

· 临床研究 ·

# 康艾注射液联合 CapeOX 化疗方案对晚期结肠癌患者 PI3K/Akt 信号通路变化及生存质量的影响

李勇, 刘炼玲

重庆三峡中心医院消化内科, 重庆 404100

**摘要:** **目的** 探究康艾注射液联合 CapeOX 化疗方案对晚期结肠癌患者磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路变化及生存质量的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 7 月期间晚期结肠癌患者 66 例, 依据治疗方案分为 CapeOX 组和联用组, 各 33 例。CapeOX 组予以 CapeOX 化疗方案 (奥沙利铂 + 卡培他滨) 治疗, 联用组予以 CapeOX 化疗方案 + 康艾注射液治疗。两组均连续治疗 2 个周期 (21 d 为 1 周期), 并随访 2 年, 观察统计两组近期治疗效果、不良反应情况, 并对比两组治疗前、疗程结束后血清细胞角质蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA) 水平、PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白表达水平及治疗前、随访 2 年后生存质量核心量表 (QLQ-C30) 评分变化情况。**结果** CapeOX 组疗效与联用组相比差异无统计学意义 ( $Z = 1.061, P = 0.289$ )。联用组不良反应率低于 CapeOX 组, 差异有统计学意义 [21.21% (7/33) vs 45.45% (15/33),  $\chi^2 = 4.364, P = 0.037$ ]。相较于 CapeOX 组, 联用组疗程结束后 PI3K、pAkt 蛋白表达水平均较低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 相较于 CapeOX 组, 联用组疗程结束后血清 CYFRA21-1、CEA 水平均较低 ( $P < 0.01$ ), 随访 2 年后 QLQ-C30 各项评分及整体健康评分均较高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论** 联合采用 CapeOX 化疗方案、康艾注射液治疗晚期结肠癌, 可有效降低患者血清 CYFRA21-1、CEA 水平、抑制 PI3K/Akt 通路, 提高生存质量, 效果较好。

**关键词:** 康艾注射液; CapeOX 化疗方案; 晚期结肠癌; 细胞角质蛋白 19 片段; 癌胚抗原; 生存质量

**中图分类号:** R 735.3<sup>+</sup>5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0803-05

## Influence of Kangai injection combined with CapeOX chemotherapy on PI3K/Akt signal pathway and quality of life in patients with advanced colon cancer

LI Yong, LIU Lian-ling

Department of Gastroenterology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404100, China

Corresponding author: LIU Lian-ling, E-mail: 46960864@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Kangai injection combined with CapeOX chemotherapy on the changes of phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase (PI3K/Akt) signal pathway and the quality of life in patients with advanced colon cancer. **Methods** A total of 66 patients with advanced colon cancer who received treatment in Chongqing Three Gorges Central Hospital from January 2016 to July 2017 were divided into CapeOX group and combined group according to the treatment plan ( $n = 33$ , each). The CapeOX group was treated with CapeOX chemotherapy (oxaliplatin and capecitabine), and the combined group was treated with CapeOX chemotherapy and Kangai injection. Both groups were treated for 2 consecutive cycles (21 d as 1 cycle). The patients were followed up for 2 years. The short-term therapeutic effect and adverse reactions of the two groups were observed and statistically analyzed. The changes of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), PI3K/Akt signal pathway marker protein expression level and quality of life (QLQ-C30) before and after treatment were compared before and after treatment. **Results**

There was no significant difference in the clinical effects between the study group and the control group ( $Z = 1.061, P = 0.289$ ). The adverse reaction rate of the study group was significantly lower than that of the control group [21.21% (7/33) vs 45.45% (15/33),  $\chi^2 = 4.364, P = 0.037$ ]. Compared with the control group, the expression levels of PI3K and pAkt in the study group were lower after the treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the serum CYFRA21-1 and CEA levels in the study group were lower after the course of treatment, and the body, emotion, role, cognition, social

function and overall health scores were higher after 2 years of follow-up ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination of CapeOX chemotherapy and Kangai injection can effectively reduce the serum CYFRA21-1 and CEA levels, inhibit the PI3K/Akt pathway, and improve the quality of life.

