

【临床研究】

作者简介:刘 韡(1984-),女,陕西西安人,硕士,主治医师,研究方向:妇科肿瘤。

significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.464, P < 0.05$). The quality of life of the patients in the observation group was significantly higher than that in the control group after 12 weeks of treatment ($\chi^2 = 2.065, P < 0.05$). There was no significant difference in serum MMP-9 and OPN levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum MMP-9 and OPN after 12 weeks of treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the levels of serum MMP-9 and OPN in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum IL-6, IL-4, IL-2 and IFN- γ between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum IL-6 and IL-4 decreased, and the levels of serum IL-2 and IFN- γ increased after 12 weeks of treatment ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the levels of serum IL-6 and IL-4 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of serum IL-2 and IFN- γ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidences of liver injury, kidney damage, gastrointestinal reaction, bone marrow suppression and skin mucosal reaction in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the 2-year follow-up period, one case in the observation group and two cases in the control group lost to follow-up. The 1- and 2-year survival rates in the observation group were 88.64% (39/44) and 77.27% (34/44), respectively; the 1- and 2-year survival rates in the control group were 74.42% (32/43) and 55.81% (24/43), respectively. There was no significant difference in the 1-year survival rate between the two groups ($\chi^2 = 2.929, P > 0.05$). The 2-year survival rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.506, P < 0.05$). **Conclusion** Intensity modulated radiation therapy combined with DP chemotherapy is effective in the treatment of advanced cervical cancer. *Fufang Kushen Zhushuye* can effectively increase the therapeutic effect, enhance the immune function, reduce the adverse reactions and improve the prognosis of patients.

Key words: cervical cancer; *Fufang Kushen Zhushuye*; cisplatin; docetaxel; matrix metalloproteinase-9; osteopontin

目前,同步放射治疗和化学治疗为中晚期宫颈癌的主要治疗方法之一,顺铂和多西他赛(DP)是常用的化学治疗方案,顺铂属于非特异性化学治疗药物,多西他赛则是一种作用于癌细胞M期的周期特异性药物,二者联合可有效抑制宫颈癌细胞增殖^[1-2],但放射治疗和化学治疗不良反应多,患者耐受性差,不利于化学治疗顺利进行,从而影响治疗效果。近年来研究发现,中晚期肿瘤患者采用中西医结合治疗可减轻化学治疗引起的免疫损伤,有利于增强机体抵抗能力,同时能间接起到抑制和杀伤肿瘤细胞的作用^[3-4]。复方苦参注射液是一种抗肿瘤中成药,具有抑制肿瘤细胞增殖、抗炎、抗菌、镇痛等作用^[5]。本研究旨在探讨复方苦参注射液联合调强适形放射和DP化学治疗方案治疗中晚期宫颈癌的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月至2017年8月西安交通大学第二附属医院收治的中晚期宫颈癌患者为研究对象。病例纳入标准:(1)经病理学检查确诊为宫颈癌,且为首次确诊;(2)国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期Ⅱb~Ⅲb期;(3)预计生存期>6个月;(4)年龄≤65岁;(5)无心理、精神障碍;(6)对本研究药物已知成分无禁忌。排除标准:(1)并发严重消化系统疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)

心、肝、肾功能不全;(4)并发免疫性疾病、血液系统疾病及感染性疾病患者。本研究共纳入中晚期宫颈癌患者90例,根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组45例。观察组:年龄40~65(52.16±6.07)岁,体质量44~71(54.82±5.40)kg;病理类型:鳞状细胞癌36例,腺癌9例;FIGO分期:Ⅱb期16例,Ⅲa期23例,Ⅲb期6例;绝经情况:绝经33例,未绝经12例。对照组:年龄41~63(51.48±5.23)岁,体质量45~75(56.20±5.59)kg;病理类型:鳞状细胞癌38例,腺癌7例;FIGO分期:Ⅱb期18例,Ⅲa期24例,Ⅲb期3例;绝经情况:绝经30例,未绝经15例。2组患者的年龄、体质量、病理类型、肿瘤FIGO分期及绝经情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2组患者均给予顺铂和多西他赛化学治疗及调强适形放射治疗。化学治疗:多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543)75 mg·m⁻²,静脉滴注,每3周1次;顺铂(广东岭南制药有限公司,国药准字H20143124)80 mg·m⁻²,静脉滴注,每个化学治疗周期第1天,3周为1个化学治疗周期,治疗12周。调强适形放射治疗:常规勾画大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区和计划靶区(planning target volume, PTV), GTV放射治疗处方剂量为50.4~

