

莪术油注射液在胃癌患者围手术期应用的临床意义

王冬¹, 李勇¹, 赵群¹, 范立侨¹, 张志栋¹, 刘羽¹, 崔平²

(1.河北医科大学第四医院, 河北石家庄 050011; 2.河北省人民医院, 河北石家庄 050051)

摘要: [目的] 探讨胃癌患者围手术期应用莪术油注射液的作用及意义。[方法] 将 80 例确诊为胃癌并行肿瘤切除手术的患者分为研究组和对照组, 每组 40 例。研究组术前 3 天开始给予莪术油葡萄糖注射液 0.2g 1 次/d, 至手术后第 6d, 共给药 10d; 对照组给予等量葡萄糖注射液。流式细胞术 (FCM) 检测 2 组手术后肿瘤细胞周期和凋亡情况; 术前及术后第 7d 检测两组患者血清炎症因子白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 的水平。[结果] 两组患者的各项临床数据均无明显差异 ($P>0.05$), 研究组无药物相关性不良反应。研究组胃癌细胞 G₀/G₁ 期比率明显高于对照组, S 期细胞的比率低于对照组; 研究组肿瘤细胞凋亡率明显高于对照组 (均 $P<0.05$)。两组患者术前血清 IL-2、TNF- α 、CRP 的水平无明显差异 ($P>0.05$); 术后第 7d 研究组患者血清 IL-2、TNF- α 、CRP 水平均明显低于对照组 ($P<0.05$)。[结论] 莪术油注射液可抑制胃癌细胞生长、促进凋亡, 并可减轻手术导致的炎症反应。

关键词: 胃癌; 莪术油注射液; 围手术期; 流式细胞术; 炎症反应

中图分类号: R735.2; R273 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2015) 05-0378-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B006

Clinical Significance of Zedoary Turmeric Oil Injection in Application for Perioperative Patients with Gastric Cancer

WANG Dong, LI Yong, ZHAO Qun, et al.

(The Fourth Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical significance of Zedoary Turmeric oil injection in application for perioperative patients with gastric cancer. [Methods] Eighty cases with gastric cancer undergoing gastrectomy were divided into 2 groups (40 cases in each group). The study group accepted Zedoary Turmeric oil and glucose injection (0.2g once a day) for 10 days (from 3d preoperation to 6d postoperation), and control group accepted equal glucose injection. Cell cycle, apoptotic rate were tested with flow cytometry (FCM). And serum IL-2, TNF- α , C reactive protein (CRP) levels were tested preoperatively and the 7th day postoperation in both groups. [Results] There was no significant difference between 2 groups about clinical data ($P>0.05$), and no obvious toxicity was observed in study group. Ratio of cells in G₀/G₁ phase of study group was higher than that of control group, whereas ratio of cells in S phase of study group was lower than that of control group; apoptotic rate of tumor cells in study group was higher than that in control group ($P<0.05$). There was no obvious difference in levels of IL-2, TNF- α , CRP between 2 groups preoperatively ($P>0.05$), while levels of IL-2, TNF- α , CRP in study group were lower than those in control group in the 7th day postoperation (all with $P<0.05$). [Conclusion] Zedoary Turmeric oil could inhibit growth and promote apoptosis of gastric cancer cells, also it could relieve postoperative inflammatory reaction.

Subject words: gastric neoplasms; Zedoary Turmeric oil injection; perioperative period; flow cytometry; inflammatory reaction

胃癌患者由于肿瘤恶性度高、患者就诊晚等原

因, 在临床治疗中单纯手术很难达到根治。因此, 药物治疗在胃癌综合治疗中发挥着重要作用。化疗是胃癌药物治疗的主要措施, 虽然近年来药物的种类及化疗方案都有了许多进展, 但总体有效率一直不高, 许多患者由于药物治疗失败而死亡^[1,2]。因而, 寻

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2014145D)

