

# 消瘤汤联合腹腔热灌注化疗对结直肠癌患者术后生命质量及血清血管内皮生长因子表达的影响

孟庆杰<sup>1</sup> 刘春香<sup>1</sup> 张向飞<sup>2</sup> 付占昭<sup>3</sup>

(1 河北省唐山市丰润区人民医院肿瘤科,唐山,064000; 2 唐山市工人医院,唐山,063000; 3 秦皇岛市第一人民医院,秦皇岛,066003)

**摘要** 目的:探讨消瘤汤联合腹腔热灌注化疗对结直肠癌患者术后生命质量及血清血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,并探究其预防或抑制结直肠癌术后及转移的作用机制。方法:选取2011年7月至2013年10月唐山市丰润区人民医院收治的结直肠癌手术治疗患者82例,根据随机数字表法将所有患者随机分为对照组和观察组,每组41例。对照组术中及术后给予腹腔热灌注治疗,观察组在对照组基础上于患者排气排便后增加消瘤汤治疗。比较2组患者近远期临床疗效、术后生命质量及治疗前后VEGF水平和VEGF蛋白表达情况。结果:2组治疗后近期临床疗效差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组3年内复发和转移率明显低于对照组( $P < 0.05$ );治疗后2组功能领域评分均明显升高,且观察组明显高于对照组( $P < 0.05$ ),症状领域评分均明显降低,且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ );治疗后2组VEGF水平及VEGF蛋白表达均明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。结论:消瘤汤联合腹腔热灌注化疗可有效下调VEGF水平及VEGF蛋白表达,降低结直肠癌患者术后复发及率,提升患者术后生命质量。

**关键词** 结直肠癌;消瘤汤;腹腔热灌注化疗;生命质量;血管内皮生长因子;复发;转移;疗效

## Effects of Xiaoliu Decoction Combined with Intraperitoneal Fever Chemotherapy on Postoperative Quality of Life and Serum VEGF Protein Expression in Patients with Colorectal Cancer

Meng Qingjie<sup>1</sup>, Liu Chunxiang<sup>1</sup>, Zhang Xiangfei<sup>2</sup>, Fu Zhanzhao<sup>3</sup>

(1 Department of Oncology, People's Hospital of Fengrun District, Tangshan 064000, China; 2 Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China; 3 The First People's Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066003, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of Xiaoliu decoction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on postoperative quality of life and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) protein expression in patients with colorectal cancer, and to explore its mechanism of preventing or inhibiting postoperative recurrence and metastasis of colorectal cancer. **Methods:** A total of 82 patients underwent surgical treatment of colorectal cancer in our hospital from July 2011 to October 2013 were selected and randomly divided into control group and observation group according to the computer generated digital table, with 41 cases in each groups. The control group was treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy, and after the patient with defecation, the observation group on the basis of the control group received Xiaoliu decoction treatment. The clinical efficacy, postoperative quality of life and the expression of VEGF and VEGF protein were compared between the 2 groups before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in clinical efficacy between the 2 groups after treatment ( $P > 0.05$ ), and the recurrence and metastasis rate of the observation group was significantly lower than those of the control group within 3 years ( $P < 0.05$ ). After treatment, the functional scores of the 2 groups significantly increased, and the observation group was significantly higher than the control group ( $P < 0.01$ ); symptomatic scores significantly decreased, and the observation group was significantly lower than the control group ( $P < 0.01$ ); after treatment, the expression of VEGF and VEGF protein in the 2 groups were significantly lower ( $P < 0.01$ ), and the observation group was significantly lower than the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Xiaoliu decoction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy can effectively down-regulate the expression of VEGF and VEGF protein, reduce the recurrence and metastasis rate of colorectal cancer patients, and improve the quality of life.

