

· 临床论著 ·

片仔癀胶囊治疗转移性结肠癌
随机双盲对照试验研究褚剑锋^{1,2} 林久茂^{1,2} 欧阳学农³ 何保昌⁴ 林少琴³ 彭 军^{1,2}

摘要 目的 评价片仔癀胶囊对转移性结肠癌患者的临床疗效与安全性。**方法** 采用随机双盲安慰剂对照研究方法,将患者按 2:1 的比例分配至试验组(79 例)和对照组(38 例),分别给予片仔癀胶囊和安慰剂,每次 2 粒,每日 3 次,连续治疗 28 天为 1 个疗程,以疾病出现进展为干预终点。检测患者肿瘤标志物(CEA、CA199)、血常规(RBC、WBC、NEU、PLT)及肝肾功能(ALT、AST、 γ -GGT、TBIL、BUN、SCr),计算两组无进展生存期(PFS),观察两组患者不良事件(AE)。**结果** 与本组治疗前比较,对照组治疗 2 个疗程后 CA199 降低($P < 0.01$),试验组治疗 2 个疗程后 CEA 和 CA199 降低($P < 0.01$)。与对照组同期比较,试验组治疗 2 个疗程后 CA199 升高($P < 0.05$)。使用片仔癀胶囊和用药周期 ≥ 3 个疗程为保护因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。片仔癀胶囊可提高患者 1 年无进展生存率($P = 0.011$)。**结论** 服用片仔癀胶囊 3 个疗程以上,可降低患者肿瘤标志物 CA199,提高 PFS,且不增加 AE。

关键词 片仔癀胶囊; 转移性结肠癌; 随机双盲对照试验

Effect of Pientzhuang Capsule in Treating Metastatic Colon Cancer: A Randomized Double-blinded Controlled Trial CHU Jian-feng^{1,2}, LIN Jiu-mao^{1,2}, OUYANG Xue-nong³, HE Bao-chang⁴, LIN Shao-qin³, and PENG Jun^{1,2} 1 Research Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou(421000); 2 Key Laboratory of Senile Diseases of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Fujian Province, Fuzhou(421000); 3 Department of Oncology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region, Fuzhou(421000); 4 School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou(421000)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Pientzhuang Capsule on metastasis of colon cancer patients. **Methods** A randomized, double-blinded, placebo-controlled study was conducted, patients were assigned to the experimental group (79 cases) and the control group (38 cases) in the ratio of 2:1, they were treated with Pientzhuang Capsule and placebo respectively, 2 capsules each time, three times a day, 28 days was considered as 1 course, the treatment lasted until the disease progressed. Tumor markers (CEA, CA199), blood routine (RBC, WBC, NEU, PLT) and liver and kidney functions (ALT, AST, γ -GGT, TBIL, BUN, SCr) were determined. Progression-free survival (PFS) was calculated and adverse events (AE) were observed in the two groups. **Results** Compared with the baseline, CA199 decreased after 2 courses in the control group ($P < 0.01$), CEA and CA199 decreased in the experimental group after 2 courses of treatment ($P < 0.01$). Compared with the control group, CA199 increased after 2 courses in the experimental group ($P < 0.05$). Taking Pientzhuang Capsule and 3 or more courses of medication were protective factors ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Pientzhuang Capsule could improve the one-year PFS ($P = 0.011$). **Conclusion** Taking Pientzhuang Capsule for more than 3 courses can decrease the tumor marker, CA199 and improve PFS without increasing AE.

作者单位: 1. 福建中医药大学中西医结合研究院(福州 421000); 2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室(福州 421000); 3. 南京军区福州总医院肿瘤科(福州 421000); 4. 福建医科大学公共卫生学院(福州 421000)

通讯作者: 彭 军, Tel: 0591-22861167, E-mail: pjunlab@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190509.012

KEYWORDS Pientzehuang Capsule ; metastatic colorectal cancer ; double-blinded randomized controlled trial

我国结直肠癌发生率不断上升,2012 中国肿瘤登记年报显示,肿瘤发病的排位中,结直肠癌首次超过胃癌,跃居第二^[1]。对于转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者是采用“间歇治疗”或“维持治疗”,目前尚缺乏循证医学支持^[2]。中医药(如片仔癀胶囊等)在提高中晚期恶性肿瘤临床患者的生活质量和延长生存期等方面表现出潜在的优势^[3]。

