

替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌疗效及对患者血清 TGF- β 1 与 Smad 的影响观察

单丹妮¹ 宋芳华¹ 姜雪滨¹ 尹晓芹¹ 王纪文²

(1. 大连大学附属新华医院肿瘤科 辽宁大连 116021; 2. 大连医科大学附属第二医院心内科)

摘要 目的:观察替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌疗效,及对患者血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 和 Smad 蛋白的影响。**方法:**晚期结直肠癌患者 60 例随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组给予口服替吉奥联合静滴奥沙利铂的治疗方案,对照组采用 mFOLFOX6 化疗方案。两组按各自方案至少治疗 2 个周期,每 6 周进行疗效评价。观察两组治疗后的临床疗效、生存时间、药品不良反应发生情况,比较两组治疗前后生活质量评分和血清 TGF- β 1、Smad-3 和 Smad-7 水平变化。**结果:**观察组总有效率为 70.00%,显著高于对照组的 33.33% ($P < 0.05$);观察组无进展生存期 (PFS) 和总生存期均明显长于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者生活质量评分和血清 Smad-7 水平均较前升高,血清 TGF- β 1、Smad-3 水平则较前降低 ($P < 0.05$);且观察组各项指标均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组药品不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**替吉奥联合奥沙利铂能调节晚期结直肠癌患者的血清 TGF- β 1、Smad 水平,疗效显著且安全性好,值得临床推广使用。

关键词 替吉奥胶囊;奥沙利铂;晚期结直肠癌;转化生长因子 β 1;Smad 蛋白

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)04-0235-04

Efficacy and Safety of Tegafur, Gineracil and Oteracil Potassium Capsules Combined with Oxaliplatin in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer and Its Effect on Serum TGF- β 1 and Smad

Shan Danni¹, Song Fanghua¹, Jiang Xuebin¹, Yin Xiaoqin¹, Wang Jiwen²

1. Department of Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116021, Liaoning, China;

2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Dalian Medical University

ABSTRACT Objective: To observe the curative effect of tegafur, gineracil and oteracil potassium capsules combined with oxaliplatin in the treatment of advanced colorectal cancer, and its effect on serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and Smad protein. **Methods:** Totally 60 patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into the observation group and the control group, 30 patients in each group. The observation group was treated with tegafur, gineracil and oteracil potassium capsules combined with oxaliplatin, while the control group was treated with mFOLFOX6. The clinical efficacy, survival time, quality of life score and adverse reactions of the two groups were observed after treatment, as well as the serum TGF- β 1, Smad-3 and Smad-7 influence. **Results:** The total effective rate of the observation group was 70.00%, which was significantly higher than 33.33% of the control group ($P < 0.05$); the progression free survival (PFS) and overall survival of the observation group were significantly longer than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the quality of life score and serum Smad-7 level of the two groups were higher than before, while the serum TGF- β 1 and Smad-3 levels were lower than before ($P < 0.05$), and the indexes of the observation group were better than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Tegafur, gineracil and oteracil potassium capsules combined with oxaliplatin can regulate the levels of TGF- β 1 and Smad in patients with advanced colorectal cancer.

KEY WORDS Tegafur, gineracil and oteracil potassium capsules; Oxaliplatin; Advanced colon cancer; Transforming growth factor- β 1; Smad protein

随着饮食结构和生活习惯的改变,结直肠癌已成为发病率仅次于胃癌和食管癌的一种常见的消化系统恶性肿瘤,逐渐引起人们的重视^[1]。本病多起病隐匿,早期常无自觉症状,发现时即处于晚期,往

往失去了手术治疗的最佳时机,mFOLFOX6 化疗方案是治疗晚期结直肠癌的一线疗法,但存在骨髓抑制、心脏毒性等严重不良反应,且连续静滴的给药方式容易造成静脉炎,使用不够便捷^[2]。替吉奥是第

