

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170726.006

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170726.1104.012.html>

新辅助化疗 + 营养干预对结肠癌不全性肠梗阻患者营养状况、肿瘤负荷的影响

杨露¹, 吴棠² ✉

(1. 四川大学华西医院肿瘤一病房, 2. 四川大学华西医院入院服务中心, 四川 成都 610051)

[摘要] **目的:**探讨新辅助化疗 + 营养干预对结肠癌不全性肠梗阻患者营养状况、肿瘤负荷的影响。**方法:**选择在本院接受治疗的中晚期结肠癌患者 90 例, 经随机数表法分为对照组、观察组各 45 例。对照组接受常规新辅助化疗 + 手术治疗, 观察组在此基础上全程接受营养干预。对比两组新辅助化疗前 (T0)、新辅助化疗后 (T1)、手术后 3 d (T2) 的营养状态、肿瘤负荷差异。**结果:**T0 时, 两组外周血中营养指标含量, 血清中特异性肿瘤标志物、血管新生指标含量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T1、T2 时, 观察组外周血中营养指标 TB、Alb、Hb 的含量高于对照组; 血清中特异性肿瘤标志物 PTN、CCSA-1 的含量低于对照组; 血清中血管新生指标 VEGF、Ang-2 的含量低于对照组患者 ($P < 0.05$)。**结论:**新辅助化疗 + 营养干预可有效改善结肠癌不全性肠梗阻患者的营养状况, 有助于肿瘤负荷的进一步降低。

[关键词] 结肠癌; 不全性肠梗阻; 新辅助化疗; 营养干预; 肿瘤负荷

[中图分类号] R735.3+5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1965-04

Effect of neoadjuvant chemotherapy + nutritional intervention on the nutritional status and tumor load in colon cancer patients with incomplete ileus

YANG Lu¹, WU Tang² ✉

(1. Oncology Department No. 1 Ward, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu City, Sichuan Province, 610051; 2. Admission Service Centre, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu City, Sichuan Province, 610051)

[Foundation Project]: It is supported by Project of Science and Technology Bureau of Sichuan Province (100732).

[Author]: YANG Lu (1984-), Female, Tel: 18030875926, E-mail: vampirehost@sohu.com.

[Correspondence to]: WU Tang, Tel: 13540248727, E-mail: 496517773@qq.com.

Received: 2017-07-02 Revised: 2017-07-13

JHMC, 2017; 23(14): 1965-1968

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the effect of neoadjuvant chemotherapy + nutritional intervention on the nutritional status and tumor load in colon cancer patients with incomplete ileus. **Methods:** A total of 90 patients with middle and advanced colon cancer who were treated in the hospital were divided into control group and observation group by random number table, each with 45 cases. Control group received routine neoadjuvant chemotherapy + surgical treatment, and the observation group received nutritional intervention on this basis. The differences in nutritional status and tumor load between the two groups were compared before neoadjuvant chemotherapy (T0), after neoadjuvant chemotherapy (T1) and three days after operation (T2). **Results:** At T0, the differences in the contents of nutrition indexes in peripheral blood as well as the contents of specific tumor markers and angiogenesis indexes were not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). At T1 and T2, peripheral blood nutrition indicators TB, Alb and Hb contents of observation group were higher than those of control group; serum specific tumor markers PTN and CCSA-1 contents were lower than those of control group; serum angiogenesis indexes VEGF

[基金项目] 四川省科技局课题项目 (100732)

[作者简介] 杨露 (1984-), 女, 四川成都人, 电话: 18030875926, E-mail: vampirehost@sohu.com.

[通讯作者] 吴棠, 电话 13540248727, E-mail: 496517773@qq.com.

[收稿日期] 2017-07-02 **[修回日期]** 2017-07-13 **网络出版时间:** 2017-07-26 11:04:43

and Ang-2 contents were lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Neoadjuvant chemotherapy + nutrition intervention can effectively improve the nutritional status of colon cancer patients with incomplete ileus, and help to further reduce the tumor load.

[KEY WORDS] Colon cancer; Incomplete ileus; Neoadjuvant chemotherapy; Nutrition intervention; Tumor load

