

人参皂苷 Rg3 辅助治疗结肠癌临床研究

朱鸣, 高山

杭州市余杭区第一人民医院普外科, 浙江 杭州 311100

[摘要] 目的: 观察人参皂苷 Rg3 辅助治疗结肠癌的临床疗效。方法: 选取 89 例Ⅲ期结肠癌患者, 按随机数字表法分为观察组 45 例和对照组 44 例。对照组给予氟尿嘧啶(5-Fu)+亚叶酸钙+奥沙利铂治疗, 观察组在对照组基础上给予人参皂苷 Rg3 治疗。比较 2 组短期疗效及治疗前后免疫细胞水平、血管内皮生长因子(VEGF)、p53 表达及生活质量评分。结果: 观察组短期总有效率为 82.22%, 高于对照组 59.09%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 2 组白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-10(IL-10)水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 水平高于治疗前, 且观察组高于对照组($P<0.05$); 2 组 IL-4、IL-6 及 IL-10 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗前, 2 组 VEGF 及 p53 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 VEGF 及 p53 水平低于治疗前, 且观察组 VEGF 及 p53 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 2 组生活质量 4 个领域评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组生活质量 4 个领域评分较治疗前升高, 且观察组各项评分高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 人参皂苷 Rg3 辅助治疗结肠癌患者的疗效确切, 有助于促进机体免疫细胞水平的稳定, 调节 VEGF、p53 水平, 提高患者生活质量。

[关键词] 结肠癌; 人参皂苷 Rg3; 化疗; 免疫功能; 血管内皮生长因子; p53; 生活质量

[中图分类号] R735.3*5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2021) 19-0156-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.19.035

Clinical Study on Ginsenoside Rg3 in Adjuvant Therapy of Colon Cancer

ZHU Ming, GAO Shan

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of ginsenoside Rg3 in adjuvant therapy of colon cancer. **Methods:** A total of 89 cases of patients with stage III colon cancer were divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 45 and 44 cases in each group. The control group was treated with fluorouracil (5-FU), calcium folinate, and oxaliplatin, and the observation group was additionally treated with ginsenoside Rg3 based on the treatment of the control group. Short-term curative effect was compared between the two groups. Before and after treatment, the level of immune cells, vascular endothelial growth factor(VEGF), the expression of p53, and the score of quality of life were compared between the two groups. **Results:** The short-term curative effect was 82.22% in the observation group, higher than that of 59.09% in the control group, the difference being significant($P<0.05$). Before treatment, when compared levels of interleukin-2(IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4(IL-4), interleukin-6(IL-6), and interleukin-10(IL-10) between the two groups, there was no significance in the difference($P>0.05$). After treatment, levels of IL-2, IFN- γ , and TNF- α in the two groups were higher than those before treatment, and the three levels above in the observation group were higher than those in the control group($P<0.05$); levels of IL-4, IL-6, and IL-10 in the two groups were lower than those before treatment, and the three levels in the observation group were lower than those in the control group($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of VEGF and p53 between the two groups($P>0.05$). After treatment, levels of VEGF and p53 in the two groups were lower than those before treatment, and the two levels in the observation group were lower than those in the control group, the difference being significant($P<0.05$). Before treatment, when compared scores of four domains of quality of life between the two groups, there was no significance being found in the difference($P>0.05$).

[收稿日期] 2020-05-28

[修回日期] 2021-07-09

[作者简介] 朱鸣(1987-), 男, 主治医师, E-mail: adg1242020@163.com。

After treatment, scores of four domains of quality of life in the two groups were increased when compared with those before treatment, and each score in the observation group was higher than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ginsenoside Rg3 has a defined curative effect in adjuvant therapy of colon cancer, which can promote the stability of levels of immune cells, regulate levels of VEGF and p53, and improve the quality of life.

Keywords: Colon cancer; Ginsenoside Rg3; Chemotherapy; Immune function; Vascular endothelial growth factor; p53; Quality of life

早期结肠癌几乎无明显症状,多数患者就诊时已处于中晚期,甚至部分患者出现淋巴结转移和远处转移,因此应根据患者机体情况,选择有效的辅助治疗^[1]。奥沙利铂是临床常用的化疗药物,但该药物在体内杀灭癌细胞的同时,会对机体组织以及免疫细胞产生一定损伤,从而降低患者自身免疫力,影响治疗效果^[2-3]。临床发现,人参皂苷 Rg3 可提高非小细胞肺癌等肿瘤患者的免疫功能^[4]。鉴于此,本研究选取 89 例Ⅲ期结肠癌患者作为研究对象,探讨人参皂苷 Rg3 辅助治疗对结肠癌患者免疫细胞水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》^[5]中诊断标准:肛门直肠指诊探查到肿块,经实验室检查[粪便隐血试验阳性,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)水平升高]、影像学检查(CT/MRI 检查提示直肠或结肠存在疑似肿块并排除肠梗阻)、直肠镜/结肠镜检查 and 活检病理确诊。②TNM 分期Ⅲ期:肿瘤穿透固有肌层未穿透腹膜脏层到达结直肠旁组织。③患者或其家属对本研究知情,并签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①接受过奥沙利铂等化疗药物治疗者;②预计生存时间≤6 个月;③存在化疗禁忌证或化疗后出现出血等不良反应者;④合并其他恶性肿瘤者;⑤合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍者。