**Key Words** Colorectal cancer; Xiaoliu decoction; Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Quality of life; Vascular endothelial growth factor; Repetition; Transition; Efficacy

中图分类号:R289.5;R735.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.038

结直肠癌是临床较为常见的恶性肿瘤之一,其在消化道肿瘤中居第2位,且发病率有逐年升高的趋势<sup>[1]</sup>,临床上主要治疗手段为手术切除,如开腹结直肠癌根治术和腹腔镜结直肠癌根治术等,均可以有效切除癌变组织,但易复发或转移,远期疗效不甚理想<sup>[2]</sup>。结直肠癌术后腹腔内区域性或局部复发及肝转移是导致患者死亡的主要原因<sup>[3]</sup>,目前,对其复发或转移的机制尚未有明确的阐述,然而越来越多的报道显示血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在结直肠癌术后复发及转移机制中扮演着重要的角色,日益受到重视。VEGF可以促进内皮细胞增殖及迁徙,增加血管通透性<sup>[4]</sup>,有研究显示,消瘤汤可以降低结直肠癌患者复发及转移,增加患者生命质量<sup>[5]</sup>。本研究探讨消瘤汤联合腹腔热灌注化疗对结直肠癌患者术后生命质量及血清VEGF蛋白表达的影响,探索其预防或抑制结直肠癌术后复发及转移的作用机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年7月至2013年10月在我院接受结直肠癌手术治疗的患者82例,根据电脑产生的数字表将患者随机分为对照组(41例)和观察组(41例),对照组中男25例,女16例;年龄29~54岁,平均年龄(45.34±5.22)岁;肿瘤直径3.1~7.6 cm,平均肿瘤直径(5.68±1.88)cm;病程3~7年,平均病程(4.56±1.26)年;病理类型:腺癌29例,鳞癌5例,未分化癌4例,其他3例;TNM分期:Ⅱ期25例,Ⅲ期16例。观察组中男22例,女19例;年龄31~55岁,平均年龄(46.18±5.19)岁;肿瘤直径2.9~7.8 cm,平均肿瘤直径(5.55±1.73)cm;病程3~9年,平均病程(4.76±1.48)年;病理类型:腺癌27例,鳞癌4例,未分化癌6例,其他4例;TNM分期:Ⅱ期22例,Ⅲ期19例。2组患者年龄、肿瘤直径、病程、病理类型及TNM分期等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,且所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 所有患者术前均经结肠镜检查并经病理活检确诊。

1.3 纳入标准 年龄20~60岁;手术切除指征较为明显,均在我院实施手术切除者。

1.4 排除标准 伴有完全性肠梗阻者;手术切除时已经广泛转移者;肿瘤直径过大完全切除困难者等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗过程中发生严重不良反应中断治疗者;治疗中自动退出本研究者;依从性

较差者;临床资料不全者;治疗过程中或随访中失去联系者等。

1.6 治疗方法 对照组术中及术后给予腹腔热灌注治疗:术中切除癌灶后,在盆腔和上腹壁各放置一根硅胶管,连接热灌注化疗仪,缝合切口,化疗液由5-氟尿嘧啶1 000 mg+顺铂80 mg溶于0.9%氯化钠注射液1 500 mL组成,设置流速150 mL/min,腹腔内维持温度(43.0±0.5)℃;术后用特制的引流装置清除引流管内的凝血块、纤维组织及脱落的坏死组织,术后第1 d,采用与术前相同的热灌注方式进行治疗,每次持续30 min,1次/周,连续治疗3周。观察组在对照组基础上于患者排气排便后增加消瘤汤治疗:组方:党参、黄芪、山慈菇、半枝莲各15 g,薏苡仁20 g,扶芳藤12 g,田七、紫河车各6 g,水煎取汁,早晚温服,1剂/d,连续服用3周。

1.7 观察指标 采用结直肠癌症状维度量表(QLQ-CR38)<sup>[6]</sup>评估2组患者术后生命质量,该量表包括4个功能领域(身体形象、性功能、性快感、未来期望)和8个症状领域(排尿问题、排便问题、化疗不良反应、胃肠道症状、造口相关问题、男性问题、女性问题、体重下降),每个维度各100分,功能领域各维度评分越高,提示患者功能状况及生命质量越好,症状领域各维度评分越高,提示患者症状问题越严重。