结肠癌是临床最多见的消化系统恶性肿瘤性疾病,随肿瘤恶性程度及体积增加,很大一部分患者可出现不同程度肠梗阻现象^[1,2]。新辅助化疗是在手术前实施的全身化疗,目的为缩小肿块并早期杀灭微小转移灶,为后续手术实施提供便利、扩大治疗效果^[3,4]。对伴不全性肠梗阻的结肠癌患者,新辅助化疗联合手术切除的方式十分合理,但治疗过程中患者可出现不同程度的营养不良甚至营养障碍,对机体免疫功能造成冲击甚至影响治疗预后。积极的营养干预被认为是优化癌症患者围术期状态的可靠方式,可辅助预期疗效的实现并优化远期结局^[5,6],本次研究亦将营养干预应用于结肠癌不全性肠梗阻患者中,从患者围术期营养状态、肿瘤负荷等方面对其作用进行阐述。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 4 月~2016 年 10 月间在本院接受治疗的中晚期结肠癌患者 90 例,患者本人或者家属签署知情同意书。90 例患者经随机数表法分为对照组、观察组各 45 例,对照组中男性 23 例,女性 22 例,年龄 43~78 岁;观察组中男性 24 例,女性 21 例,年龄 40~77 岁。性别、年龄分布上两组差异不显著($P > 0.05$),医院伦理委员会批准此次研究。

入组标准:(1)肠镜病灶组织活检确诊原发性结肠癌、肿瘤分期中晚期;(2)合并不全性肠梗阻;(3)全程完成治疗、营养干预及相关实验室检查。排除标准:(1)恶液质无法耐受新辅助化疗及后续手术;(2)合并严重心肝肾功能不全;(3)合并严重自身免疫性疾病;(4)合并基础性营养吸收障碍。

1.2 干预方法

对照组患者接受常规新辅助化疗+手术治疗,术后 3 d 开始经鼻肠管进行肠内营养。观察组患者在新辅助化疗+

手术治疗全程给予营养干预,具体如下:新辅助化疗前开始应用肠内营养粉,根据患者适应程度逐步增加,不足能量部分经外周静脉给予。术后 24 h 经鼻肠营养管开始营养支持,热量供应为 125 kJ/(kg·d),鼻胃管滴入 5%葡萄糖液 250 mL,20 mL/h。术后 48 h 经鼻胃管滴入整蛋白型能全力肠内营养液(纽迪希亚制药无锡有限公司,国药准字 H20030011)20~50 mL/h,滴速根据患者个体化情况实时调节,单日进食量 < 1 000 mL。

1.3 观察指标

1.3.1 营养状态 在新辅助化疗前(T0)、新辅助化疗后(T1)、手术后 3 d(T2),均抽取两组患者的空腹肘静脉血 2.0 mL,抗凝后采用放射免疫法测定其中营养指标总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)的含量。

1.3.2 肿瘤负荷 于 T0、T1、T2 时同样获取两组患者的空腹肘静脉血 2~3 mL,抗凝后低速离心取上层血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定其中特异性肿瘤标志物多效生长因子(PTN)、结肠癌特异性抗原 2(CCSA-1)的含量,采用放射免疫法测定其中血管新生指标血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)的含量。

1.4 统计学处理

选择 SPSS25.0 统计学软件对数据进行分析处理,营养指标、肿瘤标志物、血管新生指标、Th1/Th2 细胞因子属于计量资料,以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养指标

两组患者 T0 时外周血中 TB、Alb、Hb 含量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。T1、T2 时,两组患者外周血中 TB、Alb、Hb 的含量均低于 T0 时,但观察组外周血中 TB、Alb、Hb 的含量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组干预前后外周血中营养指标含量的比较(g/L, $n = 45, \bar{x} \pm s$)

组别	TB			Alb			Hb		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
对照组	62.18±7.09	53.21±6.43*	41.73±5.43*	173.28±24.59	139.42±15.48*	117.63±14.27*	132.18±14.39	118.63±13.42*	97.51±10.82*
观察组	62.34±7.15	59.62±6.11*	56.59±6.21*	174.17±23.21	157.23±18.52*	142.85±16.74*	130.79±14.52	123.18±14.52*	119.62±13.41*
<i>t</i>	0.214	8.291	14.382	0.174	11.753	19.273	0.203	9.216	13.284
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与组内 T0 比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 特异性肿瘤标志物

两组 T0 时血清中 PTN、CCSA-1 含量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。T1、T2 时,两组患者血清中 PTN、CCSA-1

的含量均低于 T0 时,且观察组血清中 PTN、CCSA-1 的含量低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组干预前后血清中特异性肿瘤标志物含量的比较 (n = 45, $\bar{x} \pm s$)

组别	PTN(pg/mL)			CCSA-1(μ g/L)		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
对照组	192.37 \pm 23.18	120.46 \pm 13.54*	75.31 \pm 9.52*	24.38 \pm 3.51	18.26 \pm 2.11*	11.05 \pm 1.62*
观察组	193.26 \pm 22.54	103.82 \pm 14.37*	47.66 \pm 6.21*	24.19 \pm 3.48	12.84 \pm 1.53*	3.19 \pm 0.57*
t	0.284	10.928	13.462	0.163	9.281	12.164
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与组内 T0 比较,* P<0.05。

