

# 乳腺癌术后化疗联合槐耳颗粒的疗效及对部分标志因子的影响\*

王伟<sup>1</sup> 史立波<sup>1</sup> 张曼丽<sup>1</sup> 董稚明<sup>2</sup> 田洪雨<sup>1</sup>

(1. 沧州市人民医院, 河北 沧州 061000; 2. 河北医科大学附属第四医院·省肿瘤研究所, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】** 目的 采用不同方案治疗乳腺癌术后患者, 观察槐耳颗粒在乳腺癌术后化疗中的临床疗效及对环氧化酶 2(COX-2)、胰腺癌相关抗原(CA199)、癌胚抗原(CEA)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 选取 2013 年 12 月~2016 年 12 月收治的 96 例乳腺癌根治术后患者为研究对象, 随机分为对照组及实验组, 每组 48 例。对照组在接受常规治疗的基础上给予 FEC 方(氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺)治疗, 实验组在对照组治的基础上加用槐耳颗粒治疗。比较两组临床疗效, 观察不良反应发生率, 观察血液 COX-2、CA199、CEA 和 VEGF 水平变化。结果 治疗后, 实验组有效率(62.50%)显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组不良反应发生率比较: 实验组骨髓抑制(60.42%)、胃肠道反应(12.50%)及肝功能异常(2.08%)均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组血清 COX-2、CA199、CEA 和 VEGF 水平分析比较, 治疗后, 均有所下调, 且实验组下调水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 槐耳颗粒联合化疗治疗乳腺癌术后患者的临床疗效肯定, 能够降低血清 COX-2、CA199、CEA 和 VEGF 水平, 降低化疗期间不良反应发生率。

**【关键词】** 乳腺癌; 化疗; 槐耳颗粒; 环氧化酶 2; 相关抗原; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2019.01.024

## Effect of postoperative chemotherapy combined with Huaier granule on breast cancer and its effect on some markers

WANG Wei<sup>1</sup>, SHI Libo<sup>1</sup>, ZHANG Manli<sup>1</sup>, DONG Zhiming<sup>2</sup>, TIAN Hongyu<sup>1</sup>

(1. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China;

2. Institute of Cancer, The Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective** To study the clinical efficacy of Huaier granule in postoperative chemotherapy of breast cancer and to treat cyclooxygenase 2 (COX-2), pancreatic cancer related antigen (CA199), Carcinoembryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** 96 patients with radical mastectomy from December 2013 to December 2016 were randomly divided into control group and experimental group, 48 cases in each group. The control group was treated with FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) on the basis of routine treatment. The experimental group was treated with Huaier granules based on the control group. The incidence of adverse reactions was observed and the levels of serum COX-2, CA199, CEA and VEGF were observed. **Results** After treatment, the effective rate (62.50%) in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the experimental group than in the control group (60.42%), gastrointestinal reaction (12.50%) and abnormal liver function (2.08%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the levels of COX-2, CA199, CEA and VEGF in the two groups were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huaier granule combined with chemotherapy in the treatment of breast cancer patients with clinical efficacy, can reduce serum levels of COX-2, CA199, CEA and VEGF, reduce the incidence of adverse reactions during chemotherapy.

**【Key words】** Breast cancer; Chemotherapy; Huaier granule; COX-2; CA-199; CEA; VEGF

基金项目: 河北省自然科学基金课题(H2015206420)

