-17
- [14] 郭博慧, 李向东, 李毅, 等. 每日血液透析对尿毒症患者透析诱导期、血液生化指标及 SCL-90 评分的影响 [J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(3): 260-263
- [15] 涂晓文, 刘晓莉, 许倬, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者甲状旁腺激素和微炎症状态的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4): 275-276
- [16] Zahed N S, Sharifi M, Karimi M, et al. Impact of sertraline on serum concentration of CRP in hemodialysis patients with depression [J]. 2017, 6(1): 65-69
- [2019—12—20 收稿]  
(责任编辑 佟若琳)

## 脾多肽注射液联合阿帕替尼对晚期结肠癌患者的临床疗效及对细胞免疫功能、血清炎症细胞因子和生存质量评分的影响

闫丰 杜华 胡宝山 唐慧 刘爱东\*

**摘要** 目的 观察脾多肽注射液联合阿帕替尼对晚期结肠癌患者的疗效,分析对机体细胞免疫功能、血清炎症细胞因子和生存质量评分的影响,探讨其临床意义。方法 收集我院在 2018 年 06 月—2019 年 12 月诊断为晚期结肠癌的患者共 92 例,随机将患者分为对照组(46 例)和观察组(46 例)。对照组在常规支持治疗的基础上应用阿帕替尼,观察组在对照组治疗基础上加用脾多肽注射液,共 2 个疗程。观察治疗前、治疗后的细胞免疫功能、肿瘤标志物、血清炎症相关指标和生存质量评分情况。结果 观察组治疗后的疾病控制率为 76.09%,明显高于对照组的 52.17%( $P < 0.05$ )。观察组在治疗过程中不良反应的发生率为 8.69%,对照组为 17.39%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.533, P = 0.216$ )。治疗后,二组血清中肿瘤特异性生长因子(TSGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、CD8<sup>+</sup>、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  的表达水平均明显低于治疗前,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的表达水平、生存质量评分(心理领域、生理领域、社会领域、环境领域)均高于治疗前(均  $P < 0.05$ )。观察组血清中肿瘤标志物、细胞免疫功能、血清炎症相关指标、生存质量各指标的评分的改善情况均优于对照组(均  $P < 0.05$ )。结论 晚期结肠癌患者应用脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗的有效率高,安全性好,并可以改善患者细胞免疫功能,降低血清炎症细胞因子和肿瘤标志物水平,提高生存质量。

**关键词** 脾多肽注射液;阿帕替尼;晚期结肠癌;细胞免疫功能

中图分类号 R735.35 文献标识码 B 文章编号 1007-9564(2020)04-420-05

DOI 编码 10.11723/mtgyx 1007-9564 202004020

EFFECT OF SPLEEN POLYPEPTIDE INJECTION COMBINED WITH APATINIB ON PATIENTS WITH ADVANCED COLON CANCER AND ITS EFFECT ON CELLULAR IMMUNE FUNCTION, SERUM INFLAMMATORY CYTOKINES AND QUALITY OF LIFE SCORE Yan Feng, Du Hua, Hu Baoshan, et al. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, 063000, China

**Abstract Objective** To observe the clinical efficacy of spleen polypeptide injection combined with apatinib in

基金项目:2020 年河北省卫健委课题(编号:20200135);2019

年唐山市科学技术研究与发展计划项目(编号:19150207E)

作者单位:063000 河北省唐山市,华北理工大学附属医院肿瘤外科(闫丰、胡宝山);唐山市开平区医院外科(杜华);华北理工大学附属医院病理科(唐慧、刘爱东)

