

金葡素注射液在预防结直肠癌患者辅助化疗引起的白细胞计数减少中的临床应用

朱婷婷 黄鲁众

摘要 **目的** 观察金葡素注射液预防结直肠癌术后辅助化疗引起的白细胞计数减少的疗效。**方法** 选取笔者所在科室2011年1月~2015年12月行Folfox6或Folfiri方案化疗的术后的结直肠癌患者120例,分为联合组(常规化疗联合金葡素注射液)和化疗组(常规化疗),观察化疗后白细胞和中性粒细胞计数减少程度以及发生的不良反应。**结果** 化疗组患者较联合组,更易出现白细胞和中性粒细胞计数减少($P < 0.05$)。联合组患者更易发生发热($P = 0.016$)、局部红肿($P = 0.004$)。**结论** 金葡素注射液可以有效预防化疗后白细胞计数减少,并且不良反应轻。

关键词 金葡素注射液 结直肠癌 骨髓抑制 化疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.035

Clinical Effect of Staphylococcal Enterotoxin C Injection Preventing Leucopenia Induced by Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. Zhu Tingting, Huang Luzhong. Department of Gastroenterology The Second Hospital of Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To observe the clinical effect of staphylococcal enterotoxin C injection in preventing leucopenia induced by adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. **Methods** A total of 120 colorectal cancer patients with the Folfox6 or Folfiri regimen adjuvant chemotherapy in our department from January 2011 to December 2015 were divided into combination group (conventional chemotherapy combined with Staphylococcal enterotoxin C injection) and chemotherapy group (conventional chemotherapy). The degree of leucopenia and neutropenia and adverse reactions after chemotherapy. **Results** The patients in the chemotherapy group were likely to leucopenia and neutropenia ($P < 0.05$). The patients in the combination group were more prone to fever ($P = 0.016$) and local redness ($P = 0.004$). **Conclusion** Staphylococcal enterotoxin C injection could prevent leucopenia after chemotherapy, and the adverse reactions were mild.

Key words Staphylococcal enterotoxin C injection; Colorectal cancer; Bone marrow depression; Chemotherapy

近30年来,我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生率和病死率均明显升高,手术切除成为主要的治疗方法^[1]。对于大部分患者,术后是需要进行辅助化疗的;然而化疗带来的骨髓抑制、消化道反应和脱发等不良反应,往往严重影响患者的生活质量^[2]。尤其是骨髓抑制,不仅给患者身心造成很大的伤害,导致患者的依从性下降,而且还通过需要对症治疗达到化疗标准,以致耽误了常规治疗时间^[3]。

金葡素注射液(Staphylococcal enterotoxin C injection, SEC)为一种新型有效的细菌生物反应调节剂,可以抑制、杀灭肿瘤细胞,目前主要应用于单独或联合放疗抗癌、消除恶性胸腔积液和腹腔积液^[4-7]等方面。另外,SEC注射液还可以增强机体免疫力,保护骨髓造血功能^[8],而国内外关于这方面的研究较

少。本研究通过SEC注射液联合常规化疗与常规化疗后白细胞及中性粒细胞计数减小程度的比较,探讨SEC注射液在保护骨髓功能方面的临床应用。

对象与方法

1. 研究对象:选择笔者所在科室自2011年1月~2015年12月收治的结直肠癌术后患者。入组条件:①患者经病理确诊为结肠癌或直肠癌,TNM分期为Ⅱ期或Ⅲ期,手术方式为根治性手术;②患者年龄>18周岁,签署知情同意书;③患者PS评分0~2分;化疗前血液学指标:白细胞计数 $> 4 \times 10^9/L$,血红蛋白 $> 90g/L$,血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$;心脏、肝脏、肾脏功能正常,或经治疗后符合化疗指征;术后无肠梗阻、肠穿孔等并发症;④术后行Folfox6或者Folfiri方案化疗,化疗前或化疗第1~2周期内未行放疗、热疗和生物治疗等抗肿瘤治疗;⑤预期生存时间>1年。