比较2组患者治疗前后VEGF水平及VEGF蛋白表达:采集2组患者晨起空腹外周静脉血4 mL,3 000 r/min离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测2组患者治疗前后VEGF水平变化,采用蛋白印迹法(Western blot)检测VEGF蛋白表达。

1.8 疗效判定标准 比较2组患者近远期临床疗效:参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[7]</sup>评估2组患者治疗后近期临床疗效,完全缓解(CR):肿瘤病灶彻底消失并维持4周;部分缓解(PR):肿瘤组织比较治疗前明显缩小30%或以上,且可以维持4周;疾病稳定(SD):肿瘤病灶体积缩小低于30%或增大低于20%;病情进展(PD):肿瘤病灶体积增大超过20%或出现新病灶。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。随访3年,统计2组患者复发及转移率。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对上述研究数据进行处理,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,2组间比较采用独立 $t$ 检验;计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组近远期临床疗效比较 治疗后观察组总有效率高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。随访3年,观察组复发3例,转移4例,对照组复发7例,转移9例,观察组3年内复发和转移率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 2组近期临床疗效比较[例(%)]

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	总有效率
观察组( $n=41$ )	9	21	8	3	30(73.17)
对照组( $n=41$ )	6	20	10	5	26(63.41)

2.2 2组QLQ-CR38评分比较 治疗前2组患者QLQ-CR38功能领域和症状领域评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后2组功能领域评分均明显升高,且观察组明显高于对照组( $P < 0.05$ ),症状领域评分均明显降低,且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 2组治疗后QLQ-CR38评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	功能领域	症状领域
观察组( $n=41$ )		
治疗前	186.68 ± 22.35	655.68 ± 57.96
治疗后	371.24 ± 35.61*	322.33 ± 46.89*
对照组( $n=41$ )		
治疗前	180.27 ± 25.39	641.29 ± 61.33
治疗后	332.25 ± 31.26* $\Delta$	401.56 ± 43.55* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2VEGF水平及VEGF蛋白表达比较 治疗前2组VEGF水平及VEGF蛋白表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后2组VEGF水平及VEGF蛋白表达均明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 2组VEGF水平及VEGF蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	VEGF(pg/mL)	VEGF蛋白表达(mg/L)
观察组( $n=41$ )		
治疗前	201.33 ± 38.6	17.34 ± 1.64
治疗后	97.69 ± 21.34* $\Delta$	0.96 ± 0.23* $\Delta$
对照组( $n=41$ )		
治疗前	198.53 ± 35.71	18.02 ± 1.55
治疗后	141.22 ± 26.37*	1.24 ± 0.67*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

## 3 讨论

中医认为,结直肠癌主要由气血亏损,脾胃虚损,加之饮食失节,痰气瘀毒所致<sup>[8]</sup>。行切除术后虽可以驱除病邪,但邪气未尽,亦损气血,邪气乘虚而

入致术后复发或转移,因此,术后应以补气血、祛瘀散结、扶正驱邪固本为主<sup>[9]</sup>。消瘤汤中黄芪、党参、紫河车均有益气血,扶正驱邪之功,为君药,山慈菇、半枝莲、扶芳藤和田七活血化瘀、祛瘀散结、驱除剩余之邪气,为臣药,佐以薏苡仁可以健脾利湿,全方共用,攻补兼施,补气补血,共奏祛瘀散结、扶正驱邪之功。

