

胎盘多肽注射液联合 mFOLFOX6 方案对结直肠癌患者术后血脂及不良反应的影响

王建刚, 张帆, 孔娜, 刘汉屈

云南省第三人民医院 消化内科, 云南 昆明 650011

摘要: **目的** 分析胎盘多肽注射液联合 mFOLFOX6 方案对结直肠癌患者术后血脂及不良反应的影响。**方法** 选取云南省第三人民医院 2015 年 3 月—2017 年 3 月收治的 150 例结肠癌患者, 按照随机数字表法分为观察组、对照组, 各 75 例, 均行腹腔镜下结直肠癌根治术治疗, 术后使用 mFOLFOX6 方案行辅助化疗, 化疗方案每周持续 2 周, 患者共接受 6 个周期化疗; 观察组在上述治疗方案的基础上, 化疗期间加用胎盘多肽注射液静脉滴注。比较两组患者化疗 1 周期前后血脂变化、化疗期间不良反应发生情况及化疗结束后近期疗效, 总结胎盘多肽注射液对患者术后血脂及不良反应的影响。**结果** 与化疗前 1 d 相比, 两组患者化疗 14 d 后三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 均升高, 对照组化疗 14 d 后 TG、LDL-C、HDL-C 均高于观察组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗结束后, 观察组、对照组临床总有效率分别为 45.33%、42.67%, 组间比较差异无统计学意义。化疗期间, 观察组 III~IV 度恶心/呕吐、外周神经毒性发生率低于对照组, 其 I~II 度及 III~IV 度口腔黏膜炎发生率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 将胎盘多肽注射液联合 mFOLFOX6 方案用于结肠癌术后辅助化疗, 能够在保证化疗效果的基础上弱化化疗药物对脂质代谢的影响、降低不良反应发生率, 从而有效提高化疗安全性。

关键词: 胎盘多肽注射液; mFOLFOX6; 结直肠癌; 血脂; 不良反应

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1481-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.022

Effects of placental peptide injection combined with mFOLFOX6 on blood lipids and adverse reactions in patients with colorectal cancer

WANG Jiangang, ZHANG Fan, KONG Na, LIU Hanqu

Department of Gastroenterology of the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

Abstract: Objective To analyze the effects of placental polypeptide injection combined with mFOLFOX6 on blood lipid and adverse reactions in patients with colorectal cancer after operation. **Methods** 150 cases of colon cancer patients in our hospital from March 2015 to March 2017 were randomly divided into observation group and control group, each 75 cases. All patients underwent laparoscopic radical resection for colorectal cancer, and the mFOLFOX6 regimen was used for adjuvant chemotherapy. The observation group received intravenous injection of placental polypeptide injection on the basis of the above treatment regimen during chemotherapy. The changes of blood lipid before and after chemotherapy, adverse reactions during chemotherapy and the short-term efficacy after chemotherapy were compared between the two groups. The effects of placental polypeptide injection on the blood lipids and adverse reactions were summarized. **Results** Compared with the 1 d before chemotherapy, the TG, LDL-C and HDL-C were elevated of the two groups after 14 d chemotherapy, the TG, LDL-C, HDL-C of the control group were higher than the observation group after 14 d chemotherapy, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After chemotherapy, the total effective rate of the observation group and the control group was 45.33% and 42.67%, and there was no significant difference between the two groups. During chemotherapy, the III—IV degree of nausea/vomiting, peripheral neurotoxicity rate of the observation group were lower than the control group, the I—II and III—IV degree of oral mucositis were lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The placenta polypeptide injection combined with mFOLFOX6 regimen for adjuvant chemotherapy after resection of colorectal cancer, can ensure the effect of chemotherapy on the

收稿日期: 2017-12-20

第一作者: 王建刚 (1973—), 男, 副主任医师, 本科, 主要从事消化道肿瘤的规范化治疗方向的研究。E-mail: yq05849@163.com

*通信作者: 张帆 (1972—), 女, 主任医师, 硕士研究生, 主要从事消化道疾病方向的研究。

basis of weakening effect of chemotherapeutic drugs on lipid metabolism, and reducing the incidence of adverse reactions, so as to effectively improve the safety of chemotherapy.

