

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.01.044

鸦胆子油乳联合 5-氟尿嘧啶对结肠癌耐药临床获益的影响与机制探究

刘俊业, 肖洋洋, 刘乾, 熊鸣, 刘华兵, 廖传文

(江西省人民医院 南昌医学院第一附属医院 胃肠外科, 江西南昌 330000)

【摘要】目的 探讨鸦胆子油乳联合 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 对结肠癌化疗耐药患者治疗反应及其可能作用机制。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 12 月于江西省人民医院胃肠外科就诊并经病理学确诊的 86 例结肠腺癌化疗耐药患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组 (5-FU 治疗) 与联合组 (鸦胆子油乳联合 5-FU), 每组各 43 例。比较两组患者的临床疗效、不良反应及治疗前后肿瘤增殖指标和糖代谢相关指标变化。**结果** 联合组患者客观缓解率 (objective response rate, ORR) 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个周期后, 联合组患者 Ki-67、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 及 Cyclin D1 表达水平、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、乳酸 (lactic acid, Lac)、乳酸脱氢酶 (lactic acid dehydrogenase, LDH) 及葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 水平均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$), AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 表达显著高于对照组 ($P < 0.05$), 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 表达显著低于对照组 ($P < 0.05$), AMPK/mTOR 比值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳联合 5-FU 可在不增加明显毒性的前提下提高结肠癌化疗耐药患者治疗反应, 其作用可能与抑制肿瘤细胞增殖及调控 AMPK/mTOR 介导的代谢重编程有关。

【关键词】 结肠癌; 化疗耐药; 鸦胆子油乳; 5-氟尿嘧啶; 糖代谢**【中图分类号】** R735.3+5**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 01-0218-05

Investigation into the clinical benefits and mechanisms of combining brucea javanica oil emulsion with 5-fluorouracil in patients with colon cancer resistance

LIU Junye, XIAO Yangyang, LIU Qian, XIONG Ming, LIU Huabing, Liao Chuanwen

(Department of Gastrointestinal Surgery, Jiangxi Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College), Nanchang 330000, Jiangxi, China)

【Abstract】Objective To discuss the therapeutic efficacy and potential mechanisms of brucea javanica oil emulsion combined with 5-fluorouracil (5-FU) in patients with chemotherapy-resistant colon cancer. **Methods** From January 2021 to December 2024, 86 patients with chemotherapy resistance of colon adenocarcinoma diagnosed by pathology were selected as the research object, and randomly divided into control group (treated with 5-FU) and combined group (brucea javanica oil emulsion combined with 5-FU), with 43 cases in each group. The clinical efficacy, adverse reactions and changes of tumor proliferation index and glucose metabolism related index before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The objective response rate (ORR) of patients in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in disease control rate (DCR) between the two groups ($P > 0.05$). After six cycles of treatment, the expression levels of Ki-67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Cyclin D1, fasting plasma glucose (FPG), lactic acid (Lac), lactic acid dehydrogenase (LDH), glucose transporter 1 (GLUT1) in the combined group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$), AMP-activated protein kinase (AMPK) expression was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), mammalian target of rapamycin (mTOR) expression was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and AMPK/mTOR ratio was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Brucea javanica oil emulsion combined with 5-FU can improve the therapeutic response of chemotherapy-resistant colon cancer patients without increasing the obvious toxicity, which may be related to inhibiting the proliferation of tumor cells and regulating AMPK/mTOR-mediated metabolic reprogramming

收稿日期: 2025-09-01。

作者简介: 刘俊业, 主治医师, 研究方向: 胃肠肿瘤的外科治疗。E-mail: 970031793@qq.com。

通讯作者: 廖传文, 主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤的外科治疗。E-mail: kylew345@163.com。

【Key words】 Colon cancer; Chemoresistance; Brucea javanica oil emulsion; 5-Fluorouracil; Glucose metabolism

结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率在全球范围内持续上升^[1]。氟尿嘧啶是经典的嘧啶类抗代谢药物，为结肠癌化疗方案的核心药物之一，可通过抑制胸苷酸合成酶阻断 DNA 复制，进而抑制肿瘤细胞增殖^[2]。然而，临床长期应用中，部分患者逐渐出现化疗耐药，导致治疗效果下降、复发率升高、生存期缩短。肿瘤细胞耐药形成过程中常伴随糖代谢异常、细胞周期紊乱及信号通路持续激活，这不仅影响药物敏感性，还促进肿瘤持续生长和转移^[3]。