VEGF可以有效刺激肿瘤血管新生及血管重塑,是目前发现的血管生成调节因子中作用最强的内皮细胞有丝分裂原,也是研究最为深入的血管生成家族调节因子<sup>[10]</sup>。许多肿瘤基因及体液因子都是通过调节VEGF,进而抑制或促进肿瘤血管生成的,如VEGF在胃癌的复发、转移和浸润中起重要作用,血管内皮生长因子-C(VEGF-C)水平高低与直肠癌淋巴结转移有密切关系<sup>[11-12]</sup>,因此检测VEGF的表达可以有效判定肿瘤治疗效果,预测肿瘤复发及转移,并有助于评估患者预后。热化疗可以缩小肿瘤血管内皮细胞间隙,增加血管壁厚度,还可以抑制肿瘤细胞合成、分泌VEGF,进而减少VEGF对血管内皮细胞的刺激,进一步抑制血管过度增生<sup>[13-14]</sup>。现代药理学研究表明:山慈菇、半枝莲可以有效提高机体免疫功能,抑制肿瘤细胞生长,且半枝莲提取物可以阻断内皮细胞迁移,降低VEGF表达,有效抑制肿瘤细胞株增殖和肿瘤血管生成;黄芪、党参中的人参皂苷Rg3可以抑制肿瘤血管新生及癌细胞有丝分裂前期ATP和蛋白质的合成,进而抑制肿瘤细胞增殖,减慢其生长,且还有一定的增强机体免疫力的作用,此外,黄芪还可以促进骨髓细胞DNA和蛋白质的合成,可对抗由于化疗引起的白细胞减少等不良反应<sup>[15-17]</sup>。本研究结果显示,治疗后2组VEGF水平及VEGF蛋白表达均明显降低,且观察组明显低于对照组,2组治疗后近期临床疗效差异无统计学意义,但观察组3年内复发和转移率明显低于对照组,提示消瘤汤联合腹腔热灌注化疗可以明显缓解结直肠癌术后复发和转移,其抑制肿瘤复发和转移机制或许是通过下调VEGF水平及VEGF蛋白表达来实现的,与曾家耀等<sup>[18]</sup>报道结果相似。QLQ-CR38量表是专门用来测定和评估结直肠癌患者术后生命质量的特异工具量表,经过多年的临床应用,其表现出良好的可信度、效度及反应度<sup>[19-20]</sup>。本研究中治疗前2组患者QLQ-CR38功能领域和症状领域评分差异无统计学意义,治疗后2组功能领域评分均明显升高,且观察组明显高于对照组,症状领域评分均明显降低,且观察组明显低于对照组,提示经

过消瘤汤联合腹腔热灌注化疗后,结直肠癌患者生命质量得以明显提升,且提升幅度优于单纯腹腔热灌注治疗。

综上所述,消瘤汤联合腹腔热灌注化疗可以有效下调 VEGF 水平及 VEGF 蛋白表达,降低结直肠癌患者术后复发及转移率,提升患者术后生命质量。

#### 参考文献

[1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):305-310.

[2] 杨悦,马铃,代玉婷,等. 盐酸右美托咪定对开腹结直肠癌根治术患者围术期肺动态顺应性和外周血中 TLR-2 和 TLR-4 表达的影响[J]. 中国医科大学学报,2016,45(12):1077-1081.

[3] 刘晟,沈强,许赞,等. 微波消融治疗结直肠癌根治术后肝转移患者的疗效分析[J]. 介入放射学杂志,2016,25(8):689-694.

[4] 李玉灵,赵华,任秀宝. VEGF 及其受体与免疫抑制细胞关系的研究进展[J]. 山东医药,2016,56(17):105-107.

[5] 曾家耀,陈明科,江现强,等. 消瘤汤联合腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌术后血清 VEGF 的变化[J]. 重庆医学,2011,40(14):1431-1432.

[6] 张铁玲,胡爱玲,徐洪莲,等. 结肠造口患者生活质量与残障接受度的相关性研究[J]. 中国实用护理杂志,2012,28(35):4-8.

[7] Therasse P, Arbuick S G, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Breast Cancer, 2005,87(1):881-886.

[8] 周雍明,关念波,谢燕达,等. 康力欣胶囊联合辨证中药维持治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 世界中医药,2017,12(4):800-802,806.

[9] 乔路敏,江保中,张培彤. 朴炳奎治疗结直肠癌经验[J]. 中医杂志,2014,55(11):908-911.

