

重要的炎症因子,膀胱黏膜损伤后,尿中白介素 - 8 浓度明显升高,其水平可反映膀胱黏膜炎症反应状况^[11]。本研究因此借助热休克蛋白 - 60、热休克蛋白 - 70 在炎症中的表达情况及尿白介素 - 8 浓度来反映美洲大蠊提取物对受损膀胱黏膜炎症减轻的作用。本研究证实,美洲大蠊提取物不仅可以从组织病理上减少膀胱黏膜损伤,减轻炎症浸润,也可减少膀胱黏膜热休克蛋白 - 60 和热休克蛋白 - 70 的表达,同时可降低尿白介素 - 8 浓度。既往研究发现,大分子高浓度透明质酸钠对受损的膀胱黏膜具有最大修复作用^[2]。本研究进一步与透明质酸钠进行对比研究,发现美洲大蠊提取物与透明质酸钠可同样程度修复大鼠受损膀胱黏膜及减少膀胱黏膜热休克蛋白 - 60、热休克蛋白 - 70 的表达同时降低尿白介素 - 8 浓度。因此,美洲大蠊提取物可修复损伤的膀胱黏膜,加强膀胱壁的屏障作用,阻止炎症反应,其干预作用与透明质酸钠相似。

参考文献

- 1 Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis [J]. *Urology*, 2007, 69 (4 Suppl):9 - 16
- 2 宋家木, 张心男, 徐智慧, 等. 透明质酸钠对膀胱黏膜损伤后修复的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2009, 44(6):691 - 694

- 3 焦春香, 刘光明, 周萍. 天然药物康复新的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(11):2623 - 2624
- 4 高黎黎, 王鲁平, 李光辉. 康复新的临床新用途 [J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(7):1390 - 1393
- 5 丁娟英, 高金星, 李德芳. 康复新液加维生素 E 胶丸治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2010, 20(8):497 - 498
- 6 段阳日. 康复新液联合奥美拉唑治疗消化性溃疡 96 例 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2011, 21(9):619 - 620
- 7 Soler R, Bruschini H, Truzzi JC, *et al.* Urinary glycosaminoglycans excretion and the effect of dimethyl sulfoxide in an experimental model of non - bacterial cystitis [J]. *Int Braz J Urol*, 2008, 34(4):503 - 511
- 8 Soler R, Bruschini H, Martins JR, *et al.* Urinary glycosaminoglycans as biomarker for urothelial injury: is it possible to discriminate damage from recovery [J]. *Urology*, 2008, 72(4):937 - 942
- 9 Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance [J]. *Methods*, 2007, 43(3):229 - 237
- 10 Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, *et al.* Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5):960 - 968
- 11 叶福增, 张心男, 徐智慧. 白介素 - 8 和表皮生长因子在大鼠膀胱黏膜损伤中表达 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(10):1101 - 1102

(收稿日期:2012 - 05 - 27)

(修回日期:2012 - 06 - 18)

胶原蛋白寡肽在肺癌患者化疗期间的营养价值评价

邹丽芳 胡晓斐 陈志军 颜波儿 吴丽萍

摘要 **目的** 探索深海鱼皮胶原蛋白寡肽(简称鱼皮寡肽)在肺癌患者化疗期间增效减毒的作用。**方法** 选择住院非小细胞肺癌患者 60 例,随机均分为干预组和对照组,每组各 30 例。干预组和对照组均接受 TP 化疗方案和其他常规治疗与护理。干预组在此基础上于化疗第 1 天开始加服用鱼皮寡肽。于化疗前后评价两组化疗骨髓抑制情况、消化道不良反应以及体力状况 Karnofsky 评分。**结果** 干预组化疗后白细胞总体下降率为 60.00%,对照组为 83.33%;血红蛋白下降率干预组为 30%、对照组为 60%;干预组均低于对照组,两组比较有统计学差异($P < 0.05$);消化道不良反应两组比较无统计学差异;Karnofsky 评分化疗后干预组得分高于对照组,两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 鱼皮胶原蛋白寡肽能有效改善肺癌患者化疗期间骨髓抑制情况,提高患者生活质量,有很高的营养价值。

关键词 胶原蛋白寡肽 非小细胞肺癌 化学治疗 不良反应 研究

Assesment of the Nutritive Value of Fishskin Collagen - Peptide during the Chemotherapy in Patients with Non - Small Cell Lung Cancer.

