

## • 论著 •

## 西咪替丁预防大肠癌复发转移临床疗效观察

尚培中 贾国洪 苗建军 崔丽 李永庆 李晓武 朱习琴 李霞 谷化平

**【摘要】 目的** 研究西咪替丁预防大肠癌复发转移临床疗效以及唾液酸化Lewis X (SLeX)蛋白表达的关系。**方法** 应用微波-链霉菌素-生物素(微波-LSAB)法检测80例大肠癌SLeX蛋白表达水平。将阳性表达的73例随机分为两组:西咪替丁治疗组43例,对照组30例。手术后第3周开始,对Duke's A期和B期患者,治疗组每天口服氟尿嘧啶 200 mg和西咪替丁800 mg;对照组仅每天口服氟尿嘧啶200 mg。对Duke's C期患者,两组均采用LFP方案化疗,同时,分别采取上述方法对照治疗。服药时间均为1年。平均随访时间为(10.4±2.6)年。**结果** 治疗组与对照组比较,10年总体生存率分别为83.7%和50.0%, Duke's C期生存率分别为84.6%和22.2%, SLeX蛋白表达III级生存率分别为92.3%和29.4%, 肝脏转移率分别为20.9%和53.3%, 上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); Duke's A+B期生存率分别为82.4%和91.7%, SLeX蛋白表达II级生存率分别为70.6%和76.9%, 局部复发率分别为25.6%和43.3%, 上述差异均无统计学意义。**结论** 西咪替丁对SLeX蛋白高水平表达的中晚期大肠癌有一定的抗转移治疗作用,有助于降低转移率,延长患者生存期,提高生存率。

**【关键词】** 结直肠癌;肿瘤转移;唾液酸化Lewis X抗原;西咪替丁

**Cimetidine prevents recurrence and metastasis of colorectal cancer and its clinical effects** SHANG Pei-zhong, JIA Guo-hong, MIAO Jian-jun, CUI Li, LI Yong-qing, LI Xiao-wu, ZHU Xi-qin, LI Xi, GU Hua-ping. Department of General Surgery, The 251th Hospital of PLA, Zhangjiakou 075000, China  
Corresponding author: SHANG Pei-zhong, Email: spz251@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effects of cimetidine for the treatment of colorectal cancer and the relationships with the expression of sialyl Lewis-X (SLeX) in colorectal carcinoma. **Methods** The expressions of SLeX in colorectal carcinoma (80 cases) were studied by microwave-labelled strept-avidin biotin immunohistochemical method. Seventy-three patients with positive expressions of SLeX were randomly allocated into two groups. The cimetidine group (43 cases) was given 200 mg per day of 5-fluorouracil orally together with 800 mg per day of cimetidine, while the control group (30 cases) received 5-fluorouracil alone. The treatment was initiated 3 weeks after the operation and terminated after one year for all patients. LFP chemotherapy was administered for Duke's C patients. A mean follow-up term was (10.4±2.6) years. **Results** The total 10-year survival rate in cimetidine group was 83.7%, whereas that in control group was 50.0%. The 10-year survival rate of Duke's C patients in cimetidine group was 84.6%, whereas that in control group was 22.2%. The 10-year survival rate of patients with high SLeX expression (grade III) in cimetidine group was 92.3%, whereas that in control group was 29.4%. Hepatic metastasis in cimetidine group was 20.9%, whereas that in control group was 53.3%. The effects of cimetidine treatment as shown above parameters was remarkably significant ( $P<0.05$ ). In contrast, the 10-year survival rate of Duke's A+B patients in cimetidine group was 82.4%, whereas that in control group was 91.7%. The 10-year survival rate of patients with low SLeX expression (grade II) in cimetidine group was 70.6%, whereas that in control group was 76.9%. Local recurrence in cimetidine group was 25.6%, whereas that in control group was 43.3%. The effects of cimetidine treatment as shown above parameters was not significant. **Conclusion** Cimetidine administration can dramatically improve patients' survival rate in advanced colorectal cancer patients with tumor cells of high expressing levels of SLeX.