片仔癀胶囊是国家中药一级保护品种,由三七、麝香、牛黄、蛇胆等药材组成,具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛等功效,主要用于急慢性肝炎、无名肿毒、外伤等。近年来临床观察发现,该药能够提高肿瘤患者免疫能力,改善患者临床症状,减轻放化疗不良反应^[4-6]。片仔癀胶囊与化疗药物联合应用能提高 mCRC 患者总有效率,进一步改善患者生活质量,减轻不良反应发生率^[7]。为此,笔者设计本试验,观察片仔癀胶囊治疗 mCRC 的疗效和安全性。

资料与方法

1 诊断标准 mCRC 诊断参照结直肠癌诊疗规范(2015 年版)附录中结直肠癌 TNM 分期之ⅣA 和ⅣB 的诊断标准^[8]。分期参考美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联(Union for International Cancer Control, UICC)结直肠癌 TNM 分期系统:远处转移局限于单个器官或部位(如肝、肺、卵巢、非区域淋巴结);远处转移分布于一个以上器官或部位或腹膜转移。

2 研究类型 本试验为随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的临床研究。本研究计划在 9 家中心同步进行。总病例数为 117 例。用随机法将入组的受试者按 2:1 的比例分配至试验组(片仔癀胶囊治疗组)和对照组(安慰剂治疗组)。假如无下列情况的出现,如受试者撤出知情同意书、药物不良反应不可耐受或研究者认为不适合进一步试验等,每例受试者预计的研究治疗将一直持续到影像学确证的肿瘤学进展。双盲法的实施:安慰剂和试验药物均为外形、颜色等相同的胶囊制剂,采用组长单位中心随机方法和配药方式,分配药物编号和干预药品,该编号在整个试验过程保持不变。试验过程中观测有效性和安全性指标。

3 样本量估算 本试验按 2:1 (试验组:对照组)设计。根据无进展生存期(progression-free survival, PFS)估计样本量,要得到试验组 PFS 较对

照组延长有统计学意义的结果($\alpha = 0.05, \beta = 0.80$),估计试验组至少为 71 例,对照组至少为 35 例。考虑到实际可能发生的脱落(按 10% 计),共计划入组至少 117 例,即试验组至少 79 例,对照组至少 38 例。

4 纳入、排除、剔除及脱落标准 纳入标准:年龄 18~75 岁,性别不限;经病理组织学或者细胞学检查确诊的 mCRC,至少有一个可测量病灶;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分^[9] 0~1 分;预计生存期 3 个月以上,居住地便于随访;结束临床常规化疗肿瘤病灶经影像学评价稳定或部分缓解,但无手术治疗指征;多发转移灶,部分病灶接受了局部治疗,但预估局部治疗对其他病灶或全身状况不产生明显影响,具有可独立评估疗效的肿瘤病灶;主要器官功能正常,即符合下列标准:血常规:WBC $> 4.0 \times 10^9/L$, ANC $> 1.5 \times 10^9/L$, PLT $> 100 \times 10^9/L$, HGB $> 90 g/L$ 。肝肾功能:TBIL $<$ 正常值上界的 1.5 倍;BUN $<$ 正常值上界的 1.5 倍;SCr $<$ 正常值上界的 1.5 倍;ALT 和 AST $<$ 正常值上界的 2.5 倍(无肝转移者);ALT 和 AST $<$ 正常值上界的 5 倍(肝转移者);受试者自愿加入本研究,签署知情同意书,依从性好。

排除标准:妊娠期或哺乳期女性患者,不愿采取避孕措施的育龄患者(包括性);目前存在未控制的感染(腋表测量体温 $\geq 38^\circ C$);无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻,明显影响药物服用和吸收;粪便潜血 ++ 以上,6 个月内有消化道大出血病史;伴有症状性的、不易控制的神经、精神疾病或精神障碍;临床表现有明显的心律不齐、心肌缺血、严重房室传导阻滞、心功能不全、严重心瓣膜病受试者;3 个月内参加其他抗肿瘤药物临床试验者;已知对试验用药物及其辅料过敏的患者;5 年内有其他恶性肿瘤(治愈皮肤基底细胞癌和子宫颈原位癌外)。