乳腺癌(Breast Cancer)是临床常见的恶性肿瘤, 女性多发, 偶见男性。其死亡率较高, 仅次于肺癌。

化学药物治疗是乳腺癌术后主要的辅助治疗方式<sup>[1]</sup>。主要的经典化疗方案包括 CMF 方、FAC 方、FEC 方和 AC 方<sup>[2]</sup>。但因化疗药物的巨大毒性,其在杀伤癌细胞的同时也对机体其它正常器官细胞造成了严重损害,严重影响了患者的生活质量,有的患者因为化疗药物的严重副作用而无法坚持化疗。目前为寻找一种安全且有效的药物,改善乳腺癌术后辅助化疗患者的生活质量。研究发现<sup>[3]</sup>,槐耳颗粒能诱导机体免疫进程,提高免疫力,从而起到抗癌细胞作用。另外,有研究发现<sup>[4-7]</sup>COX-2、CA199、CEA 及 VEGF 这些因子在乳腺癌患者中会出现不同程度的升高,或可反映乳腺癌的进展及转归,评估预后。本实验旨在研究槐耳颗粒联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效,该方案对改善患者生存质量的评估和对 COX-2、CA199、CEA 及 VEGF 的影响,为临床治疗寻找有效的方法提供依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 参照 UICC<sup>[8]</sup>选择 96 例患者,纳入标准为:①乳腺癌术后患者,病理类型均为乳腺浸润性导管癌。②WHO 分级 I~III 级。③均为女性。④无其他恶性肿瘤。96 例观察对象中,年龄在 29~65 岁,平均年龄(41.2±4.3)岁。随机分为对照组及实验组各 48 例,分别给 CEF 方案治疗及槐耳颗粒联合 CEF 方案治疗。对照组,年龄 30~65 岁,平均(42.1±4.5)岁。实验组,年龄 29~64 岁,平均年龄(40.9±4.0)岁。两组患者治疗前无年龄、病程及病情严重程度统计学差异,两者具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较[n,(×10<sup>-2</sup>)]

因素	对照组(n=48)	实验组(n=48)
年龄		
<40	19(39.58)	20(41.67)
≥40	29(60.42)	28(58.33)
病程(年)		
<1	36(75.00)	38(79.17)
≥1	12(25.00)	10(20.83)
绝经		
是	32(66.67)	33(68.75)
否	16(33.33)	15(31.25)
临床分期		
I	13(27.08)	15(31.25)
II	25(52.08)	23(47.92)
III	10(20.83)	10(20.83)
复发风险		
中度	26(54.17)	24(50.00)
重度	22(45.83)	24(50.00)
放疗		
是	27(56.25)	25(52.08)
否	21(43.75)	23(47.92)

注:与对照组各因素相比 P>0.05

1.2 方法 所有患者都在术后一周进行化疗,治疗方式均为静脉滴注。对照组在接受一般支持治疗的基础上加以 CEF 方化疗:环磷酰胺 500mg/m<sup>2</sup>,ivgtt,d1,qd(山西普德药业股份有限公司,国药准字 H14023686);表柔比新 60mg/m<sup>2</sup>,ivgtt,d1,qd(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H19990280);氟尿嘧啶 500mg/m<sup>2</sup>,ivgtt,d1,qd(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020593);21 天一周期,共六个周期。实验组在对照组治疗基础上给予口服槐耳颗粒(启东盖天力药业有限公司,国药准字 Z20000109),3 次/天,20g/天,不间断口服连续 6 个月。于用药结束时评估疗效,并统计期间的不良反应。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疗效观察 根据卡氏评分<sup>[9]</sup>判定患者生存质量:治疗后评分较治疗前增加≥20 分为显效;治疗后评分增加但<20 分为有效;治疗后评分较治疗前减少为无效。

1.3.2 不良反应观察 观察不同治疗组出现的不良反应,包括:骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常。不良反应分级评定按 WHO 抗癌药物毒性分级标准分为 0~IV 级。

1.3.3 指标测定 分别抽取患者开始化疗时及化疗结束时 2ml 晨期静脉血,离心后取上清液置于超低温冰箱保存待检。COX-2、CA199、CEA 及 VEGF 选用双抗体夹心酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行。

1.4 统计学分析 本实验的数据处理采用 SPSS19.0 统计软件,计量资料表示为( $\bar{x} \pm s$ ),用 t 检验进行组间两两比较;计数资料表示为[(n)%],比较用  $\chi^2$  检验,P<0.05 有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌术后患者两组治疗方案临床疗效比较 实验组有效率 89.58%,高于对照组,组间差异显著(P<0.05),见表 2。

表 2 两组不同治疗方案患者临床疗效比较

分组	n	显效	有效	无效	有效率[n(×10 <sup>-2</sup> )]
对照组	48	20	14	14	34(70.83) <sup>①</sup>
实验组	48	30	13	5	43(89.58) <sup>①</sup>

注:①与对照组相比 ①P<0.05

2.2 乳腺癌术后患者两组治疗方案不良反应比较 两组患者均发生不同程度的不良反应,主要为骨髓抑制、肝功异常、胃肠道反应,经对症治疗后均可缓解(不良反应分级评定按 WHO 抗癌药物毒性分级标准

分为 0~IV 级)。

2.2.1 两组术后骨髓抑制比较 两组不同治疗方案患者骨髓抑制发生率比较,实验组明显低于对照组( $P$

$<0.05$ ),见表 3。

2.2.2 两组术后肝功能比较 两组术后肝功能异常发生率实验组明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 3 两组不同治疗方案患者骨髓抑制发生率比较