**【Key Words】** Colorectal neoplasms; Neoplasms metastasis; Sialyl Lewis-X; Cimetidine

Lewis抗原与配体分子选择素(selectin)结合,是恶性肿瘤转移的重要途径之一,即Lewis-Selectin途径,简称LS途径<sup>[1]</sup>。阻止Lewis抗原与选择素之间

的黏附,成为抗恶性肿瘤转移治疗的重要环节。研究证实,作为Lewis血型抗原决定簇之一的唾液酸化Lewis X(sialyl Lewis X, SLeX)在大肠癌转移过程中发挥了重要作用<sup>[2,3]</sup>。西咪替丁是临床上常用的抑酸药物,近年研究发现它具有一定的抗肿瘤作用<sup>[4-7]</sup>。为了深入研究其作用机制及其临床治疗效果,作者

根据大肠癌临床分期以及 SLeX 蛋白表达水平进行了对照研究,现报告如下。

## 资料和方法

### 一、一般资料

选择我院 1995 年 6 月至 1997 年 6 月收治的大肠癌患者共 80 例,男 46 例,女 34 例,年龄 31~76 岁,平均( $52.4 \pm 13.7$ )岁。结肠癌 49 例:其中盲肠癌 1 例,升结肠癌 24 例,横结肠癌 2 例,降结肠癌 5 例,乙状结肠癌 17 例;直肠癌 31 例。全部患者均接受标准根治性切除手术,对合并肠梗阻的降结肠癌 3 例和乙状结肠癌 1 例,应用术中结肠灌洗行 I 期切除吻合。肉眼类型:隆起型 10 例,溃疡型 65 例,浸润型 5 例。肿瘤大小 0.7~5.2 cm。Duke's 分期:A 期 9 例,B 期 25 例,C 期 46 例。所有患者术前影像学检查及术中探查未发现肝脏转移,术前均未接受过放疗、化疗及免疫治疗。术后切口脂肪液化 7 例,感染 2 例,延期愈合,未发生吻合口瘘及围手术期死亡病例。

### 二、免疫组织化学

手术标本均行常规 HE 染色。取相邻切片行 SLeX 免疫组化染色。采用微波-链霉菌素-生物素(microwave-labelled strept-avidin biotin,微波-LSAB)法。鼠抗 SLeX 单克隆抗体和 LSAB 试剂盒为 DAKO 公司(丹麦)产品。标本均经体积分数为 10%甲醛固定 24 h,石蜡包埋、切片。常规脱蜡水化后,放入枸橼酸缓冲液(10 mmol/L, pH 6.0)内,用 YWY 781A 型医用微波仪 170 W 辐射 5 min 作抗原修复处理,冷却 10 min 后水洗。其它步骤同常规 LSAB 法,所不同者为三步抗原孵育和正常羊血清封闭均为微波仪 130 W 各辐射处理 5 min,保温 2 min 即可。实验用已知 SLeX 阳性大肠癌组织作阳性对照,PBS 代替一抗作阴性对照,DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 显色。阳性信号呈棕黄色。根据 SLeX 蛋白阳性细胞染色范围及强度分为 3 级:I 级:阴性(-)7 例,无明显阳性反应细胞;II 级:弱阳性(+)30 例,阳性细胞 <50%,染色较弱;III 级:强阳性(++)43 例,阳性细胞 >50%,染色较强。80 例大肠癌组织中共 73 例呈 SLeX 蛋白阳性表达。

### 三、治疗方法

根据染色结果随机将 73 例分为两组,接受西咪替丁治疗组 43 例,其中 SLeX 蛋白表达 II 级 17 例,III 级 26 例;未接受西咪替丁治疗者 30 例为对照组,其中 SLeX 蛋白表达 II 级 13 例,III 级 17 例。两组患者性别、年龄、癌灶部位、病理组织类型和 Duke's 分期差异无统计学意义,见表 1。手术后第 3 周开

始,对 Duke's A 期和 B 期患者,治疗组每天 1 次口服氟尿嘧啶 200 mg,同时每天口服西咪替丁 800 mg (200 mg/次,分 4 次服);对照组仅每天 1 次口服氟尿嘧啶 200 mg。对 Duke's C 期患者,两组均采用 LFP 方案化疗:第 1~5 天亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 h 后氟尿嘧啶 375 mg/m<sup>2</sup> 于亚叶酸钙滴完后静滴 6~8 h,第 1~3 天静滴顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>。21 天为 1 周期,共用 6 周期。同时,治疗组每天口服西咪替丁 800 mg,在 LFP 化疗周期之外,每天口服氟尿嘧啶 200 mg;对照组仅在 LFP 化疗周期之外,每天口服氟尿嘧啶 200 mg。总体治疗时间为 1 年。