1.3 一般资料 选取 2017 年 9 月—2019 年 11 月杭州市余杭区第一人民医院收治的 89 例Ⅲ期结肠癌患者,按随机数字表法分为观察组 45 例和对照组 44 例。观察组男 17 例,女 28 例;年龄 45~73 岁,平均 (61.90 ± 7.57) 岁;病程 11 个月~4 年,平均 (2.13 ± 1.04) 年;TNM 临床分期:ⅢA 期 27 例,ⅢB 期 18 例;分化程度:低分化 14 例,中分化 21 例,高分化 10 例;病理组织类型:腺癌 31 例,

印戒细胞癌 14 例。对照组男 18 例,女 26 例;年龄 44~78 岁,平均 (62.85 ± 7.04) 岁;病程 9 个月~5 年,平均 (2.37 ± 1.02) 年;TNM 临床分期:ⅢA 期 27 例,ⅢB 期 17 例;分化程度:低分化 14 例,中分化 20 例,高分化 10 例;病理组织类型:腺癌 29 例,印戒细胞癌 15 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过杭州市余杭区第一人民医院医学伦理委员会批准。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予氟尿嘧啶(5-Fu)+亚叶酸钙+奥沙利铂化疗治疗。第 1 天给予 150 mg 注射用奥沙利铂(Sanofi-Aventis France, 国药准字 J20150117)治疗,于 2 h 内静脉滴注完。第 1~2 天,给予 200 mg 亚叶酸钙(HOSPIRA UK LIMITED, 注册证号 H20160242)治疗,于 2 h 内静脉滴注完;600 mg 氟尿嘧啶注射液(悦康药业集团股份有限公司, 国药准字 H11020237)静脉注射后,48 h 持续泵入 3 000 mg 5-Fu。2 周为 1 个疗程,治疗 6 个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上口服人参皂苷 Rg3(吉林亚泰制药股份有限公司, 国药准字 Z20030043),每次 20 mg,每天 2 次,连续服用 21 d,停药 7 d。2 周为 1 个疗程,治疗 6 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①细胞因子、血管内皮生长因子(VEGF)以及 p53 水平:分别取 2 组患者治疗前后的清晨空腹静脉血 3 mL,离心分离血清待用。采用德国罗氏公司生产的 Cobas e411 全自动免疫分析仪,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。采用沈阳万泰医疗设备有限责任公司提供的 OTA-400 全自动生化分析仪,采用酶

联免疫法检测血清中 VEGF 水平。采用逆转录实时荧光定量 PCR 检测血清 p53 表达水平,上游引物: 5'-CATGTG-CAACAGCTCCTGCATGG-3', 下游引物: 5'-CTCAGCCCCACTTTCTTGATCTA-3', 引物由上海生工生物有限公司合成。②生活质量: 采用癌症患者生活质量测定量表体系之大肠癌量表(QLICP-CR)评价患者的生活质量,该量表共包括4个领域: 躯体功能、心理功能、社会功能、共性症状与副作用(不良反应),共32个条目,采用5级评分,1分: 一点也不;2分: 有一点;3分: 有些;4分: 相当;5分: 非常。满分160分,分数越高表明其生活质量越高。

3.2 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 短期疗效: 采用世界卫生组织实体瘤客观疗效评价标准^[6]对治疗后的疗效进行评定。完全缓解(CR): 病变部位消失并维持时间 > 4 周;部分缓解(PR): 肿瘤负荷缩小范围 $\geq 50\%$, 且维持时

间 > 4 周;好转(MR): $25\% \leq$ 肿瘤负荷缩小范围 $< 50\%$, 并未出现新病灶;稳定(SD): 肿瘤负荷缩小范围 $< 25\%$, 或增大范围 $< 25\%$, 并未出现新病灶;进展(PD): 肿瘤负荷增大范围 $\geq 25\%$, 或有新病灶出现。总有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组短期疗效比较 见表1。观察组短期总有效率为82.22%, 高于对照组59.09%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

| 表1 2组短期疗效比较 | | | | | | | 例(%) |
|-------------|----|-----------|-----------|----------|----------|---------|------------------------|
| 组别 | 例数 | CR | PR | MR | SD | PD | 总有效 |
| 观察组 | 45 | 20(44.44) | 17(37.78) | 4(8.89) | 3(6.67) | 1(2.22) | 37(82.22) ^① |
| 对照组 | 44 | 15(34.09) | 11(25.00) | 9(20.45) | 7(15.90) | 2(4.55) | 26(59.09) |

