

• 临床研究 •

复方斑蝥注射液对中晚期结直肠癌 TGF- β 1 表达影响的 前瞻性临床研究*

刘冰心¹, 唐世锋², 李有杰¹, 王璐¹, 孙铮迪¹, 臧传鑫¹, 孙长岗^{2△}

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 261041)

摘要: **目的** 探讨复方斑蝥注射液对中晚期结直肠癌患者 TGF- β 1 表达的影响。**方法** 选取潍坊市中医院肿瘤中心收治的中晚期结直肠癌患者 92 例, 随机分为 2 组, 每组各 46 例。对照组采用 FOLFOX4 化疗方案治疗, 治疗组在化疗基础上联合复方斑蝥注射液, 分别检测治疗前及治疗 1、2、3 个周期后两组患者血清 TGF- β 1 水平以及评价近期临床疗效。**结果** 在化疗进行到第 1、2、3 周期时, 两组患者血清中 TGF- β 1 水平均有所改善, 治疗组与对照组比较水平显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 近期临床疗效治疗组在客观反应率(ORR)和疾病控制率(DCR)上均高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 复方斑蝥注射液能下调结直肠癌组织中的 TGF- β 1 的表达水平, 抑制肿瘤的生长、浸润, 其作用机制可能与肿瘤血管的抑制和癌细胞的死亡有关, 具有良好的临床疗效。

关键词: 复方斑蝥注射液; 结直肠癌; TGF- β 1; 临床疗效

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)04-0047-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.04.011

大肠癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一, 近年来, 其发病率呈逐年上升趋势, 当前对大肠癌病因病机仍不甚明确, 但肿瘤的形成依赖于肿瘤的血管生成, 并且新生血管与肿瘤生长的速度密切相关^[1], 血管生成的病理生理过程受诱导剂和抑制剂的调控, 转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)作为一种多功能的细胞生长因子, 能促进肿瘤血管的生成, 在肿瘤中呈现高表达^[2]。现代医学治疗结直肠癌患者主要采用手术、放疗、化疗等方法^[3], 其疗效并不甚理想, 而中药具有多靶点、多环节、多效应的特点, 其在抑制和杀伤肿瘤细胞、改善症状与体征以及减轻放化疗不良反应等方面发挥重要作用。复方斑蝥注射液(compound cantharis injection, CCI), 组方是将斑蝥、人参、黄芪、刺五加等中药配伍, 采用提取、分离、纯化的现代中药制药工艺, 并经结构修饰制成, 双向多靶点抗肿瘤中药注射剂, 具有消瘀散结、清热解毒、益气养阴的功效, 具有抗癌及免疫调节的双重作用, 在肿瘤临床应用较为广泛。鉴于此, 本研究通过探讨复方斑

蝥注射液对中晚期结直肠癌患者 TGF- β 1 表达, 探讨其在结直肠癌的病情发展中的作用机制及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过收集 2014 年 6 月-2015 年 11 月潍坊市中医院肿瘤中心 II、III 期结直肠癌患者共 92 例, 其中结肠癌 56 例, 直肠癌 36 例。比较 2 组患者年龄、性别、ECOG 评分、病理分期以及用药方案的选择等基线特征, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗组与对照组临床资料参数比较

参数	治疗组	对照组
平均年龄(岁)	55.61	57.21
性别	男	30
	女	16
ECOG 评分	0 分	18
	1 分	28
分期	II 期	12
	III 期	34

* 基金项目: 国家自然科学基金(81273987, 81473513); 山东省自然科学基金(ZR2011HQ050)

收稿日期: 2016-05-11

作者简介: 刘冰心(1989-), 女, 山东潍坊人, 在读硕士研究生, 研究方向: 恶性肿瘤与血液病的中西医结合治疗。

△通信作者: 孙长岗, E-mail: zhongliuyike@163.com

1.2 纳入标准

明确病理诊断的 II、III 期大肠癌患者,既往未行 FOLFOX4 化疗方案治疗,KPS 评分 60 分以上,肝肾功能、生化等指标正常,1 个月内未参加其他药物的临床研究者,自愿参加本试验,并签署知情同意书者,依从性好,可随访者,无骨髓造血功能障碍及严重脏器损害,预计生存期 ≥ 3 个月^[4-6]。