2.3 血管新生指标

两组 T0 时血清中 VEGF、Ang-2 含量的差异无统计学意义(P>0.05)。T1、T2 时,两组患者血清中 VEGF、Ang-2

的含量均低于 T0 时,且观察组患者血清中 VEGF、Ang-2 的含量低于对照组患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组干预前后血清中血管新生指标含量的比较(pg/mL,n = 45, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF			Ang-2		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
对照组	1 254.72 \pm 148.23	721.25 \pm 85.28*	283.46 \pm 34.12*	10.29 \pm 1.88	6.15 \pm 0.72*	3.49 \pm 0.46*
观察组	1 274.88 \pm 152.16	509.66 \pm 7.12*	92.36 \pm 10.51*	10.34 \pm 1.92	4.09 \pm 0.53*	1.13 \pm 0.17*
t	0.281	11.732	18.293	0.163	7.283	9.871
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与组内 T0 比较,* P<0.05。

3 讨论

结肠癌伴不全性肠梗阻患者肿瘤体积较大,病情多至中晚期,此类患者正常进食及营养吸收已经受到影响,故基础性营养状态不佳。新辅助化疗是术前缩小肿瘤体积、杀灭微小转移灶的可靠方式,可为后续手术提供便利,但是全身静脉化疗可同时对正常组织细胞产生损伤,部分患者出现严重的恶心呕吐等胃肠道症状、患者营养状态进一步下降^[7,8]。手术切除肿瘤后,术后早期患者肠道功能受到抑制,加上手术创伤引起的全身应激及营养消耗状态,患者整体上呈营养消耗远大于营养合成的状态,不利于预期疗效的实现^[9,10]。既往多数研究对肠道手术后肠内营养的使用持否定态度,但最新研究认为小肠功能在术后 6~12 小时即开始恢复,且早期合理的肠内营养有助于肠道功能的进一步恢复及患者营养、免疫功能的增强,对人体产生的积极作用远大于弊端。本次研究将全程营养干预加入结肠癌伴不全性肠梗阻患者中,探讨其对患者营养状态、肿瘤负荷产生的影响。

循环血中蛋白指标含量可客观反映人体营养水平,其中以 TB、Alb、Hb 在临床中的报道最多^[11,12]。本次研究亦首先对比两组患者的围治疗期外周血中上述蛋白指标含量的差异,发现:两组患者 T0 时外周血中 TB、Alb、Hb 含量的差异无统计学意义,说明两者基础营养状态相似,后续所得数据结果具有可比性。进一步与对照组 T1、T2 时比较,观察组患者外周血中 TB、Alb、Hb 的含量高于对照组,说明在新辅助化疗、手术肿瘤切除后,患者患者的营养状

况均较高,证实营养干预可有效优化结肠癌患者治疗过程中的营养状态。

肿瘤负荷受肿瘤恶性程度及机体免疫功能的双重影响,新辅助化疗及手术治疗均可有效抑制肿瘤生长、直接降低肿瘤负荷,但是治疗过程中均可患者自身的免疫功能产生冲击,过度抑制的免疫功能可能成为远期肿瘤复发的重要原因。肿瘤标志物含量是宏观判断肿瘤恶性程度、衡量肿瘤负荷的最常见指标,目前临床新发现多种与结肠癌直接相关的特异性肿瘤标志物,其含量改变对结肠癌患者病情变化的指向性较高。PTN 是分泌型的肝素结合生长因子,目前研究其在结肠癌患者循环血中呈特异性高表达,且具体含量与肿瘤恶性程度一致^[13]。CCSA-1 是由结肠癌细胞特异性诱导产生的血清学因子,其对结肠癌的诊断及预后判断价值远高于多种广谱糖类抗原^[14]。本次研究对比两者患者的围术期上述特异性肿瘤标志物含量的差异,发现:两组患者 T0 时血清中 PTN、CCSA-1 的含量相似,T1、T2 时两者 PTN、CCSA-1 含量均较 T0 时大幅下降,说明两种治疗方案均可有效降低肿瘤负荷;进一步与对照组比较,观察组患者 T1、T2 时血清中 PTN、CCSA-1 的含量较低,说明全程营养干预可有助于患者肿瘤负荷的进一步下降,主要与营养水平优化后患者抗肿瘤免疫增强相关。

肿瘤内部血管新生是肿瘤细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为维持的重要物质基础,促血管新生因子的过表达则是血管新生的直接原因,检测 VEGF、Ang-2 等主要血管新生相关因子的含量是衡量肿