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后免疫细胞因子水平比较 见表2。治疗前, 2组 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 水平高于治疗前, 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 2组 IL-4、IL-6 及 IL-10 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

| 表2 2组治疗前后免疫细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$) | | | | | | | | | pg/mL |
|--|-----|----|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| 组别 | 时间 | 例数 | IL-2 | IFN- γ | TNF- α | IL-4 | IL-6 | IL-10 | |
| 观察组 | 治疗前 | 45 | 2.01 \pm 0.52 | 16.85 \pm 5.27 | 3.26 \pm 1.47 | 3.12 \pm 0.74 | 2.61 \pm 0.11 | 4.69 \pm 0.42 | |
| | 治疗后 | 45 | 2.45 \pm 0.21 ^② | 19.85 \pm 1.67 ^② | 3.94 \pm 1.62 ^② | 1.89 \pm 0.65 ^② | 2.12 \pm 0.34 ^② | 3.84 \pm 0.62 ^② | |
| 对照组 | 治疗前 | 44 | 2.02 \pm 0.64 | 15.41 \pm 6.47 | 3.34 \pm 1.84 | 3.08 \pm 0.74 | 2.71 \pm 0.19 | 4.62 \pm 0.74 | |
| | 治疗后 | 44 | 2.24 \pm 0.34 ^① | 17.82 \pm 2.14 ^① | 3.51 \pm 1.02 ^① | 2.12 \pm 0.75 ^① | 2.46 \pm 0.61 ^① | 4.12 \pm 0.74 ^① | |

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后 VEGF 及 p53 水平比较 见表3。治疗前, 2组 VEGF 及 p53 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组 VEGF 及 p53 水平低于治疗前, 且观察组 VEGF 及 p53 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

| 表3 2组治疗前后 VEGF 及 p53 水平比较($\bar{x} \pm s$) | | | | | |
|--|-----|----|---------------------------------|------------------------------|--|
| 组别 | 时间 | 例数 | VEGF(pg/mL) | p53 | |
| 观察组 | 治疗前 | 45 | 342.52 \pm 126.85 | 1.04 \pm 0.23 | |
| | 治疗后 | 45 | 189.54 \pm 78.85 ^② | 0.34 \pm 0.18 ^② | |
| 对照组 | 治疗前 | 44 | 349.85 \pm 128.41 | 0.97 \pm 0.21 | |
| | 治疗后 | 44 | 225.84 \pm 96.51 ^① | 0.48 \pm 0.12 ^① | |

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后生活质量评分比较 见表4。治疗前, 2组生活质量4个领域评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组生活质量4个领域评分较治疗前升高, 且观察组各项评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

| 表4 2组治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$) | | | | | | | 分 |
|--------------------------------------|-----|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|
| 组别 | 时间 | 例数 | 躯体功能 | 心理功能 | 社会功能 | 共性症状与副作用(不良反应) | |
| 观察组 | 治疗前 | 45 | 22.82 \pm 2.74 | 41.58 \pm 5.24 | 15.74 \pm 3.52 | 23.68 \pm 2.17 | |
| | 治疗后 | 45 | 31.05 \pm 1.74 ^② | 55.85 \pm 3.14 ^② | 24.38 \pm 3.75 ^② | 32.58 \pm 2.58 ^② | |
| 对照组 | 治疗前 | 44 | 23.74 \pm 3.14 | 40.28 \pm 5.07 | 14.74 \pm 2.84 | 24.07 \pm 2.14 | |
| | 治疗后 | 44 | 28.84 \pm 2.71 ^① | 50.84 \pm 4.74 ^① | 20.54 \pm 2.74 ^① | 26.95 \pm 3.24 ^① | |

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

化疗是结肠癌重要的治疗方式,对改善患者病情及延续患者生存时间有重要意义。但化疗药物均有一定毒性作用,因此在化疗后,可能会对患者的免疫功能产生一定影响,从而降低化疗治疗效果,降低患者的生活质量^[7]。本研究结果显示,观察组短期有效率高于对照组,表明人参皂苷 Rg3 辅助治疗结肠癌,疗效确切。推测这可能是由于人参皂苷 Rg3 是人参的主要活性成分,可直接作用于细胞生殖周期,具有提高机体能量代谢、促进蛋白质合成和促进核酸合成、清除共轭产物及活化衰变细胞的作用^[8-9]。研究发现,人参皂苷 Rg3 可以下调促血管生成基因 mRNA 水平,通过下调某些血管生成相关基因,起到抑制肿瘤新生血管生成的作用^[10]。