56.0 Gy, PTV 放射治疗处方剂量为 48.0 ~ 56 Gy, 分成 24 ~ 28 次照射, 单次剂量 2 Gy, 每日 1 次, 每周 5 次(周一至周五), 间隔时间 > 6 h, 治疗剂量达到 40 Gy 后, 开始后装治疗, 每次 6 ~ 7 Gy, 共 3 ~ 5 次。在化学治疗和调强适形放射治疗的基础上, 观察组患者给予复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司, 国药准字 Z14021230) 20 mL, 加入 250 mL 生理盐水静脉滴注, 每日 1 次, 持续用药 2 周后停药 1 周, 下一个化学治疗周期开始后以同样方法用药, 共治疗 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 2 组患者治疗 12 周后进行疗效判定。完全缓解: 目标病灶消失, 持续 4 周以上, 且无新病灶形成; 部分缓解: 目标病灶最大直径减少 ≥ 30%, 持续 4 周以上; 疾病进展: 目标病灶最大直径增加 ≥ 20%, 或出现新病灶; 疾病稳定: 介于部分缓解、疾病进展标准之间^[6]。总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 × 100%。

1.3.2 生活质量 治疗 12 周后采用 Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分量表评估 2 组患者生活质量。生活质量改善: KPS 评分增加 ≥ 10 分; 生活质量稳定: KPS 评分增加 < 10 分, 或减少 < 10 分; 生活质量降低: KPS 评分减少 ≥ 10 分^[7]。

1.3.3 血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)及辅助性 T 淋巴细胞 1(helper T lymphocyte 1, Th1)、辅助性 T 淋巴细胞 2(helper T lymphocyte 2, Th2)细胞因子水平 分别于治疗前及治疗 12 周后采集 2 组患者晨起空腹状态下静脉血 3 mL, 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 取上层血清, 置于 -70 ℃ 冰箱保存待检; 采用酶联免疫吸附试验检测血清 MMP-9、OPN、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、γ 干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)水平, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 不良反应 观察 2 组患者治疗期间肝肾损害、胃肠道反应、骨髓抑制、皮肤黏膜反应等不良反应发生情况。

1.3.5 生存率 所有患者治疗后随访 2 a, 统计患者 1、2 a 生存率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示, 两两比较采用 *t* 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用 Ridit 分析; 采用 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存情况, 2 组患者生存率比较采用 log-rank 检验; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组患者完全缓解 10 例, 部分缓解 19 例, 疾病稳定 11 例, 疾病进展 5 例, 总有效率为 64.44% (29/45); 对照组患者完全缓解 7 例, 部分缓解 12 例, 疾病稳定 16 例, 疾病进展 10 例, 总有效率为 42.22% (19/45); 观察组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.464, P < 0.05$)。

2.2 2 组患者生活质量比较 观察组患者生活质量改善 28 例, 稳定 11 例, 降低 6 例; 对照组患者生活质量改善 18 例, 稳定 14 例, 降低 13 例; 观察组患者生活质量显著高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 2.065, P < 0.05$)。

2.3 2 组患者血清 MMP-9 和 OPN 水平比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 MMP-9、OPN 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); 2 组患者治疗 12 周后血清 MMP-9、OPN 水平显著低于治疗前, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 治疗 12 周后, 观察组患者血清 MMP-9、OPN 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者血清 MMP-9 和 OPN 水平比较
Tab. 1 Comparison of the levels of serum MMP-9 and OPN of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	OPN/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	45		
治疗前		1 076.52 ± 175.11	86.75 ± 14.18
治疗 12 周后		972.42 ± 137.26 ^a	75.62 ± 10.35 ^a
观察组	45		
治疗前		1 059.47 ± 162.09	85.69 ± 13.21
治疗 12 周后		896.35 ± 114.07 ^{ab}	67.93 ± 8.57 ^{ab}

