

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.13.041

鸦胆子油乳注射液辅助化疗对大肠癌根治术后患者的临床疗效观察

张燕北¹ 刘晓萌² 王宏力¹ 李 鹏¹ 井 磊¹

(1 保定市第一医院 河北 保定 071000; 2 保定市儿童医院 河北 保定 071000)

摘要 目的:探讨鸦胆子油乳注射液辅助化疗对大肠癌根治术后患者生活质量、肿瘤标志物以及复发转移指标的影响。**方法:**将我院自2018年10月至2020年3月间收治的78例经病理学确诊的大肠癌并行根治术的患者作为研究对象,按照患者自愿原则及耐受情况,将患者分为对照组和观察组,每组39例。对照组患者采用常规化疗方式,观察组在常规化疗基础上辅助鸦胆子油乳注射液治疗,14d为一个疗程,连续治疗12个疗程。分析两组患者治疗前后生活质量(KPS)评分、肿瘤标志物(血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA-199)、神经元特异性烯醇化酶(NSE))和复发转移指标(转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、Smad4、血管内皮细胞生长因子(VEGF))水平的变化。**结果:**观察组和对照组均能提高患者的生活质量,两组治疗后的对比分析显示,观察组结果更显著提高KPS评分($P<0.05$);治疗前两组患者肿瘤标志物和复发转移指标水平差异并无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组肿瘤标志物CEA、CA-199、NSE水平均降低,观察组患者降低程度与对照组比较具有明显统计学差异性($P<0.05$);治疗后观察组患者TGF- β 1和VEGF阳性率均降低,Smad4阳性率升高,观察组患者各指标降低或升高程度与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**鸦胆子油乳注射液辅助用于大肠癌根治术后化疗患者中,与常规的化疗方式比较,患者生活质量提高,降低复发转移的可能性,是临床值得采用的辅助化疗方式。

关键词: 鸦胆子油乳注射液; 大肠癌; 生活质量; 肿瘤标志物; 复发转移指标

中图分类号: R735.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)13-2593-04

Effect Observation of Brucea Javanica Emulsion Injection Adjuvant Chemotherapy in Treatment of Patients with Colorectal Cancer after Radical Resection

ZHANG Yan-bei¹, LIU Xiao-meng², WANG Hong-li¹, LI Peng¹, JING Lei¹

(1 Baoding No.1 Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China; 2 Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of brucea javanica emulsion injection on quality of life, tumor markers and recurrence and metastasis indexes in patients with colorectal cancer after radical resection. **Methods:** 78 cases colorectal cancer after radical resection admitted to our hospital from October 2018 to March 2020, then divided into control group and observation group according to the principle of voluntary treatment and tolerance of patients, with 39 patients in each group. Patients in the control group were treated with conventional chemotherapy, while patients in the observation group were treated with brucea javanica injection on the basis of conventional chemotherapy, with a course of 14 days as a continuous treatment for 12 courses. The clinical effects of the two groups of patients after treatment were observed, and the changes of Karnofsky scores, tumor markers (serum CEA, saccharide antigen 199(CA-199), neuron-specific enolase (NSE) and recurrence and metastasis indicators (transforming growth factor-1 (TGF- β 1), Smad4, and vascular endothelial growth factor (VEGF)) levels before and after treatment were statistically analyzed. **Results:** Both the observation group and the control group could improve the quality of life of patients. After treatment, the comparative analysis of the two groups showed that the observation group had more significant increase in KPS score ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in tumor markers and recurrence and metastasis indexes between the two groups ($P>0.05$). After treatment, tumor markers CEA, CA-199 and NSE in the two groups were all reduced, and the reduction degree of patients in the observation group was more statistically significant than that in the control group($P<0.05$); The positive rates of TGF- β 1 and VEGF in the observation group were reduced, while the positive rates of Smad4 were increased, there were statistically significant differences between the reduction or increase degree of each indicator in the observation group and the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Brucea javanica oil emulsion injection is used as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. Compared with conventional chemotherapy, the quality of life of patients is improved, the possibility of recurrence and metastasis is reduced. Therefore, it is a clinically worthy adjuvant chemotherapy method.