Table 3 Comparison of bone marrow uppression between two therapeutic regimens

分组	n	骨髓抑制					发生率[n(×10 <sup>-2</sup> )]
		0	I	II	III	IV	
对照组	48	7	23	12	6	0	41(85.42)
实验组	48	19	22	5	2	0	29(60.42) <sup>a</sup>

注:①与对照组相比 ① $P < 0.05$

表 4 两组不同治疗方案患者肝功能异常发生率比较

Table 4 Comparison of abnormal liver function between two therapeutic regimens

分组	n	肝功能异常分级					发生率[n(×10 <sup>-2</sup> )]
		0	I	II	III	IV	
对照组	48	41	6	1	0	0	7(14.58)
实验组	48	47	1	0	0	0	1(2.08) <sup>①</sup>

注:与对照组相比① $P < 0.05$ 。

2.2.3 乳腺癌术后患者两组治疗方案肝功能异常比较 两组不同治疗方案患者肝功能异常发生率比较,实验组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

VEGF 表达水平比较 治疗前,两组的血清 COX-2、CA-199、CEA 及 VEGF 表达水平比较无差异( $P > 0.05$ );治疗后,两组的血清 SAA、TGF-β1、copeptin 及 sICAM-1 均显著下调,实验组下调更为明显( $P < 0.05$ ),见表 6。

2.4 两组治疗前后血清 COX-2、CA-199、CEA 及

表 5 两组不同治疗方案患者胃肠道反应发生率比较

Table 5 Comparison of gastrointestinal reaction between two therapeutic regimens

分组	n	胃肠道反应					发生率[n(×10 <sup>-2</sup> )]
		0	I	II	III	IV	
对照组	48	35	10	3	0	0	13(27.08)
实验组	48	42	6	0	0	0	6(12.50) <sup>①</sup>

注:①与对照组相比  $P < 0.05$

表 6 治疗前后两组患者血清 COX-2、CA-199、CEA 及 VEGF 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of Serum COX-2, CA-199, CEA 及 VEGF levels between two groups before and after the treatment

分组	n	COX-2(U/mL)	CA199(U/L)	CEA(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
对照组	48				
治疗前		78.42±12.12	92.59±16.72	35.21±15.68	315.42±136.51
治疗后		60.87±11.18 <sup>②</sup>	48.63±11.94 <sup>②</sup>	21.72±11.42 <sup>②</sup>	144.53±27.65 <sup>②</sup>
实验组	48				
治疗前		78.33±11.97	93.75±16.33	34.73±15.19	309.03±138.33
治疗后		47.24±8.11 <sup>①②</sup>	20.17±8.64 <sup>①②</sup>	15.49±10.92 <sup>①②</sup>	127.64±25.91 <sup>①②</sup>

注:与对照组相比① $P < 0.05$ ;与治疗前相比② $P < 0.05$

### 3 讨论

乳腺癌是一种严重危害妇女生命健康的疾病,且

病程长术后复发率高<sup>[10]</sup>。我国乳腺癌发病率持续上升<sup>[11]</sup>,越来越受到研究者的重视。目前手术治疗是乳

腺癌的首选治疗方法,但术后复发率较高一直是医学界重视的问题。目前多采用术后辅助化疗,来控制乳腺癌的转移复发<sup>[12]</sup>,以提高患者的 5 年生存率及生活质量。选用合适的化疗措施来降低术后复发率及提高术后患者的远期预后效果成为术后辅助化疗的关键。而目前普遍使用的化疗方案毒性大,副作用难以耐受,对于提高患者生活质量是较大阻碍,因此本实验通过应用槐耳颗粒联合术后化疗治疗乳腺癌患者,充分肯定了槐耳颗粒抗肿瘤的效用,并能辅助减低化疗药物的不良反应,保障了患者的生活质量。

新型抗肿瘤药槐耳颗粒具有固本扶正的作用,适用于乳腺癌术后化疗的正气虚弱的患者。研究表明<sup>[13]</sup>,槐耳颗粒能够抑制血管内皮细胞的迁移、增值,抑制肿瘤生长,诱导肿瘤凋亡。实验证明<sup>[14]</sup>,槐耳颗粒可刺激 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞的增值,增强自然杀伤细胞活性。槐耳颗粒已经被应用于肝癌、肺癌的辅助治疗中<sup>[14]</sup>。本研究将槐耳颗粒用于乳腺癌的辅助治疗,体现了良好的抗肿瘤性及扶正固本能力。