近年来，中医药在肿瘤综合治疗中的作用日益受到关注，鸦胆子油乳注射液是以中药鸦胆子为原料制成的脂溶性制剂，具有清热解毒、消积散结的功效^[4]。已有研究提示，鸦胆子油乳注射液与化疗药物联合应用可提高抗肿瘤疗效、改善耐药状态，但其在结肠癌耐药中的作用机制仍不明确^[5]。基于此，本研究比较鸦胆子油乳联合 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 与单用 5-FU 在结肠癌耐药患者中的临床获益差异，结合肿瘤增殖、糖代谢和炎症指标，探讨其可能作用机制，为中西医结合干预肿瘤耐药提供科学数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性随机对照研究，研究对象为 2021 年 1 月至 2024 年 12 月于江西省人民医院胃肠外科就诊并经病理学确诊的 86 例结肠腺癌化疗耐药患者。化疗耐药定义：①原发耐药，即初始化疗未获得客观缓解；②继发耐药，即既往治疗有效后出现疾病进展。纳入标准：①病理证实为结肠腺癌；②既往接受含 5-FU 方案化疗后出现耐药；③美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力活动状态 (performance status, PS) 评分 0~2 分；④预计生存期 ≥ 3 个月；⑤肝肾功能及骨髓储备良好。排除标准：①合并其他恶性肿瘤；②严重心、肝、肾或造血系统疾病；③妊娠或哺乳期；④对研究药物过敏；⑤4 周内接受其他抗肿瘤治疗。本研究经江西省人民医院伦理委员会批准 (批

件号：2021-CRC-042)，所有患者均签署知情同意书。采用随机数字表法将入选患者分为对照组与联合组，每组各 43 例。两组患者性别 (男/女)、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、病程、肿瘤部位、分化程度、临床分期、病理类型、ECOG PS 评分、肝转移、既往化疗周期数、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血清

癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、血清糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 一般资料比较，差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，具有可比性 (表 1)。

表 1 2 组患者一般临床资料比较

指标	对照组 (n=43)	联合组 (n=43)	t/ χ^2	P
性别 (男/女, 例)	24/19	25/18	0.047	0.828
年龄 (岁)	59.37 \pm 8.42	58.93 \pm 8.76	0.238	0.812
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.46 \pm 2.18	22.31 \pm 2.24	0.311	0.757
病程 ($\bar{x}\pm s$, 月)	13.42 \pm 5.73	12.98 \pm 5.81	0.343	0.733
肿瘤部位 (右半/左半, n)	18/25	20/23	0.189	0.664
分化程度 (高/中/低, n)	6/28/9	7/27/9	0.081	0.961
临床分期 (II 期/III 期/IV 期, n)	7/21/15	6/22/15	0.053	0.974
病理类型 (腺癌/黏液腺癌, n)	38/5	37/6	0.118	0.731
ECOG PS 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	1.26 \pm 0.45	1.30 \pm 0.41	0.432	0.667
肝转移 [例 (%)]	11 (25.6%)	12 (27.9%)	0.057	0.811
既往化疗周期数 ($\bar{x}\pm s$, 次)	5.14 \pm 1.72	5.33 \pm 1.68	0.511	0.611
Hb ($\bar{x}\pm s$, g/L)	119.86 \pm 10.27	120.35 \pm 9.84	0.227	0.821
WBC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	5.92 \pm 1.21	6.01 \pm 1.28	0.328	0.744
血清 CEA ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)	18.37 \pm 6.41	17.92 \pm 6.23	0.333	0.740
血清 CA19-9 ($\bar{x}\pm s$, U/ml)	68.45 \pm 25.76	66.83 \pm 24.94	0.298	0.767

注：BMI 为体重指数；ECOG 为东部肿瘤协作组；PS 为体力活动状态；Hb 为血红蛋白；WBC 为白细胞计数；CEA 为癌胚抗原；CA19-9 为糖类抗原 19-9。