Key words: Brucea javanica oil emulsion injection; Colorectal cancer; Quality of life; Tumor markers; Recurrence and metastasis index

Chinese Library Classification (CLC): R735.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)13-2593-04

作者简介:张燕北(1984-),男,主治医师,主要研究方向:普通外科学,E-mail: 348454976@qq.com

(收稿日期:2021-01-06 接受日期:2021-01-28)

前言

大肠癌(colorectal cancer, CRC)作为临床上常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率已经成为全球恶性肿瘤中的第3位^[1,2]。随着人们生活方式的改变和大气环境的变化,大肠癌的发病率以及死亡率也呈上升的趋势,对患者的健康和生命造成了严重威胁^[3,4]。手术切除肿瘤病灶是大肠癌重要的治疗方式,但是术后仍存在复发或转移的情况。从相关的流行病学资料整理中发现^[5,6],大肠癌术后发病率是大肠癌死亡的主要原因,已经成为影响大肠癌预后的重要因素之一,术后的巩固治疗对于预防大肠癌的复发和转移有积极作用。化疗多是患者在术后常采用的辅助治疗手段,但因在化疗过程中产生的毒副作用给患者带来巨大的痛苦,因此使患者在化疗时如何尽可能减轻化疗所带来的痛苦是肿瘤科医师深入研究的热点问题。

鸦胆子油乳注射液为鸦胆子提取物,是由鸦胆子经过石油醚脱脂之后,再由乙酸乙酯或者氯仿提取而得到。其主要成分为不饱和脂肪酸,对肿瘤细胞有特异性的亲和力,具有显著的抗肿瘤功效,能抑制肿瘤细胞活性、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转化疗药物的耐药性^[7]。目前鸦胆子油已广泛应用于临床,然而,临床上多为医生的常规经验治疗,仍缺乏不同种类、不同时期肿瘤的临床对照研究及统一的治疗规范。本研究对78例大肠癌患者进行分组研究比较,以鸦胆子油乳注射液为辅助手段,观察其在大肠癌术后化疗患者中的生活质量及对肿瘤标志物和复发转移指标水平的影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院2018年10月至2020年3月间治疗的78例大肠癌患者作为研究对象,根据患者自愿原则将患者标记,分为对照组(39例)与观察组(39例)。对照组中男24例,女性15例,年龄45~78岁,平均年龄(58.10±5.20)岁,病变部位:结肠癌患者26例,直肠癌13例。观察组中男23例,女性16例,年龄44~78岁,平均年龄(57.85±5.41)岁,病变部位:结肠癌患者25例,直肠癌患者14例。纳入标准:所有患者均接受大肠癌根治手术,且术后均辅助化疗;符合国际公认的TNM分期(Ⅱ~Ⅲ期);对辅助治疗药物无过敏史的患者;患者知情同意并签订

知情同意书。排除标准:排除肝、肾等脏器有器质性疾病者;排除处于妊娠期患者;排除精神疾病患者;排除本次研究药物过敏的患者。所选资料均经医学伦理学会同意并批准,两组患者一般资料方面比较均无统计学差异性($P>0.05$),可用于临床。

1.2 方法

对照组患者常规化疗方案,奥沙利铂(成都长青制药有限公司,生产批号:20181010)50 mg/m²,溶于500 mL 5%葡萄糖溶液中静脉滴注,亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号:20181012)100 mg/m²,溶于250 mL 0.9%氯化钠溶液中静脉滴注,同时应用5-氟尿嘧啶注射液,剂量为400 mg/m²,于患者化疗第一天行静脉推注,然后每天800 mg/m²,连续2 d持续静脉输注(即总量1600 mg/m²,输注46~48 h),每14 d重复一次^[8,9]。观察组患者治疗方式在对照组常规化疗基础上辅助鸦胆子油乳注射液(沈阳药大药业有限责任公司,生产批号:20180923),加入250 mL 0.9%氯化钠溶液中静脉滴注,单次20 mL,每天1次。14 d为一个疗程,连续治疗12个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 生活质量评分 采用Karnofsky(卡式,KPS,百分法)功能状态评分标准。比较两组患者分别在治疗前、后KPS评分^[10]。