剔除标准:非试验药物因素所致的未依据本方案完成至少 1 个疗程的临床试验,无法进行安全性和有效性评价;依从性差,未按规定用药或擅自服用可能影响疗效的药物;资料不全,无法进行安全性和有效性评价。

脱落标准:出现不良事件不适宜继续接受试验者;医学影像学检查提示病情进展;受试者出现某些严重合并症或并发症、特殊生理变化等,根据医生判断不适宜继续接受试验;受试者撤回知情同意,要求退出。详细记录受试者的退出理由和日期。退出试验前,研究者完成最近一次对各项指标的评估。

5 随机方法 随机数字表利用 SAS 软件产生。参加本试验的各试验中心研究人员在筛选出每例合格受试者后,填写筛选资料,获取随机号及治疗分配方案的答案,按随机号及指定组别给予相应的试验用药物。

参加试验的研究单位按照竞争入组的原则完成病例的入组。一旦受试者的入选资格得到确认,研究者应该严格按照动态随机化分组系统进行随机。受试者必须在随机日期后的 72 h 内开始研究治疗。如果一名受试者停止研究,随机码不能再次被使用。

6 一般资料 本研究经南京军区福州总医院药物临床试验伦理委员会批准(No.IEC-2013-035)。选择 2014 年 1 月—2016 年 12 月 117 例 mCRC 患者,按照 2:1 随机分为试验组(79 例)和对照组(38 例)。根据阶段性统计结果,两组疗效已出现显著差异,基于伦理要求,提前终止研究。最终分析研究对象 49 例,分别来自厦门市中山医院(2 例),厦门市第一医院(3 例),厦门海沧医院(1 例),解放军第 174 医院(16 例),漳州市医院(9 例),福州总医院(8 例),解放军第 180 医院(2 例),福建省第二人民医院(8 例)8 个临床中心。其中试验组 36 例,对照组 13 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	身高(cm)	体重(kg)
试验	36	60.87 $\pm$ 9.76	3.11 $\pm$ 2.02	159.22 $\pm$ 18.51	60.84 $\pm$ 11.36
对照	13	57.92 $\pm$ 11.75	2.00 $\pm$ 1.41	165.38 $\pm$ 4.83	58.07 $\pm$ 10.74

7 治疗方法 试验组口服片仔癀胶囊(组成:三七、麝香、牛黄、蛇胆等,0.3 g/粒,漳州片仔癀药业股份有限公司)0.6 g,对照组口服安慰剂(成分:玉米淀粉,0.3 g/粒,外观和口感与片仔癀胶囊一致,由漳州片仔癀药业股份有限公司制备)0.6 g,每日 3 次,饭后 30 min 口服,连服 28 天为 1 个疗程,至少 2 个疗程后无明显不良反应可长期维持治疗;2 个疗程后复查评估 1 次,直至出现疾病进展(progressive disease,PD)或退出试验。

如果出现 PD 病例,该中心主要研究者应及时阅片,如果发现肿瘤内部密度明显降低(肿瘤坏死)和(或)肿瘤相关症状明显而持续性地改善,可以继续使用试验药物并严密观察,不必终止该受试者的试验。在未出现 PD 前不进行其他抗肿瘤治疗。

8 观察指标及方法

8.1 一般指标 (1)人口统计学信息,包括年龄、性别、民族、体重指数(body mass index, BMI)和脉压等;(2)肿瘤病史,包括肿瘤治疗史(放疗、化疗、手术

情况)、肿瘤转移情况等;(3)伴随疾病和伴随治疗;(4)肿瘤标志物(CEA、CA199);(5)完成与肿瘤疗效评价有关的影像学检查,包括胸部腹部和盆腔 CT、骨 ECT(怀疑骨转移时)、头颅 CT 或 MRI(怀疑脑转移时),为减少检测误差,肿瘤病灶的检查方法和所用设备应一致,采用 Log-rank 单因素和 Cox 比例风险回归模型进行多因素逐步回归分析评价 T、M 分期对预后的影响;(6) ECOG 评分;(7)血、尿、便等常规检查,肝肾功能、电解质、血糖、心电图等指标;(8)生活质量调查问卷。