**Key words:** Kangai injection; CapeOX chemotherapy; Advanced colon cancer; CYFRA21-1; Carcinoembryonic antigen; Quality of life

**Fund program:** Chongqing Technology Innovation and Application Demonstration Project (CSTC2018JSCX-MSYBX0279)

结肠癌为我国消化科常见癌症之一,发病早期症状不明显,经临床确诊入院时多已进展至晚期,错失最佳手术时机,且随着生活方式的转变,近年来其发病率呈升高趋势,严重威胁患者生命健康<sup>[1-2]</sup>。因此,寻找一种疗效确切、安全性高的治疗方案对延长晚期结肠癌患者生存期具有重要意义。以往临床治疗以多疗程化疗为主,其中 CapeOX 化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)较为常用,虽然能在一定程度上降低转移风险性及复发、病死率,从而延长生存期,但化疗药物存在明显药理毒性,影响正常组织机体功能,发生如骨髓抑制、免疫功能抑制等情况,增加患者痛苦,导致患者因无法耐受长期治疗而中断,从而影响最终结局<sup>[3]</sup>。近年来,随着临床上对晚期结肠癌治疗的不断研究,发现中医中药治疗晚期结肠癌可有效弥补化疗方案不足之处,协同增效同时,还可减轻化疗毒副作用,巩固治疗效果,降低复发风险<sup>[4-5]</sup>。为进一步提高患者耐受性及临床疗效,有学者提出,化疗治疗基础上,加用中药制剂康艾注射液,效果颇佳<sup>[6]</sup>。康艾注射液具有益气扶正功效,可用于多种恶性肿瘤及白细胞低下或减少症治疗,可有效增强机体免疫功能。本研究采用康艾注射液辅助治疗,旨在探讨其疗效及对生存质量的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 7 月本院收治的晚期结肠癌患者 66 例,依据治疗方案不同分组,各 33 例。联用组女 17 例,男 16 例,年龄 33~67(45.66±6.29)岁;TNM 分期<sup>[7]</sup>:ⅢB 期 12 例,Ⅳ期 21 例;CapeOX 组女 15 例,男 18 例,年龄 30~68(46.27±6.07)岁;TNM 分期:ⅢB 期 14 例,Ⅳ期 19 例。本研究经我院伦理协会审核同意,且对比两组基线资料无明显差异( $P > 0.05$ )。

### 1.2 入选标准

**1.2.1 纳入标准** (1)经病理学确诊为结肠癌;(2)TNM 分期ⅢB~Ⅳ期;(3)无手术指征;(4)预计生存期>3 个月;(5)年龄 30~68 岁;(6)患者或其家属均对本研究知情,并自愿签署本研究知情同意书。

**1.2.2 排除标准** (1)纳入研究前 6 个月内接受化疗或辅助化疗,可能影响本研究结果者;(2)具有明确手术指征者;(3)合并其他原发性恶性肿瘤者;(4)伴有心、脑、肝、肺、肾等重要器官疾病者;(5)具有化疗禁忌证者;(6)伴有严重精神障碍或神经性疾病,无法配合本研究者;(7)依从性较差者。

### 1.3 方法

**1.3.1 CapeOX 组** 予以 CapeOX 化疗方案治疗,奥沙利铂(江苏恒瑞医药,国药准字 H200401811),静脉滴注 130 mg/m<sup>2</sup>,d1;卡培他滨(齐鲁制药,国药准字 H20133361),饭后 0.5 h 口服,850~1 000 mg/m<sup>2</sup>,2 次/d,d1~14;1 个周期为 21 d。

**1.3.2 联用组** 予以 CapeOX 化疗方案+康艾注射液(长白山制药,国药准字 Z20026868)治疗,40 ml 康艾注射液+250 ml 生理盐水或 250 ml 葡萄糖注射液(5%),1 次/d,静脉滴注,连用 14 d,停 7 d。CapeOX 化疗方案用法用量同 CapeOX 组;两组均连续治疗 2 个周期,并随访 2 年。

**1.4 观察指标** 观察统计两组近期治疗效果、不良反应情况,并对比两组治疗前、疗程结束后血清细胞角质蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路标志性蛋白表达水平及治疗前、随访 2 年后生存质量变化情况。