1.2 治疗方案

1.2.1 对照组

对照组采用亚叶酸钙联合 5-FU 化疗方案：每周第 1~2 天，先给予亚叶酸钙 200 mg/m² 静脉滴注 2 h，随后静脉推注 5-FU 400 mg/m²，并以输液泵持续静脉输注 5-FU 600 mg/m² 维持 22 h；第 3~14 天为休息期。每周治疗前评估 ECOG PS 评分、血常规及肝肾功能，根据不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版进行毒性监测与剂量调整。出现 \geq

3 级毒性时暂停治疗，恢复至 ≤2 级后，下周期减量 20%。治疗最长 12 个周期，或至疾病进展、不可耐受时停止。

1.2.2 联合组

联合组在对照组化疗方案基础上联合鹅胆子油乳。每周期第 1~2 天化疗结束后给予鹅胆子油乳 30 ml 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注 90~120 min。若出现发热、静脉炎或肝功能异常等不良反应，可暂停用药或减量至 20 ml。支持治疗、毒性评估及疗程安排与对照组一致。为减少生物学差异对疗效评价的影响，所有患者均检测 KRAS、BRAF 基因突变及微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 状态，并记录为基线分层因素。研究方案见图 1。

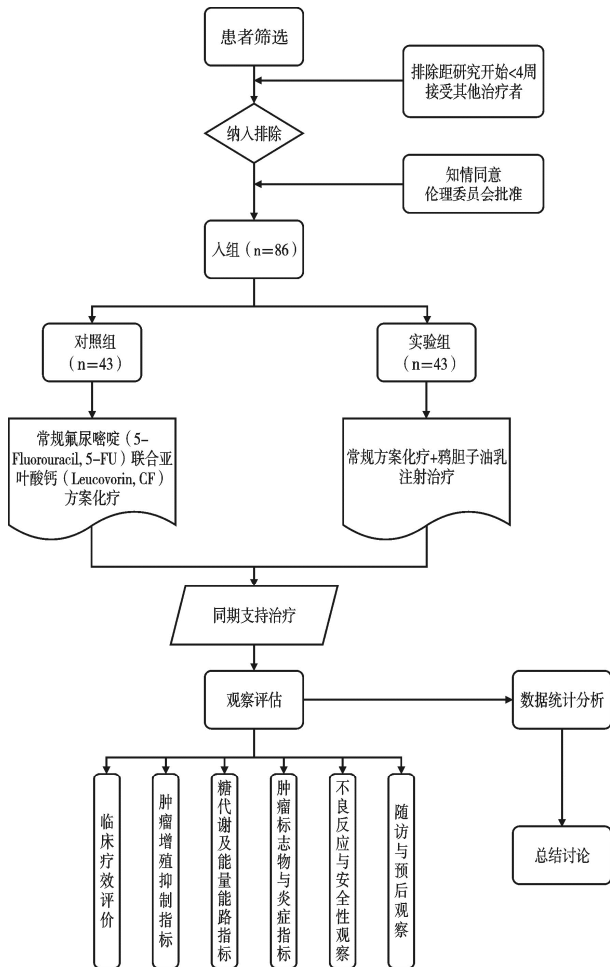


图 1 研究方案流程图

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

依据实体瘤临床疗效评价标准 (response

evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1 版，于治疗前及每 2 个周期进行影像学评估，判定完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progressive disease, PD)，计算客观缓解率 (objective response rate, ORR) 与疾病控制率 (disease control rate, DCR)。ORR 为本研究主要终点。

1.3.2 肿瘤增殖指标

治疗前及第 6 周期结束后采集肿瘤组织标本，用免疫组织化学法检测 Ki-67、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 及 Cyclin D1 表达水平，并采用半定量积分法评价。

1.3.3 糖代谢及能量通路指标

治疗前及第 6 周期结束后采集空腹静脉血 5 ml，检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、乳酸 (lactic acid, Lac)、乳酸脱氢酶 (lactic acid dehydrogenase, LDH)、葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 水平，计算 AMPK/mTOR 比值评估能量代谢状态。