通讯作者: 李勇, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 河北医科大学第四医院外三科, 河北省石家庄市健康路 12 号 (050011); E-mail: li_yong_hbth@126.com

收稿日期: 2015-03-04

找新的药物对胃癌患者进行治疗有重要意义。中药制剂由于作用温和、不良反应较小而受到关注^[3]。其中中药莪术的提纯物莪术油、莪术醇在恶性肿瘤中的应用已成为研究的热点^[4-6]。但这些研究多处于基础研究阶段,临床研究尚不多见。为了解莪术油对胃癌患者的作用效果及机制,本研究应用莪术油葡萄糖注射液在围手术期对胃癌患者进行了治疗,现将该药的作用效果总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2013年1月至2014年6月于河北医科大学第四医院外三科确诊为胃癌并行手术切除的患者80例,年龄39~83岁,平均年龄(59.17±9.62)岁。所有入组患者均签署知情同意书并得到医院伦理委员会批准。入组患者随机分为研究组和对照组,每组均为40例。入组所有患者术前均完成影像学诊断及病理学活检诊断,术后均有病理学诊断。排除标准:①手术前接受过放化疗、分子靶向治疗等针对肿瘤的治疗;②患者存在严重的心、脑、肾、肝、肺等器官疾病,无法耐受肿瘤切除者;③术中肿瘤未能切除者;④患者有精神障碍不能配合或不同意进入研究者。两组患者一般情况比较无明显差异($P>0.05$)(Table 1)。手术中从切除肿瘤组织取标本约1cm×0.5cm×0.5cm,标本取出后迅速置于-80℃保存。

1.2 治疗方法

所有入组患者均于完善术前检查后手术,手术由同一组手术医师完成。研究组于手术前3d开始连续给予莪术油葡萄糖注射液(浙江天瑞药业有限公司,国药准字H20043256)500ml(含莪术油0.2g)静脉滴注,每日给药1次,连续给药10d。对照组自手术前3d开始每日静脉滴注5%葡萄糖注射液500ml,连续10d。2组的其他治疗措施相同。根据患者情况于围手术期给予抗炎、止血、营养支持、补充微量元素及电解质的治疗。

1.3 流式细胞术(FCM)检测两组肿瘤细胞周期和凋亡情况

所取组织制备单细胞悬液,在4℃、500g离心收集细胞,向沉淀中加入70%乙醇

1ml,反复吹打,4℃固定标本,过夜。再次在4℃、500g离心10min,去上清,用PBS溶液清洗2次。加入1ml PI染液重悬细胞,4℃避光30min后上机检测肿瘤细胞的周期及凋亡率。实验重复3次。

1.4 血清炎症因子的检测

所有入组者在术前1d、术后7d晨起空腹抽取静脉血4ml,血清中白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,C反应蛋白(CRP)水平应用速率散射比浊法检测。IL-2试剂盒为美国R&D公司产品,TNF-α试剂盒为上海恒远生物公司产品,CRP试剂盒为德国DiaSys公司产品,严格依据试剂盒的说明书操作。

1.5 统计学处理

使用SPSS15.0统计软件对结果进行统计。计量资料以均数±标准差表示,数据比较采用 t 检验;计数资料以率或百分比表示,数据比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术相关情况比较

两组患者的手术性质、手术时间、失血量、肿瘤分期、术后并发症发生率方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者均顺利完成莪术油的治疗,未发现与莪术油相关的并发症(Table 2)。

Table 1 General clinical data of study group and control group

Groups	N	Gender		Age(years old)	Chronic disease	
		Male	Female		With	Without
Study group	40	28	12	60.28 ± 10.78	24	16
Control group	40	25	15	58.06 ± 8.48	27	13
t/χ^2		0.503		1.024	0.487	
P		0.478		0.309	0.485	