8.2 临床观察评价

8.2.1 主要观察指标 PFS:从受试者随机分组到第 1 次记录的 PD 或者任何原因导致死亡的时间。PD 按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)计算^[10],计算无进展生存率(%)=PFS 例数/总例数 $\times$ 100%。

8.2.2 次要观察指标 用药后实验室指标[肿瘤标志物(CEA、CA199)、血常规(RBC、WBC、NEU、PLT)及肝肾功能(ALT、AST、 γ -GGT、TBIL、BUN、SCr)]、药物的安全性及毒性。

8.3 安全性及毒性评价 从患者签署知情同意书并入选临床试验开始,至出组后 1 个月内,发生的任何不利医疗事件,无论与试验药物是否有因果关系,均判断为不良事件(adverse event, AE)。

8.3.1 AE 评定标准 AE 按 NCI 常见毒性分级标准(CTC 3.0 版)^[11],分为 0~4 度。若出现 NCI 常见毒性分级标准(CTC 3.0 版)中无的 AE,则按如下标准:1 度(轻微的):有轻微不适,但不影响正常日常活动;2 度(中度的):不适程度影响正常日常活动;3 度(严重的):不能进行正常的日常活动,需要治疗处理;4 度(致命的):危及生命。

8.3.2 观察与记录 如实、详细地观察临床研究期间患者主诉的任何不适反应或者客观指标的异常改变,及时记录其发生时间、临床表现、严重程度、持续时间、处理经过及转归。

8.3.3 AE 与试验用药物相关性的评定 由研究者参照 5 级标准对 AE 与试验药物的相关性进行评定:有关为 1 级,很可能有关为 2 级,可能有关为 3 级,可能无关为 4 级,无关为 5 级。

8.3.4 紧急破盲规定 如发生严重 AE 需查明所服药物种类时,由主要研究者拆阅应急信封,该受试者将被终止试验,并做 AE 处理,同时将处理结果通知监察员。

9 统计学方法 用 SPSS 18.0 版本统计软件处理,基线数据按全分析集进行分析,所有疗效指标均按全分析集和符合方案集进行统计分析;安全性分析

采用安全性分析集。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异,采用 t 检验或秩变换检验比较组间差异。计数资料采用频数 (%) 进行统计描述,两组比较采用 χ^2 检验、精确概率法或非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程(图 1)

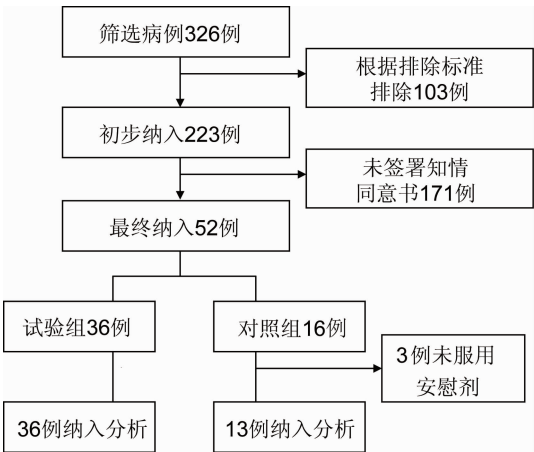


图 1 受试者流程

2 两组各时间点 AE 比较(表 2) 药物干预共 4 个疗程,AE 以 1 级为主,主要表现为大便次数增多,仅在第 1 个疗程内出现差异($\chi^2 = 3.8816$, $P = 0.049$),两组第 2~4 疗程 AE 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组各时间点 AE 发生次数比较 (例)			
组别	例数	时间点	AE
对照	13	第 1 个疗程	6
		第 2 个疗程	1
		第 3 个疗程	0
		第 4 个疗程	0
试验	36	第 1 个疗程	5
		第 2 个疗程	0
		第 3 个疗程	0
		第 4 个疗程	0