1.4 统计学方法

所有数据使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料经正态性检验后以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验或重复测量方差分析；计数资料以例 (%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；等级资料采用秩和检验。多指标比较采用假发现率 (false discovery rate, FDR) 进行校正。所有检验均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗 6 个周期后，两组患者疗效分布差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组 ORR 显著高于对照组 ($P < 0.05$)，DCR 虽呈升高趋势，但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 2 组患者临床疗效比较[例 (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组 (n=43)	2 (4.7)	10 (23.3)	19 (44.2)	12 (27.9)	12 (27.9)	31 (72.1)
联合组 (n=43)	4 (9.3)	18 (41.9)	15 (34.9)	6 (13.9)	22 (51.2)	37 (86.0)
χ^2					4.864	2.529
P					0.027	0.112

注: CR 为完全缓解; PR 为部分缓解; SD 为疾病稳定; PD 为疾病进展; ORR 为客观缓解率; DCR 为疾病控制率。

2.2 肿瘤增殖抑制指标变化

治疗前 2 组患者 Ki-67、PCNA 及 Cyclin D1 表达水平比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。治

疗 6 个周期后, 两组患者 Ki-67、PCNA 及 Cyclin D1 表达水平均较基线下降, 且联合组下降幅度更明显 (均 $P<0.05$) (表 3)。

表 3 2 组患者治疗前后肿瘤增殖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ki-67		PCNA		Cyclin D1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=43)	58.42±9.37	46.37±8.12*	7.42±1.33	5.93±1.15*	6.15±1.21	5.12±1.09*
联合组 (n=43)	59.05±9.28	38.56±7.94*	7.51±1.28	4.86±1.03*	6.09±1.18	4.18±0.97*
t	0.315	4.502	0.315	4.387	0.239	4.236
P	0.233	0.001	0.366	0.001	0.438	0.001

注: 与治疗前相比, * $P<0.05$ 。PCNA 为增殖细胞核抗原。

2.3 糖代谢及能量通路指标变化

治疗前两组患者糖代谢及能量通路相关指标比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。治疗 6 个周期后, 两组患者 FPG、Lac、LDH 及 GLUT1 水平均

较治疗前下降, 其中联合组下降幅度更明显 (均 $P<0.05$); 联合组患者 AMPK 水平升高, mTOR 水平降低, AMPK/mTOR 比值显著升高, 组间比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表 4)。

表 4 2 组患者治疗前后糖代谢及能量通路相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		Lac (mmol/L)		LDH (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=43)	5.61±0.83	5.19±0.74*	3.42±0.68	3.06±0.59*	268.47±42.83	246.37±38.42*
联合组 (n=43)	5.58±0.79	4.67±0.71*	3.38±0.65	2.61±0.52*	266.15±43.02	218.42±35.18*
t	0.171	3.361	0.269	3.827	0.260	3.422
P	0.264	0.001	0.379	0.001	0.301	0.001

组别	GLUT1 (pg/ml)		AMPK (pg/ml)		mTOR (pg/ml)		AMPK/mTOR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=43)	162.45±28.37	142.37±25.14*	38.56±7.42	44.82±8.03*	61.74±10.43	56.19±9.84*	0.64±0.13	0.81±0.15*
联合组 (n=43)	160.88±27.91	123.54±21.86*	39.01±7.35	52.13±8.27*	62.28±10.15	49.21±9.03*	0.63±0.14	1.08±0.18*
t	0.262	3.825	0.284	4.279	0.249	3.505	0.320	7.199
P	0.253	0.001	0.313	0.001	0.407	0.001	0.236	0.001

注: FPG 为空腹血糖; Lac 为乳酸; LDH 为乳酸脱氢酶; GLUT1 为葡萄糖转运蛋白 1; AMPK 为 AMP 活化蛋白激酶; mTOR 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

3 讨论

结肠癌化疗耐药的发生与肿瘤细胞持续增殖及代谢重编程密切相关^[6]。5-FU 是结肠癌治疗的基础药物, 但长期应用易导致耐药, 降低疗效^[7]。因此, 通过联合治疗干预肿瘤增殖与代谢异常成为改善耐药的重要方向。

本研究结果显示, 鸦胆子油乳联合 5-FU 可提高耐药患者的 ORR, 提示鸦胆子油乳对化疗有增敏作用。既往研究认为, 鸦胆子油乳可通过多靶点调

控肿瘤信号通路, 抑制异常增殖并诱导细胞凋亡^[8]。本研究中联合治疗后, Ki-67、PCNA 及 Cyclin D1 表达显著下降, 提示肿瘤细胞增殖活性受到抑制。Ki-67 和 PCNA 反映细胞增殖状态, Cyclin D1 参与细胞周期 G1/S 期转换, 其降低说明细胞周期进程受阻, 与鸦胆子油乳下调 PI3K/Akt 及 MAPK 信号通路活性的研究结果一致^[9-10]。