Key words: Placental polypeptide injection; mFOLFOX6; colorectal cancer; blood lipids; adverse reactions

作为常见的消化道恶性肿瘤,目前我国35岁以上人群结直肠癌发病率高达(24~32)/10万,且其发病率以每年4.2%的速度迅速增长,给居民生活质量及生命安全均带来了重大威胁^[1]。结直肠癌根治术的广泛开展,为患者生存质量的改善奠定了良好基础,但多数学者指出,结直肠癌根治术后复发转移率较高,采用术后辅助放化疗对于提高治疗效果有着重要意义^[2]。然而,目前临床常用的mFOLFOX6方案虽然效果确切,但不良反应发生率较高且易引发血脂代谢紊乱,安全性有待商榷^[3]。云南省第三人民医院于2015年3月—2017年3月,将胎盘多肽注射液用于75例结直肠癌患者术后联合化疗,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取云南省第三人民医院2015年3月—2017年3月收治的150例结肠癌患者,均经病理组织学检查明确结直肠癌诊断^[4],并于云南省第三人民医院接受腹腔镜下结直肠癌根治术及术后辅助化疗,排除体力状况评分(KPS评分)<60分者、预计生存期<3个月者,以及存在术后辅助化疗禁忌证者。在征得患者知情同意后,按照随机数字表法将其分为观察组、对照组,各75例。两组患者年龄、性别、KPS评分、肿瘤类型等一般临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表1。本临床研究已征得本院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison on general clinical data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	性别/例		KPS评分		肿瘤类型/例	
			男	女	60~70分	71~100分	结肠癌	直肠癌
对照	75	58.10±9.95	54	21	21	54	39	36
观察	75	57.26±9.73	58	17	18	57	41	34

1.2 治疗方案

两组患者均接受腹腔镜下结直肠癌根治术治疗,术后2周开始辅助化疗,化疗采取mFOLFOX6方案^[5],即奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20040817,生产批号20141208-1,规格0.1g)85 mg/m²静脉滴注(2h),d1;亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32022391,生产批号20141025-3,规格0.1g)400 mg/m²静脉滴注(2h),d1,而后给予5-FU(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020959,生产批号140826,规格10 mL:0.25g)400 mg/m²静脉推注,d1;最后以5-FU 1 200 mg/m²持续静脉滴注,d1~d2,总量2 400 mg/m²。化疗方案每周持续2周,患者共接受6个周期化疗。观察组患者于化疗开始时给予胎盘多肽注射液(贵阳黔峰生物制品有限责任公司,国药准字H20046260,生产批号201411,规格4 mL)8 mL加入250 mL生理盐水中静脉滴注,d1~d14^[6]。

1.3 观察指标

1.3.1 血脂变化 分别于化疗前1 d、化疗14 d后

抽取两组患者空腹肘静脉血3 mL,分离血清,2 h内送检,采用酶学方法检测其血脂指标变化^[7],检测指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.3.2 临床疗效判定 参照世界卫生组织(WHO)客观疗效评定标准,对患者化疗结束后临床疗效进行评价^[8]。完全缓解:原有病灶完全消失且未见新病灶组织出现,肿瘤标志物水平恢复正常;部分缓解:病灶组织直径较原病灶降低≥30%;疾病稳定:病灶组织直径较原病灶降低<30%或增加<20%;疾病进展:病灶组织直径较原病灶增加≥20%或出现新病灶组织。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.3.3 不良反应观察 参照WHO抗癌药物急性及亚急性不良反应标准^[9],对患者化疗期间恶心/呕吐、腹泻、脱发、口腔黏膜炎、外周神经毒性、肝脏损伤等不良反应进行评价。

1.4 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用SPSS18.0进行

分析, 计数资料以率表示, 并采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并采用 t 检验。

2 结果

2.1 血脂变化

与化疗前 1 d 相比, 两组患者化疗 14 d 后 TG、LDL-C、HDL-C 均升高, 观察组化疗 14 d 后 TG、LDL-C、HDL-C 均低于观察组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 临床疗效

化疗结束后, 观察组、对照组临床总有效率分别为 45.33%、42.67%, 组间比较差异不显著。见表 3。

2.3 不良反应

化疗期间, 观察组 III~IV 度恶心/呕吐、外周神经毒性发生率低于对照组, 其 I~II 度及 III~IV 度口腔黏膜炎发生率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者血脂指标变化比较