3 两组治疗前后 CEA、CA199 比较(表 3) 与本组治疗前比较,对照组治疗 2 个疗程后 CA199 降低($P < 0.01$),试验组治疗 2 个疗程后 CEA 和 CA199 降低($P < 0.01$)。与对照组同期比较,试验组治疗 2 个疗程后 CA199 升高($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 CEA、CA199 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA199 (kU/L)
对照	13	治疗前	113.68 $\pm$ 60.14	193.04 $\pm$ 100.06
		2 个疗程	90.38 $\pm$ 76.29	14.32 $\pm$ 12.21 *
试验	36	治疗前	76.31 $\pm$ 34.14	202.85 $\pm$ 74.77
		2 个疗程	6.98 $\pm$ 3.48 *	16.16 $\pm$ 7.04 * [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

4 两组血常规、血生化检查结果比较(表 4、5) 试验组第 3 个疗程 RBC 较治疗前升高($P < 0.05$),对照组第 1 个疗程 NEU 较治疗前升高($P < 0.01$)。

表 4 两组各时间点血常规结果比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	时间点	例数	RBC	WBC	NEU	PLT	HGB
对照	治疗前	36	4.09 $\pm$ 0.89	7.45 $\pm$ 2.10	9.38 $\pm$ 15.58	212.82 $\pm$ 147.40	111.72 $\pm$ 37.64
	第 1 个疗程	26	3.88 $\pm$ 0.98	6.67 $\pm$ 3.21	35.39 $\pm$ 37.60 **	200.56 $\pm$ 98.16	104.78 $\pm$ 30.86
	第 2 个疗程	26	4.84 $\pm$ 0.93	6.96 $\pm$ 2.83	32.81 $\pm$ 35.73	285.29 $\pm$ 140.24	121.86 $\pm$ 16.88
	第 3 个疗程	14	5.10 $\pm$ 0.71	7.31 $\pm$ 2.50	6.75 $\pm$ 1.01	178.95 $\pm$ 222.10	128.50 $\pm$ 2.12
试验	治疗前	13	4.26 $\pm$ 0.49	6.69 $\pm$ 2.53	12.28 $\pm$ 21.98	225.25 $\pm$ 90.04	130.31 $\pm$ 16.88
	第 1 个疗程	9	4.15 $\pm$ 0.84	7.45 $\pm$ 3.18	7.84 $\pm$ 11.16	224.23 $\pm$ 79.38	125.75 $\pm$ 22.65
	第 2 个疗程	7	4.47 $\pm$ 0.56	6.36 $\pm$ 1.68	8.92 $\pm$ 17.72	204.04 $\pm$ 52.42	132.42 $\pm$ 24.37
	第 3 个疗程	2	4.79 $\pm$ 0.54 *	6.08 $\pm$ 1.38	3.76 $\pm$ 1.63	204.29 $\pm$ 38.48	132.52 $\pm$ 36.18

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 5 两组各时间点血生化结果比较 ($\bar{x} \pm s$)								
组别	时间点	例数	ALT	AST	γ -GGT	TBIL	BUN	SCr
试验	治疗前	36	29.38 $\pm$ 23.33	31.48 $\pm$ 16.19	58.57 $\pm$ 105.32	16.40 $\pm$ 22.40	4.73 $\pm$ 1.71	65.71 $\pm$ 17.44
	第 1 个疗程	26	30.11 $\pm$ 30.55	39.60 $\pm$ 42.37	61.65 $\pm$ 56.42	24.88 $\pm$ 52.07	4.88 $\pm$ 2.45	63.53 $\pm$ 12.20
	第 2 个疗程	26	30.37 $\pm$ 52.62	33.73 $\pm$ 30.15	59.54 $\pm$ 76.50	14.07 $\pm$ 9.34	5.03 $\pm$ 1.28	69.02 $\pm$ 11.60
	第 3 个疗程	14	24.34 $\pm$ 16.08	33.74 $\pm$ 30.15	52.21 $\pm$ 44.14	10.92 $\pm$ 4.02	5.57 $\pm$ 1.27	72.13 $\pm$ 14.88
对照	治疗前	13	31.02 $\pm$ 19.80	33.92 $\pm$ 14.16	77.24 $\pm$ 67.68	17.15 $\pm$ 15.78	5.22 $\pm$ 6.64	76.40 $\pm$ 23.21
	第 1 个疗程	9	27.28 $\pm$ 13.31	34.86 $\pm$ 12.90	72.51 $\pm$ 56.26	12.70 $\pm$ 7.25	9.51 $\pm$ 12.27	72.19 $\pm$ 25.22
	第 2 个疗程	7	24.14 $\pm$ 11.88	33.14 $\pm$ 23.28	114.88 $\pm$ 148.32	9.97 $\pm$ 6.13	5.32 $\pm$ 1.44	76.34 $\pm$ 20.58
	第 3 个疗程	2	16.00 $\pm$ 9.90	14.50 $\pm$ 2.12	38.90 $\pm$ 8.34	9.50 $\pm$ 0.57	3.90 $\pm$ 0.57	75.75 $\pm$ 2.90