1.3.2 观察指标 两组患者分别在治疗前、后清晨空腹采集静脉血5 mL,静置20 min后置于3500 r/min离心机中离心5 min,将血清分离出来,采用酶联免疫吸附测定法测定患者血清CEA、CA-199和NSE,操作步骤按照试剂盒中的说明进行测定;采用酶联免疫吸附测定法测定患者血清的TGF-β1、Smad4和VEGF水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件行数据的处理分析,计数资料率(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验,以 $P<0.05$ 表示差异的统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后生活质量评分比较

治疗前两组患者生活质量评分差异无统计学意义,观察组和对照组均能提高患者的生活质量,两组治疗后的对比分析显示,观察组更显著提高KPS评分($P<0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$, n=39)

Table 1 Comparison of clinical treatment effect between two groups n(score $\bar{x} \pm s$, n=39)

Groups	n	Before	After
Control group	39	60.35±13.20	73.67±15.46* [#]
Observation group	39	61.25±14.58	67.38±16.59

Note: Compared with this group before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, [#] $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后肿瘤标志物指标水平的变化

治疗前两组CEA、CA-199、NSE水平比较无差异性($P<0.05$),治疗后观察组患者指标降低程度优于对照组患者,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组治疗后复发转移指标水平的变化

观察组复发转移指标TGF-β1和VEGF阳性率降低,

Smad4阳性率升高,与对照组各指标阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

大肠癌在临床上主要是发生于盲肠、结肠以及直肠部位的肿瘤,病变部位主要在直肠和结肠,其发病率仅次于胃癌以及

表 2 两组治疗前后肿瘤标志物水平变化($\bar{x} \pm s$, n=39)Table 2 Changes in tumor markers between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, n=39)

Groups	CEA (ng/mL)		CA-199 (U/mL)		NSE (ng/mL)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Control group	3.16 $\pm$ 0.52	3.02 $\pm$ 0.41	13.80 $\pm$ 1.22	12.23 $\pm$ 1.10	16.44 $\pm$ 1.72	15.90 $\pm$ 1.44
Observation group	3.17 $\pm$ 0.50	2.50 $\pm$ 0.30	13.81 $\pm$ 1.20	10.74 $\pm$ 0.74	16.47 $\pm$ 1.75	12.85 $\pm$ 1.02
t	0.412	2.678	0.307	3.957	0.567	7.859
P	0.067	0.024	0.120	0.004	0.246	0.008

表 3 两组治疗后复发转移指标水平的变化($\bar{x} \pm s$, n=39)Table 3 Changes in recurrence and metastasis indexes after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$, n=39)

Groups	n	TGF- β 1			VEGF			Smad4		
		Positive	Negative	Positive rate	Positive	Negative	Positive rate	Positive	Negative	Positive rate
Control group	39	18	19	46.15	14	25	35.90	28	11	71.79
Observation group	39	12	29	30.77	10	29	25.64	34	5	87.18
χ^2				14.702			12.340			16.023
P				0.000			0.000			0.000

食管癌,是目前消化道比较常见的恶性肿瘤之一^[11,12]。对于大肠癌患者来说,行手术进行肿瘤切除是首选的治疗方案,然而,大肠癌患者经手术切除后,仍具有较高的复发率及转移率,其术后复发及转移更是导致患者死亡的主要原因^[13,14],因此常常会以化疗、放疗以及中医药治疗作为术后的辅助治疗手段,再加以对相关指标进行有效的监测,一方面可以评估患者预后情况,更可以及时发现是否存在复发以及转移的倾向,从而进一步采取干预措施。肿瘤的浸润和转移是恶性肿瘤的重要特征,在肿瘤的生长、侵袭转移过程中最为关键的是肿瘤血管的生成,VEGF可高度特异性的刺激血管内皮细胞有丝分裂,促进血管的生成,TGF- β 1是一类在细胞增殖、分化过程中起基本调节作用的激素样活性多肽类生长因子,文献中也有报道TGF- β 1参与多种病理生理过程,并且在肿瘤发生以及发展中具有重要的作用,调节细胞生长分化、凋亡、机体免疫功能等,还可以抑制肠上皮细胞生长而促进间质细胞生长^[22-28],研究表明,TGF- β 1的表达随着大肠癌分化程度降低、肿瘤转移而升高,是反映大肠癌复发及预后的重要标记因子^[29]。Smad4基因定位于18q21染色体,其通路的异常常见于一些来源于上皮细胞肿瘤发展的晚期,并且与肿瘤的侵袭及转移具有相关性^[30,31]。而肿瘤标志物CEA、CA-199在大肠癌检测中的特异性超过80%^[32,33],且CEA可用于大肠癌晚期的治疗监测^[34],NSE用于肺转移的监测指标,因此肿瘤标志物和复发转移指标可以作为大肠癌疾病发展变化的标志性指标。