实验表明<sup>[16-17]</sup>,COX-2 参与了肿瘤的生长过程,在许多肿瘤组织中,COX-2 呈过表达状态,这种过表达促进了新生血管的形成及肿瘤的生长,抑制了肿瘤的凋亡。有实验发现<sup>[18]</sup>,40.6%的乳腺癌患者中存在 COX-2 高表达,而且 COX-2 的表达影响了患者的预后,这种高表达与乳腺癌患者的无病生存率和总生存时间显著相关,这提示了 COX-2 是重要的乳腺癌预后不良因素。本研究中,使用槐耳颗粒联合化疗方案治疗乳腺癌,显著下调 COX-2 水平,这可能提示,该治疗方案能提高患者的生存质量,改善预后。CA199 是一种糖蛋白,是由唾液酸化的乳-N-岩藻戊糖 II,是结肠癌及胰腺癌的标志物<sup>[19]</sup>,与肿瘤的淋巴转移和浸润深度有关。其表达水平可作为根治术后术后复发的早期检测指标<sup>[20]</sup>。本研究中,使用槐耳颗粒联合化疗方案治疗乳腺癌,显示了显著的 CA199 水平下调,这可能提示,该治疗方案能显著抑制肿瘤的迁移、侵袭,抑制肿瘤的生长。CEA 是一种多糖复合物,主要在消化道肿瘤中呈高表达。有研究显示<sup>[21]</sup>,在乳腺癌患者的血清中 CEA 呈现高表达状态,而正常的导管上皮几乎不表达,且在低分化癌中表达明显。CEA 表达升高可能与肿瘤的侵袭及迁移有关<sup>[22]</sup>。本研究中,使用槐耳颗粒联合化疗方案治疗乳腺癌,CEA 水平出现了显著的下调,这说明,该治疗方案能可能通过抑制肿瘤的生物行为而诱导其凋亡,从而降低其复发率。VEGF 是一种特异性因子,能够促进血管内皮细胞的增值、分化,实验证明<sup>[23]</sup>,VEGF 在许多正常组织中呈低表达水平,但在多种实性恶性肿瘤中,其呈高表达

状态,并在肿瘤的发生、发展中起着关键作用。有报道说明<sup>[24]</sup>,VEGF 在乳腺癌患者中表达升高,这可能与诱导肿瘤血管生成成为肿瘤组织供血有关。也有研究显示<sup>[25]</sup>,COX-2 可与 VEGF 协同作用促进血管生成。本研究中,使用槐耳颗粒联合化疗方案治疗乳腺癌,VEGF 水平出现了显著的下调,说明该治疗方案可能抑制了肿瘤血管生成、减少其血供而起到明确的肿瘤杀伤作用。

#### 4 结论

本文资料显示,槐耳颗粒联合化疗对乳腺癌术后患者的效果肯定,能够降低 COX-2、CA199、CEA 及 VEGF 表达水平,减轻患者化疗出现的不良反应。

#### 【参考文献】

- [1] Lee YC, Hsieh CC, Chuang JP, *et al.* The necessity of intrathecal chemotherapy for the treatment of breast cancer patients with leptomeningeal metastasis: A systematic review and pooled analysis[J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(5):355-370.
- [2] Dave R V, Millicanslater R, Dodwell D, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(9):1177-1187.
- [3] Zhao GS, Liu Y, Zhang Q, *et al.* Transarterial chemoembolization combined with Huaier granule for the treatment of primary hepatic carcinoma: Safety and efficacy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(29):7589.
- [4] Chen W Y, Holmes M D. Role of Aspirin in Breast Cancer Survival[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(7):48-53.
- [5] Song Z, Yu M, Wang Y, *et al.* Levels of CEA, CA153, CA199, CA724 and AFP in nipple discharge of breast cancer patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):20837-20844.
- [6] Lee J S, Park S, Park J M, *et al.* Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3):477-484.
- [7] Nicolini A, Campani D, Miccoli P, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and other common tissue prognostic indicators in breast cancer: a case-control study[J]. *International Journal of Biological Markers*, 2016, 19(4):275-281.
- [8] Miller A B, Bulbrook R D. UICC Multidisciplinary Project on Breast Cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer[J]. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*, 1986, 37(2):173-177.
- [9] 王丹丹,陈伟贤,夏文晋,李建. 脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(03):93-96.
- [10] Zhao X, Qu J, Sun Y, *et al.* Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30576-30586.
- [11] Fan L, Strasserweippl K, Li JJ, *et al.* Breast cancer in China. [J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(7):279-89.
- [12] Chavezmacgregor M, Clarke C A, Lichtensztajn D Y, *et al.* Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With