**1.5 判定标准及检测方法** (1)参考 WHO 疗效评定标准<sup>[8]</sup>,分为疾病进展(PD)、疾病控制(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR),总有效率=(PR+CR)/总例数×100%。(2)两组均抽取 5 ml 空腹静脉血,离心(3 000 r/min 15 min),通过化学发光法测定血清 CYFRA21-1、CEA 水平,ACCESS 全自动化学发光仪、CYFRA21-1、CEA 检测试剂盒购自美国 Beckman Coulter, Inc,严格遵循仪器、试剂盒操作说明书操作。(3)PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白以蛋白印迹法测定。具体操作:细胞裂解液冰浴下提取结肠癌组织总蛋白,检测浓度后抽取 50 μg 通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,而后湿法转膜,放入 PI3K、pAkt 的单克隆抗体及二抗,将 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为内

参,实施曝光显示结果。(4)生存质量应用生存质量核心量表(EORTC QLQ-C30)中文版进行评价,分值越高则生存质量越良好<sup>[9]</sup>。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用成组  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;等级资料以秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疗效 联用组总有效率为 54.55% (18/33), CopeOX 组为 45.45% (15/33),两组疗效相比差异无统计学意义( $Z = 1.061, P = 0.289$ )。见表 1。

2.2 不良反应 两组不良反应率相比,联用组(21.21%)低于 CopeOX 组(45.45%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 血清 CYFRA21-1、CEA 水平 两组治疗前血清 CYFRA21-1、CEA 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );相较于 CopeOX 组,联用组疗程结束后血清 CYFRA21-1、CEA 水平均较低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 3。

2.4 PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白 两组治疗前 PI3K、pAkt 蛋白表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );相较于 CopeOX 组,联用组疗程结束后 PI3K、pAkt 蛋白表达水平均较低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 4。

2.5 生存质量 两组治疗前躯体、情绪、角色、认知、社会功能及整体健康评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );相较于 CopeOX 组,联用组随访 2 年后躯体、

情绪、角色、认知、社会功能及整体健康评分均较高,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 5。

表 1 两组疗效对比 [ $n = 33$ , 例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD
联用组	6(18.18)	12(36.36)	9(27.27)	6(18.18)
CopeOX 组	4(12.12)	11(33.33)	8(24.24)	10(30.30)
Z 值	1.061			
P 值	0.289			

表 2 两组不良反应情况对比 [ $n = 26$ , 例(%)]

组别	骨髓抑制	白细胞减少	恶心、呕吐	免疫功能抑制	总发生率
联用组	2(6.06)	0	3(9.09)	2(6.06)	21.21(7/33)
CopeOX 组	4(12.12)	3(9.09)	4(12.12)	4(12.12)	45.45(15/33)
$\chi^2$ 值					5.811
P 值					0.016

表 3 两组血清 CYFRA21-1、CEA 水平对比

( $n = 33, \mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	CYFRA21-1		CEA	
	治疗前	疗程结束后	治疗前	疗程结束后
联用组	25.23 ± 8.54	8.52 ± 2.68	32.14 ± 10.12	10.23 ± 7.84
CopeOX 组	26.01 ± 8.32	14.32 ± 3.06	32.85 ± 10.63	17.69 ± 8.21
$t$ 值	0.334	7.271	0.247	3.351
P 值	0.740	0.000	0.806	0.002

表 4 两组 PI3K/Akt 信号通路标志性蛋白相对表达量对比

( $n = 33, \bar{x} \pm s$ )

组别	PI3K		pAkt	
	治疗前	疗程结束后	治疗前	疗程结束后
联用组	33.34 ± 3.15	8.24 ± 1.26	31.24 ± 2.25	6.13 ± 0.58
CopeOX 组	32.98 ± 3.27	14.13 ± 1.17	31.52 ± 2.27	10.21 ± 0.59
$t$ 值	0.404	7.271	0.447	25.146
P 值	0.688	0.000	0.657	0.000