2. 研究方法:将入组的患者,按入组先后顺序随

作者单位:312000 绍兴第二医院消化内科

通讯作者:朱婷婷,电子信箱:ganlu_0440@163.com

机分为联合组(常规化疗基础上,予患者 SEC 注射液 2ml 肌内注射,1 次/天,第 1~3 天和化疗组(常规化疗)。常规化疗方案包括:Folfox6 方案:奥沙利铂 100mg/m² 第 1 天静脉输液 + 亚叶酸钙 400mg/m² 第 1 天静脉输液 + 氟尿嘧啶 400mg/m² 第 1 天静脉输液 + 氟尿嘧啶 2400mg/m² 第 1~2 天泵 46h,14 天为 1 周期;Folfiri 方案:伊立替康 180mg/m² 第 1 天静脉输液 + 亚叶酸钙 400mg/m² 第 1 天静脉输液 + 氟尿嘧啶 400mg/m² 第 1 天静脉输液 + 氟尿嘧啶 2400mg/m² 第 1~2 天泵 46h,14 天为 1 周期;两组均辅以止吐、保胃和保肝等治疗,第 1~3 天。化疗前(第 0 天),行血常规化验,化疗后(第 4 天)复查血常规化验;记录观察第 1~2 化疗周期白细胞以及中性粒细胞计数减少程度。根据 WHO 骨髓抑制标准^[2]分为 0~Ⅳ级:0 级:白细胞计数≥4.0×10⁹/L,中性粒细胞计数≥2.0×10⁹/L;Ⅰ级:白细胞计数(3.0~3.9)×10⁹/L,中性粒细胞计数(1.5~1.9)×10⁹/L;Ⅱ级:白细胞计数(2.0~2.9)×10⁹/L,中性粒细胞计数(1.0~1.4)×10⁹/L;Ⅲ级:白细胞计数(1.0~1.9)×10⁹/L,中性粒细胞计数(0.5~0.9)×10⁹/L;Ⅳ级:白细胞计数≤1.0×10⁹/L,中性粒细胞计数≤0.4×10⁹/L。在第 2 周期化疗后,统计两组患者的不良反应,评定指标根据治疗后各项化验检查及患者症状制定^[2]。本研究主要观察发热、局部红肿、局部疼痛、恶心、呕吐、腹泻等。

3. 统计学方法:用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,定量资料采用 *t* 检验,两独立样本比较采用成组 *t* 检验,配对样本采用配对 *t* 检验;定性资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究分组一般情况:共纳入 120 例患者,其中联合组共 61 例,化疗组共 59 例。两组在平均年龄及年龄分段、性别、手术部位、病理分级、TNM 分期、化疗方案和其他基础疾病等方面,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 两组治疗的统计学特征

项目	联合组(<i>n</i> = 61)	化疗组(<i>n</i> = 59)
年龄(岁)	58.8 ± 9.7	60.9 ± 10.9
18~60	37	37
61~70	23	21
>70	1	1
性别		
男性	27	25
女性	34	34
手术部位		
左半结肠	20	20
右半结肠	11	14
横结肠	1	0
直肠	29	25
病理分级		
低分化	18	17
中分化	41	38
高分化	2	4
TNM 分期		
Ⅱ	31	29
Ⅲ	30	30
化疗方案		
Folfox6 方案	44	43
Folfiri 方案	17	16
其他基础疾病		
高血压	7	6
糖尿病	8	8

2. 两组治疗后白细胞及中性粒细胞计数减少例数的比较(表 2,表 3):第 1 周期化疗后(第 4 天),化疗组比联合组更易发生白细胞计数减少($\chi^2 = 25.656, P = 0.000$)和中性粒细胞计数减少($\chi^2 = 25.656, P = 0.000$),差异有统计学意义;化疗组较联合组更易发生Ⅱ级以上白细胞计数减少($\chi^2 = 6.817, P = 0.009$)和中性粒细胞计数减少($\chi^2 = 6.817, P = 0.009$),差异有统计学意义。第 2 周期化疗前(第 0 天),化疗组更易发生白细胞计数减少($\chi^2 = 4.545, P = 0.033$)和中性粒细胞计数减少($\chi^2 = 6.228, P = 0.013$),差异有统计学意义;两组在发生Ⅱ级以上白细胞计数减少和中性粒细胞计数减少,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。第 2 周期化疗后(第 4 天),化