[10] Ni X, Ou C, Guo J, et al. Lentiviral vector-mediated co-overexpression of VEGF and Bcl-2 improves mesenchymal stem cell survival and enhances paracrine effects in vitro[J]. Int J Mol Med,2017,40

(2):418-426.

[11] 罗浩,潘晟,肖喆,等. 赖氨酰氧化酶与血管内皮生长因子在胃癌中的表达及在浸润转移中的作用[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(8):1737-1738.

[12] 刘云. 结直肠癌组织中 VEGF-C、VEGFR-3 的表达与新生淋巴管和淋巴结转移的关系[D]. 石家庄:河北医科大学,2012.

[8] 张鹏飞. 乳腺癌细胞分泌的 VEGF 诱导血管内皮细胞免疫功能抑制的实验研究[D]. 济南:山东大学,2015.

[14] 陈慧玲,李培飞,陈声灿,等. 羊栖菜多糖通过 VEGF 途径抑制胃癌细胞诱导的肿瘤血管内皮细胞增殖的实验研究[J]. 现代实用医学,2016,28(6):710-712,封2.

[14] 库宝庆,陈立,罗斌,等. 黄芪人参陈皮四物汤对肿瘤患者化疗后白细胞减少及细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(6):71-72.

[15] 蒋月芳. 半枝莲提取物抑制 VEGF 表达增强机体抗肿瘤免疫的初步研究[D]. 扬州:扬州大学,2008.

[16] 耿良,行书丽,俞静,等. 人参皂昔 Rg3 和 PEG-PLGA-Rg3 纳米微粒抑制肿瘤血管新生的体内实验研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(2):601-604.

[17] 王芳,曾煦欣,毛建文,等. 黄芪散含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞增殖和分化功能的影响[J]. 中成药,2017,39(7):1478-1482.

[18] 曾家耀,陈明科,江现强,等. 消瘤汤联合腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌术后血清 VEGF 的变化[J]. 重庆医学,2011,40(14):1431-1432.

[19] 黄明君,韦诗友,李智,等. EORTC QLQ-CR38 在结直肠癌术后患者中的应用现状[J]. 中国现代普通外科进展,2015,18(5):383-387.

[20] Ganesh V, Agarwal A, Popovic M, et al. Comparison of the FACT-C, EORTC QLQ-CR38, and QLQ-CR29 quality of life questionnaires for patients with colorectal cancer: a literature review[J]. Support Care Cancer,2016,24(8):3661-3668.

(2017-08-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)

## 世界中联应邀参加世界卫生组织第 69 届西太平洋区域委员会会议

2018年10月8日至12日,世界卫生组织第69届西太平洋区域委员会会议在菲律宾首都马尼拉举行。世界中医药学会联合会委派主席团执行委员、菲律宾注册中医及针灸师学会主席郑启明出席。

世界卫生组织西太平洋区域37个国家和地区的卫生部部长和高级官员出席。世界卫生组织总干事谭德塞博士和西太平洋区域办事处主任申英秀致开幕辞。

会议讨论了该区域在卫生安全、传染病控制、非传染性疾病和环境健康方面的工作进展。各国政府也承诺将进行适当的康复服务。此外,世界卫生组织西太平洋区域委员会成员在本次会议中任命了新的区域主任,在日本、马来西亚、

新西兰和菲律宾4个会员国提名人员中讨论投票,选举日本的 Dr. Takeshi Kasai 为下一任的世界卫生组织西太平洋区域办事处主任。

会议期间,世界中医药学会联合会主席团执行委员郑启明与世界卫生组织的非政府组织代表就如何发挥非政府组织在卫生保健的合作,以及与相关各政府部门的沟通进行了交流,探讨了传统医学在西太平洋区域各国家和地区的现状与发展问题,特别就中医药在东盟国家间的发展与促进进行了深入讨论。同时,与菲律宾卫生部部长弗朗西斯·杜计博士,马来西亚卫生部部长就传统医学及中医药的立法及加强与世界中联的合作交流了意见。