机体的细胞免疫功能和 Th1 细胞群有一定关系,但分泌细胞因子、识别并杀伤肿瘤细胞是 Th2 细胞群发挥作用。当机体的免疫功能处于正常状态时,机体的 Th1/Th2 处于动态平衡。临床研究表明,癌症患者体内的 Th2 细胞群占比较多,导致 Th1/Th2 失衡,从而影响免疫功能^[11]。肿瘤的发展及转移和机体新生血管有关,VEGF 主要作用于血管内皮细胞,对血管内皮细胞的增殖及分裂有促进作用。当肿瘤患者体内的 VEGF 水平升高,表明肿瘤患者机体内将生成大量的功能及结构异常的新生肿瘤血管,新生血管可帮助肿瘤细胞进行物质交换,对肿瘤的发展及转移均有促进作用。因此,控制肿瘤患者新生血管生成,对抑制肿瘤细胞发展和转移有重要意义。p53 可监控细胞增殖过程中 DNA 的变化,p53 发生突变后,机体则会出现大量的异常 DNA 细胞,累积至一定量后,可提高肿瘤细胞侵袭机体的风险,因此临床认为 p53 升高是肿瘤细胞的常见征象^[12]。本研究结果显示,治疗后,观察组 Th1 类细胞因子(IL-2、IFN- γ 、TNF- α)水平高于对照组,Th2 类细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平低于对照组,VEGF、p53 水平低于对照组,生活质量各指标评分均高于对照组,表明人参皂苷 Rg3 有助于保障结肠癌患者机体免疫细胞水平的稳定,降低 VEGF、p53 水平,提高患者生活质量。这可能是由于人参皂苷 Rg3 可用于 G2 期,对肿瘤细胞的有丝分裂前期蛋白质及 ATP 的合成有一定抑制作用,可选择性抑制机体肿瘤细胞浸润及转移,降低肿瘤新生血管生成速

度^[13]。此外,人参皂苷 Rg3 可提高机体吞噬功能,可升高肿瘤患者血液中免疫蛋白的含量,从而提高 T 细胞亚群体细胞水平,改善人体免疫功能,增强机体抗肿瘤功能^[14]。

综上所述,人参皂苷 Rg3 辅助治疗结肠癌患者的疗效确切,有助于促进机体免疫细胞水平的稳定,降低 VEGF、p53 水平,提高患者生活质量。

[参考文献]

- [1] 随振阳,张琪,曹文斌,等.二甲双胍联合奥沙利铂对人结肠癌细胞 HCT-8 迁移及侵袭的影响[J].中国临床研究,2019,32(8):1019-1024.
- [2] 张桂贤,赵秀梅,刘晓芸,等.扶正解毒祛瘀方联合奥沙利铂对人结直肠癌裸鼠移植瘤的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(4):584-589.
- [3] 毛英,刘黎,张匠,等.辅助化疗XELOX方案与FOLFOX方案在Ⅱ~Ⅲ期结肠癌中的应用比较[J].实用医院临床杂志,2018,15(6):48-52.
- [4] 张南生,张秀华,李文峰.人参皂苷 Rg3 的研究进展[J].医药导报,2006,25(7):687-689.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
- [6] EISENHAUER E A, VERWEIJ J, EISENHAUER E A, et al. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1[J]. Ejc Suppl, 2009, 7(2): 5.
- [7] 金哲浩,于婷,宋晓伟,等.人参皂苷 Rh2 抗肿瘤机制及药物递送研究进展[J].国际药学研究杂志,2018,45(6):416-420.
- [8] 买二辉,李四桥,雷霆,等.人参皂苷 Rg3 联合顺铂对肝癌小鼠体内肿瘤的作用[J].临床与病理杂志,2017,37(11):2317-2322.
- [9] 简捷,刘利珍,黄缘,等.人参皂苷 Rg3 对人结肠癌细胞株 SW480 增殖的影响及其作用机制[J].山东医药,2016,56(3):8-10.
- [10] TANG Y C, ZHANG Y, ZHOU J, et al. Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo[J]. Int J Oncol, 2018, 52(1): 128-138.
- [11] 马俊杰,徐彬,刘会平.人参多糖注射液联合 DC 干预肺、肠癌 Th1/Th2 研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(8):203-206.
- [12] 秦菊芳,沈长兵.奥沙利铂联合方案化疗对 TNM Ⅲ期结肠癌患者免疫功能及 VEGF、p53 表达的影响[J].结直肠肛门外科,2017,23(3):356-360.
- [13] 李荣江,高峰,林木平,等.人参皂苷 Rg3 对 LoVo 细胞迁移和侵袭影响[J].广东药科大学学报,2017,33(4):509-512,535.
- [14] 王启龙,张春泽,张伟华.人参皂苷减轻结肠癌化疗副反应机制的研究进展[J].中医药信息,2019,36(5):128-130.

(责任编辑:郑锋玲)