表 2 两组治疗后白细胞计数减少例数的研究

化疗周期	时间	分组	0 级	Ⅰ 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级	Ⅳ 级	白细胞减少例数
第 1 周期	第 4 天	联合组(<i>n</i> = 61)	57	4	0	0	0	4
		化疗组(<i>n</i> = 59)	31	20	6	2	0	28
第 2 周期	第 0 天	联合组(<i>n</i> = 61)	60	1	0	0	0	1
		化疗组(<i>n</i> = 59)	51	8	0	0	0	8
	第 4 天	联合组(<i>n</i> = 61)	55	5	1	0	0	6
		化疗组(<i>n</i> = 59)	30	19	7	2	1	29

表 3 两组治疗后中性粒细胞计数减少例数的研究

化疗周期	时间	分组	0 级	I 级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	中性粒细胞减少例数
第 1 周期	第 4 天	联合组 (n = 61)	57	4	0	0	0	4
		化疗组 (n = 59)	31	20	7	1	0	28
第 2 周期	第 0 天	联合组 (n = 61)	59	2	0	0	0	2
		化疗组 (n = 59)	49	9	1	0	0	10
	第 4 天	联合组 (n = 61)	54	5	2	0	0	7
		化疗组 (n = 59)	28	19	7	5	0	31

疗组更易发生白细胞计数下降 ($\chi^2 = 22.440, P = 0.000$) 和中性粒细胞计数减少 ($\chi^2 = 23.375, P = 0.000$), 差异有统计学意义; 化疗组较联合组更易发生Ⅱ级以上白细胞计数减少 ($\chi^2 = 8.443, P = 0.004$) 和中性粒细胞计数减少 ($\chi^2 = 8.470, P = 0.004$), 差异有统计学意义。

3. 两组治疗后白细胞及中性粒细胞计数减少程度的比较 (表 4、表 5): 第 1 ~ 2 周期化疗前 (第 0 天), 联合组和化疗组白细胞计数和中性粒细胞计数差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 化疗后 (第 4 天), 联合组白细胞计数和中性粒细胞计数均明显高于化疗组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。联合组治疗前后, 白细胞计数差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 中性粒细胞计数在第 1 周期化疗前后出现下降, 差异有统计学意义 ($P = 0.040$), 而在第 2 周期化疗前后无明显下降 ($P = 0.761$)。化疗组治疗前后, 白细胞计数和中性粒细胞计数均出现明显下降, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

4. 两组治疗后其他不良反应的比较: 第 2 化疗周期治疗后, 联合组发生发热 ($\chi^2 = 5.835, P = 0.016$)、局部红肿 ($\chi^2 = 8.514, P = 0.004$) 不良反应, 要多于单纯化疗组; 而在局部疼痛、恶心、呕吐、腹泻等不良反应方面, 两组差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 6。

表 4 两组治疗后白细胞计数减少程度

组别	第 1 周期		第 2 周期	
	第 0 天	第 4 天	第 0 天	第 4 天
联合组 (n = 61)	5.98 ± 1.10	5.70 ± 1.16	5.94 ± 1.14	5.71 ± 1.66
化疗组 (n = 59)	6.01 ± 1.03	4.22 ± 1.46	5.66 ± 1.39	3.94 ± 1.42

第 1 周期化疗前后, 两组白细胞计数比较分别为 $t = -0.180, P = 0.858$ 和 $t = 6.138, P = 0.000$; 第 2 周期化疗前后, 两组白细胞计数比较分别为 $t = 1.241, P = 0.217$ 和 $t = 3.252, P = 0.001$; 联合组在第 1 和第 2 周期化疗前后, 白细胞计数比较分别为 $t = -1.406, P = 0.165$ 和 $t = -1.175, P = 0.245$; 化疗组在第 1 和第 2 周期化疗前后, 白细胞计数比较分别为 $t = -9.334, P = 0.000$ 和 $t = -9.108, P = 0.000$

表 5 两组治疗后中性粒细胞计数减少程度

组别	第 1 周期		第 2 周期	
	第 0 天	第 4 天	第 0 天	第 4 天
联合组 (n = 61)	2.68 ± 0.29	2.57 ± 0.36	2.55 ± 0.37	2.53 ± 0.43
化疗组 (n = 59)	2.66 ± 0.28	2.12 ± 0.60	2.42 ± 0.44	1.93 ± 0.63