Table 2 Comparison on blood lipid indexes between two groups

组别	n/例	时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	75	化疗前 1 d	4.63±0.82	1.50±0.39	2.75±0.62	1.09±0.25
		化疗 14 d 后	4.61±0.80	2.14±0.68*	3.50±0.68*	1.37±0.22*
观察	75	化疗前 1 d	4.61±0.83	1.52±0.40	2.80±0.63	1.10±0.23
		化疗 14 d 后	4.65±0.91	1.81±0.53*#	3.25±0.71*#	1.25±0.24*#

与同组治疗前 1 d 比较: * $P < 0.05$; 与对照组化疗 14 d 后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after 14 days chemotherapy

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	总有效率/%
对照	75	8	24	26	17	42.67
观察	75	11	23	28	13	45.33

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

不良反 应	n/ 例	分级	恶心、呕吐		腹泻		脱发		口腔黏膜炎		外周神经毒性		肝脏损伤	
			n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	75	I~II 度	49	65.33	11	14.67	38	50.67	19	25.33	17	22.67	4	5.33
		III~IV 度	15	20.00	0	0	6	8.00	6	8.00	6	8.00	2	2.67
观察	75	I~II 度	39	52.00	9	12.00	34	45.33	9	12.00#	8	10.67	6	8.00
		III~IV 度	4	5.33#	0	0	4	5.33	2	2.67#	0	0#	0	0

与对照组比较: # $P < 0.05$

$P < 0.05$ vs control group

3 讨论

由于结直肠癌早期临床症状特异性有限, 多数患者确诊时病情已进展至中晚期, 此时单纯结直肠癌根治术无法有效避免病灶复发与转移, 因此, 对于该类患者而言, 术后化疗方案的配合显得尤为重要^[10]。目前临床常用的结直肠癌术后化疗方案包括XELOX、mFOLFOX6 等, 研究表明, XELOX 方案易引起消化道不良反应, 故化疗期间需反复调整奥沙利铂用量, 患者依从性不够理想^[11]; 而

mFOLFOX6 方案虽然效果确切, 但不良反应发生风险偏高, 尤以消化道反应更为明显^[12]。

在本次研究中, 对照组患者恶心、呕吐总发生率达到 85.33%, 且 III~IV 度不良反应发生率高达 20.00%, 印证了该方案的弊端, 这与 mFOLFOX6 方案中奥沙利铂较强的神经毒性有关, 虽然 5-FU 能够在一定程度上缓冲奥沙利铂对正常组织的毒性作用, 但仍无法完全避免严重不良反应的发生^[13]。而结直肠癌患者术后身体条件较差, 本身对化疗药

物耐受性即偏低, 不良反应甚至严重不良反应的发生, 可对治疗效果及患者生活质量造成显著影响^[14]。因此, 如何有效控制 mFOLFOX6 方案带来的不良反应, 对于提高患者依从性、保证化疗方案的顺利开展有着重要意义。

胎盘多肽注射液是自健康产妇胎盘内提取的一种小分子多肽, 具有广泛的生物学活性, 一方面, 胎盘多肽可增强细胞介导的免疫应答、激活 T 淋巴细胞, 从而有效调解患者免疫系统, 提高机体免疫能力^[15]; 另一方面, 胎盘多肽还可促进骨髓造血干细胞的增殖与分化、提高白细胞和血红蛋白含量, 从而在增强机体对化疗药物敏感性的同时, 提高自身抗肿瘤效应^[16]。得益于上述药理学机制, 观察组患者在加用胎盘多肽注射液后, 其化疗期间不良反应得到了有效控制, 恶心/呕吐、外周神经毒性严重程度明显低于对照组, 且口腔黏膜炎发生率、严重程度亦低于后者, 说明联合应用胎盘多肽注射液能够有效提高患者对化疗药物的耐受能力、降低化疗毒副作用, 显现出该药物在提高化疗安全性方面的巨大优势。但在临床疗效的对比中, 尚未发现胎盘多肽注射液能够明显改善近期疗效, 考虑与随访时间较短且病例数有限有关, 关于胎盘多肽注射液对 mFOLFOX6 方案远期效果的影响, 有待日后大样本、长期随访研究加以明确。