Zou Lifang, Hu Xiaofei, Chen Zhijun, Yan Boer, Wu Liping. Zhoushan Hospital, Zhejiang 316004, China

Abstract Objective To explore the effect of fishskin collagen - peptide of decreasing side effects during the chemotherapy in patients with non - small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 60 patients of NSCLC were recruited and randomly divided into in-

基金项目:浙江省科技厅基金资助项目(2011C23034)

作者单位:316004 浙江省舟山医院

通讯作者:胡晓斐,电子信箱:hxf801@126.com

intervention group and control group. Patients in the two groups received the chemotherapy (TP regimen) and conventional treatment and care. The patients of intervention group took the fishskin collagen peptide since the first day of chemotherapy orally. The hematological toxicities and side effects on gastro-intestine and karnofsky score of the patients of the two groups were evaluated before and after chemotherapy. **Results** After chemotherapy, the total decline rate of leukocyte in the intervention group was 60%, in the control group was 83.33%; the rate of hemoglobin in the intervention group was 30%, in the control group was 60%. It was lower in the intervention group than that in the control group. There was significant statistical difference between the two groups. There was no significant statistical difference in the side effect of gastro-intestine between the two groups. The score of Karnofsky in the intervention group was better than that in the control group, and there was significant statistical difference. **Conclusion** The fishskin collagen-peptide can decrease the hematological toxicities and improve the quality of life in the patients with NSCLC. The collagen-peptide has good nutritional value.

Key words Collagen-peptide; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Side reaction; Research

我国原发性肺癌的发生率近 10 年以每年递增 11.9%, 已成为临床最常见的恶性肿瘤之一^[1]。其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 占原发性肺癌的 80% ~ 85%, 且 2/3 的患者在确诊时已属晚期, 化疗已成为其主要治疗措施之一^[2]。由于化疗药物对患者全身免疫系统的损害, 常导致部分晚期 NSCLC 患者化疗期间出现严重化疗不良反应, 不能耐受者甚至中止化疗, 严重影响了患者的疗效和生活质量。因此, 在化疗期间如何增强患者的免疫力, 预防患者全血细胞下降, 成为化疗科医生研究的新热点。寡肽是指由 2 ~ 10 个氨基酸组成的肽, 具有相对分子质量小, 安全性好、无污染、易吸收、易消化、富含人体必需氨基酸等优点, 能有效提高机体的抵抗力和免疫力^[3]。近年来国内外学者相继将肽应用到医学领域, 开发肽类医用功能食品或肽类药物, 有学者提取血管紧张素转化酶抑制肽应用于降血压; 提取鱼皮胶原蛋白多肽应用于修复血管内皮细胞损伤等, 均取得了较好的疗效^[4]。本课题组为了探索深海鱼皮胶原蛋白寡肽 (鱼皮寡肽) 在提高机体免疫力中的作用, 从 2011 年 10 月 ~ 2012 年 5 月, 将鱼皮寡肽功能性食品应用到接受 TP 方案化疗的 30 例晚期非小细胞肺癌, 取得一定效果, 现报告如下。

对象与方法

1. 对象: 2011 年 10 月 ~ 2012 年 5 月严格按照入选、排除标准, 选择住院非小细胞肺癌化疗患者 60 例, 随机均分为肺癌化疗干预组、肺癌化疗对照组, 每组各 30 例; 其中干预组 30 例, 男性 19 例, 女性 11 例, 年龄为 38 ~ 68 岁, 平均年龄为 54.2 ± 5.21 岁。TNM 分期: 其中 IIIb 期患者 21 例, IV 期患者 9 例。对照组 30 例, 男性 21 例, 女性 9 例, 年龄为 41 ~ 72 岁, 平均年龄为 55.3 ± 5.71 岁。TNM 分期: 其中 IIIb 期患者 19 例, IV 期患者 11 例。两组患者在性别、年龄、分期等方面比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

2. 入选标准: (1) 诊断标准: 参考《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断标准, 进行准确诊断和 TNM 分期。(2) 纳入标

