

- gammaherpesviral infection[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2371.
- [32] 任小军, 陈英. 中医药调节肠道微生态的机理探讨[J]. 西部中医药, 2021, 34(11): 141-144.
- [33] 周荣荣, 张萌, 朱彦, 等. 含党参方剂的数据挖掘及防治胃肠道疾病的分子机制[J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1422-1428.
- [34] 陈碰玉, 林蒙, 陈艳, 等. 新鲜生姜对幽门螺杆菌抑菌杀菌作用的实验研究[J]. 中医药通报, 2002, 1(1): 49-50.
- [35] 胡涛, 冯强, 王媛媛, 等. 橘皮苷通过调控 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的实验研究[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2019, 28(9): 13-18.
- [36] 杨晓露, 刘朵, 卞卡, 等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 99-104.

## 华蟾素胶囊联合 XELOX 化疗对结直肠癌患者的临床疗效

李云<sup>1</sup>, 贾丽博<sup>2</sup>, 宋默<sup>3</sup>, 席姗姗<sup>4</sup>, 刘继攀<sup>3\*</sup>

(1. 衡水市人民医院普外二科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院老年医学科, 河北衡水 053000; 3. 衡水市人民医院结直肠肛门外科, 河北衡水 053000; 4. 衡水市人民医院病案室, 河北衡水 053000)

**摘要:** 目的 探究华蟾素胶囊联合 XELOX 化疗对结直肠癌患者的临床疗效。方法 108 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 54 例, 对照组给予 XELOX 化疗, 观察组在对照组基础上加用华蟾素胶囊, 疗程 2 周。检测临床疗效、血清肿瘤标志物 (CEA、CA199、CA724)、免疫功能 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 mRNA (*Wnt3a*、 *$\beta$ -catenin*、*c-myc*、*Cyclin D1*) 表达、不良反应发生率变化。结果 观察组客观缓解率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组血清肿瘤标志物、CD8<sup>+</sup>、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高 ( $P < 0.05$ ), 以观察组更明显 ( $P < 0.05$ )。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 华蟾素胶囊联合 XELOX 化疗可安全有效地抑制结直肠癌患者 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 mRNA 表达, 提高客观缓解率, 改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平。

**关键词:** 华蟾素胶囊; XELOX 化疗; 结直肠癌; 肿瘤标志物; 免疫功能

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3162-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.054

结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤, 在恶性肿瘤和致死性癌症中分别排名第三和第二位。由于生活方式和饮食改变导致的环境风险因素增加是结直肠癌发病率升高的主要原因, 如吸烟、酗酒、不健康饮食、久坐行为、缺乏运动、肥胖等<sup>[1]</sup>。约 25~30% 的结直肠癌病例与不可改变的危险因素有关, 如遗传因素、个人息肉或腺瘤病史、结直肠癌家族史或遗传风险<sup>[2-3]</sup>。奥沙利铂联合卡培他滨 (XELOX) 方案是治疗高危 II 期、III 期、IV 期结直肠癌患者常用化疗方案, 但单纯使用 XELOX 方案可能会降低患者的免疫功能, 出现恶心呕吐、肝功能异常等不良反应, 严重影响患者的生活质量<sup>[4]</sup>。

中医认为, 结直肠癌主要由饮食不节、情志不畅、脾胃虚弱等多种因素导致, 脾胃功能受损, 则精微化源亏虚, 以致气血生化之源匮乏, 脏腑功能失调, 正虚邪伏, 进而导致血瘀、浊毒内蕴等影响肠道气机, 肠道失于濡养, 日

久则生癌肿<sup>[5-6]</sup>。华蟾素胶囊是一种由干蟾皮为主要成分的中药制剂, 具有调节免疫功能、抑制肿瘤作用。目前, 已有华蟾素胶囊被联合用于改善肺癌患者的免疫功能、延长生存期的报道<sup>[7]</sup>。因此, 本研究旨在探究华蟾素胶囊联合 XELOX 化疗对结直肠癌患者的临床疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 1 月至 2024 年 1 月收治于衡水市人民医院的 108 例结直肠癌患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 54 例。2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。研究经医院伦理委员会审批 (伦理号 2022114)。