1.3 排除标准

患有严重未控制的内科疾病或急性感染;完全性肠梗阻;有周围感觉神经病变伴功能障碍;妊娠期或哺乳期妇女;由于各种原因中途终止研究的患者^[4-6]。

1.4 试验方法

1.4.1 随机分组

本研究采用简单随机化方法,首先明确受试者为 92 人,依先后顺序进行 1-92 的编号,由计算机产生随机数字,并规定奇数者进入治疗组,偶数者进入对照组。如若出现组间数量不等,如奇数组 47 例,偶数组 45 例,则再次用计算机随机产生大于 47 的 1 个随机数字如 55,用 55 除以 47,余数为 8,则将奇数组的第 8 例患者调整至偶数组。确定各个序列号的具体组别,并以 1 至 92 的顺序封装于随机信封内备用。当病例进入该研究后,抽取信封,决定组别及用药。

1.4.2 治疗方法

对照组:采用 FOLFOX4 化疗方案治疗,奥沙利铂 85 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1 天;亚叶酸钙 200 mg/m²,静脉滴注 2h,第 1~2 天;5-Fu 400 mg/m² 静脉推注,第 1~2 天;5-Fu 600 mg/m² 持续静脉输注(CIV)44 h,第 1~2 天,周期为 14 d。

治疗组:化疗方案同上,在化疗开始当天用复方斑蝥注射液 30~50mL 加于生理盐水或 5%葡萄糖溶液 250mL 静脉滴注,1 次/d,连续应用 10d。

2 组患者均进行常规预防呕吐、抗感染对症处理,并嘱患者在行化疗期间不可进食或接触冷物,未使用其他任何反应调节剂或免疫增强剂。

1.5 疗效评价

1.5.1 TGF- β 1 水平测定

采集患者治疗前、治疗后 1、2、3 个周期后的静脉血,采血量为 5mL;分离后提取血清,将离心机转速设为 3 000r/min,10min;提取上清液,采用放射免

疫分析法,测定血清中 TGF- β 1 水平。

1.5.2 临床疗效测定

治疗前后复查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图等检查,并行 CT、彩超等检查,以观察患者治疗前后临床疗效。

具体评价标准:完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤缩小 50%以上,无新病变出现;稳定(SD):肿瘤缩小 50% 以下,或增大 25% 以内;进展(PD):肿瘤增大 25%以上或有新病变^[7]。

1.6 统计学方法

采用统计学 SPSS22.0 软件包进行数据处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),组间比较采用两独立样本 t 检验,小样本计数资料采用 Fisher 确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组结肠癌患者化疗前后 TGF- β 1 表达量比较

化疗前 2 组 TGF- β 1 表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);化疗后 2 组患者 TGF- β 1 表达量逐渐降低,治疗组化疗 1、2、3 周期后 TGF- β 1 表达量与对照组化疗 1、2、3 周期后比较,差异有统计学意义($P<0.05$),具体结果见表 2。

表 2 2 组化疗前后 TGF- β 1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	化疗前 (pg·mL ⁻¹)	化疗 1 周期 (pg·mL ⁻¹)	化疗 2 周期 (pg·mL ⁻¹)	化疗 3 周期 (pg·mL ⁻¹)
治疗组	30.56 $\pm$ 4.01	27.45 $\pm$ 3.12	16.53 $\pm$ 3.31	14.17 $\pm$ 2.91
对照组	31.06 $\pm$ 3.98	29.34 $\pm$ 3.51	17.62 $\pm$ 3.40	15.17 $\pm$ 3.35

2.2 2 组结肠癌患者治疗 3 个周期后疗效分析

2 组患者治疗 3 个周期后行影像学检查以评估疗效。2 组患者整体结果显示:治疗组客观反应率(ORR = CR + PR)为 30.43%,疾病控制率(DCR = CR + PR + SD)为 69.57%。对照组客观反应率(ORR = CR + PR)为 17.39%,疾病控制率(DCR = CR + PR + SD)为 52.17%。治疗组在客观反应率(ORR)和疾病控制率(DCR)上均高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组结肠癌患者治疗 3 个周期后疗效分析