随访方式:每半年复查 1 次,包括血生化、X 线、超声、CT 以及纤维结肠镜等,了解复发转移情况。对发现肝脏转移的 25 例患者中的 19 例实施了肝切除,对局部复发的 24 例患者中的 14 例实施了再次手术切除,7 例实施了肠造口。所有再次手术患者,术后均再给予 LFP 或 FOLFOX4 方案化疗,并按原分组情况再次口服氟尿嘧啶和西咪替丁或仅口服氟尿嘧啶 1 年。因死亡或其他原因未能准时复查的患者,通过电话或信函随访,记录具体死亡原因及日期。随访时间为 1995 年 6 月至 2008 年 11 月,平均时间( $10.4 \pm 2.6$ )年。随访率 95.9%。

### 四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件包,对组间数据行  $\chi^2$  检验;生存分析采用 Log-rank 检验,并生成 Kaplan-Meier 生存率曲线。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

治疗组与对照组比较,10 年总体生存率分别为 83.7%和 50.0%, $P < 0.05$  差异有统计学意义(图 1)。Duke's A + B 期生存率分别为 82.4%和 91.7%,Duke's C 期生存率分别为 84.6%和 22.2%, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义(图 2)。SLeX 蛋白表达 II 级生存率分别为 70.6%和 76.9%,SLeX 蛋白表达 III 级生存率分别为 92.3%和 29.4%,前者差异无统计学意义,后者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 3)。术后 10 年内以 B 超、CT 发现肝脏转移灶为比较标准,结果肝脏转移率分别为 20.9%和 53.3%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后 10 年内纤维结肠镜活检吻合口组织是否发现癌细胞作为局部复发标准,局部复发率分别为 25.6%和 43.3%,差异无统计学意义。

## 讨 论

西咪替丁是一种 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,能明显地抑制食物、组胺或五肽胃泌素等刺激引起的胃酸分泌,并使其酸度降低。对化学刺激引起的腐蚀性胃炎有

表 1 治疗组与对照组临床病理特征比较

	治疗组(43 例)	对照组(30 例)	$\chi^2$ 值
性别			
男	24	15	0.240
女	19	15	
年龄(岁)			
<50	17	13	0.105
≥50	26	17	
部位			
结肠	25	20	0.543
直肠	18	10	
肉眼类型			
隆起型	4	4	0.294
溃疡型	36	25	0.002
浸润型	3	1	0.453
组织类型			
高/中分化腺癌	30	17	1.323
低分化腺癌	7	7	0.567
黏液腺癌	6	6	0.470
Duke's 分期			
A	5	3	0.048
B	12	9	0.038
C	26	18	0.002

预防和保护作用,临床上常用于治疗应激性溃疡和上消化道出血。胃癌、大肠癌、肾细胞癌以及脑胶质瘤等患者,手术后常需接受氟尿嘧啶治疗,为了减轻其对患者食欲的影响,避免发生返流性食管炎,通过口服西咪替丁有助于减轻这些副作用。临床观察发现,西咪替丁能够有效延长患者存活期,具有明显的抗肿瘤效果<sup>[4-5]</sup>。其药理作用可能有以下几个方面<sup>[6,13]</sup>:①通过肿瘤的 H2 受体介导。组织胺通过 H2 受体对癌细胞产生营养作用,是恶性肿瘤生长的促进剂。西咪替丁通过阻断癌细胞 H2 受体影响组织胺代谢,消除其药理活性;②增强免疫系统抗癌反应功能。调节抗原递呈树突细胞(DC)活性,保护自然杀伤细胞(NK),增强辅助性 T 细胞(Th)、淋巴激活的杀伤细胞(LAK)活性和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)表达,提高白介素-2(IL-2)、 $\gamma$ -干扰素和淋巴细胞 cAMP 浓度,促进免疫球蛋白和补体的合成,减弱免疫抑制细胞活性,降低 cGMP 浓度;③通过降低血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达,减少肿瘤新生血管,抑制肿瘤生长。④诱发细胞凋亡。

作为一类细胞黏附分子,SLeX 属 Lewis 血型决定簇 II 型抗原,是人们所熟知的肿瘤标志物单唾液酸神经节糖苷脂 CA19-9(sialyl Lewis A)的同分异构体,主要由半乳糖(Gal)、葡萄糖(Glc)、唾液酸(NeuAc)、N-乙酰基(NAc)及岩藻糖(Fuc)5个