1.2 纳入标准 ①符合西医结直肠癌诊断标准<sup>[8]</sup>; ②符合中医脾胃虚弱证辨证标准<sup>[9]</sup>, 主证体倦乏力, 食少纳呆, 食后或午后腹胀, 大便异常; 次证面色萎黄, 神疲懒言, 腹痛绵绵, 恶心呕吐; 舌质淡, 苔薄白或白腻, 脉沉;

收稿日期: 2025-04-29

基金项目: 河北省 2021 年度医学科学研究课题计划项目 (20211322); 2024 年度河北省医学科学研究课题计划 (20241226)

作者简介: 李云 (1985—), 男, 主治医师, 从事结直肠肛门外科研究。Tel: 15803285518, E-mail: 315901484@qq.com

\* 通信作者: 刘继攀 (1976—), 男, 硕士, 主任医师, 从事结直肠肛门外科研究。Tel: 13932856959

表1 2组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s, n=60$ )

组别	性别/[例(%)]		平均年龄/岁	临床分期/[例(%)]			原发部位/[例(%)]	
	男	女		II期	III期	IV期	直肠	结肠
对照组	31(57.41)	23(42.59)	62.33±6.04	17(31.48)	29(53.70)	8(14.81)	26(48.15)	28(51.85)
观察组	34(62.96)	20(37.04)	61.85±6.79	15(27.78)	26(48.15)	13(24.07)	30(55.56)	24(44.44)

③预计生存时间>3个月；④患者了解本研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①卡氏(KPS)评分<60分；②远处转移；③伴其它类型恶性肿瘤；④对本研究药物不耐受；⑤严重心、肺、肾部疾病；⑥免疫、血液系统疾病；⑦意识障碍或精神疾病。

1.4 治疗方法 对照组给予XELOX化疗方案，包括奥沙利铂(比利时CENEXI-Laboratoires THISEN S. A公司，国药准字J20150117, 50 mg/瓶)静脉滴注(130 mg/m<sup>2</sup>)，给药1 d；卡培他滨(齐鲁制药有限公司，国药准字H20133361, 0.5 g\*12片)口服(1 000 mg/m<sup>2</sup>)，每天2次，疗程2周。

观察组在对照组基础上加用华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司，国药准字Z20050846, 0.25 g/粒)，每天3次，每次0.5 g，疗程2周。

1.5 指标检测

1.5.1 血清肿瘤标志物 抽取2组患者空腹静脉血各5 mL, 3 000 r/min离心15 min, 分离血清, 采用全自动电化学发光免疫分析系统(罗氏Cobas e601)检测癌胚抗原(CEA)、糖链抗原19-9(CA199)、糖链抗原724(CA724)。

1.5.2 免疫功能 抽取2组患者空腹静脉血各3 mL, 3 000 r/min离心15 min, 分离血清, 采用Attune NxT流式细胞仪检测外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞百分比和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值。

1.5.3 Wnt/ $\beta$ -连锁蛋白( $\beta$ -catenin)通路相关mRNA表达情况 通过外周血淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞, 采用Trizol法提取总RNA、逆转录为cDNA, 以此为RT-PCR模板。Wnt3a引物: 正向5'-AGCTACCCGATCTGG