\* 通讯作者

patients with advanced colon cancer and the effects on cellular immune function, serum inflammatory cytokines and quality of life score. **Methods** Ninety-two patients with advanced colon cancer from June 2018 to December 2019 were selected as the research objects, and random numbers were used to divide them into 46 cases in the control group and the observation group. The control group was treated with apatinib, and the observation group was given spleen polypeptide injection on the basis of the control group. Observe The effects of cellular immune function, tumor markers, serum inflammatory cytokines and quality of life scores before and after treatment in both groups were observed. **Results** The disease control rate in the case group was 76.09%, higher than 52.17% in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was 8.69%, in the control group was 17.39%, the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 1.533, P = 0.216$ ). After treatment, tumor-specific growth factor (TSGF), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), CD8<sup>+</sup>, interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor Necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , lower than before treatment, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, psychological, physiological, social, and environmental scores are higher than before treatment ( $P < 0.05$ ). The improvement of tumor markers, immune index levels, inflammation cytokine and quality of life scores was better in observation group than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Spleen peptide injection combined with apatinib has a definite clinical effect on patients with advanced colon cancer. It can significantly improve the patient's cellular immune function, reduce the level of serum inflammatory cytokines and tumor markers, and improve the quality of life.

**【Key words】** Spleen polypeptide injection; Apatinib; Advanced colon cancer; Cellular immune function

结肠癌是消化系统常见的肿瘤之一, 临床表现为轻重不等的腹痛、腹泻、血便等, 进展期的肿瘤具有复发率高及转移率高的特征<sup>[1]</sup>。早期患者无明显临床不适, 大部分伴有症状的患者就诊时常处于疾病的中晚期。手术切除及术后化疗是重要的治疗方法。化疗后容易引发胃肠道反应、血液毒性等副作用, 将会抑制机体免疫功能, 影响患者疗效和生活质量<sup>[2]</sup>。阿帕替尼是近年应用于临床且安全有效的小分子抗血管生成靶向药物, 具有抑制血管内皮细胞增殖, 减少肿瘤血管形成的作用<sup>[3]</sup>。脾多肽注射液为小牛脾脏提取物制成的多肽, 其生物学作用有刺激骨髓细胞增殖、改善机体免疫功能、抑制肿瘤生长、减少化疗副作用等<sup>[4]</sup>。本研究选择晚期结肠癌的患者, 应用脾多肽注射液联合阿帕替尼进行治疗, 并进行对照观察, 分析其对细胞免疫功能、血清炎症细胞因子的影响, 探讨对生存质量评分改善的情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

病例来源于 2018 年 6 月—2019 年 12 月于我院确诊的晚期结肠癌患者, 共 92 例。研究由医院伦理委员会批准通过, 符合相关要求, 患者或家属签定知情同意书。将患者按入院顺序编号, 应用随机数字表法分为对照组(46 例)和观察组(46 例)。二组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 二组患者基线资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)
对照组	46	25/21	54.28±3.17
观察组	46	29/17	53.69±3.24
t/ $\chi^2$ 值		0.717	0.048
P 值		0.397	0.636

### 1.2 诊断标准

纳入标准: ①均有病理确诊结果, 符合 WHO 的标准, 同时依据影像学检查、实验室检查结果等明确<sup>[5]</sup>; ②肿瘤 TNM 分期为 IV 期; ③KPS 评分  $\geq 70$  分; ④预期患者生存时间  $> 12$  个月。

排除标准: ①伴有其它器官恶性肿瘤; ②严重的心、肝、肾等脏器疾病; ③对所用药物或其成分过敏者; ④多原发癌。

### 1.3 治疗方法

所有患者均给予护肝、抑酸和止吐、营养支持等对症治疗。对照组应用阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20140103, 250 mg/粒), 开始时的剂量是 500 mg/d, 口服, 视患者耐受情况及不良反应情况调节剂量; 观察组加用脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 国药准字: H22026499, 5 ml/支) 10 ml(溶于 250 ml 生理盐水) 静脉滴注, 1 次/d。4 周为 1 个疗程, 共 2 个疗程后观察疗效。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肿瘤标志物** 观察指标有肿瘤特异性生长因子(TSGF)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9(CA19-9)。