第 1 周期化疗前后, 两组中性粒细胞计数比较分别为 $t = 0.371, P = 0.711$ 和 $t = 5.030, P = 0.000$; 第 2 周期化疗前后, 两组中性粒细胞计数比较分别为 $t = 1.776, P = 0.078$ 和 $t = 6.041, P = 0.000$; 联合组在第 1 和第 2 周期化疗前后, 中性粒细胞计数比较分别为 $t = -2.103, P = 0.040$ 和 $t = -0.305, P = 0.761$; 化疗组在第 1 和第 2 周期化疗前后, 中性粒细胞计数比较分别为 $t = -5.943, P = 0.000$ 和 $t = -5.565, P = 0.000$

表 6 两组治疗后其他不良反应的比较

项目	联合组 (n = 61)	化疗组 (n = 59)	P
发热	12	3	0.016
局部红肿	10	0	0.004
局部疼痛	1	1	> 0.05
恶心、呕吐	17	13	> 0.05
腹泻	9	8	> 0.05
便秘	5	5	> 0.05
食欲减退	17	14	> 0.05
头晕	5	6	> 0.05
乏力	9	9	> 0.05
嗜睡	9	9	> 0.05
皮疹	1	1	> 0.05
脱发	3	3	> 0.05
血小板计数减少*	5	6	NS

* 血小板计数减少为化疗后第 4 天复查血常规化验结果

讨 论

近年来, 新的联合化疗方案使 CRC 的疗效有所提高, 但患者的生活质量与生存期并无明显改善, 其中一个重要原因就是化疗后引起的骨髓抑制^[8,9]。白细胞平均生存时间约为 6 ~ 8h, 血小板平均生存时间约为 5 ~ 7 天, 红细胞平均生存时间为 120 天。因此骨髓抑制常最先表现为白细胞 (中性粒细胞) 计数下降, 常见于化疗后 1 ~ 3 天, 约持续 2 周逐渐恢复^[8-10]。所以本研究检测 2 个化疗周期的第 0、4 天时白细胞以及中性粒细胞的数量来判断是否发生了骨髓抑制以及骨髓抑制的程度。

本研究采用随机对照方法, 化疗后 (第 4 天) 未

联合 SEC 注射液的患者,更易发生白细胞计数减少 ($P < 0.05$); 发生 II 级以上白细胞计数减少,也更易发生在未联合 SEC 注射液的患者中 ($P < 0.05$),提示 SEC 注射液可以防止化疗后白细胞计数减少。在白细胞计数减少程度的研究中,也用定量的方法验证了这点。在中性粒细胞化疗前后比较中,也得出一致的结论,这也说明了化疗后骨髓抑制产生的白细胞计数减少主要体现在中性粒细胞上^[9,10]。在第 2 周期化疗前(第 0 天),白细胞计数减少更易发生在单纯化疗组中,提示 SEC 注射液在化疗后可能有维持白细胞计数的作用;而在减小程度研究中,化疗组略低于联合组,但并无统计学意义,主要因为白细胞计数下降约持续 2 周逐渐恢复,可能掩盖了这种维持作用。

本研究采用自身前后对照方法,得出如下结论: (1) 单纯化疗组治疗前后,白细胞计数明显下降 (P 均 < 0.05),而联合组治疗前后,白细胞计数未见明显下降 (P 均 > 0.05)。也进一步验证了 SEC 注射液可以防止化疗后白细胞计数减少。(2) 化疗组治疗前后,中性粒细胞计数明显下降 (P 均 < 0.05); 联合组中性粒细胞计数在第 1 周期化疗前后出现下降 ($P < 0.05$),而在第 2 周期化疗前后无明显下降 ($P > 0.05$)。这种差异可能因为 SEC 注射液防止白细胞计数减少,可能还存在除中性粒细胞外的其他机制,例如 SEC 注射液可以刺激 T 细胞增殖,调节细胞因子分泌,达到增强免疫功能^[11,12]。传统的升白注射液选择性作用于粒系造血祖细胞,促进其增殖、分化,从而起到增加白细胞的目的;而 SEC 注射液更多的是保护骨髓造血功能,预防骨髓抑制^[13]。