- Breast Cancer[J]. *Jama Oncology*, 2016, 2(3):322-329.
- [13] Sun W W, Dou J X, Zhang L, *et al.* Killing effects of Huaier Granule combined with DC-CIK on nude mice transplanted with colon carcinoma cell line [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (28): 46081-46089.
- [14] Hu Z, Yang A, Fan H, *et al.* Huaier aqueous extract sensitizes cells to rapamycin and cisplatin through activating mTOR signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186(20):143-150.
- [15] Xiaoqian F U, Wei Y, Zheng D, *et al.* Triplet anti-tumor therapy based on thymosin  $\alpha$ -1 attenuates incidence of hepatoma and serum alpha-fetoprotein level in rat hepatoma model[J]. *Chinese Journal of Cellular & Molecular Immunology*, 2015, 31(6):744-748.
- [16] Muthuswamy R, Okada N J, Jenkins F J, *et al.* Epinephrine Promotes COX-2-dependent Immune Suppression in Myeloid Cells and Cancer Tissues[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62 (5):78-86.
- [17] Tian J, Hachim M Y, Hachim I Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 regulates TGF $\beta$ -induced cancer stemness in triple-negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017,7(5) :40258-40261.
- [18] Feng X, Li M, Chao Z, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in breast cancer: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (4): 6003-6012.
- [19] Guo J, Yu J, Song X, *et al.* Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: A meta-analysis[J]. *Open Medicine*, 2017, 12(1):131-137.
- [20] Song Z, Yu M, Wang Y, *et al.* Levels of CEA, CA153, CA199, CA724 and AFP in nipple discharge of breast cancer patients[J]. *Int J Clin Exper Med*, 2015, 8(11):20837.
- [21] Wang W, Xu X, Tian B, *et al.* The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. *Clin chim acta*, 2017, 470(6): 51-55.
- [22] Clarke C S, Hunter R M, Shemilt I, *et al.* Multi-arm Cost-Effectiveness Analysis (CEA) comparing different, durations of adjuvant trastuzumab in early breast cancer, from the English NHS, payer perspective[J]. *Plos One*, 2017, 12(3):e0172731.
- [23] Lu L, Yue Z, Wei D, *et al.* Molecular Imaging of Inducible VEGF Expression and Tumor Progression in a Breast Cancer Model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1):407-415.
- [24] Jiang L, Luan Y, Miao X, *et al.* Platelet releasate promotes breast cancer growth and angiogenesis via VEGF-integrin cooperative signalling[J]. *Br J Cancer*, 2017,117(5) :695-703.
- [25] Venur V A, Leone J P. Targeted Therapies for Brain Metastases from Breast Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (9): 1543-1549.

(收稿日期:2018-01-30;编辑:张翰林)

(上接第 112 页)

- [15] Brzozowska I, Strzalka M, Drozdowicz D, *et al.* Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(30): 4807-4815.
- [16] Helgadóttir H, Metz DC, Yang YX, *et al.* The effects of long-term therapy with proton pump inhibitors on meal stimulated gastrin[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(2): 125-130.
- [17] Shivappa N, Hebert JR, Anderson LA, *et al.* Dietary inflammatory index and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study[J]. *Br J Nutr*, 2017, 117(9): 1323-1331.
- [18] Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, *et al.* A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(6): 439-451.
- [19] Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, *et al.* Effect of

rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(2): 167-174.

- [20] Ghomraoui FA, Alotaibi ST, Alharthi MA, *et al.* Plasma ghrelin and leptin in patients with inflammatory bowel disease and its association with nutritional status[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 199-205.
- [21] Kavanagh ME, O'Sullivan KE, O'Hanlon C, *et al.* The esophagitis to adenocarcinoma sequence; the role of inflammation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(2): 182-189.
- [22] Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, *et al.* The effect of abdominal visceral fat, circulating inflammatory cytokines, and leptin levels on reflux esophagitis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(2): 247-254.
- [23] Politi E, Angelakopoulou A, Grapsa D, *et al.* Filaggrin and Periostin Expression Is Altered in Eosinophilic Esophagitis and Normalized With Treatment[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(1): 47-52.

(收稿日期:2018-05-09;编辑:张翰林)