近年来研究表明, 肿瘤耐药不仅源于遗传改变, 还与能量代谢适应密切相关。肿瘤细胞通过增强糖

酵解维持生长优势,形成代谢重编程状态。本研究发现联合治疗后, FPG、乳酸、LDH 及 GLUT1 水平下降,提示肿瘤葡萄糖摄取及能量利用受到抑制。其中 GLUT1 降低意味着细胞能量供应减少,从代谢角度解释了治疗反应的改善。进一步分析显示,联合治疗可上调 AMPK 并下调 mTOR,使 AMPK/mTOR 比值升高。AMPK 作为能量感受器,可在能量不足时抑制 mTOR 信号,从而限制蛋白合成及细胞增殖^[11]。本研究结果提示, 鸦胆子油乳可能通过调控 AMPK/mTOR 通路实现“代谢抑制-增殖抑制”的协同作用,为其逆转化疗耐药提供了机制依据。

本研究仍存在局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对有限,结果仍需多中心研究验证。其次,本研究主要基于血清指标评价代谢变化,尚不能完全反映肿瘤组织内分子水平改变,未来可结合组织学或多组学分析进一步证实。此外,虽完成 *KRAS*、*BRAF* 及 *MSI* 检测,但未进行分层分析,相关生物学差异仍需深入探讨。

综上, 鸦胆子油乳联合 5-FU 可通过抑制肿瘤增殖并调控 AMPK/mTOR 介导的代谢重编程改善结肠癌化疗耐药状态,提高治疗反应,为中西医结合干预肿瘤耐药提供了新的研究依据。

参考文献

- [1] 崔联嘉. 结肠癌采用奥沙利铂联合化疗治疗的疗效探究[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17 (17): 129-131.
- [2] 赵娅菽, 邓丽聪, 曹玥, 等. 人参皂苷 Rg3 与 5-氟尿嘧啶联用对结肠癌小鼠肿瘤的血管生成与肿瘤生长抑制效果的实验研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55 (1): 111-117.
- [3] 惠瞳, 陈颖慧, 赵旭. 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂对结肠癌患者肿瘤标志物、免疫功能及血清 TGF- β 1、MMP-7、Smad-7 的影响[J]. 中国医药导刊, 2023, 25 (9): 937-941.
- [4] 詹树东, 居飞飞, 陈飞, 等. 鸦胆子油乳注射液联合白蛋白紫杉醇和卡铂对晚期卵巢癌血清肿瘤标志物及消化道反应的影响[J]. 吉林医学, 2024, 45 (12): 3067-3069.
- [5] 张文静, 王晓霞, 吉祥, 等. 鸦胆子油乳联合阿帕替尼+经肝化疗动脉栓塞术治疗肝癌对免疫功能、肝功能及血清指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42 (11): 98-102.
- [6] 胡嘉芮, 李占林, 渠少博, 等. 益母草碱调节 Hippo-YAP 信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡和化疗耐药性的影响[J]. 解剖学研究, 2024, 46 (6): 559-565.
- [7] 杨丰帅, 彭玲, 邱东达, 等. 5-氟尿嘧啶介导氧化应激治疗结肠癌的关键基因筛选[J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63 (4): 73-79.
- [8] 程有国, 黄婷婷. 鸦胆子油乳注射液联合 TP 化疗方案对肺癌患者肿瘤标志物水平及免疫功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2024, 45 (9): 43-45.
- [9] 王雨, 罗璨, 吉兆宁. 鸦胆子苦素 D 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的能量代谢研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45 (5): 561-565.
- [10] 苏敬, 侯雯倩, 刘小凤, 等. 基于蛋白质组学探究鸦胆子油下调 Ras/MAPK 信号通路的抗肿瘤机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35 (10): 795.
- [11] 赵帅华, 董卫红, 杨敬, 韩保卫. ABHD5 过表达对结肠癌细胞侵袭、迁移及 AMPK/mTOR 通路的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28 (7): 850-855.