5 两组疗程、AE 分布比较(表 6) 两组服用药物疗程、AE 分布比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 6 两组疗程、AE 分布比较 (例)

组别	例数	疗程		AE	
		<3	≥3	是	否
对照	13	11	2	7	6
试验	36	22	14	5	31

6 两组 PFS 比较(表 7、8,图 2) 片仔癀胶囊能够显著提高 1 年无进展生存率($P=0.011$),3 个及以上疗程优于 3 个以下疗程($P=0.0034$);T1~T2 期

和 M1 期为危险因素($P<0.05$);49 例患者的 1 年、2 年无进展生存率分别为 57.58%、37.55%,无进展中位生存时间为 1.93 个月,无进展平均生存时间为 7.57 个月。

讨 论

片仔癀胶囊是我国中药一级保护品种(处方与工艺保密),公开的成分包括麝香、牛黄、蛇胆、三七等四味药材。长期和大量的临床应用发现片仔癀胶囊对多种肿瘤如大肠癌等具有抑制作用,减轻肿瘤性疼痛,并能提高患者生活质量^[12]。

表 7 单因素分析

变量	删失(例)	复发进展(例)	1 年无进展生存率	P 值	HR (95%CI)
干预药物				0.034 0	
安慰剂	6	7	0.333 3		1
片仔癀胶囊	25	11	0.666 7		0.35(0.133,0.924)
年龄				0.670 3	
≤60	13	9	0.575 8		1
>60	18	9	0.575 8		0.817(0.323,2.066)
BMI				0.746 5	
<18.5	5	2	0.625 0		1
18.5~23.9	12	10	0.555 6		0.764(4.507,0)
≥24	14	6	0.520 0		0.684(0.247,1.891)
脉压(mmHg)				0.892 1	
<20	0	0	0.580 6		1
20~60	25	17	—		0
>60	6	1	0.500 0		1.150(0.150,8.827)
用药周期				0.003 4	
<3	19	13	0.450 0		1
≥3	12	5	0.769 2		0.228(0.079,0.654)
T 分期				0.007 2	
T0	11	8	0.697 0		1
T1~T2	7	9	0.238 1		5.125(1.737,15.123)
T3~T4	13	1	0.833 3		0.862(0.100,7.418)
N 分期				0.801 7	
N0	19	15	0.584 9		1
N1	5	2	0.428 6		1.641(0.360,7.481)
N2	7	1	—		0.809(0.104,6.288)
M 分期				0.582 4	
M0	5	5	0.625 0		1
M1	26	13	0.560 0		1.331(0.471,3.766)

表 8 多因素分析

变量	参照	β	Wald χ^2	S _x	P 值	HR (95%CI)
试剂						
片仔癀胶囊	安慰剂	-3.356	6.452	0.046	0.011	0.035(0.003,0.465)
疗程						
>2	≤2	-1.850	5.108	0.129	0.024	0.157(0.032,0.783)
T 分期						
T1~T2	T0	1.860	5.808	4.952	0.016	6.423(1.418,29.104)
T3~T4	T0	1.114	0.303	0.669	0.585	0.328(0.006,17.875)
M 分期						
M0	M1	3.160	5.108	33.021	0.024	23.566(1.512,367.298)