**1.4.2 细胞免疫功能** 观察的指标有 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平。

**1.4.3 血清炎症细胞因子** 观察的指标有白细胞介素(IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)-α。

**1.5 生存质量评价**

应用世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)进行评价,包括心理、生理、社会和环境领域,评分越高,生活质量越好。

**1.6 临床疗效评价<sup>[6]</sup>**

于治疗 2 个疗程后进行疗效评价,依据实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、病情恶化(PD)。CR、PR 和 SD 为疾病控制,计算疾病控制率(DCR)。DCR=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

**1.7 不良反应**

观察患者用药期间恶心、呕吐、头晕、食欲不振、腹泻、手足综合征等不良反应发生情况。

**1.8 统计学处理**

应用 SPSS24.0 进行分析,两组间率的比较采用  $\chi^2$  检验;定量资料应用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间的比较采用独立样本 *t* 检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

**2 结果**

**2.1 二组治疗后临床疗效的比较**

二组的疾病控制率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 二组患者肿瘤标志物比较**

治疗后,二组患者肿瘤标志物的表达低于治疗前,同组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组肿瘤标志物改善情况优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 二组患者免疫指标比较**

治疗后,二组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于治疗前,CD8<sup>+</sup> 低于治疗前,同组间比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );观察组上述指标的改善情况优于对照组(均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 二组治疗后临床疗效的比较(例,%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR
对照组	46	12(26.09)	7(15.22)	5(10.87)	22(47.83)	24(52.17)
观察组	46	15(32.61)	9(19.57)	6(13.04)	11(23.91)	35(76.09)
$\chi^2$ 值						5.718
<i>P</i> 值						0.017

表 3 二组患者肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	<i>n</i>	TSGF(U/ml)		CA19-9(U/ml)		CEA(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	87.02±15.36	52.38±6.49 <sup>a</sup>	40.15±7.94	5.03±1.14 <sup>a</sup>	4.71±0.78	1.63±0.25 <sup>a</sup>
对照组	46	86.24±14.17	71.54±8.36 <sup>a</sup>	41.31±8.64	12.53±2.26 <sup>a</sup>	4.62±0.74	3.15±0.42 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.98	7.96	0.57	11.09	0.36	4.97
<i>P</i> 值		0.431	0.001	0.576	0.000	0.686	0.011

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 4 二组患者免疫指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	53.75±5.14	69.25±7.74 <sup>a</sup>	33.65±3.66	45.24±5.53 <sup>a</sup>	31.53±4.57	21.75±2.26 <sup>a</sup>	1.06±0.29	1.62±0.55 <sup>a</sup>
对照组	46	55.42±5.63	59.52±6.83 <sup>a</sup>	32.16±3.68	38.53±4.25 <sup>a</sup>	30.31±4.65	26.35±2.76 <sup>a</sup>	1.05±0.27	1.38±0.46 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.78	6.76	0.53	3.98	0.48	3.97	0.13	3.09
<i>P</i> 值		0.574	0.004	0.685	0.026	0.690	0.025	0.890	0.035

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.4 二组患者炎症细胞因子比较** 治疗后,二组患者 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平低于 治疗前,同组间比较,差异有统计学意义;观察组改善情况显著优于对照组。见表 5。

表 5 二组患者炎症细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	n	IL-6/(pg/ml)		IL-10(ng/L)		TNF- $\alpha$ /(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	314.38 $\pm$ 42.26	203.27 $\pm$ 21.21 <sup>a</sup>	52.59 $\pm$ 7.78	27.08 $\pm$ 1.25 <sup>a</sup>	3.83 $\pm$ 0.54	2.85 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>
对照组	46	305.53 $\pm$ 43.68	253.56 $\pm$ 25.15 <sup>a</sup>	53.46 $\pm$ 8.54	38.27 $\pm$ 4.23 <sup>a</sup>	3.86 $\pm$ 0.45	3.24 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>
t 值		1.45	5.75	0.94	4.96	0.22	3.70
P 值		0.143	0.09	0.214	0.013	0.791	0.031