注: 与治疗前比较^a*P* < 0.05; 与对照组比较^b*P* < 0.05。

2.4 2 组患者血清 IL-6、IL-4、IL-2 及 IFN-γ 水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者血清 IL-6、IL-4、IL-2、IFN-γ 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); 2 组患者治疗 12 周后血清 IL-6、IL-4 水平显著低于治疗前, 血清 IL-2、IFN-γ 水平显著高于治疗前, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 治疗 12 周后, 观察组患者血清 IL-6、IL-4 水平显著低于对照组, 血清 IL-2、IFN-γ 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 2 组患者血清 IL-6、IL-4、IL-2 及 IFN-γ 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum IL-6,IL-4,IL-2 and IFN-γ of patients between the two groups						($\bar{x} \pm s$)
组别	n	IL-6/(ng · L ⁻¹)	IL-4/(ng · L ⁻¹)	IL-2/(ng · L ⁻¹)	IFN-γ/(ng · L ⁻¹)	
对照组	45	治疗前	45.06 ± 6.38	23.22 ± 4.67	17.02 ± 3.48	13.34 ± 3.16
		治疗 12 周后	31.49 ± 5.30 ^a	17.96 ± 2.53 ^a	26.13 ± 5.62 ^a	19.15 ± 4.72 ^a
观察组	45	治疗前	43.94 ± 7.21	22.15 ± 5.48	16.26 ± 2.69	12.96 ± 2.08
		治疗 12 周后	23.27 ± 4.52 ^{ab}	13.09 ± 3.42 ^{ab}	31.75 ± 6.14 ^{ab}	25.38 ± 5.41 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与对照组比较^b*P* < 0.05。

2.5 2 组患者不良反应比较 结果见表 3。观察组患者肝肾损害、胃肠道反应、骨髓抑制、皮肤黏膜反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 3 2 组患者不良反应比较

Tab.3 Comparison of adverse reactions of patients between the two groups						例(%)
组别	n	肝肾损害	胃肠道反应	骨髓抑制	皮肤黏膜反应	
对照组	45	27(60.00)	29(64.44)	26(57.78)	25(55.56)	
观察组	45	17(37.78)	17(37.78)	16(35.56)	14(31.11)	
χ ²		4.447	6.403	4.464	5.475	
<i>P</i>		0.035	0.011	0.035	0.019	

2.6 2 组患者生存率比较 结果见图 1。2 组患者在 2 a 的随访期间,观察组患者脱落 1 例,对照组患者脱落 2 例。观察组患者 1、2 a 生存率分别为 88.64%(39/44)、77.27%(34/44),对照组患者 1、2 a 生存率分别为 74.42%(32/43)、55.81%(24/43);2 组患者 1 a 生存率比较差异无统计学意义(χ² = 2.929, *P* > 0.05);观察组患者 2 a 生存率显著高于对照组,差异有统计学意义(χ² = 4.506, *P* < 0.05)。

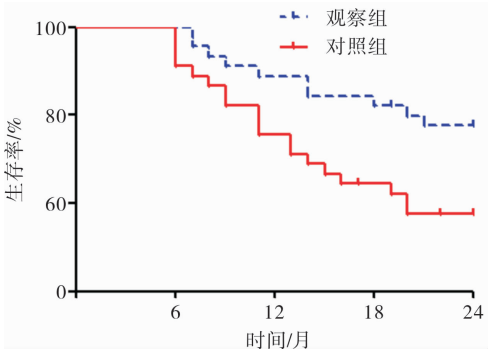


图 1 2 组患者的生存曲线
Fig.1 Survival curve of the patients in the two groups

3 讨论

宫颈癌发病率较高,且多数患者确诊时已处于中晚期阶段,手术治疗效果差,临床治疗中晚期宫颈癌多采用同步放射治疗和化学治疗,在控制肿瘤进展、延长患者生存期方面具有重要作用^[8-9]。