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
治疗组	46	0	14	18	14	30.43	69.57
对照组	46	0	8	16	22	17.39	52.17

3 讨论

3.1 TGF- β 1 与结直肠癌

TGF- β 1 是一种具有调控癌细胞生长、增殖、分化周期作用的多肽链,TGF- β 1 与相应受体结合后,间接通过介导 smads 的信号通路对细胞起调控作用,但是其作用机制还不明确^[8]。也有研究报道,TGF- β 1 对癌细胞具有双重调控作用,在恶性肿瘤病变早期,TGF- β 1 抑制肿瘤细胞的生长、分裂、扩散等,当肿瘤细胞增值到一定的数量时,就会对肿瘤细胞失去抑制作用,于是肿瘤细胞开始无限制的分裂与生长,同时 TGF- β 1 刺激血管的增生,为肿瘤细胞供血生长^[9]。体内、外实验研究表明,TGF- β 1 能够诱导血管之生成,但是在实体肿瘤的研究中相对较少。Saito 等^[10]在胃癌组织中 TGF- β 1 表达与肿瘤血管生成的关系研究中,发现 TGF- β 1 能上调 VEGF 的表达而刺激肿瘤血管的形成,而且近年研究表明 TGF- β 1 水平的增高与肿瘤细胞增殖、转移、侵袭力增强呈正相关。阻断 TGF- β 1 产生、抑制其与配体结合或阻断通路中下游小分子蛋白质的生成,可能有助于防治大肠癌的转移,这将是今后的重点研究方向。

3.2 复方斑蝥注射液与 FOLFOX4 联合应用

近年来,在中西医结合治疗的恶性肿瘤临床研究中,根据患者身体具体情况,采用综合治疗、取长补短的方法,把中医扶正祛邪的理念与西医的手术、放化疗等进行有机结合,在改善生存质量方面以及延长患者生存期都能取得较大进展^[11]。复方斑蝥注射液是含有去甲斑蝥素、人参、半枝莲、刺五加、莪术等多种中药活性成分的复合型中药,能增加 LAK 细胞、巨噬细胞、NK 细胞活性,机体内肿瘤坏死因子、干扰素、白细胞介素被激活,从而提高患者的免疫功能,抑制及杀灭肿瘤细胞^[12]。

王兵等^[13]研究结果表明,人参提取物人参皂苷 Rg3 对肿瘤新生血管的形成有显著抑制作用,并逆转肿瘤多药耐药,影响肿瘤细胞信号传导相关基因的表达,同时还能提高病人的免疫功能^[14]。而去甲斑蝥素具有抗肿瘤活性,已用于临床。莫日根等将人脐静脉内皮细胞体外培养,通过应用多种方法来研究去甲斑蝥素抗癌及抑制肿瘤血管形成之间的关系,实验结果表明,去甲斑蝥素对体外培养的人脐静脉内皮细胞(HUEVC)有显著的生长抑制作用^[15]。

而免疫组织化学法检测结果亦证明,去甲斑蝥素抗肿瘤作用与其抑制肿瘤血管的形成有关。半枝莲具有抗癌、解热、免疫调节、护肝等药理作用^[16-17]。

复方斑蝥注射液与 FOLFOX4 的联合应用,对中晚期结肠癌患者 TGF- β 1 的表达表现出显著的抑制作用,其抗肿瘤转移机制可能与抑制肿瘤新生血管生成因子的分泌有关,从而减少肿瘤血管的生成,达到抑瘤作用,TGF- β 1 水平下降可能是疾病得到控制的一个指标^[18]。

总之,FOLFOX4 方案能降低中晚期肠癌患者的 TGF- β 1 表达量,TGF- β 1 水平下降可能是疾病得到控制的一个指标。复方斑蝥注射液联合化疗能加速肿瘤血管生成的抑制和癌细胞的死亡,具有一定的临床效果,值得今后进一步研究。

参考文献:

- [1] 郑树,万德森. 结直肠癌[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2008:33-35.
- [2] 邓立春,沈伟生,张瑶,等. 化疗对晚期结直肠癌患者血清 VEGF 水平的影响 [J]. 实用临床医药杂志,2010,14(5): 90-91.
- [3] 吴久鸿,史宁,李冠群,等. 肿瘤上皮间质转化中 TGF- β 作用机制及其活化酶抑制剂研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2011,46(9):1461-1465.
- [4] 陈文海,田逸,师彦敏,等. 中西医结合治疗晚期结肠癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志,2014,23 (11):1172-1174.
- [5] Wang KS,Hu ZL,Li JH,et al. Enhancement of metastatic and invasive capacity of gastric cancer cells by transforming growth factor- β 1[J]. Acta Biochim Biophys Sin,2006,38 (3):179-186.
- [6] Lin Y,Kikuchi S,Obata Y,et al. Serum levels of transforming growth factor β 1 are significantly correlated with venous invasion in patients with gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21(2):432-437.
- [7] Saltzman BS,Yamamoto JF,Decker R,et al. Association of genetic variation in the transforming growth factor β -1 gene with serum levels and risk of colorectal neoplasia[J]. Cancer Res,2008,68(4):1236-1244.
- [8] Zhou R,Xiong B,Song H,et al. Soluble transforming growth factor β type II receptor attenuates TGF- β 1 activity in human colorectal cancer LoVo cells[J]. Oncol Rep,2008, 20(6):1449-1456.
- [9] 张伟,胡可胜,孙续国. TGF- β 1 对单核细胞来源的树突状细胞表型和功能的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,

- 2009,25(12):1101-1102.
- [10] Saito H, Tsujitani S, Oka S, et al. The expression of transforming growth factor- β 1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999, 86(8):1455-1462.
- [11] 李佩文. 中医药对维护肿瘤患者生活质量的作用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(2):203-204.
- [12] 安宁, 朱文. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4):648-652.
- [13] 王兵, 高勇, 许青, 等. 人参皂苷 Rg3 对肺癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(9):700-702.
- [14] 张晶, 刘芳芳, 陈彦池, 等. 刺五加化学成分及药理学研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2008, 27(2):6-10.
- [15] 莫日根, 牛建昭, 王继峰, 等. 去甲斑蝥素对人脐静脉内皮细胞株的细胞毒作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(6):25-28.
- [16] 张燕, 梁小军, 朴晋华, 等. 复方斑蝥胶囊体内外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 山西中医学院学报, 2003, 4(2):17-19.
- [17] 何福根, 章红燕, 沈斌. 半枝莲抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(2):108-112.
- [18] 李晓勇, 刘少平. 结直肠癌患者血清 TGF- β 1 的检测及临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(1):82-84.
- (编辑:徐建平)

Study on the Compound Cantharis Injection TGF- β 1 Expression in Patients with Locally Advanced Colorectal Cancer

LIU Bingxin¹, TANG Shifeng², LI Youjie¹, WANG Lu¹, SUN Zhengdi¹, ZANG Chuanxin¹, SUN Changgang²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2. Weifang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261041, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the compound cantharis injection TGF- β 1 expression in patients with locally advanced colorectal cancer. **Methods** Selection of locally advanced colorectal cancer patients admitted in Weifang hospital cancer center, 92 cases were randomly divided into 2 groups, each group of 46 cases respectively. Control group adopts FOLFOX4 chemotherapy treatment, the treatment group on the basis of chemotherapy combined compound cantharis injection, respectively to observe before treatment and after treatment 1, 2, 3, cycle two groups of patients, and serum levels of TGF- β 1 evaluate recent clinical curative effect. **Results** Two groups in chemotherapy to 1, 2, 3 cycles, two groups of TGF- β 1 level in serum of patients improved, the treatment group were significantly reduced compared with controls, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Recent clinical efficacy of the treatment group in objective response rate (ORR) and disease control rates are higher than the control group (DCR), but there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound cantharis injection could cut colorectal cancer TGF- β 1 expression level in the organization, and inhibit tumor growth, invasion, the action mechanism may be related to the inhibition of tumor blood vessels and the death of cancer cells, has the good clinical curative effect.

KEY WORDS: compound cantharis injection; colorectal cancer; TGF- β 1; clinical efficacy