TGGTC-3', 反向5'-CAAACCTCGATGCTCTCGCTAC-3'。 $\beta$ -catenin引物: 正向5'-CAACTAAACAGGAAGGGATGGA-3', 反向5'-CTATACCACCCACTTGGCAGAC-3'。c-myc引物: 正向5'-GGCTCCTGGCAAAGGTCA-3', 反向5'-CTGCGTAGTGTGTCTGATGT-3'。细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)引物: 正向5'-GCTGCGAAGTGGAAACCATC-3', 反向5'-CCTCCTTCTGCACACATTTGAA-3'。GAPDH引物: 正向5'-GACAAGCTTCCCCTTCTCAG-3', 反向5'-GAGTCAACGGATTTGGTGT-3'。以GAPDH为内参, 采用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算Wnt3a、 $\beta$ -catenin、c-myc、Cyclin D1 mRNA的相对表达量。

1.5.4 不良反应发生率 治疗期间, 记录2组不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.6 疗效评价 采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[10]</sup>评估, ①完全缓解, 所有目标病灶消失, 任何病理性淋巴结的短轴值<10 mm; ②部分缓解, 以临界半径的总和为参照, 所有目标病灶半径的总和至少减小30%; ③稳定, 以目标病灶半径的总和最小值为参照, 既达不到缓解标准、也达不到进展标准者; ④疾病进展, 以目标病灶半径的总和最小值为参照, 所有目标病灶半径的总和至少增加20%, 半径总和增加的绝对值>5 mm。客观缓解率=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数]×100%, 总有效率=[(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数]×100%。

1.7 统计学分析 通过SPSS 27.0软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本t检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组客观缓解率高于对照组(P<0.05), 见表2。

表2 2组临床疗效比较 [例(%), n=54]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	客观缓解	总有效
对照组	7(12.96)	14(25.93)	19(35.19)	14(25.93)	21(38.89)	40(74.07)
观察组	12(22.22)	21(38.89)	14(25.93)	7(12.96)	33(61.11)*	47(87.04)

注: 与对照组比较, \*P<0.05。

2.2 血清肿瘤标志物 治疗后, 2组CEA、CA199、CA724水平降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 见表3。

表3 2组血清肿瘤标志物比较 ( $\bar{x}\pm s, n=54$ )

组别	时间	CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CA199/(U·mL <sup>-1</sup> )	CA724/(U·mL <sup>-1</sup> )
对照组	治疗前	37.55±5.14	90.32±12.16	62.11±9.04
	治疗后	28.37±4.90*	54.41±9.66*	41.63±8.74*
观察组	治疗前	38.79±5.81	88.16±14.24	63.49±9.97
	治疗后	20.96±4.20* <sup>△</sup>	37.18±5.90* <sup>△</sup>	30.32±5.35* <sup>△</sup>

注: 与同组治疗前比较, \*P<0.05; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup>P<0.05。

2.3 免疫功能 治疗后, 2组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平升高 ( $P<0.05$ ), CD8<sup>+</sup>水平降低 ( $P<0.05$ ), 以观察组

表4 2组免疫功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=54$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	55.08±3.85	34.17±3.59	26.87±4.09	1.26±0.34
	治疗后	52.17±3.30*	31.67±4.26*	25.98±3.34*	1.23±0.39*
观察组	治疗前	54.26±3.69	33.50±3.87	26.13±4.15	1.28±0.33
	治疗后	59.57±4.77* <sup>△</sup>	36.12±5.52* <sup>△</sup>	24.09±3.15* <sup>△</sup>	1.51±0.42* <sup>△</sup>

注: 与同组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关 mRNA 表达情况 治疗后, 2组 Wnt3a mRNA、 $\beta$ -catenin mRNA、*c-myc* mRNA、*Cyclin D1* mRNA 表达降低 ( $P<0.05$ ), 以观察组更明显 ( $P<0.05$ ), 见表5。

表5 2组 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关 mRNA 表达情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=54$ )

