

西黄胶囊辅助化疗治疗结肠癌术后肝转移疗效及对患者外周血 IL-17 和 IL-6 的影响

张晓玲¹, 邢荣格¹, 苗志刚¹, 郭忠健¹, 韩国达^{2*}

1. 沧州市中心医院 病理科, 河北 沧州 061001

2. 沧州市中心医院 肿瘤外一科, 河北 沧州 061001

摘要: 目的 探讨 Xelox 方案联合西黄胶囊辅助治疗结肠癌术后肝转移的疗效及对患者外周血 IL-17 与 IL-6 水平的影响。方法 结肠癌肝转移术后患者共 120 例, 随机分为两组, 每组各 60 例; 对照组给予 Xelox 方案治疗, 试验组在对照组的基础上联合使用西黄胶囊辅助治疗, 观察疗效, 并检测患者治疗后不良反应和血清肿瘤标志物水平; 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测两组患者血清中 IL-6 和 IL-17 水平, 并以 20 例正常人为正常对照组。结果 对照组和试验组结肠癌肝转移术后患者近期治疗有效率分别为 35.59% 和 56.67%, 试验组的有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组患者血清肿瘤标志物水平及部分不良反应低于对照组 ($P < 0.05$)。试验组和对照组患者血清 IL-17 和 IL-6 水平均高于正常对照组 ($P < 0.05$), 试验组及对照组治疗后 IL-17 和 IL-6 水平均降低, 但试验组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。结论 西黄胶囊辅助化疗治疗结肠癌的疗效肯定, 不仅在近期治疗有效率方面有明显的优越性, 并可以降低化疗药的部分毒副反应及患者血清肿瘤标志物水平, 还可以降低患者外周血 IL-17 和 IL-6 水平, 有效调节机体免疫功能。

关键词: 西黄胶囊; 结肠癌; 肝转移; 白细胞介素; 肿瘤标志物

中图分类号: R286.91 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)06-0871-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.06.016

Effect of Xihuang Capsules in adjuvant treatment of colon cancer patients with liver metastases and on IL-17 and IL-6 in serum of patients

ZHANG Xiao-ling¹, XING Rong-ge¹, MIAO Zhi-gang¹, GUO Zhong-jian¹, HAN Guo-da²

1. Department of Pathology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001 China

2. The First Department of Oncology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To investigate the effect and side effects of Xelox program combined with Xihuang Capsules on therapy to liver metastasis after resection of colon cancer and its impacts on IL-17 and IL-6 levels in serum of patients. **Methods** Patients with liver metastasis of colorectal cancer after operation (120 cases) were randomly divided into two groups, namely the experimental group and the control group, 60 cases in each group. The patients in the control group were treated with Xelox program, while the patients in the experimental group were treated with the Xelox program and Xihuang Capsules. Twenty healthy cases were controlled. ELISA was used to detect the changes of serum IL-6 and IL-17 of the patients in the experimental group and the control group. Detecting the toxic reaction and hematological tumor makers of the 120 cases after treatment and taking 20 healthy people as control. **Results** The effective rates in the experimental group and the control group were 56.67% and 35.59% respectively, which showed the higher in the experimental group than the control group with the significant difference between the two ($P < 0.05$). The part of toxic reaction and hematological tumor makers in the experimental group were lower than those in the control group, which had significant difference. The levels of IL-17 and IL-6 in serum of the patients in the experimental group and control group were higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The levels of IL-17 and IL-6 in the experimental group and control group decreased after the treatment, which the levels of them in the experimental group were more obviously decreased than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Curative efficacy of Xihuang Capsules in adjuvant treatment to colon cancer is reliable, which can reduce chemotherapy part of toxicity and hematological tumor markers, decrease the levels of IL-17 and IL-6, and effectively regulate immune function.