四代氟尿嘧啶衍生物,具有血药浓度高、不良反应小及口服给药方便等优点,临床应用逐渐增多^[3]。转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 在促进肿瘤血管形成、抑制免疫、基质纤维化的过程中起着重要作用,Smad 蛋白(drosophila mothers against decapentaplegic protein)通过阻断激活 Smad 蛋白磷酸化的受体抑制 TGF- $\beta 1$ 的过度表达,在抗肿瘤作用中起着关键作用^[4]。本文观察替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床疗效,及对患者血清 TGF- $\beta 1$ 、Smad-3 和 Smad-7 水平的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 纳入标准 ①年龄>18 岁,经病理学诊断为晚期结直肠癌;②有明确可测量的肿瘤病灶,根据 CT 或 MRI 评价病灶最长直径至少为 2 个层厚>10 mm;③预计生存时间>3 个月;④既往未进行过姑息治疗或化疗;⑤美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分 ≤ 2 分。

1.1.2 排除标准 ①有血液系统疾病及肝肾功能异常;②妊娠期妇女;③同时原发其他恶性肿瘤。

1.2 一般资料

本研究方案经医学伦理委员会审核批准(批准号:xh2016A008),所有患者均签署知情同意书。选择 2016 年 7 月~2018 年 7 月在我院治疗的 60 例结直肠癌晚期患者,均符合“1.1”项下标准,采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组男 19 例,女 11 例;年龄 23~72 岁,平均年龄(56.42 \pm 3.17)岁;平均体重(61.25 \pm 5.87)kg;平均病程(2.25 \pm 0.86)年;结肠癌 22 例,直肠癌 8 例。对照组男 18 例,女 12 例;年龄 22~71 岁,平均年龄(57.14 \pm 3.22)岁;平均体重(60.36 \pm 5.74)kg;平均病程(2.45 \pm 0.93)年;结肠癌 23 例,直肠癌 7 例。两组患者性别、年龄、病程、体重、病理类型等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

观察组:将奥沙利铂注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:0.1 g/瓶,批号:H20093127]85 mg \cdot m⁻²溶于 5%葡萄糖注射液 500 ml,ivd,每 2 周 1 次;替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,规格:20 mg,批号:20160512、20170324、20180312)40~60 mg,po,bid,d1~14,21 d 为 1 周期。

对照组:给予 mFOLFOX6 方案化疗。奥沙利铂

注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:0.1 g/瓶,批号:H20093127]85 mg \cdot m⁻²溶于 5%葡萄糖注射液 500 ml,ivd(输注时间:2 h),每 2 周 1 次;亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:10 ml:0.1 g,批号:20160321、20170432、20180106)400 mg \cdot m⁻²+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd(输注时间:2h),qd,d1;氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司,规格:10 ml:0.25 g,批号:20160302、20170802、20180401)400 mg \cdot m⁻²iv,然后 2 400 mg \cdot m²持续泵入 46 h,d1;2 周为 1 周期。

两组均按各自方案至少治疗 2 个周期,每 6 周进行疗效评价,直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应或患者拒绝治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 在治疗第 6 周时对患者近期疗效进行评价,参照实体瘤疗效评价标准 Resist1.1^[5]制定评价标准如下:全部病灶完全消失至少维持 4 周为完全缓解(CR);病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 至少维持 4 周为部分缓解(PR);病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD 为稳定(SD);病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为进展(PD)。总有效率=CR 病例+PR 病例/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 远期疗效 出院后每 3 个月对患者进行一次电话随访,共随访 2 年,随访内容包括患者的身体状况及是否复发,并记录患者的无进展生存时间(progression-free-survival, PFS)和总生存期。治疗前和随访中采用生命质量评测量表(FACT-G)^[6]对患者的生活能力(包括日常生活、情绪、活动能力和社交生活)进行评估,得分越高表示生活质量越好。

1.4.3 血清 TGF- $\beta 1$ 、Smad-3 和 Smad-7 水平 治疗前和治疗 6 周后,分别采集患者空腹静脉血 5 ml,离心分离血清,置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测,试剂盒(批号:ZN2441)由北京百奥莱博科技有限公司提供,操作严格按照说明书进行。

1.4.4 药品不良反应 治疗期间常规监测患者血常规和肝肾功能,观察并记录治疗过程中可能出现的血细胞减少、恶心、呕吐、腹泻等药品不良反应。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 Log-rank P 进行生存时间的检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组总有效率为 70.00%;显著高于的对照组 33.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。观察组患者的 PFS 和总生存期均明显长于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者总有效率比较($n, %$)

组别	例	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
观察组	30	4	17	5	4	70.00 ^a
对照组	30	1	9	13	7	33.33

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组患者 PFS、总生存期比较($\bar{x}\pm s$,月)