分子组成,其结构为(NeuAc  $\alpha$  2 $\rightarrow$ 3Gal  $\beta$  1 $\rightarrow$ 4 Fu-c  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 3 GlcNAc  $\beta$  1 $\rightarrow$ 3Gal  $\beta$  1 $\rightarrow$ 4Glc  $\beta$  1 $\rightarrow$ 1Cer)。近年研究表明,它是一种新的肿瘤相关抗原,同时也是同簇黏附分子选择素所识别的主要配体,参与介导癌细胞与血管内皮细胞的黏附作用,是癌细胞浸润及转移过程中的重要途径和关键步骤之一。与其相关的黏附分子在癌细胞及血管内皮细胞的表达状况与肿瘤的恶性发展、侵袭转移密切相关。高水平表达 SLeX 蛋白的肿瘤侵袭性强,转移率高,生存率低<sup>[14-17]</sup>。

上皮性恶性肿瘤细胞 SLeX 强阳性者更易通过与血管内皮细胞表达的 E 选择素及 P 选择素黏附,促进肿瘤细胞定向性趋化运动,导致转移,是其恶性特征的一个重要标志<sup>[15-20]</sup>。研究证实,西咪替丁可拮抗白介素-1(IL-1)诱导的选择素活化作用,下调血管内皮细胞 E 选择素的表达,降低高水平表达 SLeX 蛋白的大肠癌细胞与血管内皮细胞的黏附作用,阻断癌细胞的一些恶性表型,预防肝脏转移的发生。Matsumoto 等<sup>[5]</sup>在 10 年以上的随访研究中发现,对大肠癌细胞 SLeX 蛋白高水平表达的患者,采用西咪替丁治疗,可明显降低转移率,延长存活期,提高生存率。本研究通过临床对照证实,对大肠癌患者进行根治性切除术后,将氟尿嘧啶和西咪替丁联合应用的良好疗效取决于临床分期及肿瘤细胞 SLeX 蛋白表达程度。对 Duke's C 期及 SLeX 蛋白表达 III 级患者,应用西咪替丁治疗可以显著降低肝脏转移率,提高生存率。但是,Duke's A+B 期及 SLeX 蛋白表达 II 级或 I 级患者,尽管可能具有较低的侵袭性,对其采用西咪替丁治疗却无明显效果。统计分析显示,SLeX 蛋白表达阳性率与 Duke's 分期显著相关<sup>[3]</sup>。随着大肠癌临床分期由 A+B 期到 C 期的发展,SLeX 蛋白表达愈益增强,其与选择素的黏附作用在大肠癌侵袭转移过程中发挥的作用才愈益突出。结果进一步表明,对 SLeX 蛋白高水平表达的 Duke's C 期大肠癌采用西咪替丁治疗,可以通过抑制癌细胞在肝窦的黏附作用,减少肝脏转移的发生,延长患者生存期,提高生存率。在降低局部复发率方面,西咪替丁治疗虽然有良好作用,但两组差异尚无统计学意义。尽管如此,西咪替丁的临床应用为中晚期大肠癌等恶性肿瘤的抗转移辅助治疗提供了一条新的途径,值得进一步深入研究。

(本文图 1~3 见光盘)

参 考 文 献

1 尚培中,张金江,贾国洪,等. 基质金属蛋白酶-2 和唾液酸化 Lewis-X 在乳腺癌中的表达及其意义. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(2): 177-183.