目前对于大肠癌的术后化疗主要以西药为主,而由5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和亚叶酸钙组成的FOLFOX6化疗方案在临床应用较为广泛,其效果已得到公认。有学者研究认为^[15,16],大肠癌最主要的中医病机为脾虚湿毒瘀阻,大肠肿瘤病机多与湿浊有关,湿浊之物易影响肠腑功能、阻碍肠腑气机升降,久而久之,气机郁滞而化热、化火,变生肿瘤毒而致病。因此总结本病以脾气亏虚为基本病机,夹有湿邪、瘀血等为病之标,二者互为

因果^[17,18]。鸦胆子属于苦木科植物,神农本草经记载鸦胆子苦寒,有毒,具有燥湿解毒、杀虫止痢,抗疟等功效^[19,20]。随着医疗技术的发展,鸦胆子油已广泛应用于临床,其疗效不仅能减小瘤体的直径,提高机体的免疫力,延长复发时间,也能减轻患者的恶心、疼痛等其他化疗药物的不良反应,是一种经典、高效、毒副作用少的中药抗肿瘤治疗用药^[7]。鸦胆子油用于大肠癌患者的治疗,具有改善患者生存质量、增强免疫系统的功效^[21],本研究旨在探讨鸦胆子油乳注射液用于大肠癌术后化疗患者的辅助治疗中的临床疗效,为临床治疗提供参考依据。

本实验结果表明,观察组治疗后其患者生活质量明显提升,机体内肿瘤标志物的水平呈降低趋势,同时其复发转移指标蛋白的表达水平也有明显的变化,表明应用鸦胆子油乳注射液辅助化疗后可以有效提高患者的生活质量,降低患者肿瘤复发及转移的发生率,这可能与鸦胆子油乳具有调节机体免疫,抑制肿瘤生长的作用机制有关。

综上所述,鸦胆子油乳注射液辅助用于大肠癌术后化疗患者的治疗中具有显著的临床疗效,但鸦胆子油乳注射液对肿瘤术后机体免疫的影响及其作用机制还需进一步深入探讨。

参考文献(References)

- [1] 贾佳,孟林凡,母子亭.补脾益精方对大肠癌术后复发转移患者肿瘤标志物及生存质量的影响[J].云南中医中药杂志,2020,4(2):103-105
- [2] 童玫瑰,程千.清肠解毒方对大肠癌术后复发化疗患者肿瘤标记物水平及生活质量的影响[J].陕西中医,2020,41(1):53-56
- [3] 刘志华.AFP、CEA、CA199联合检测在消化系统恶性肿瘤诊断中的临床价值[J].中国现代药物应用,2019,13(8):36-38
- [4] 郝肖夫,郑晓.糖类抗原CA125 CA199 CA724癌胚抗原对大肠癌的诊断价值[J].中国药物与临床,2019,19(3):395-397
- [5] 陶峰.华蟾素防治大肠癌术后复发转移的效果[J].广东医学,2016,34(24):3808-3812
- [6] 千维娜,李治,李仁廷,等.培元化淤抗癌汤联合FOLFOX4化疗方案