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05

**2.5 二组患者生存质量评分比较** 治疗后二组生存质量评分各指标中的评分均高 于治疗前;观察组生存质量评分各指标的改善情况显著优于对照组(均 P<0.05)。见表 6。

表 6 二组患者生存质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

指标	n	心理领域		生理领域		社会领域		环境领域	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	61.78 $\pm$ 8.12	76.07 $\pm$ 12.38 <sup>a</sup>	63.53 $\pm$ 7.26	79.82 $\pm$ 12.95 <sup>a</sup>	73.54 $\pm$ 10.85	85.42 $\pm$ 14.03 <sup>a</sup>	65.94 $\pm$ 7.86	85.38 $\pm$ 12.35 <sup>a</sup>
对照组	46	62.51 $\pm$ 8.36	68.36 $\pm$ 10.24 <sup>a</sup>	63.72 $\pm$ 7.14	71.41 $\pm$ 9.65 <sup>a</sup>	72.43 $\pm$ 10.46	77.39 $\pm$ 12.52 <sup>a</sup>	66.37 $\pm$ 8.15	74.13 $\pm$ 9.54 <sup>a</sup>
t 值		0.35	5.74	0.18	3.24	0.75	3.60	0.42	4.11
P 值		0.671	0.09	0.887	0.039	0.571	0.030	0.613	0.010

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05

**2.6 二组不良反应比较**

用药期间,对照组发生恶心、呕吐 2 例,头晕 1 例,食欲不振 1 例,腹泻 2 例,手足综合征 2 例;观察组发生恶心、呕吐 1 例,食欲不振 1 例,手足综合征 1 例。观察组不良反应发生率为 8.69%,对照组为 17.39%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.533, P = 0.216$ )。对发生不良反应明显的患者减少用药剂量或暂停给药,进行对症处理后不良反应消失,继续用药未见明显不良反应,纳入患者均未影响治疗及观察。

**3 讨论**

结肠癌的发生与人们生活方式的改变有关,近年研究显示其发病率逐年增加。2018 年 Bray F 等<sup>[7-8]</sup> 研究显示,结肠恶性肿瘤发病率位居全世界癌症第 3 位,而病死率位居第 2 位。由于恶性肿瘤患者早期无明显临床特征,大部分来院就诊时已处于疾病晚期,因此早发现、早诊断是治疗的关键。早期

和中期的结肠癌患者以外科根治手术治疗为主,而对于晚期患者,尤其是伴有转移的患者,常以化疗为主,其在清除癌细胞的同时,还可以影响正常细胞的结构和功能,具有“双刃”作用,且化疗引发胃肠道反应、血液毒性等副作用,将会抑制机体免疫功能,影响患者疗效和生活质量<sup>[9]</sup>。

阿帕替尼是近年应用于肿瘤治疗的新型靶向药物,为小分子 VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂,具有竞争性阻滞 VEGF 与 VEGFR2 的结合,抑制 VEGF 刺激内皮细胞的迁移和增殖,减少微血管密度,阻断血管内皮细胞的迁移和增殖,发挥抗肿瘤的作用<sup>[10-11]</sup>。阿帕替尼的作用通路可能更多,如抑制 AKT/mTOR 信号通路的表达上调 LC3-II 的蛋白表达,最终诱导了细胞的凋亡和自噬。李义慧等<sup>[12]</sup> 研究证明,阿帕替尼单药治疗晚期结肠癌具有较好的疗效和安全性。