- 2 李小卫, 丁彦青, 蔡俊杰, 等. 唾液酸化的路易斯寡糖-X 抗原在结直肠癌细胞系 LoVo, HT29 中的表达及其与转移潜能的相关性. 中华病理学杂志, 2000, 29(2): 119-122.
- 3 尚培中, 谷化平, 孙印臣. 唾液酸化 Lewis X 在大肠癌中的表达研究. 中华普通外科杂志, 2001, 16(10): 593-594.
- 4 Lefranc F, Yeaton P, Brothi J, et al. Cimetidine, an unexpected anti-tumor agent, and its potential for the treatment of glioblastoma (Review). Int J Oncol, 2006, 28(5): 1021-1030.
- 5 Matsumoto S, Imaeda Y, Umamoto S, et al. Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. Br J Cancer, 2002, 86(2): 161-167.
- 6 杨正安, 纪宗正, 周育民, 等. 西咪替丁对恶性肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞的影响. 普外基础与临床杂志, 1995, 2(4): 220-222.
- 7 闻勤生, 张国治, 孔宪涛, 等. 甲氧咪胍对胃癌患者白细胞介素 2 和  $\gamma$ -干扰素的调节作用. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(4): 299-301.
- 8 Chen AJ, Li Y, Yang GL, et al. Perioperative cimetidine administration enhances tumor infiltration lymphocytes and HLA-DR expression in colorectal cancer. Chinese-German J Clin Oncol, 2006, 5(1): 49-53.
- 9 李太原, 张海涛, 端木尽忠. 西咪替丁在体外对大肠癌细胞的敏感性. 江西医学院学报, 2006, 46(6): 26-28.
- 10 Kubota T, Fujiwara H, Ueda Y, et al. Cimetidine modulates the antigen presenting capacity of dendritic cells from colorectal cancer patients. British Journal of Cancer, 2002, 86(8): 1257-1261.
- 11 Tomita K, Izumi K, Okabe S. Roxatidine- and cimetidine-induced angiogenesis inhibition suppresses growth of colon cancer implants in syngeneic mice. J Pharmacol Sci, 2003, 93(3): 321-330.
- 12 Natori T, Sata M, Nagai R, et al. Cimetidine inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2005, 59(1): 56-60.
- 13 Rajendra S, Mulcahy H, Patchett S, et al. The effect of H2 antagonists on proliferation and apoptosis in human colorectal cancer cell lines. Digestive Diseases and Sciences, 2004, 49 (10): 1634-1640.
- 14 谷化平, 尚培中, 倪灶荣. Sialyl Lewis-X, CD44v6 和 E-cadherin 表达与肝细胞癌转移和预后的关系. 中华普通外科杂志, 2003, 18(2): 109-111.
- 15 尚培中, 谷化平, 孙印臣, 等. 大肠癌组织中唾液酸化 Lewis X 和选择素 P 联合检测的临床意义. 中国全科医学, 2002, 5 (11): 873-875.
- 16 袁建寰, 颜琳, 夏婷, 等. E-选择素及其配体 SLe-X 与宫颈鳞癌淋巴结转移的关系. 现代肿瘤医学, 2005, 13(2): 197-198.
- 17 袁建寰, 林静吟, 夏婷, 等. CD15s 与 P-选择素在宫颈鳞状细胞癌的表达和意义. 武汉大学学报: 医学版, 2006, 27(1): 44-46.
- 18 洪道显, 陈火国, 陈煜, 等. 大肠癌患者可溶性 E-选择素及细胞内黏附分子-1 血清水平的意义. 现代肿瘤医学, 2006, 14(12): 1553-1555.
- 19 齐洪峰, 李世拥, 安萍, 等. 结直肠癌患者血清可溶性 E 选择素的检测及其临床意义. 解放军医学杂志, 2006, 31(9): 858-859.
- 20 李小卫, 刘平, 丁彦青. Sialyl Lewis-X 抗原在大肠癌肝转移中的作用研究及临床意义. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(4): 269-273.

(收稿日期: 2008-10-21)

(本文编辑: 姚亚楠)

尚培中, 贾国洪, 苗建军, 等. 西咪替丁预防大肠癌复发转移临床疗效观察[J/CD]. 中华普通外科文献: 电子版, 2009, 3(1): 35-40.

## · 消息 ·

# 2009中山医学论坛—暨第三届南方血管腔内介入论坛通知

中山大学附属第一医院将于 2009 年 5 月 7-9 日在广州市举办 2009 中山医学论坛—暨第三届南方血管腔内介入论坛, 本局论坛由中华医学杂志、中华外科杂志、中国实用外科杂志及中国血管外科杂志(电子版)协办。

论坛将围绕心、脑血管及外周血管疾病腔内介入的热点话题, 采取专题报告、经验介绍及病例讨论相结合的形式, 通过邀请国际国内的著名专家与参会代表进行学术互动, 力求解决一些在临床实践工作中所遇到的实际困难和问题。在此大会组委会诚挚邀请并热烈欢迎各位心内科、血管外科、脑血管科及放射介入科的大夫们踊跃报名参加大会, 并欢迎大家积极投稿(或病例)。

参加本次会议者, 按有关规定可获得国家继续教育一类学分。

来稿请以电子邮件发至: endovascular@21cn.com, 并注明姓名、职称、单位及联系地址。

同时也欢迎大家网上报名(详情请登录心血管网: <http://www.365xgb.com>, 中山血管外科网: <http://www.endovascularcentre.com>)

征文截稿日期: 2009 年 4 月 10 日

大会联系人: 黄雪玲 叶洁莲

联系电话: (020) 87755766-8198

地址: 广州中山大学附属第一医院血管外科