Table 2 Data of perioperative period in two groups

Items	Study group	Control group	t/χ^2	P
Operation properties				
Radical surgery	37	35	0.139	0.709
Non-radical surgery	3	5		
Time of operation(min)	142.48 ± 32.96	156.75 ± 58.64	-1.342	0.184
Blood loss(ml)	95.25 ± 28.86	105.64 ± 41.95	-1.291	0.201
Staging				
I ~ II	14	17	0.474	0.491
III ~ IV	26	23		
Defecation time(d)	2.65 ± 1.46	3.04 ± 1.76	-1.291	0.201
Perioperative complications(%)	7.5(3/40)	12.5(5/40)	0.139	0.709

2.2 两组肿瘤细胞周期及凋亡率的情况

FCM 结果显示, 研究组肿瘤细胞中 G₀/G₁ 期的细胞比例显著高于对照组, 而 G₂/M 期细胞比例则明显低于对照组 (均 $P<0.05$); 研究组肿瘤细胞的凋亡率明显高于对照组 ($P<0.05$)(Table 3)。

2.3 两组血清 IL-2、TNF-α、CRP 水平

两组患者术前 IL-2、TNF-α、CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究组和对照组患者术后第 7d 血清 IL-2、TNF-α、CRP 水平均显著高于术前 ($P<0.05$); 术后第 7d 两组相比, 研究组血清 IL-2、TNF-α、CRP 水平均明显低于对照组 ($P<0.05$)(Table 4)。

3 讨 论

由于化疗的效果不能令人满意, 近年来应用新药治疗胃癌已成为研究热点。在这些药物中, 许多中药及其提纯物已用于胃癌的治疗并取得了较好的效果。如苦参可以有效抑制胃癌细胞并促进肿瘤凋亡^[7]; 康莱特(薏苡仁注射液)可以用于多种肿瘤的治疗^[8]。这些都证实了中药在胃癌治疗中发挥了重要作用。关于胃癌发生的机理, 中医认为胃癌是一种全身性疾病, 主要由正气虚损和邪毒入侵造成。由于患者情志不舒、饮食不节、胃失和降、脾胃功能失常、运化失调、痰凝气滞、热毒血瘀, 交阻于胃而形成肿瘤, 而正气亏虚、脏腑功能失调是胃癌发病的内在因素。因此中医认为应根据胃癌的发病原因进行治疗^[9,10]。莪术为姜科、姜黄属多年生宿根草本植物, 具有行气解郁、破瘀、止痛等功效。其用于饮食积滞之胃腹胀痛、气滞血瘀之经闭、胸胁痛、腹痛等效果良好^[11]。近年来有关莪术提取物莪术油、莪术醇用于恶性肿瘤的实验研究已取得较好的效果。研究发现莪术提取物具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用, 在体外细胞研究中作用明显^[12,13]。本研究应用莪术油注射液对胃癌患者围手术期进行了静脉滴注, 结果发现应用莪术油的患者手术情况与对照组无明显差异, 未发现与该药有关的不良反应, 且研究组患者炎症反应比对照组明显减轻。提示莪术油用于胃癌治疗可能有较好的应用前景, 安全性良

Table 3 Cell cycle and apoptosis of tumor cells in two groups

Groups	N	G ₀ /G ₁ (%)	S(%)	G ₂ /M(%)	Rate of apoptosis(%)
Study group	40	65.76 ± 11.24	18.53 ± 5.65	15.71 ± 5.42	6.46 ± 2.47
Control group	40	56.48 ± 10.48	19.84 ± 6.24	23.68 ± 6.46	3.75 ± 2.28
t		3.819	-0.984	-5.978	5.099
P		<0.001	0.328	<0.001	<0.001

Table 4 Level of IL-2, TNF-α, CRP in two groups

Groups		IL-2(ng/L)	TNF-α (ng/L)	CRP(mg/L)
Study group	1d preoperation	44.25 ± 10.76	35.42 ± 7.18	3.86 ± 1.24
	7d postoperation	66.58 ± 11.67 [#]	106.23 ± 23.25 [#]	7.48 ± 2.27 [#]
Control group	1d preoperation	42.38 ± 9.84	34.56 ± 5.84	4.05 ± 1.16
	7d postoperation	87.86 ± 10.44 [*]	140.66 ± 24.45 [*]	9.52 ± 2.24 [*]

Note: Compared with preoperation of the same group, ^{*}: $P<0.05$; compared with control group in the same period, [#]: $P<0.05$.