组别	例数	PFS	总生存期
观察组	30	18.38±2.74 ^a	23.63±2.43 ^a
对照组	30	13.52±1.36	17.58±1.76

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

2.2 生活质量评分

治疗前两组患者生活质量评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。末次随访时,两组患者日常生活、情绪、活动能力、社交生活等各项评分均显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组各项评分显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后血清 TGF-β1、Smad-3、Smad-7 水平比较

治疗前两组患者血清 TGF-β1、Smad-3、Smad-7 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 TGF-β1、Smad-3 水平较治疗前降低,血清 Smad-7 水平较治疗前升高($P<0.05$);且观察

表 3 两组患者治疗前后生活质量评分变化比较($\bar{x}\pm s$,分, $n=30$)

组别	时点	日常生活	情绪	活动能力	社交生活
观察组	治疗前	17.41±1.11	18.48±2.62	5.37±1.72	6.05±1.22
	末次随访	32.73±4.83 ^{ab}	26.46±3.15 ^{ab}	28.90±3.57 ^{ab}	27.26±3.24 ^{ab}
对照组	治疗前	17.24±1.62	18.46±2.61	5.35±1.76	6.06±1.21
	末次随访	24.92±3.48 ^a	23.66±2.98 ^a	24.75±3.64 ^a	23.41±3.35 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清 TGF-β1、Smad-3、Smad-7 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng·L⁻¹, $n=30$)

组别	时点	TGF-β1	Smad-3	Smad-7
观察组	治疗前	152.71±38.43	295.92±45.16	121.58±22.84
	治疗后	80.35±25.81 ^{ab}	151.37±30.76 ^{ab}	173.93±29.84 ^{ab}
对照组	治疗前	153.06±40.05	296.30±44.38	122.36±23.56
	治疗后	104.28±27.54 ^b	178.16±32.45 ^b	151.72±27.69 ^b

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.05$ 。

表 5 两组患者药品不良反应比较(例)

组别	例数	白细胞下降	中性粒细胞下降	血小板下降	血红蛋白下降	恶心呕吐	肝功能损伤	肾功能损伤	脱发
观察组	30	6	7	5	4	6	5	3	6
对照组	30	10	9	8	3	5	8	9	7

组各项指标均优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者药品不良反应比较

两组患者药品不良反应(白细胞下降、中性粒细胞下降、血小板下降、血红蛋白下降、恶心呕吐、肝功能损伤、肾功能损伤、脱发)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病机制与病毒感染、环境污染、遗传等相关^[7]。手术治疗适用于 I、II 和 IIIa 期患者,对于晚期结直肠癌患者多采用化学疗法,能有效提高患者的五年生存率和生活质量,现在该病的常规治疗方案是 FOLFOX 化疗方案^[8],但不良反应较大,患者依从性较差,因此探寻不良反应小,临床疗效好的治疗方案是目前的关键。替吉奥与奥沙利铂联合应用的治疗方案,替吉奥口服即可,仅需要静滴奥沙利铂,避免了长期静滴造成静脉炎、恶心呕吐和肝肾功能损伤等不良反应,患者易于接受。此外,本文进一步探究了奥沙利铂联合替吉奥对肿瘤浸润转移相关指标 TGF-β1 以及 Smad 蛋白的表达,初探其可能的作用机制,为临床治疗提供理论依据。

替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成的复方制剂^[9]。替加氟进入人体后通过肝酶转化成氟尿嘧啶(5-Fu),从而阻断肿瘤细胞 DNA 复制,杀死肿瘤细胞;但 5-Fu 易被二氢嘧啶脱氢酶(DPD)水解,吉美嘧啶是 DPD 抑制药,可降低该酶活性,减少 5-Fu 水解,增加其抗肿瘤作用时间;奥替