除不良反应外, 化疗药物被发现常常会引起血脂代谢紊乱的发生与发展, 且随着时间的延长, 患者血脂异常状态愈发明显, 并可对其远期生存质量造成严重影响, 因此, 近年来临床愈发重视恶性肿瘤患者化疗期间血脂水平的监测^[17]。在本次研究中, 两组患者化疗 14 d 后 TG、HDL-C、LDL-C 均出现了不同水平的升高, 说明化疗药物会在一定程度上造成血脂异常, 其原因考虑与化疗药物所致滑面内质网等细胞器破坏有关, 此外, 有学者发现, 化疗药物对甘油三酯酯酶、脂蛋白酯酶活性的抑制作用, 也可导致 TG 水平大幅上升^[18]。联合应用胎盘多肽注射液后, 观察组患者血脂水平变化得到了有效控制, 说明胎盘注射液在改善结直肠癌患者术后化疗期间脂代谢紊乱状态方面具有一定意义, 但其机制尚不明确, 有待进一步研究。

综上所述, 胎盘多肽注射液联合 mFOLFOX6 方案能够有效拮抗化疗药物所致脂代谢紊乱、抑制血脂水平异常升高, 并可提高机体免疫功能及化疗耐受度、降低化疗期间不良反应发生率, 是一种安

全、有效的结肠癌术后联合治疗方案, 值得进一步关注。

参考文献

- [1] Sánchez-Martínez R, Cruz-Gil S, de Cedrón M G, et al. A link between lipid metabolism and epithelial-mesenchymal transition provides a target for colon cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38719.
- [2] Veselkov K A, Mirnezami R, Strittmatter N, et al. Chemo-informatic strategy for imaging mass spectrometry-based hyperspectral profiling of lipid signatures in colorectal cancer [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2014, 111(3): 1216-1221.
- [3] 陈燕, 陈国明, 詹莹, 等. 3 种化疗方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果分析 [J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4465-4467.
- [4] Tirinato L, Liberale C, Di Franco S, et al. Lipid droplets: a new player in colorectal cancer stem cells unveiled by spectroscopic imaging [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1): 35-44.
- [5] Mirnezami R, Spagou K, Vorkas P A, et al. Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI - MSI) reveals novel cancer - associated field effects [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(1): 39-49.
- [6] 赵利荣, 李文亮, 文政琦, 等. 胎盘多肽注射液联合化疗对结直肠癌根治术后的临床疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(9): 1360-1362.
- [7] Bouvard V, Loomis D, Guyton K Z, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1599.
- [8] Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Colorectal cancer risk and dyslipidemia: A case-cohort study nested in an Italian multicentre cohort [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(2): 144-151.
- [9] Zhang A, Sun H, Yan G, et al. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(1): 17-20.
- [10] Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita H B, et al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [J]. *Europ J Epidemiol*, 2014, 29(4): 261-275.
- [11] 赵渭东, 王勇. 西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 方案治疗结直肠癌肝转移 20 例 [J]. *中国药业*, 2015, 24(19): 113-114.
- [12] Mirnezami R, Jiménez B, Li J V, et al. Rapid diagnosis

- and staging of colorectal cancer via high-resolution magic angle spinning nuclear magnetic resonance (HR-MAS NMR) spectroscopy of intact tissue biopsies [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1138-1149.
- [13] 魏武杰, 洪娅丽, 陈松, 等. 结直肠癌患者化疗前后肿瘤标志物及血脂和 CRP 的变化及意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(7): 1157-1159.
- [14] Zhang X, Zhao X W, Liu D B, et al. Lipid levels in serum and cancerous tissues of colorectal cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8646.
- [15] 李蓉蓉, 殷先利, 刘振洋, 等. XELOX 方案和 mFOLFOX6 方案治疗结直肠癌的临床疗效与安全性分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(36): 4069-4070.
- [16] 王晓鹏, 曹雪, 张颖, 等. 结直肠癌术后辅助化疗对血脂变化的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22): 3589-3591.
- [17] Alexander J, Gildea L, Balog J, et al. A novel methodology for *in vivo* endoscopic phenotyping of colorectal cancer based on real-time analysis of the mucosal lipidome: a prospective observational study of the iKnife [J]. *Surg Endos*, 2017, 31(3): 1361-1370.
- [18] Kreso A, Van Galen P, Pedley N M, et al. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 29-36.