准: ①全部病例均经病理学、细胞学或影像学检查确诊为非小细胞肺癌; ②患者有可评价 (测量) 的病灶; ③以新发和 (或) 未接受过放、化疗的患者; ④化疗方案为 TP 化疗方案; ⑤ Karnofsky 体力评分 > 70 分; ⑥年龄 ≥ 18 岁的成人; ⑦无听、说、读、写和沟通障碍。(3) 排除标准: ①胃肠道梗阻, 非药源性顽固性呕吐患者; ②同时接受放疗和化疗的癌症患者; ③其他化疗方案的肺癌患者; ④合并心、脑、肾等严重并发症; ⑤既往有精神疾患或意识障碍者; ⑥诊断及分期不明的患者。

3. 方法: (1) 对照组: 根据各种癌症的不同病理组织学类型及临床分期, 参考《中国常见恶性肿瘤诊治规范》, 选用标准 TP 化疗方案, 即: 紫杉醇 135mg/m² 加入生理盐水 500ml 中静脉滴注, 滴注时间为 3h; 第 1 ~ 3 天给予顺铂 75mg/m²; 28 天为 1 个疗程。接受肿瘤科常规化疗治疗与护理, 在无特殊情况下, 不使用任何与化疗无关的特殊辅助用药。观察时间为 1 个月左右。(2) 干预组: 与对照组选用治疗方案的原则相同; 在此基础上, 化疗干预组在化疗第 1 天起即开始服用鱼皮寡肽, 2 克/次, 2 次/天; 至化疗周期结束后 1 周, 服用周期为 28 天。(3) 观察及评价指标: 按照世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物常见毒副反应分级标准, 分别于化疗前和化疗后第 8 天对两组患者进行比较^[5]。①骨髓抑制分级: 白细胞计数 (× 10⁹/L): 0 度: ≥ 4.0; I 度: 3.0 ~ 3.9; II 度: 2.0 ~ 2.9; III 度: 1.0 ~ 1.9; IV 度: < 1.0; ②血红蛋白 (g/L): 0 度: ≥ 110; I 度: 95 ~ 109; II 度: 80 ~ 94; III 度: 65 ~ 79; IV 度: < 65; ③血小板 (× 10⁹/L): 0 度: ≥ 100; I 度: 75 ~ 99; II 度: 50 ~ 74; III 度: 25 ~ 49; IV 度: < 25; ④消化道反应: 0 度: 无症状; I 度: 恶心; II 度: 暂时性呕吐; III 度: 呕吐需要治疗; IV 度: 难控制的呕吐。(4) 体力状况 Karnofsky 评分: 以体力状况 Karnofsky 评分 (KPS 评分) 为标准, 分别于化疗前和本次化疗周期结束 (化疗第 28 天) 对两组患者进行评估。

4. 统计学方法: 采用统计学软件 SPSS 13.0 进行数据的录入、统计与分析, 等级资料采用秩和检验, 计量资料用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 干预后两组骨髓抑制情况的比较: 应用 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准, 比较两组患者化疗后骨髓抑制的情况。结果发现, 干预组患者白细胞计

数下降程度:0 度患者 12 例(40.00%)、I 度 16 例(53.33%)、II 度 2 例(6.67%);对照:0 度 5 例(16.67%)、I 度 14 例(46.67%)、II 度 9 例(30.00%)、III 度 2 例(6.67%);干预组下降程度低于对照组,两组比较 $P<0.05$ 。干预组血红蛋白值下降程度:0 度 21 例(70.00%)、I 度 9 例(30.00%);对

照组:0 度 12 例(40.00%)、I 度 17 例(56.67%)、II 度 1 例(3.33%);干预组下降程度低于对照组,两组比较 $P<0.05$ 。干预组血小板下降程度:0 度 26 例(86.67%)、I 度 4 例(13.33%);对照组:0 度 24 例(80.00%)、I 度 6 例(20.00%);两组比较无统计学差异,详见表 1。

表 1 干预后两组骨髓抑制情况比较(n)

分组	骨髓抑制分级														
	白细胞					血红蛋白					血小板				
	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
干预组	12	16	2	0	0	21	9	0	0	0	26	4	0	0	0
对照组	5	14	9	2	0	12	17	1	0	0	24	6	0	0	0
Z	2.909					2.378					0.687				
P	0.004					0.017					0.492				

2. 干预后两组消化道反应的比较:应用 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准,比较两组患者化疗后骨髓抑制的情况。结果发现,干预组患者消化道反应:0 度 7 例(23.33%)、I 度 12 例(40.00%)、II 度 8 例(26.67%)、III 度 2 例(6.67%)和 IV 度 1 例(3.33%);对照组:0 度 3 例(10.00%)、I 度 15 例(50.00%)、II 度 4 例(13.33%)、III 度 6 例(20.00%)和 IV 度 2 例(6.67%)。两组比较无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 干预后两组消化道反应情况比较(n)