组别	时间	Wnt3a	$\beta$ -catenin	<i>c-myc</i>	<i>Cyclin D1</i>
对照组	治疗前	3.25±0.55	2.47±0.36	2.04±0.37	2.11±0.41
	治疗后	2.96±0.48*	1.90±0.33*	1.74±0.30*	1.80±0.31*
观察组	治疗前	3.18±0.51	2.51±0.32	2.08±0.35	2.06±0.38
	治疗后	2.46±0.39* <sup>△</sup>	1.62±0.27* <sup>△</sup>	1.39±0.29* <sup>△</sup>	1.54±0.26* <sup>△</sup>

注: 与同组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

2.5 不良反应发生率 2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表6。

表6 2组不良反应率比较 [例 (%),  $n=54$ ]

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	腹泻	转氨酶升高	中性粒细胞减少症	皮疹	总发生
观察组	4(7.41)	7(12.96)	5(9.26)	0(0)	0(0)	2(3.70)	18(33.33)
对照组	5(9.26)	9(16.67)	6(11.11)	3(5.56)	2(3.70)	0(0)	25(46.30)

### 3 讨论

结直肠癌属于中医“癌瘤”“肠瘤”“积聚”等范畴, 正气虚损为病之源, 浊、毒、瘀互结为病之标, 《景岳全书·痢疾·论积垢》曰“凡腹中积聚之辨, 乃以饮食之滞, 留蓄于中, 或结聚成块, 或胀满硬痛, 不化不行, 有所阻隔者, 乃之为积”, 五脏亏虚, 或后天失养, 脾胃损伤, 运化失司, 浊毒、瘀血、气滞等相互胶结, 留而不化, 日久成为肠癌。

研究认为, 单纯西医化疗虽能在一定程度上缓解症状, 但其毒副作用会影响患者的治疗依从性<sup>[11]</sup>。单纯 XELOX 化疗方案治疗结直肠癌的客观缓解率仅有 18.00%, 处于较低水平, 需联合其他药物治疗以提高疗效<sup>[12]</sup>。现阶段临床常用联合化疗方案的中药制剂主要为复方苦参注射液、参苓白术散等, 其中复方苦参注射液联合化疗方案治疗结直肠癌的客观缓解率为 44.00%<sup>[13]</sup>, 参苓白术散联合 XELOX 化疗方案治疗结直肠癌的客观缓解率为 53.3%<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 观察组客观缓解率为 61.11%, 高于上述其他治疗方法的客观缓解率, 提示华蟾素胶囊相较于单纯西医化疗及其他中药制剂更具有优势。中医理论认为, 华蟾素具有清热解毒、利水消肿、化痰软坚的功效。华蟾素胶囊是从中华大蟾蜍和黑眶蟾蜍外皮中提取的中药制剂, 含蟾蜍二羟基内酯、蟾蜍毒等具有抗癌作用的成分。已有研究指出, 华蟾素胶囊可抑制肿瘤生长, 通过下调逆转录途径逆

转 *p*-糖蛋白和多药耐药蛋白的表达从而逆转耐药, 增加患者对化疗药物的敏感性, 进而改善治疗效果<sup>[15]</sup>。

本研究中, 观察组 CEA、CA199、CA724 低于对照组, 提示华蟾素胶囊可降低 CEA、CA199、CA724 水平。药理研究发现, 华蟾素具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移等作用<sup>[16]</sup>。临床报道显示, 华蟾素中华蟾素毒基能通过 JAK2/STAT3 途径抑制 EMT, 从而控制结肠癌 HCT116 细胞侵袭及迁移, 以减少肿瘤标志物表达<sup>[17]</sup>。本研究中, 观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组, 提示华蟾素胶囊可改善免疫功能。既往报道认为, 华蟾素能通过下调 miR-21 表达调控 PTEN 通路, 减轻 HCC827 细胞免疫功能的损害, 从而改善恶性肿瘤细胞的免疫功能<sup>[18]</sup>。本研究中, 观察组 *Wnt3a*、 $\beta$ -catenin、*c-myc*、*Cyclin D1* mRNA 表达低于对照组, 提示华蟾素胶囊可有效抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达, 这可能与华蟾素可通过在体内和体外抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路进而抑制结直肠癌的上皮间质转化有关<sup>[19]</sup>。另有研究认为, 华蟾素通过 miR-21-PTEN 轴降低 Wnt4 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达<sup>[20]</sup>。