表 5 两组 QLQ-C30 评分对比 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

时间	例数	躯体功能	情绪功能	认知功能	社会功能	角色功能	整体健康
治疗前							
联用组	26	52.35 ± 9.38	57.41 ± 8.12	52.14 ± 6.26	50.69 ± 7.25	50.32 ± 7.82	42.33 ± 7.52
CopeOX 组	23	53.02 ± 8.47	57.87 ± 8.45	52.78 ± 6.64	50.47 ± 6.68	49.95 ± 8.04	42.85 ± 7.69
$t$ 值		0.231	0.171	0.306	0.097	0.238	0.211
P 值		0.819	0.865	0.762	0.923	0.812	0.834
随访 2 年后							
联用组	26	64.31 ± 9.25	68.36 ± 9.63	62.30 ± 8.21	62.13 ± 9.58	65.23 ± 9.32	58.42 ± 9.81
CopeOX 组	23	57.25 ± 8.74	60.87 ± 8.26	56.78 ± 6.32	50.88 ± 9.75	60.21 ± 8.25	51.23 ± 9.11
$t$ 值		2.411	2.559	2.303	3.584	2.057	2.333
P 值		0.021	0.015	0.027	0.001	0.045	0.025

注:联用组随访期间病死 7 例,存活率 78.79% (26/33);CopeOX 组随访期间病死 10 例,存活率 69.70% (23/33)。

## 3 讨论

结肠癌为我国九大常见恶性肿瘤之一,受多种因素影响,其发病率呈明显上升趋势,受到社会范围内高度关注<sup>[10]</sup>。结肠癌发病机制、病因尚未完全明确,多认为与生活方式、遗传因素、社会环境、溃疡性结肠

炎、胆囊切除史及结直肠息肉等有关,该病早期无典型临床症状,晚期通常表现为腹痛、腹部不适、腹部肿块、粪便性状及排便习惯改变、贫血等症状,威胁患者生命安全及生存质量<sup>[11]</sup>。目前,临床治疗晚期结肠癌多以控制肿瘤生长、延长生存期,提高生存质量为主。

以往临床上多采用单纯化疗方案治疗晚期结肠癌,如 FOREFIRI 化疗方案(伊立替康 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙)、CapeOX 化疗方案等<sup>[12-13]</sup>。本研究对晚期结肠癌 CapeOX 患者予以 CapeOX 化疗方案,治疗总有效率为 45.45%,效果颇佳。CapeOX 化疗方案联合采用奥沙利铂、卡培他滨,其中奥沙利铂属于第三代铂类,具有较高水溶性及稳定性,将 DNA 作为靶点,促进烷化结合物产生,作用于靶点,形成 DNA 蛋白交联、链间及链内交联,损伤靶点,进而抑制 DNA 合成及复制,加速肿瘤细胞凋亡,其与卡培他滨不产生交叉耐药,且对患者骨髓、肾脏功能抑制作用相对较小<sup>[14]</sup>。卡培他滨为临床治疗晚期结肠癌、直肠癌及胃癌常用药物,属于 5-氟尿嘧啶(5-Fu)前体药物,是一种新型口服氟嘧啶甲酸盐,可于体内转化为 5-Fu,干扰蛋白质、RNA 合成,抑制细胞分裂<sup>[15]</sup>。但随着临床研究的不断深入,发现 CapeOX 化疗方案治疗晚期结肠癌,虽可取得一定效果,但不良反应发生率较高,影响治疗效果。因此,选择一种疗效确切、安全性高治疗方案对晚期结肠癌患者尤为重要。

本研究对晚期结肠癌联用组患者予以 CapeOX 化疗方案基础上,加用中药制剂康艾注射液,效果较为显著。结肠癌在中医学中并无明确记载,临床上根据其病因、发病机制及临床表现将其归属于“肠癖”、“肠覃”等范畴,多因饮食不节,恣食燥热、肥甘、不洁之物,致脾不健运、湿热蕴毒瘀阻于大肠、热伤肠络,引发癌瘤。康艾注射液为临床治疗晚期结肠癌常用中药制剂,是由苦参、人参及黄芪提取制成,可抑制肿瘤细胞生长、益气扶正、提高机体免疫功能。苦参及人参中重要成分人参皂苷可诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞周期、进而控制肿瘤血管生成,且可通过促进参与肿瘤细胞免疫应答的细胞生成,提高机体免疫力。黄芪为补益药,其主要生物活性物质黄芪多糖,可增强红细胞 I 型补体受体(CR1)免疫活性,提高其数目,改善患者体内红细胞功能,同时还可通过加速癌细胞素分泌、免疫调节等发挥抑制肿瘤作用。本研究结果显示,联用组治疗总有效率 54.55% 与 CapeOX 组 45.45% 无明显差异,但不良反应率 21.21% 低于 CapeOX 组 45.45%。结果充分说明对晚期结肠癌患者予以 CapeOX 化疗方案基础上,加用中药制剂康艾注射液,疗效较好,且不良反应较少。