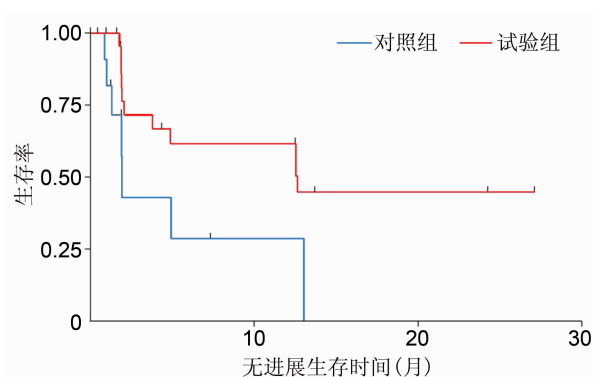


图2 无进展生存曲线

本次片仔癀胶囊治疗转移性结直肠癌患者临床疗效和安全性评价总共纳入 49 例研究对象。按用药周期分析 AE 发生的次数结果显示,在用药 1 个疗程后,试验组发生 AE 比例低于对照组($P=0.049$),提示片仔癀胶囊的使用可降低转移性结直肠癌治疗过程进展概率。

肿瘤标志物分析结果显示,试验组患者治疗后 CEA 和 CA199 较治疗前降低,而对照组治疗后 CA199 较治疗前降低,但因其样本数较少,可能存在一定的偏倚,暂不考虑。在本试验中发现两组逐渐出现统计学差异,特别是 PFS 差异显著,为此提前揭盲,汇报研究结果,分析结果提示,服用片仔癀胶囊可有效改善结直肠癌的发生进展中相关指标,片仔癀胶囊对转移性结直肠癌治疗有效。

本次研究跟踪随访 49 例研究对象,总共随访 295.1 个月,治疗组 1 年、2 年无进展生存率、无进展生存时间均高于对照组。使用片仔癀胶囊 ≥ 3 个疗程为保护因素,而 T1~T2 为危险因素。对纳入所有因素分析,结果显示服用试验剂 ≥ 3 个疗程为保护因素,T1~T2 期和 M1 期为危险因素。其无进展生存曲线显示,服用试验药物的研究对象生存情况优于服用安慰剂的研究对象。提示服用片仔癀胶囊 3 个疗程以上,且患者病理未侵及黏膜下层及不发生复发转移,其预后情况较好。

综上所述,规律性服用片仔癀胶囊,可有效改善转移性结直肠癌患者的疾病复发进展。

但本研究仍存在一定的局限性,样本含量偏少(尤其是对照组)以及数据的缺失较多(许多变量缺失

的比记录值多,无法填补分析)使得分析结果存在一定的偏倚,故建议扩大样本,统一规培流调人员并对缺失信息进行有效的填补,控制数据调查质量,将有助于发现片仔癀胶囊更有价值的临床信息。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 张乐,刘凯东,白月奎. 结直肠癌筛查国内外现状调查[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(S1): 216-217.
- [2] Simkens LH, Koopman M, Punt CJ. Optimal duration of systemic treatment in metastatic colorectal cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2014, 26(4): 448-453.
- [3] 苏峰. 扶正汤结合化疗对恶性肿瘤患者生活质量及无进展生存期的影响研究[J]. 光明中医, 2018, 33(12): 1732-1733.
- [4] 黄秋妹,许文,沙玫,等. 片仔癀的药理及临床研究进展[J]. 海峡药学, 2017, 29(5): 60-64.
- [5] 潘杰,余伯阳,刘吉华,等. 片仔癀及其制剂在制备抗肿瘤转移药物中的应用: CN107982295A[P]. 2018-05-04.
- [6] 张立海,慈慧,管涛. 片仔癀的合理应用研究[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(18): 84-85.
- [7] 黄震,訾英,陆红. XELOX 化疗方案联合片仔癀治疗毒热瘀结型晚期结肠癌疗效观察[J]. 福建中医药, 2014, 45(5): 30-31.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 53(11): 881-894.
- [9] 廖础欣,刘锐锋,李运景,等. 埃克替尼治疗 NSCLC 的有效性: 基于病理学类型与 ECOG 评分的 Meta 分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(8): 110-113.
- [10] 张百红,岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.
- [11] 屈涛,杨林,张弘纲,等. 不同剂量奥沙利铂联合替吉奥方案对晚期胃癌患者血小板的影响[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(1): 37-40.
- [12] 林明和,朱德增. 片仔癀联合化疗治疗毒热瘀结型晚期结肠癌临床研究[J]. 福建中医药, 2012, 43(1): 8-9.

(收稿: 2018-09-02 在线: 2019-06-04)

责任编辑: 赵芳芳