DP 化学治疗方案由顺铂、多西他赛组成,其中顺铂可抑制肿瘤细胞脱氧核糖核酸复制、阻滞核糖核酸和蛋白质合成,发挥广谱抗肿瘤效果;多西他赛能有效抑制肿瘤细胞微管解聚作用,阻滞肿瘤细胞有丝分裂,抑制肿瘤细胞增殖;DP 化学治疗方案联合调强适形放射治疗可进一步杀死肿瘤细胞,控制肿瘤进展^[10]。但放射治疗和化学治疗在杀死肿瘤细胞的同时,对正常细胞、组织也具有杀伤性,可引起肝肾损害、骨髓抑制等一系列不良反应^[11]。有研究显示,化学治疗的不良反应是影响患者治疗依从性的危险因素^[12-13]。中医学认为,化学治疗药物属热性阳毒之物,有损伤气血作用,可引起脾、胃、肝、肾等脏器功能失调^[14]。复方苦参注射液的成分为苦参、白土苓,其中苦参味苦性寒,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热解毒、燥湿杀虫之功效;白土苓味甘、淡,性平,归肝、脾、膀胱经,具有健脾除湿、祛风解毒之功效^[15]。

OPN 是一种黏附性的基化磷蛋白,可促进肿瘤细胞的生长、侵袭,且能刺激肿瘤内的血管生成。MMP-9 具有促进肿瘤侵袭的作用,并可降低肿瘤细胞对放射治疗和化学治疗的敏感性^[16]。本研究结果显示,2 组患者治疗 12 周后血清 MMP-9、OPN 水平显著低于治疗前,治疗 12 周后观察组患者血清 MMP-9、OPN 水平显著低于对照组,提示复方苦参注射液可以进一步下调宫颈癌患者血清 MMP-9、OPN 表达,这可能是其重要的抗肿瘤机制之一。

近年来研究发现,恶性肿瘤患者 Th1/Th2 细胞因子处于失衡状态,是引起机体免疫功能降低的主要因素,且与恶性肿瘤的发生、发展具有密切关系,而逆转 Th1/Th2 失衡对宫颈癌的治疗效果具有重要意义^[17]。IL-2、IFN-γ 主要由 Th1 细胞分泌,具有免疫防御作用。IL-6、IL-4 主要由 Th2 细胞分泌,IL-6能够调节肿瘤细胞凋亡、转移,介导血管形成,促进肿瘤进展;IL-4 可抑制 Th1 细胞分泌,降低免疫细胞杀伤作用^[18]。本研究结果显示,2 组患者治疗 12 周后血清 IL-6、IL-4 水平显著低于治疗前,血清

IL-2、IFN- γ 水平显著高于治疗前;治疗 12 周后,观察组患者血清 IL-6、IL-4 水平显著低于对照组,血清 IL-2、IFN- γ 水平显著高于对照组;提示复方苦参注射液可促进 Th1/Th2 细胞因子向 Th1 偏移,增强机体免疫细胞的杀伤作用,提高抗肿瘤效果。杨雪艳等^[19]研究显示,复方苦参注射液能有效调节 T 淋巴细胞亚群表达,改善机体免疫功能。本研究结果显示,观察组患者肝肾损害、胃肠道反应、骨髓抑制、皮肤黏膜反应发生率显著低于对照组,这与复方苦参注射液改善机体免疫功能及清热解毒作用密切相关。

近年来,苦参碱的抗肿瘤作用越来越受关注,其可抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,且能诱导肿瘤细胞分化,拮抗肿瘤新血管形成^[20]。杜锐等^[21]研究发现,苦参碱在抑制肿瘤侵袭和转移方面具有一定作用,且能逆转肿瘤的多药耐药性,增强肿瘤细胞对化学治疗药物的敏感性,增强化学治疗药物的抗肿瘤效果。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者总有效率显著提高,生活质量显著改善,2 a 生存率显著升高;提示复方苦参注射液可以提高中晚期宫颈癌患者的放射治疗和化学治疗效果,改善生活质量。