好, 是值得进一步研究并应用的药物。但本研究应用的患者较少, 应用时间也较短, 具体的治疗效果还没有完全体现出来。

为了解莪术油对胃癌的作用, 本研究应用 FCM 检测了入组患者肿瘤细胞周期和凋亡率的变化情况。胃癌细胞由于增殖活跃, 因而处于 G₂/M 期的细胞比例高, 而处于静止期 G₀/G₁ 期的细胞比例较低^[14]。本研究结果发现与对照组相比, 应用莪术油的胃癌患者肿瘤细胞的 G₀/G₁ 期比例明显升高, G₂/M 期细胞的比例明显降低。这一结果证实莪术油对胃癌细胞的增殖有抑制作用, 因而围手术期应用莪术油有助于胃癌综合治疗。凋亡是由凋亡调节基因控制的细胞自主有序的死亡, 是一种无明显损伤的主动过程。肿瘤细胞的凋亡发生了紊乱, 大多肿瘤细胞都具有明显的凋亡抵抗能力, 使肿瘤细胞凋亡减少。这就导致肿瘤细胞存活能力强, 能在比较短的时间内发生进展转移^[15]。在当前的研究中, 促进肿瘤细胞凋亡已成为肿瘤治疗的方向。本结果发现, 应用莪术油的胃癌患者肿瘤细胞的凋亡率明显高于对照组, 提示莪术油在促进胃癌凋亡方面有作用。但本研究观察时间短、样本量小, 这种促凋亡作用是否有临床意义还有待深入研究。

本研究还发现应用莪术油对减轻患者术后炎症反应有效。胃癌手术创伤较大, 术后患者机体均有程度不同的应激, 有明显的炎症反应。本研究中, 与术前相比, 研究组和对照组患者外周血炎症因子指标均高于术前, 证实胃癌患者术后 1 周时仍有明显的炎症反应存在, 采取措施减轻炎症反应有利于患者

恢复。IL-2 是 T 淋巴细胞产生的一种细胞因子,具有刺激 T 细胞增殖,促进 NK 细胞增殖、分化、调节活性等作用^[16]。当机体存在炎症反应时,IL-2 水平升高。TNF- α 是一种促炎细胞因子,主要由巨噬细胞和单核细胞产生,在炎症、恶性肿瘤、免疫系统疾病等多种病理状态下水平增高^[17]。CRP 在应激及炎症状态下水平急剧升高,具有激活补体和增强巨噬细胞功能的作用^[18]。本结果发现,术后第 7d 时研究组的血清 IL-2、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组,提示莪术油用于胃癌治疗有减轻机体应激和炎症反应的作用,在临床应用中具有良好的前景。

本研究应用莪术油用于胃癌围手术期治疗,对于抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡有明显的作 用,可以减轻患者的炎症反应,且无明显不良反应。但本研究样本量不大,用药时间较短,也没有制定标准化的治疗方案;另外,本研究对于莪术油的作用机制研究不足。这些在今后的研究中都需要进行改进。

参考文献:

- [1] Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5): 1047-1054.
- [2] Roe-Dale R, Isaacson D, Kupferschmid M. A mathematical model of cell cycle effects in gastric cancer chemotherapy [J]. *Bull Math Biol*, 2012, 74(1): 159-174.
- [3] Xue R, Chen HF, Li YF. The review of the recent five years' TCM diagnosis and treatment profile on advanced stomach cancer [J]. *Clinical Journal of Chinese Medicine*, 2014, 6(9): 105-109. [薛瑞, 陈海富, 李宜放. 近五年晚期胃癌中医诊治概况综述 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(9): 105-109.]
- [4] Yang Z, Fu D, Zhu L, et al. Preparation and characterization of zedoary turmeric oil-loaded insulin-modified sterically stabilized liposomes [J]. *J Liposome Res*, 2010, 20(1): 9-15.
- [5] Guo P, Wang YW, Weng BX, et al. Synthesis, anti-tumor activity, and structure-activity relationships of curcumin derivatives [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(1): 53-58.
- [6] Zhang W, Wang Z, Chen T. Curcumin induces apoptosis via caspases-independent mitochondrial pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 307-314.
- [7] Qin HB, Zhang J, Zhang JW. Treatment of advanced gastric cancer with composed Kushen injection combined with FOLFOX4 adjuvant chemotherapy [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2012, 33(2): 215-218. [覃红斌, 张洁, 张京伟. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的作用 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2012, 33(2): 215-218.]
- [8] Zhang ZM, Xie G. Kanglaite combined with S-1 in the treatment for advanced gastric cancer [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2013, 22(15): 1631-1632. [张智敏, 谢刚. 康莱特联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(15): 1631-1632.]
- [9] He SX. Application value of syndrome differentiation and treatment of TCM assisting chemotherapy for patients with advanced gastric cancer [J]. *China Modern Medicine*, 2014, 21(10): 124-125. [何孙香. 中医辨证施治辅助化疗对晚期胃癌患者的应用价值 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21(10): 124-125.]
- [10] Ren L, Xu L. Advance on correlation between TCM typing and gene in gastric cancer [J]. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 46(7): 79-81. [任玲, 徐力. 胃癌中医证型与基因相关性研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2014, 46(7): 79-81.]
- [11] Yu DM, Zhang DY, Si YL. Shenqi Rhizoma Curcumae decoction in the treatment for 130 cases with spleen deficiency and dyspepsia type predawn diarrhea [J]. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 36(9): 1315-1316. [于大猛, 张德勇, 司玉龙. 参芪莪术汤治疗脾虚食积型五更泄 130 例临床观察 [J]. *河北中医*, 2014, 36(9): 1315-1316.]
- [12] Qi WD, Gong DD, Zhong XM, et al. Effects of curcuma extract-element on proliferation, invasion and tumor-associated calcium signal transducer-2 gene expression of various cancer cells [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2014, 31(11): 2459-2461. [祁卫东, 龚丹丹, 钟锡明, 等. 莪术提取物榄香烯对多种癌细胞增殖、侵袭及肿瘤相关钙信号传导蛋白-2 基因表达的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11): 2459-2461.]
- [13] Wang JL, Wang X, Xia Q, et al. The inhibition of 3 kinds of sesquiterpenoids in Zedoary turmeric oil on the proliferation of HepG2 cells [J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2014, 36(7): 1535-1539. [王佳丽, 王秀, 夏泉, 等. 莪术油中 3 种倍半萜类化合物对肝癌 HepG2 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(7): 1535-1539.]
- [14] Xu L, Li Y, Yan D, et al. MicroRNA-183 inhibits gastric cancer proliferation and invasion via directly targeting Bmi-1 [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5): 2345-2351.
- [15] Wang YR, Xu Y, Jiang ZZ, et al. Deoxy podophyllotoxin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis in SGC-7901 cells and inhibits tumor growth in vivo [J]. *Molecules*, 2015, 20(1): 1661-1675.
- [16] Balkhi MY, Ma Q, Ahmad S, et al. T cell exhaustion and interleukin 2 downregulation [J]. *Cytokine*, 2015, 71(2): 339-347.
- [17] Zhao L, Chen J, Liu L, et al. Essential role of TNF- α in development of spleen fibroblastic reticular cells [J]. *Cell Immunol*, 2015, 293(2): 130-136.
- [18] Csendes JA, Muñoz ChA, Burgos L. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2014, 27(4): 234-236.