分组	消化道反应				
	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
干预组	7	12	8	2	1
对照组	3	15	4	6	2
Z	1.165				
P	0.244				

3. 干预后两组生存质量评分情况的比较:采用 Karnofsky 生活质量评分标准,分别在两组患者化疗前和化疗第 28 天对两组患者生存质量评分进行比较。结果发现,干预组、对照组化疗后得分均低于化疗前,前后比较有统计学差异($P<0.05$)。化疗后干预组得分高于对照组,两组比较有统计学差异($P<0.05$),详见表 3。

表 3 干预后两组生存质量评分情况比较($\bar{x}\pm s$)

分组	生存质量评分			
	干预前	干预后	t	P
干预组	78.89±5.32	74.89±5.11	5.182	0.009
对照组	79.12±4.68	69.88±5.71	2.076	0.038
t	1.738	11.644		
P	0.082	0.000		

讨 论

化学治疗是非小细胞肺癌患者首选的非手术治疗之一,紫杉醇加顺铂的 TP 化疗方案是其经典的化疗方案之一,效果肯定。但由于化疗药物均为非肿瘤细胞靶向药物,在杀灭肿瘤细胞的同时,并不能识别正常组织细胞。因此,化疗期间也常导致患者正常组织细胞受损、机体免疫力下降。为增强患者化疗期间免疫力,降低化疗相关不良反应,尝试给 NSCLC 患者化疗期间服用深海鱼皮胶原蛋白寡肽。发现干预组患者化疗后白细胞总体下降率为 60.00%,对照组为 83.33%;血红蛋白下降率干预组为 30%、对照组为 60%;干预组均低于对照组,两组比较有统计学差异;表明深海鱼皮胶原蛋白寡肽降低非小细胞肺癌患者化疗期间骨髓抑制发生率的效果肯定。可以认为这与寡肽能促进机体免疫细胞应答,增进机体蛋白质和氨基酸的合成吸收;加之寡肽富含氨基酸能有效改善患者化疗期间的营养状况,尤其是氨基酸中的谷氨酰胺、精氨酸、蛋氨酸、 $\omega-3$ 脂肪酸既能有效改善患者营养状况,又能达到抑制肿瘤生长的目的。孙肖明等^[6]认为寡肽能加快蛋白质的合成、促进机体氨基酸的吸收。研究发现寡肽能促进机体免疫细胞应答,寡肽中所含的酪丝亮肽能充分调动机体自身免疫系统的主动性^[7]。寡肽类药物还能通过促进淋巴细胞增殖、白介素或细胞因子的释放以及提高 NK 细胞活性等途径达到提高机体免疫力的作用^[8]。

Karnofsky 体力评分是目前国际通用的化疗病人生活质量评分标准,总分为 100 分,得分越高,健康状况越好,越能承受治疗给身体带来的不良反应;得分越低,健康状况越差,若低于 60 分,许多有效的抗肿

瘤治疗就无法实施^[9]。本文对两组患者化疗前后的 Karnofsky 体力评分进行比较,结果发现两组患者化疗后均低于化疗前,化疗前后比较有统计学差异;但化疗后干预组高于对照组,两组比较有统计学差异。表明深海鱼皮胶原蛋白寡肽能有效改善非小细胞肺癌患者的体力。有研究显示肽能增强体力,减少活动时机体内乳酸的生成,促进乳酸的清除,增强乳酸脱氢酶活力。寡肽还能改善患者化疗期间营养状况,笔者认为此是寡肽能提高患者生活质量的主要原因。

恶心、呕吐是化疗患者常见的消化道症状,其发生机制是化疗药物进入体内会刺激延髓化学受体感受带受体,特别是 5-羟色胺(5-HT)受体,继而引起恶心、呕吐等胃肠道反应,或刺激迷走神经中枢导致恶心、呕吐^[10]。因此,目前临床应用的化疗前止吐药,如托烷司琼等均为 5-羟色胺受体拮抗剂。因鱼皮寡肽为天然肽类食品,并未添加 5-羟色胺受体拮抗剂,也未添加姜烯酮等植物类止吐剂。因此,本研究在对两组化疗期间呕吐的发生情况进行比较,两组并未有统计学差异。基于此,笔者拟在今后的研究中进一步对鱼皮寡肽功能性食品中该项功能的研究与开发。