综上所述, 华蟾素胶囊联合 XELOX 化疗可通过抑制结直肠癌患者 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达, 提高疾病控制率, 改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 且安全性较好。

参考文献:

- [ 1 ] Patel S G, Karlitz J J, Yen T, *et al.* The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274.
- [ 2 ] Liu Y, Zhang C, Wang Q W, *et al.* Temporal trends in the disease burden of colorectal cancer with its risk factors at the global and national level from 1990 to 2019, and projections until 2044[J]. *Clin Epidemiol*, 2023, 15(1): 55-71.
- [ 3 ] 罗鹏飞, 俞 浩, 韩仁强, 等. 1990-2019年江苏省结直肠癌疾病负担与危险因素变化趋势研究[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(12): 967-974.
- [ 4 ] 陈华敏, 何志军, 涂 伟, 等. XELOX 化疗联合肠益方治疗对老年晚期结直肠癌患者生存质量, 免疫功能及血浆硫酸类肝素蛋白多糖 2、胞裂蛋白 9 水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(17): 1850-1854.
- [ 5 ] 胡博乾, 郎晓猛, 李培通, 等. 基于数据挖掘分析国医大师李佃贵治疗结肠癌术后用药规律[J]. *河北中医药学报*, 2023, 38(4): 1-4; 10.
- [ 6 ] 崔泽华, 刘建平, 徐伟超, 等. 国医大师李佃贵基于浊毒理论治疗结肠息肉思路[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 634-636.
- [ 7 ] 张 童, 何 弢, 刘勇志, 等. 华蟾素胶囊对中晚期非小细胞肺癌手术患者血清基质金属蛋白酶, 自噬相关蛋白水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 20-24.
- [ 8 ] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8): 561-585.
- [ 9 ] 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 46-51.
- [ 10 ] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised recist guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [ 11 ] 朱晓亮, 黄平富, 王 浩, 等. 益气养阴解毒方联合化疗方案治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(18): 2571-2574; 2623.
- [ 12 ] 黄健华, 张云雷. 信迪利单抗联合 XELOX 方案在结直肠癌患者中的应用[J]. *河北医药*, 2024, 46(8): 1210-1213.
- [ 13 ] 胡嘉芮, 何薇薇, 王永霞, 等. 复方参苓注射液联合 mFOLFOX6 化疗方案对湿热蕴结型结肠癌患者细胞免疫功能及肠道菌群的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(2): 180-183; 187.
- [ 14 ] 曹 晨, 张 翔, 顾芳红, 等. 参苓白术散治疗脾虚湿困型晚期结直肠癌疗效及对肠道菌群、免疫功能、生活质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(2): 190-196.
- [ 15 ] Wang M M, Zhang X H, Wang J Y, *et al.* Efficacy and safety of Huachansu Capsules for the treatment of esophageal cancer a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2023, 9(3): 270-277.
- [ 16 ] 蒯晴叶, 程 叶, 张 艳, 等. 华蟾素抗消化道恶性肿瘤及其作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 264-271.
- [ 17 ] 陈 佳, 夏 琪, 李祎楠, 等. 华蟾素毒基通过 JAK2/STAT3 途径对人结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(12): 1764-1768.
- [ 18 ] 丁万盛, 鲁文君. 华蟾素对非小细胞肺癌细胞的作用及机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(22): 3259-3263.
- [ 19 ] Ji Y, Lv J, Sun D, *et al.* Therapeutic strategies targeting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling for colorectal cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1): 1-17.
- [ 20 ] Wang J, Cai H, Liu Q L, *et al.* Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and EMT[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 703-718.