Key words: Xihuang Capsules; colon cancer; liver metastases; interleukin; tumor makers

收稿日期: 2014-12-10

*通信作者 韩国达, 男, 硕士, 主要从事肿瘤的诊断及治疗研究。Tel: 15903175192 E-mail: hanguoda@163.com

结肠癌是常见的消化系统肿瘤,在我国其发病率呈逐年上升趋势。结肠癌往往确诊时就已经存在肝转移,姑息切除后的治疗手段主要为化疗。西黄胶囊可以使机体气血通畅,癌毒排除,同时对肿瘤也有抑制作用,现代药理实验证实,西黄胶囊具有抗肿瘤、调节免疫及机体内环境、改善患者精神状况等作用^[1]。本院于 2010 年 3 月至 2012 年 6 月间采用 Xelox 方案联合西黄胶囊治疗结肠癌肝转移术后患者,观察治疗后的疗效、毒副反应及对患者白细胞介素-17 (IL-17) 与 IL-6 水平的影响,阐述西黄胶囊对结肠癌治疗的重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2010 年 3 月—2012 年 6 月本院收治的结肠癌术后肝转移患者共 120 例,结肠癌患者均由病理学证实,根据 CT 或(联合)核磁诊断为肝转移,并通过病理学证实。肝转移病灶数目均大于或等于 4 个,或转移灶直径大于 5 cm,均无法完整切除。所有患者均行结肠癌原发灶切除术,未处理肝脏转移灶。所有患者近 4 周末接受放疗、化疗治疗,均有可测量的观察指标,治疗前患者血常规、肝肾功能均正常,心电图无明显异常,Karnofsky 评分均>60 分。

120 例患者随机分为两组,每组各 60 例,所有患者病理类型均为腺癌,TNM 分期均为 IV 期,试验组男 35 例,女 25 例;年龄平均(69.25±5.62)岁;右半结肠癌患者 22 例,横结肠癌患者 6 例,左半结肠癌患者 32 例。对照组男 39 例,女 21 例;年龄平均(65.73±8.21)岁;右半结肠癌患者 24 例,横结肠癌患者 7 例,左半结肠癌患者 29 例。两组一般资料对比,差别无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 化疗前准备 化疗前血常规、肝肾功能、血清癌胚抗原(CEA)、血清肿瘤抗原(CA199)、心电图等检查正常。

1.2.2 治疗方法 试验组和对照组均采用 Xelox 方案(奥沙利铂+卡培他滨)化疗,每 3 周为 1 个周期。奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司,批号 H20093811)静脉滴注给药,剂量 135 mg/m²,每次滴注用时约 3 h,每天 1 次;卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批号 H20073023)1 000 mg/(m²·d),每天分 2 次餐后 30 min 口服,1 个周期的第 1~14

天服用。试验组在化疗基础上口服西黄胶囊(陕西爱民药业股份有限公司,批号 H20100301),2 g/次,3 次/d,连续服用至化疗结束。每用药 2 个周期后复查实验室检查和 CT,评价疗效,并监测患者不良反应发生情况。

1.2.3 疗效与不良反应评价 化疗后,定期进行血常规、肝肾功能、心电图、血清 CEA、血清 CA199 检测。所有患者按照 WHO 1981 年制定的实体瘤客观疗效评定标准^[2]评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)和进展(PD),以 CR+PR 为有效。不良反应评价按照 WHO 抗癌毒性分级(0~4)标准^[3]进行。

1.2.4 IL-17 和 IL-6 水平检测 酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测对照组和试验组患者每个化疗周期外周血 IL-17 和 IL-6 水平,并以 20 位正常人外周血 IL-17 和 IL-6 的水平为对照。

1.2.5 统计分析 采用统计学软件 SPSS 18.0 对数据进行分析,计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 疗效比较

两组患者除 1 人化疗 1 周期后,因化疗不良反应未能继续坚持化疗无法评价疗效,但可以评价不良反应。剩余 119 例患者均接受 2~4 周期化疗,共化疗 345 个周期,平均每个患者行 3.2 个周期化疗。评价近期疗效,结果见表 1。两组近期有效率比较,试验组的有效率较对照组高,具有统计学意义($P<0.05$),表明化疗联合使用西黄胶囊在治疗结肠癌的近期有效率方面具有临床优越性。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison on therapeutic effect between two groups

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	59	0	21	24	14	35.59
试验	60	1	33	17	9	56.67*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 不良反应

两组出现的最常见的毒副反应为骨髓抑制、恶心呕吐、手足综合症,其次为腹泻、口腔黏膜炎,未见有心、肝、肾功能损害,见表 2。试验组 1~2 级白细胞减少、1~2 级血小板减少的例数少于对照组;试验组较对照组在 3~4 级白细胞减少、3~4

级血小板减少、恶心呕吐、乏力和口腔黏膜炎等方面不良反应减轻 ($P < 0.05, 0.01$); 试验组患者血清 CA199 水平及血清 CEA 水平均较对照组降低 ($P < 0.01$)。