综上所述,深海鱼皮胶原蛋白寡肽能在 NSCLC 患者化疗期间促进患者蛋白质的合成,改善患者的营养状况;激活免疫系统,增强患者机体抵抗力;改善患者生活质量。而且深海鱼皮胶原蛋白寡肽服用方便,

无不良反应,具有临床营养价值,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- 1 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J].中国肿瘤,2012,21(2):81-85
- 2 他维玮,赵曼,孙守员,等.非小细胞肺癌的治疗方案及影响预后的重要因素[J].现代生物医学进展,2012,12(5):910-913
- 3 杨彩艳,徐辉朝.寡肽研究进展[J].粮食与油脂,2009,5:4-6
- 4 Mackenzie AK, Valegifrd K, Iqbal A, et al. Crystal structures of an oligopeptide-binding protein from the biosynthetic pathway of the beta-lactamase inhibitor clavulanic acid[J]. J Mol Biol. 2010,396(2):332-344
- 5 陈刚,胡少明,黄光英,等.灵莨四君颗粒在胃癌化疗中对骨髓的保护作用[J].中国中西医结合消化杂志,2006,14(3):153-155
- 6 孙肖明,孟宪梅,霍学芹.小肠的吸收机制与营养功能的研究进展[J].畜牧与饲料科学,2011,32(7):31-32
- 7 Arai T, Kino K. New L-amino Acid ligases catalyzing oligopeptide synthesis from various microorganisms[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2010,23:74(8):1572-1577
- 8 Poliwoda A, Wiczorek PP. Sample pretreatment techniques for oligopeptide analysis from natural sources[J]. Anal Bioanal Chem, 2009,393(3):885-897
- 9 张路,陈丽霞.XELOX 方案治疗 IV 期胃癌患者行为状态评分的影响因素[J].中国肿瘤临床与康复,2011,18(2):183-186
- 10 高云阁,王社论,郑成中,等.昂丹司琼联合地塞米松防治老年肿瘤患者化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2011,31(4):47-49 (收稿日期:2012-05-31)
(修回日期:2012-06-18)
- 9 Stark AM, Tongers K, Maass N, et al. Reduced metastasis-suppressor gene mRNA-expression in breast cancer brain metastases[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2005,131(9):191-198
- 10 Sierra A, Price JE, Garcia-Ramirez, et al. Astrocyte-derived cytokines contribute to the metastatic brain specificity of breast cancer cells[J]. Lab Invest,1997,77:357-368
- 11 Mela A, Goldman JE. The tetraspanin KAI1/CD82 is expressed by late-lineage oligodendrocyte precursors and may function to restrict precursor migration and promote oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. J Neurosci,2009,29(36):11172-11181
- 12 Entschladen F, Palm D, Niggemann B, et al. The cancer's nervous tooth: considering the neuronal crosstalk with tumors[J]. Semin Cancer Biol,2008,18:171-175
- 13 Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer[J]. Adv Genet, 2010,70:27-56
- 14 Sawan C, Herceg Z. Histone modifications and cancer[J]. Adv Genet,2010,70:57-85
- 15 Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HO-TAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature,2010,464(7291):1071-1076
- 16 Savagner P. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon[J]. Ann Oncol,2010,21(Suppl 7):vii 89-vii 92
(收稿日期:2012-05-24)
(修回日期:2012-06-14)

(上接第 13 页)

- 2 Kim HJ, Im SA, Keam B, et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment[J]. J Neuro Oncol,2012,106(2):303-313
- 3 Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases[J]. Ann Oncol, 2009, 20(4): 621-627
- 4 William D. Triple-Negative Breast Cancer[J]. N Engl J Med,2010,363:1938-1948
- 5 Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment[J]. Cancer,2010,116(18):4227-4237
- 6 Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. Cancer, 2008,113(10):2638-2645
- 7 Palmieri D, Fitzgerald D, Shreeve SM, et al. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis[J]. Mol Cancer Res,2009,7(9):1438-1445
- 8 Adamo B, Deal AM, Burrows E, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in breast cancer brain metastases[J]. Breast Cancer Res,2011,13(6):R125