- 治疗大肠癌术后疗效及对血清 VEGF、MMP-9 及免疫功能影响[J].辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 41-45
- [7] 孙琳,赵安聚,魏玉成,等.鸦胆子油治疗中晚期原发性肝癌的研究进展[J].现代中西医结合杂志, 2017, 26(15): 1707-1710
- [8] 方兴国,杨芳,李红平.鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者血清 COX-2 和 PGE2 水平的影响[J].中国老年学杂志, 2018, 38(15): 3636-3638
- [9] 廖鹏, 郑星吟, 赖春林, 等. 鸦胆子油乳注射液辅助治疗大肠癌的 Meta 分析[J].医学信息, 2018, 31(21): 66-70
- [10] 王芳,马淑芳.中医综合护理对胰腺癌患者生活质量的影响分析[J].中国中医药现代远程教育, 2015, 13(24): 118-119
- [11] 杨晓,罗燕,李勇敏,等.外泌体在大肠癌中的研究进展[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 182-188
- [12] 王菁雯,沈克平,胡兵.中医药对大肠癌信号通路的调控作用[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 227-234
- [13] Burgers K, Moore C, Bednash L. Care of the Colorectal Cancer Survivor[J]. Am Fam Physician, 2018, 97(5): 331-336
- [14] Drury A, Payne S, Brady AM. Cancer survivorship: Advancing the concept in the context of colorectal cancer [J]. Eur J Oncol Nurs, 2017, 29: 135-147
- [15] 郝晶. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗中晚期大肠癌患者的临床观察[J].当代医学, 2019, 25(33): 33-36
- [16] 明华,邹春华.鸦胆子油乳注射液联合 XELOX 方案治疗晚期直肠癌患者的临床观察[J].解放军预防医学杂志, 2019, 37(1): 79-82
- [17] 刘梦琰,孙健,黄新恩,等.鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者的临床疗效及可能机制研究[J].中药材, 2016, 39(11): 2640-2644
- [18] 彭莹莹,陈哲,孔宪斌,等.鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗中晚期结直肠癌疗效和安全性的 Meta 分析[J].中医药导报, 2020, 26(7): 78-83
- [19] 刘丽芳,邱芳华,杨泽填,等.蛇葡萄素对皮离蛋白过表达的大肠癌 LOVO 细胞迁移和侵袭能力的抑制作用研究[J].中国药房, 2018, 29(22): 3053-3058
- [20] 杨庆华,陈栋.蒲公英提取物调控 DPC4 对大肠癌细胞凋亡、迁移、侵袭的影响及其机制研究[J].新中医, 2020, 52(8): 1-5
- [21] 刘梦琰,孙健,黄新恩.鸦胆子油乳注射液对大肠癌患者的临床疗效及可能机制研究[J].中药材, 2016, 39(11): 2640-2642
- [22] Shang A, Gu C, Wang W, et al. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p-TGF- β 1 axis[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 117
- [23] Yang L, Liu Z, Tan J, et al. Multispectral imaging reveals hyper active TGF- β signaling in colorectal cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(2): 105-112
- [24] Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease [J]. N Engl J Med, 2000, 342 (18): 1350-1358
- [25] Syed V. TGF- β Signaling in Cancer [J]. J Cell Biochem, 2016, 117 (6): 1279-1287
- [26] Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling[J]. Cell Signal, 2018, 52: 112-120
- [27] Ye X, Deng H, Su M, et al. A complex microsatellite at chromosome 7q33 as a new prognostic marker of colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88760-88769
- [28] Venderbosch S, van Vliet S, Craenmehr MH, et al. Mitochondrial microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Virchows Arch, 2015, 466(5): 495-502
- [29] 杨开焰,李小荣,唐卫,等.TGF- β 1 及 Smad4、VEGF 与大肠癌术后近期复发的关系[J].实用预防医学, 2007, (04): 1026-1028
- [30] 陈舒颖,邱芳华,梁剑菲,等. 血清 DCD、CA199、CA724 和 CEA 联合检测对大肠癌的诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2482-2485
- [31] 黄炳兴,徐捷.肿瘤标志物联合检测对大肠癌的诊断价值分析[J].大家健康(上旬版), 2017, 11(2): 43-43
- [32] 刘志,赵春清,张彬,等.C-erbB-2、Bmi-1 和 COX-2 在大肠癌组织中的表达及其临床意义[J].中国医刊, 2018, 53(7): 722-725
- [33] 蓝显明,曾彬,唐淑妮.大肠癌淋巴结转移与 PTEN、COX-2 表达的相关性[J].实用癌症杂志, 2015, (9): 1296-1298
- [34] 郝盛恺, Ulf-H kan Stenman, Rolf Lamerz, 等.美国临床生化科学院检验医学实践指南: 睾丸、前列腺、结直肠、乳腺及卵巢癌肿瘤标志物的应用[J].临床检验杂志, 2002, 30(02): 116-160