2.3 患者外周血 IL-17 与 IL-6 水平改变

治疗前与治疗后检测各组患者外周血 IL-17 与

IL-6 水平, 并与正常人比较, 结果见表 3。治疗后, 试验组患者血清 IL-17 和 IL-6 水平较治疗前降低, 具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组患者血清 IL-17 和 IL-6 水平较治疗前也有所降低, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组及对照组患者治疗后血清 IL-17 和 IL-6 水平均高于正常对照组, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组化疗过程中不良反应和血清肿瘤标记物的比较

Table 2 Comparison on toxic side-effects and serum tumor markers during chemotherapy between two groups

组别	例数	白细胞减少/例		血小板减少/例		恶心 呕吐/例	乏力/ 例	手足综 合症/例	口腔黏 膜炎/例	腹泻/ 例	血清	血清
		1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级						CA199 [#] /例	CEA ^{##} /例
对照	60	32	20	26	17	26	31	10	22	5	25	8
试验	60	24	8*	12	5*	11**	13**	8	10*	4	40**	23**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, [#]血清 CA199 水平 ≤ 150 U/mL 的例数; ^{##}血清 CEA 水平 ≤ 5 $\mu\text{g/L}$ 的例数
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group, [#]cases of serum CA199 level ≤ 150 U/mL; ^{##} cases of serum CEA level ≤ 5 $\mu\text{g/L}$

表 3 两组治疗前后患者外周血 IL-6 和 IL-17 水平比较
Table 3 Comparison on levels of IL-6 and IL-17 between two groups before and after chemotherapy

组别	例数	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	
对照	治疗前	60	1.36 ± 0.21 ^{△△}	17.20 ± 3.24 ^{△△}
	治疗后	59	1.19 ± 0.56 ^{△△}	16.80 ± 2.79 ^{△△}
试验	治疗前	60	1.29 ± 0.16 ^{△△}	18.20 ± 4.35 ^{△△}
	治疗后	60	0.92 ± 0.28 ^{▲△}	15.20 ± 3.16 ^{▲△}
正常对照	20	0.63 ± 0.21	6.87 ± 2.79	

与本组治疗前比较: ▲ $P < 0.05$; 与正常对照组比较: △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$
▲ $P < 0.05$ vs same group before treatment; △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$ vs normal control group

3 讨论

结肠癌术后肝转移是结肠癌晚期常见的表现形式, 而且常常表现为肝脏多发转移。其手术切除率低, 局部治疗及介入治疗效果也并不理想。肝转移患者的生存时间明显缩短, 预后极差, 5 年生存率仅为 7.8%^[4], 因此全身化疗依然是结肠癌术后肝转移治疗的首选。然而, 肝转移患者的基础体质及免疫力已有较大幅度的降低, 化疗在给予足量的化疗药物的前提下, 如何降低患者的毒副反应、提高患者的免疫功能及提高生命质量, 成为真正需要研究的课题。有研究表明^[5], 中药辅助化疗可显著降低患者出现的毒副反应, 提高患者免疫功能, 进而延长患者有效生命周期。中药对晚期恶性肿瘤患者进行治疗, 不仅能够提高患者的免疫功能, 同时还能有效改善患者食欲减退等临床症状, 提高患者的生存质量。

西黄丸是由牛黄、麝香、乳香和没药原料制成的中成药。牛黄有清热解毒、化痰散的功效; 麝香有活血散结、通经活络作用; 二药合用, 相得益彰, 故化痰、解毒、散结效果显著; 加之乳香、没药有活血散瘀、消肿生肌、止痛的作用^[1]。西黄胶囊是西黄丸的现代剂型, 西黄胶囊抗肿瘤的机制是清热解毒与活血化瘀相结合发挥作用。张杰等^[6]全程化疗中应用西黄胶囊可以降低乳腺癌患者部分化疗药物的毒副作用, 改善患者的体力状况及生活质量。兰丽霞等^[7]通过给予 59 例肠癌和 27 例鼻咽癌患者接受西黄胶囊治疗, 观察患者症状体征改善情况及生活质量提高情况, 发现患者症状明显改善, 生活质量明显提高。周和超等^[8]对乳腺癌术后 43 例患者, 随机分治疗组 (22 例) 及对照组 (21 例), 对照组接受单纯放疗, 治疗组在对照组基础上, 加用西黄胶囊治疗, 在治疗前及治疗后检测两组患者血清 T 细胞亚群水平, 并比较治疗前后 KPS 评分, 发现治疗组治疗后的 CD3、CD4 和 CD4/CD8 指标较治疗前均有提高 ($P < 0.05$), 与对照组治疗后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 KPS 评分明显上升, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究中, 试验组病人的重度骨髓抑制、恶心呕吐、乏力、口腔黏膜炎和肿瘤标志物较对照组明显改善, 说明西黄胶囊可以改善患者的化疗毒副反应, 提高化疗效果。