研究表明,CYFRA21-1、CEA 与结肠癌发生进展关系密切<sup>[16]</sup>。近年来,研究发现,消化道癌症中,CYFRA21-1 存在升高的现象<sup>[17]</sup>。分析其原因,可能是由于消化道均为上皮细胞,而 CYFRA21-1 则来源于上皮细胞,当消化道出现癌变时,血清中 CYFRA21-1

即随之改变。CEA 为较为广泛的一种酸性糖蛋白肿瘤标志物,当肿瘤细胞分泌、合成过多时,血清中 CEA 升高<sup>[18]</sup>。联用组治疗后血清 CYFRA21-1、CEA 低于 CapeOX 组。提示 CapeOX 化疗方案联合康艾注射液治疗晚期结肠癌,可进一步降低患者血清 CYFRA21-1、CEA 水平。PI3K/Akt 通路为机体内重要信号通路,可通过调节细胞增殖、凋亡作用参与多种肿瘤发生、发展。石雪萍等<sup>[19]</sup>指出,在结肠癌细胞系,PI3K/Akt 处于异常活化状态,因此,可将其作为肿瘤治疗新靶点。本研究中联用组疗程结束后 PI3K、pAkt 蛋白表达水平均低于 CapeOX 组,提示 CapeOX 化疗方案联合康艾注射液治疗晚期结肠癌,可下调 PI3K、pAkt 蛋白表达。原因在于康艾注射液可诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长转移过程。此外,联用组随访 2 年后 QLQ-C30 躯体、情绪、角色、认知、社会功能及整体健康评分均高于 CapeOX 组。结果充分说明对晚期结肠癌患者予以 CapeOX 化疗方案基础上,加用中药制剂康艾注射液,可进一步改善患者生存质量及耐受性。

综上所述,CapeOX 化疗方案联合康艾注射液治疗晚期结肠癌,可有效降低患者血清 CYFRA21-1、CEA 水平、抑制 PI3K/Akt 通路,改善生存质量,效果较好。但本研究样本量较小,还需临床多中心、多渠道取样,进一步证实康艾注射液联合 CapeOX 化疗方案对晚期结肠癌患者血清 CYFRA21-1、CEA 水平变化及生存质量的影响。

#### 参考文献

- [1] 邵祺,茅国新,潘小明,等. FOLFOX 和 FOLFOXIRI 方案在 III 期结肠癌辅助化疗中的疗效[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(15): 2163-2166.
- [2] Cayrefourcq L, Mazard T, Joosse S, et al. Establishment and characterization of a cell line from human circulating colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2015, 75(5): 892-901.
- [3] 周冬兵,蒲敏,何林祥. 甘露聚糖肽序贯联合 CapeOX 化疗方案治疗 IV 期结肠癌的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(6): 1032-1033, 1035.
- [4] 陈洪亮,蒋华锋. 升血汤联合 Xelox 方案化疗治疗转移性结肠癌免疫功能及预后分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 510-512.
- [5] 黄伶,郭俊华. 益气化痰散结方联合 XELOX 化疗方案治疗晚期复发性结肠癌的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 670-672.
- [6] Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 211-222.

- dioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): 526-531.
- [2] De Palo M, Guida P, Mastro F, et al. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini-thoracotomy [J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 245-252.
- [3] Ginther RM Jr, Gorney R, Forbess JM. Use of del Nido cardioplegia solution and a low-prime recirculating cardioplegia circuit in pediatrics [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(1): 46-50.
- [4] Ota T, Yerebakan H, Neely RC, et al. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 27-33.
- [5] 张开天, 曹勇, 洗明海, 等. Del Nido 心脏停搏液的临床应用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(4): 241-244.
- [6] 刘何, 焦思杨, 马路遥, 等. 三种停搏液在成人瓣膜置换术中的心肌保护效果 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(6): 775-778.
- [7] 时慧, 刘超启, 赵惠, 等. del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科临床实践和应用常规的制订 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(4): 206-209.
- [8] 曾文辉, 杨旭晖, 朱家全, 等. Del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科中的应用效果分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(9): 808-812.
- [9] 锺朝晖, 朱洪生, 富皓白, 等. 冠状动脉中冷晶体与含血停搏液灌注比较 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2001, 21(2): 119-121.
- [10] Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, et al. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery-Scopes and concerns [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- [11] 张蔚, 于新迪, 沈佳, 等. 三种心肌保护液在儿童心脏手术中的应用观察 [J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1): 12-15.
- [12] Leistner M, Sommer S, Kanofsky P, et al. Ischemia time impacts on respiratory chain functions and Ca<sup>2+</sup>-handling of cardiac subsarcolemmal mitochondria subjected to ischemia reperfusion injury [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 92.
- [13] 钱净, 李雪, 杨丽琼, 等. 常见心肌损伤标志物在急性心肌梗死诊断中的应用价值 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(1): 31-34.
- [14] 姜秀丽, 顾天玉, 刘麟, 等. del Nido 心脏停搏液在成人冠状动脉旁路移植联合瓣膜置换手术中的安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(48): 3770-3774.
- [15] Yammine M, Neely RC, Loberman D, et al. The use of lidocaine containing cardioplegia in surgery for adult acquired heart disease [J]. *J Card Surg*, 2015, 30(9): 677-684.
- [16] 黄勇, 李蔚华, 尹虹, 等. hs-cTnT、MMP 和 BMP 评估 ACS 病情和近期预后的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(7): 955-959.
- [17] 辛梅, 赵凯, 倪尔连, 等. HTK 液与含血停搏液用于瓣膜置换联合房颤射频消融治疗患者术中心肌保护的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2013, 11(4): 207-212.
- [18] Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery [J]. *Perfusion*, 2017, 32(1): 68-73.

收稿日期: 2020-03-05 修回日期: 2020-04-02 编辑: 王宇

(上接第 806 页)

- [7] Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, et al. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 342-356.
- [8] 高金锋, 封革. 复方苦参注射液联合化疗方案治疗晚期结肠癌 40 例 [J]. *中国药业*, 2014, 23(24): 103-105.
- [9] 朱建军, 刘英, 赵桐, 等. EORTC QLQ-C30 量表在肝癌患者生活质量评价中的应用 [J]. *河北医药*, 2014, 36(24): 3740-3742.
- [10] 胡萍, 封革, 高金锋. FOLFOX 与 XELOX 方案用于 II/III 期结肠癌辅助化疗的疗效及不良反应 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(11): 1544-1546.
- [11] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1): 43-51.
- [12] 周强. 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案治疗晚期结肠癌疗效观察 [J]. *山东医药*, 2014, 54(24): 66-67.
- [13] 孙春花, 徐晓俊, 过雪丹, 等. 结肠癌 CapeOX 方案新辅助化疗的临床研究 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, 7(6): 387-389, 393.
- [14] 薛大忠, 陈燕, 刘华, 等. NS-398 增强奥沙利铂诱导结肠癌细胞凋亡的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(12): 2889-2891.
- [15] 李拥军, 邓飞, 张雪琴, 等. XELOX 和 OLF 化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 237-238.
- [16] Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 268-274.
- [17] 马景训, 白玉洁, 丁向飞, 等. 新辅助化疗治疗结肠癌肝转移对患者血清 VEGF、CEA、CA199、CYFRA21-1 水平的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(28): 44-45.
- [18] Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, et al. Clinical performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in gastrointestinal cancer using LOCI<sup>TM</sup>-based assays [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 353-359.
- [19] 石雪萍, 李静, 冉建华, 等. 人参皂苷 Rh2 调控 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1): 114-119.

收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2020-03-18 编辑: 王娜娜