综上所述,对于行 DP 化学治疗方案和调强适形放射治疗的中晚期宫颈癌患者,复方苦参注射液能够发挥抗肿瘤、增强机体免疫功能等多重作用,从而有效减少不良反应,改善患者预后,具有一定的临床价值。但本研究样本量较少,研究结果可能存在一定偏倚,有待日后进一步大样本研究。

参考文献:

- [1] GODOY-ORTIZ A, PLATA Y, ALCAIDE J, *et al.* Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in "real world" patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 20(7): 922-927.
- [2] 王卉, 王爱华. 顺铂联合多西他赛同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的效果评价[J]. *癌症进展*, 2017, 15(11): 1345-1347.
- [3] 王虚实, 沈洪, 许丹, 等. 西黄丸联合 TP 新辅助化疗对晚期宫颈癌患者化疗疗效、免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. *河北中医*, 2018, 40(6): 827-831.
- [4] 张淑娟, 周应恩, 克尤木·阿不来提. 扶正祛瘀汤联合同步放化疗治疗宫颈癌术后患者疗效及对机体免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(26): 2921-2923.
- [5] 任永吉, 李冬雷. 苦参碱注射液对宫颈癌患者化疗增敏作用及对患者生存质量和免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(23): 2535-2537, 2615.
- [6] HIRTE H, KENNEDY E B, ELIT L, *et al.* Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline[J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(3): 211-219.
- [7] 马恰恰, 王磊, 夏庆华, 等. 上海市长宁区老年肿瘤患者中医体质与生存质量相关性研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(1): 9-13.
- [8] LOPEZ M S, BAKER E S, MAZA M, *et al.* Cervical cancer prevention and treatment in Latin America[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(5): 615-618.
- [9] 金艳霞. 同步放化疗治疗老年中晚期宫颈癌的效果及对血清肿瘤标志物和认知功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5): 1081-1084.
- [10] 蔡晓丽. 消癌平联合 DP 化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的效果[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(10): 1857-1858.
- [11] SHUKUYA T, YAMANAKA T, SETO T, *et al.* Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1630-1638.
- [12] 杨建芬, 沈永奇. 肿瘤化疗相关性恶心呕吐的防治进展[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(15): 32-35.
- [13] VASYUK Y A, NESVETOV V V, SHKOLNIK E L, *et al.* Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients[J]. *Kardiologiya*, 2017, 17(S4): 31-37.
- [14] 文丽芳, 丁洁. 加味人参养荣汤联合化疗对宫颈癌患者血清肿瘤标志物、Th1/Th2 型细胞因子表达水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(5): 68-72.
- [15] 张大为, 何津, 张海光, 等. 复方苦参注射液配合术中切缘处理对原发性肝癌患者术后复发转移的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(21): 2348-2350.
- [16] 冯婉雯, 杜雪莲, 王聪, 等. 骨桥蛋白和基质金属蛋白酶-9 水平与中晚期宫颈癌放化疗敏感性关联分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(10): 717-723.
- [17] 刘璐, 程桂丽, 刘世兰, 等. 宫颈癌患者血清 Th1、Th2 细胞因子表达水平及意义[J]. *癌症进展*, 2017, 15(12): 156-157.
- [18] WANG L H, WANG L L, ZHANG J, *et al.* Th1/Th2 and Treg/Th17 cell balance in peripheral blood of patients with ovarian cancer[J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(8): 1066-1070.
- [19] 杨雪艳, 胡宝玉, 姜亚涛. 复方苦参注射液联合新辅助化疗对宫颈癌临床效果及生存期的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10): 2520-2524.
- [20] 蔡蕊. 苦参碱注射液对宫颈癌患者化疗增敏作用及对血清 IL-6 和 T 细胞免疫的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(26): 2937-2939.
- [21] 杜锐, 张莹莹, 户庆峰. 苦参碱注射液对宫颈癌患者化疗增敏作用和生存质量、免疫功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 3051-3055.