IL-6 是迄今为止发现的功能最为广泛的细胞因子之一, 参与调节免疫反应、血细胞的生成及多种细胞的增殖和分化。IL-6 通过与其受体结合, 继而

活化胞内一系列信号蛋白分子,最终实现 IL-6 反应基因的表达,发挥促进肿瘤生长的作用^[9]。IL-17 是新近被确认的一种细胞因子,由 T 细胞、中性粒细胞等产生,其靶细胞分布广泛。IL-17 具有强大的招募中性粒细胞、促进多种细胞释放炎症因子、促进细胞增殖的作用,被认为参与了机体多种炎症疾病、自身免疫性疾病和肿瘤等的发生^[10]。IL-17 可以通过产生 IL-6 等细胞因子抑制肿瘤凋亡和促进血管生成。本研究中治疗后试验组和对照组的 IL-17、IL-6 水平仍高于正常对照组,并有统计学意义,说明结肠癌患者体内的炎症反应水平高于正常人。两组患者化疗后,IL-17 和 IL-6 均有了不同程度的下降,试验组较对照组降低,说明西黄胶囊在抑制 IL-17、IL-6 等细胞因子的过程中发挥了一定的作用,而且总有效率也有所提高并有统计学差异。这与邵玉英等^[11]得出西黄胶囊配合化疗治疗中晚期食管癌疗效较好结果一致。本观察患者中,试验组使用西黄胶囊后,化疗毒副反应较对照组降低,化疗效果较对照组增强,IL-17 和 IL-6 较对照组降低,说明 IL-17 和 IL-6 这两个炎症因子的降低可能同化疗毒副反应具有正相关性,而同化疗效果具有负相关性。

综上所述,在结肠癌肝转移患者全程且足量化疗期间,辅助应用西黄胶囊可以减轻患者的化疗毒副反应、提高生命质量及抑制肿瘤生长,为辅助化疗提供了新的方法和思路。

参考文献

- [1] 金娟,李志鸿.西黄丸联合化疗治疗乳腺癌 30 例[J].中华中医药杂志,2010(5): 715-716.
- [2] 苏敏.多西他赛或奥沙利铂联合希罗达治疗晚期胃癌临床疗效观察[J].中国医药指南,2011,18: 184-185.
- [3] 韩利江,宋新江.单药希罗达治疗晚期结直肠癌的临床疗效及单因素分析[J].中国生化药物杂志,2014,28(2): 102-103.
- [4] Vogl T J, Dommermuth A, Heinle B, *et al.* Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(1): 48-56.
- [5] 朱庆均,郑广娟,张丹.白术水提物抑瘤作用及其机制研究[J].山东中医药大学学报,2006,30(1): 69-71.
- [6] 张杰,张颖,孟惠彦,等.西黄胶囊辅助乳腺癌患者全程化疗的临床研究[J].环球中医药,2015(1): 9-12.
- [7] 兰丽霞,彭新舜.西黄胶囊在改善恶性肿瘤患者生活质量中的应用[J].当代医学,2010,16(2): 134-135.
- [8] 周和超,陈兴贵,王镇南,等.西黄胶囊对乳腺癌术后放疗患者免疫功能及生存质量的影响[J].中国实用医药,2014,9(20): 10-11.
- [9] 刘徽,朱波,林治华.IL-6 信号通路与肿瘤[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(3): 353-355.
- [10] 陈曦,朱波,陈正堂.IL-17/IL-17R 与恶性肿瘤[J].免疫学杂志,2010(4): 366-369.
- [11] 邵玉英,孙宏新.西黄胶囊配合化疗治疗中晚期食管癌 30 例临床观察[J].中国当代医药,2009,16(17): 61-62.