脾多肽注射液对机体具有明显的免疫调节作用。目前其作用机制考虑与以下方面有关:①能够调节淋巴细胞和巨噬细胞功能,调节机体免疫功能

紊乱;②能促进骨髓造血红细胞增殖、分化,提高免疫因子生物学活性,增强肿瘤细胞介导免疫应答;③可以刺激骨髓细胞增殖、抑制肿瘤生长,提高相关效应细胞对于肿瘤细胞的吞噬作用,从而促进癌细胞的凋亡<sup>[13-15]</sup>。脾多肽注射液对消化系统肿瘤、女性生殖系统肿瘤化疗时的免疫功能改善均具有一定的作用,并能提高患者生活质量<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示观察组疾病控制率为 76.09%,明显高于对照组的 52.17%,提示联合用药效果较为理想;本研究未观察到二组不良反应的差别。结果显示联合用药治疗对改善肿瘤标志物、免疫指标水平、炎症细胞因子、生存质量评分有一定作用,提示临床应当关注药物对这些指标影响的客观变化,并综合分析治疗的临床效果。

综上所述,脾多肽注射液联合阿帕替尼对晚期结肠癌患者临床疗效确切,可以显著改善患者细胞免疫功能,降低血清炎症细胞因子和肿瘤标志物水平,提高生存质量,具有较高的有效率和安全性。

#### 4 参考文献

- [1] 陶晓军,陈桂明,陈林琴,等.肿瘤标志物 CEA、CA199 和 AFP 在直结肠恶性肿瘤诊断中的应用及对近期有效率的影响[J].河北医药,2018,40(24):3753-3755
- [2] 刘雷蕾,孟静岩.芪贞汤对结肠炎相关癌小鼠肠道细菌丰度及构成的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(5):192-198
- [3] 王珊珊,汪海岩,武斌,等.甲磺酸阿帕替尼在多线治疗失败的晚期结肠癌中的近期临床疗效与安全性观察[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(5):453-457
- [4] 毛山山,程小珍,崔荣花,等.脾多肽注射液联合 mFOLFOX6 方案治疗晚期结肠癌的效果及对免疫功能的影响[J].中国医药导报,2018,15(20):91-95
- [5] 汤思哲,王仆,刘嘉,等.DWI 及 DCE-MRI 对直肠癌区域良恶性淋巴结的诊断价值[J].天津医药,2019,14(6):12-16
- [6] 高迎辉.结肠镜和腹腔镜双镜联合微创术治疗结肠直肠癌的临床效果分析[J].中国肛肠病杂志,2018,38(7):18-20
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [8] Campos-da-Paz M, Dorea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches [J]. M. Recent Pat Biotechnol, 2018, 12(4): 269-279
- [9] 王晓君,张珍艳,彭旭玲,等.艾迪注射液治疗 II、III 期结肠癌患者的临床疗效及其免疫调节作用[J].内科急危重症杂志,2019,25(1):64-65
- [10] 王雅婕,胡毅.甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤的研究进展[J].解放军医学院学报,2018,23(6):142-145
- [11] 段轶茜.阿帕替尼联合鸦胆子注射液治疗晚期恶性肿瘤的临床研究[J].国际医药卫生导报,2019,25(22):3747-3749
- [12] 李义慧,刘媛媛,周洋,等.阿帕替尼单药治疗晚期结肠癌的疗效与安全性研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(2):138-142
- [13] 孔天东,段方方,陈露,等.脾多肽注射液治疗中晚期恶性肿瘤患者癌性疲乏的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):128-131
- [14] 李秀艳,陶婵娜,张杰,等.脾多肽注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性 meta 分析[J].中国现代应用药学,2019,36(8):977-984
- [15] 陈爱霞,杜杏坤,吴春晓,等.结直肠癌患者脾多肽联合 FOLFOX4 方案治疗效果观察[J].山东医药,2018,58(9):52-54
- [16] 卢宏霞,杨牡丹,高峻,等.脾多肽注射液联合 FLOT 方案治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响[J].肿瘤研究与临床,2019,31(2):121-124
- [17] 姜慧员,刘海义,白文启,等.脾多肽联合 FOLFIRI 方案对直肠癌患者免疫功能的影响及疗效[J].实用医学杂志,2019,35(18):105-108

[2020—05—20 收稿]

(责任编辑 李金凤)