本研究统计了在化疗基础上联合 SEC 注射液后发生的不良反应,得出 SEC 注射液常见的不良反应有发热和局部红肿 ($P < 0.05$),但均可在短期内自行消退,而出现的恶心、呕吐、食欲减退、血小板计数减少等不良反应考虑主要与化疗有关 (P 均 > 0.05)^[14-16]。

考虑到患者出院观察、经济情况、身体状况等问题,本研究只比较了 2 个化疗周期前(第 0 天)、后(第 4 天)白细胞及中性粒细胞计数的变化,而对于之后的变化趋势暂无法实现监测。本研究化疗后,出现 II 级以上白细胞计数减少,考虑到患者有并发感染等风险,予重组人粒细胞刺激因子升白治疗,出现 I 级白细胞计数减少的患者,笔者所在科室建议患者采取升白治疗;虽然,重组人粒细胞刺激因子属于短效升白制剂,平均半衰期约 3.5h,但也在一定程度上影

响第 2 周期化疗前后结果。另外,本研究化疗后(第 4 天)血化验也有一部分患者出现血小板计数减少,考虑到血小板下降出现较晚、升板过程较长和观察统计较困难等原因,暂未进行统计探讨;而金葡素注射液对免疫系统的影响,考虑到患者经济、身体状态等原因,也未实现对每位入组患者、每次化疗周期前后进行 T 细胞亚群和 NK 细胞等化验。

综上所述,金葡素注射液可以有效预防白细胞计数减少,并且发生不良反应较轻。随着对金葡素注射液的进一步研究,笔者相信金葡素注射液会有极其广阔的应用前景^[17]。

参考文献

- 张清泉,张迪龙,康燕,等. 结直肠癌手术疗效及其影响因素分析[J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1123-1125
- 吴芳,王玮,张红果. 143 例肿瘤患者应用抗肿瘤药物不良反应临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(6): 762-764
- 陈杨,王艳荣,石燕,等. 晚期结直肠癌患者一线 FOLFOX 化疗引起的骨髓抑制与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(3): 502-509
- Zhou P, Liang P, Dong B, et al. Long-term results of a phase II clinical trial of superantigen therapy with staphylococcal enterotoxin C after microwave ablation in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(2): 132-139
- 杜玉国. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(9): 987-989
- 宁泽. 奈达铂联合高聚生灌注治疗肺癌恶性胸腔积液疗效分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 298-299
- 李弘,颜丽萍. 高聚生在晚期肝癌腹腔积液治疗中的应用效果[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(4): 411-413
- 张菁. 化疗后乳腺癌病人发生骨髓抑制的风险研究[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(6): 1337-1338
- 李娇,张晟,张瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(12): 925-930
- 石巍,杨淑艳,王琳. 肺癌化疗致骨髓抑制后白细胞变化趋势[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2015, 32(5): 567-568
- Zhang J, Cai YM, Xu MK, et al. Anti-tumor activity and immunogenicity of a mutated staphylococcal enterotoxin C2 [J]. Pharmazie, 2013, 68(5): 359-364
- 余培东,唐振华. 高聚生和 CIK 细胞介入治疗肝癌后对免疫功能的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(10): 940-941
- Chen B, Akash MS, Rehman K, et al. Expression and bioactivity analysis of staphylococcal enterotoxin G and staphylococcal enterotoxin I [J]. Pharm Biol, 2014, 52(1): 8-13
- 刘金,宋威,尤涛,等. 高聚金葡素、肿瘤坏死因子、顺铂治疗肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国医药导报, 2015, 12(14): 86-89
- 涂德华,张启龙,洪俊强,等. 胸腔内注射不同药物治疗肺癌胸腔积液疗效对比观察[J]. 河北医学, 2014, 20(2): 1423-1424
- 李艳君. 胸腺肽 a1 联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(20): 1856-1858
- 黄鲁众,张晓晔,刘艳,等. 阿瑞匹坦联合 5-HT3 受体拮抗剂和地塞米松预防化疗相关性恶心和呕吐的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2198-2203

(收稿日期: 2016-06-15)

(修回日期: 2016-07-03)