拉西钾阻断 5-Fu 的磷酸化,降低代谢产物的对胃肠道刺激,减少不良反应。奥沙利铂为第三代铂类化疗药物,它以 DNA 为靶点,通过铂原子与 DNA 链结合来抑制 DNA 的复制,发挥抗肿瘤和细胞毒的作用^[10]。张瑞亮等^[11]研究发现两药联合应用可以起到协同作用。本文结果显示观察组总有效率为 70%,高于对照组总有效率 33.33%,这与马天飞等^[12]的研究结果类似。生存时间也是评估肿瘤预后的重要指标,治疗后观察组 PFS 和总生存时间、日常生存质量评分高于对照组。说明两药联合不仅可以提高临床疗效,还可以增加生存时间,改善生活质量。仇建玲等^[13]研究发现,应用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌,可延长患者生存期,减少不良反应发生率;邓海山等^[14]发现直肠癌术后辅助化疗中使用替吉奥联合奥沙利铂方案,可改善患者生活质量,均与本文结果一致。两组患者不良反应比较差异无统计学意义,说明两药联用并未增加不良反应的发生。

研究显示 TGF-β1 与肿瘤细胞的浸润和转移密切相关,是评估结直肠癌患者转移、浸润和预后的重要指标^[15],Smad 蛋白家族是 TGF 家族激酶激活的关键底物,肿瘤组织中随着 Smad-3 蛋白表达的增加,TGF-β1 的表达也呈上升趋势,两者呈正相关,Smad-7 则起负反馈调节作用,会随着结肠癌患者分期的增高逐渐降低^[16]。彭文盈等^[17]研究发现替吉奥胶囊联合多西他赛可以降低中晚期宫颈癌患者体内 TGF-β1 等免疫因子及肿瘤标记物水平。孙志刚等^[18]应用替吉奥联合 TP 化疗方案治疗Ⅲ期食管鳞癌,发现患者 TGF-β1 水平明显降低。本文结果显示,治疗后两组患者血清 TGF-β1 和 Smad3 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,可能是因为替吉奥联合奥沙利铂通过刺激免疫因子分泌,调节 TGF-β1 和 Smad3、Smad7 的水平,减少肿瘤细胞对细胞的侵袭和浸润,最终达到治疗的作用。

综上所述,替吉奥与奥沙利铂联用可调节细胞因子 TGF-β1 和信号传导蛋白 Smad 水平,提高晚期结直肠癌患者的临床疗效,延长患者生存时间和生活质量,值得临床推广应用。

参 考 文 献

1 吴晓丹,蔡娟,税敏,等. 胃肠道恶性肿瘤家族史结直肠癌患者延诊现状分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (4):221-225

2 国家卫生和计划生育委员会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (10): 1089-1103

3 梁璐,杨秋敏. 康莱特注射液联合替吉奥治疗复发或转移性大肠癌的临床观察[J]. 癌症进展, 2018, 16(9): 1178-1180

4 Hu B, Mao Z, Jiang X, et al. Role of TGF-β1/Smad3-mediated fibrosis in drug resistance mechanism of prolactinoma [J]. Brain Res, 2018, 1698:204-212

5 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2):240-247

6 Shisler R, Sinnott JA, Wang V, et al. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes [J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(2):403-413

7 张海鑫,苏琪. 精准医学下结直肠癌研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(9):848-852

8 章余妹,邵莉,李进. 晚期结直肠癌内科治疗及进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(6):571-573

9 Sadahiro S, Tsuchiya T, Sasaki K, et al. Randomized phase III trial of treatment duration for oral uracil and tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for patients with stage II B/III colon cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(11):2274-2280

10 Stojanovska V, Prakash M, Mcquade R, et al. Oxaliplatin treatment alters systemic immune responses[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:1-15

11 张瑞亮,李文见,姜统杰. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者疗效对比[J]. 癌症进展, 2017, 15 (2):196-198

12 马天飞,唐域. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(17):94-97

13 仇建玲,刘军. 替吉奥分别联合紫杉醇或奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的疗效及安全评价[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(12):1752-1755

14 邓海山,徐小平,杭天,等. 不同新辅助化疗方案治疗结肠癌临床对照观察研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(3):321-324

15 刘贤伟,曹俊达,熊功友,等. TGF-β1、Smad7 与树突状细胞在结直肠癌肝转移中作用的初步研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):63-69

16 Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292:76-83

17 彭文盈,梁实,赵玉梅. 多西他赛联合替吉奥胶囊对中晚期宫颈癌患者血清肿瘤标记物及免疫水平的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(6):460-464

18 孙志刚,曾宝珠,屈艳艳. 替吉奥联合 TP 化疗方案对Ⅲ期食管鳞癌临床疗效和表皮生长因子受体的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(4):608-610

(2020-09-08 收稿 2021-02-04 修回)