瘤负荷的另一可靠途径^[15,16]。本次研究发现,两组患者 T0 时血清中 VEGF、Ang-2 的含量相似,T1、T2 时 VEGF、Ang-2 的含量较 T0 时下降,这与肿瘤标志物含量的变化趋势一致,说明新辅助化疗+手术治疗可有效抑制肿瘤血管新生;进一步与对照组比较,观察组患者 T1、T2 时血清中 VEGF、Ang-2 的含量较低,说明在围治疗期加入营养干预有助于肿瘤负荷的进一步降低,再次彰显营养干预的优越性及必要性。

营养干预用于结肠癌不全性肠梗阻患者的围治疗期,在增强机体营养状态的同时,可有效降低机体肿瘤负荷、扩大临床治疗效果,是一种高效可靠的辅助治疗手段,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- 1 Khomei S, Poorabdollahi R, Mostaar A, et al. Methoxyamine Enhances 5-Fluorouracil-Induced Radiosensitization in Colon Cancer Cell Line HT29 [J]. *Cell J*, 2017, 19(2): 283-291.
- 2 Xiong Z, Fu Z, Shi J, et al. HtrA1 Down-regulation Induces Cisplatin Resistance in Colon Cancer by Increasing XIAP and Activating PI3K/Akt Pathway[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3): 264-270.
- 3 Liu F, Yang L, Wu Y, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients; a prospective single-arm phase II trial [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(6): 589-597.
- 4 Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(3): 379-385.
- 5 Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, et al. Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 612-621.
- 6 Li C, Jeong Y, Kim M. Mamea longifolia Planch. and Triana Fruit Extract Induces Cell Death in the Human Colon Cancer-Cell Line, SW480, via Mitochondria-Related Apoptosis and Activation of p53[J]. *J Med Food*, 2017, 20(5): 485-490.
- 7 Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(10): 1747-1753.
- 8 Arredondo J, González I, Baixauli J, et al. Tumor response assessment in locally advanced colon cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(2): 104-111.
- 9 Wang H, Schmit SL, Haiman CA, et al. Novel colon cancer susceptibility variants identified from a genome-wide association study in African Americans [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2728-2733.
- 10 Dupuis M, Kuczewski E, Villeneuve L, et al. Age Nutrition Chirurgie (ANC) study: impact of a geriatric intervention on the screening and management of undernutrition in elderly patients operated on for colon cancer, a stepped wedge controlled trial [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 10.
- 11 Schmitt RE, Buckley CJ 2nd. Extreme anemia (hemoglobin 1.8 g/dL) secondary to colon cancer [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2016, 29(4): 393-394.
- 12 Fujikawa H, Toiyama Y, Inoue Y, et al. Prognostic Impact of Preoperative Albumin-to-Globulin Ratio in Patients with Colon Cancer Undergoing Surgery with Curative Intent [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1335-1342.
- 13 Sjövall A, Blomqvist L, Egenvall M, et al. Accuracy of preoperative T and N staging in colon cancer—a national population-based study [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(1): 73-79.
- 14 Xue G, Wang X, Yang Y, et al. Colon cancer-specific antigen-2 may be used as a detecting and prognostic marker in colorectal cancer: a preliminary observation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94252.
- 15 Zhao M, Yu Z, Li Z, et al. Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG1 in colon cancer after bevacizumab treatment in vitro: A potential self-regulating mechanism [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 601-607.
- 16 Su F, Li X, You K, et al. Expression of VEGF-D, SMAD4, and SMAD7 and Their Relationship with Lymphangiogenesis and Prognosis in Colon Cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(12): 2074-2082.
- 17 Marcus EA, Tokhtaeva E, Turdikulova S, et al. Septin oligomerization regulates persistent expression of ErbB2/HER2 in gastric cancer cells [J]. *Biochem J*, 2016, 473(12): 1703-1718.
- 18 Badary DM, Abdel-Wanis ME, Hafez MZ, et al. Immunohistochemical analysis of PTEN, HER2/neu, and ki67 expression in patients with gastric cancer and their association with survival [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(2): 99-106.
- 19 Wang SQ, Wang C, Chang LM, et al. Geridonin and paclitaxel act synergistically to inhibit the proliferation of gastric cancer cells through ROS-mediated regulation of the PTEN/PI3K/Akt pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 72990-73002.

(上接第 1964 页)

- 14 Zhang X, Tang J, Zhi X, et al. Correction: miR-874 functions as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis through STAT3/VEGF-A pathway in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29535.
- 15 Hao Q, Zhang C, Gao Y, et al. FOXP3 inhibits NF- κ B activity and hence COX2 expression in gastric cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3): 564-569.
- 16 Shan X, Wen W, Zhu D, et al. miR-1296-5p Inhibits the Migration and Invasion of Gastric Cancer Cells by Repressing ERBB2 Expression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170298.