

复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂治疗中晚期宫颈癌的临床研究

贾海清, 王晓斌*

辽宁省肿瘤医院 妇科, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂治疗中晚期宫颈癌的临床疗效。**方法** 选取2012年6月—2015年6月辽宁省肿瘤医院妇科收治的中晚期宫颈癌患者92例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组静脉滴注多西他赛注射液,70 mg/m²,每周1次;同时每个化疗周期的第一天静脉滴注注射用奈达铂,70 mg/m²。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注复方苦参注射液,20 mL加入250 mL生理盐水,1次/d,连用14 d。两组21 d为1个化疗疗程,两组均连续治疗2个疗程。观察两组的临床疗效和生活质量改善情况,同时比较两组患者治疗前后CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK细胞的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组和对照组治疗有效率分别为65.22%、43.48%;临床获益率分别为89.13%、78.26%,两组有效率、临床获益率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组生活质量改善率分别为65.22%、84.78%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK细胞较治疗前均有显著增高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些观察指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前后这些观察指标没有显著变化。治疗组白细胞下降、血小板下降、骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常的发生例数均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂治疗中晚期宫颈癌具有较好的临床疗效,可改善患者的生活质量,增加患者的细胞免疫功能,且不良反应较少,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方苦参注射液;多西他赛注射液;注射用奈达铂;宫颈癌

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)03-0363-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.022

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with docetaxel and nedaplatin in treatment of medium-term and advanced cervical cancer

JIA Hai-qing, WANG Xiao-bin

Department of Gynaecology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Compound Kushen Injection combined with docetaxel and nedaplatin in treatment of medium-term and advanced cervical cancer. **Methods** Patients (92 cases) with medium-term and advanced cervical cancer in Department of Gynaecology of Liaoning Cancer Hospital from June 2012 to June 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plan, patients were divided into treatment (46 cases) and control (46 cases) groups. The patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection, 70 mg/m², once weekly. And they were iv administered with Nedaplatin for injection on the first day of each chemotherapy course, 70 mg/m². The patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection, 20 mL added into 0.9% normal saline 250 mL, once daily, 14 d in one course. One course of treatment included 4 weeks, and two groups were treated for two courses. The clinical efficacy and improvement of life quality in two groups were evaluated, and the changes of CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, and NK in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was 43.48%, and the clinical benefit rate was 78.26%, while the total effective rate of treatment group was 65.22%, and the clinical benefit rate was 89.13%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The improvement rate of life quality in the control and treatment groups were 65.22% and 84.78%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, and NK cells in treatment group

收稿日期: 2015-09-23

作者简介: 贾海清 (1981—), 主治医师, 研究方向是妇科肿瘤的研究。Tel: 13897959066 E-mail: jhq_jiahaiqing@163.com

*通信作者 王晓斌 Tel: 18900917370 E-mail: wxb201310@163.com

were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The observation indexes in the control group did not change significantly before and after treatment. The cases of white blood cells decline, platelet decline, bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, liver and kidney dysfunction in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Kushen Injection combined with docetaxel and nedaplatin has the good clinical effect in treatment of medium-term and advanced cervical cancer, and can improve the quality of life, also can increase cell immune function with less adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Docetaxel Injection; Nedaplatin for injection; cervical cancer

宫颈癌是临床上常见的一种妇科恶性肿瘤,其发病率和病死率都较高,有研究显示,我国每年大概有 3 万的女性患者死于宫颈癌^[1]。目前对于中晚期宫颈癌的治疗主要采取同步放化疗,虽然能够提高患者的生存率,但是在治疗过程中不良反应较多,致使患者不能耐受,甚至中断治疗,而影响其临床疗效^[2]。对于恶性肿瘤患者来说,机体免疫功能降低同肿瘤的发生、发展及预后密切相关,同时肿瘤的生长和转移同肿瘤所处的微环境也存在相关性。有研究发现,对于中晚期肿瘤患者采取中西医结合治疗,不仅可以提高患者的免疫能力,对肿瘤细胞还可以起到间接的抑制和杀伤作用^[3]。复方苦参注射液具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、镇痛等作用^[4]。多西他赛可经过对肿瘤细胞有丝分裂进行干扰以及干扰微管网络形成而达到抗肿瘤的目的^[5]。奈达铂是二代铂类化疗药物,主要通过 DNA 结合,而对 DNA 的复制起到抑制作用,进而产生抗癌活性^[6]。基于上述药物的作用,本研究对中晚期宫颈癌患者采用复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂进行治疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 6 月—2015 年 6 月在辽宁省肿瘤医院妇科治疗的 92 例宫颈癌患者的临床资料,所有患者均符合中晚期宫颈癌的诊断标准^[7]。患者年龄 40~68 岁,平均年龄(55.48±8.55)岁;43 例为 IIIa 期,28 例为 IIIb,21 例为 IV 期。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 20130321;多西他赛注射液由江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格 0.5 mL:20 mg,产品批号 A21014;注射用奈达铂由齐鲁制药有限公司生产,规格 10 mg/瓶,产品

批号 11012409。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各 46 例。其中,对照组年龄 42~66 岁,平均年龄(55.47±8.53)岁;22 例为 IIIa 期,13 例为 IIIb,11 例为 IV 期。治疗组年龄 40~68 岁,平均年龄(55.45±8.53)岁;21 例为 IIIa 期,15 例为 IIIb,10 例为 IV 期。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注多西他赛注射液,70 mg/m²,每周 1 次;同时在每个化疗周期的第一天静脉滴注注射用奈达铂,70 mg/m²。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注复方苦参注射液,20 mL 加入 250 mL 生理盐水,1 次/d,连用 14 d。两组 21 d 为 1 个化疗疗程,两组均连续治疗 2 个疗程。在治疗过程中密切观察患者的生命体征,并给予抗过敏及止吐等对症治疗。

1.4 临床疗效判定标准

1.4.1 临床疗效^[8] 治疗后患者肿瘤病灶全部消失并持续 4 周以上,无新病灶出现者为完全缓解(CR);治疗后肿瘤两径乘积减少 50%以上,并持续 4 周以上,无新病灶出现视为部分缓解(PR);治疗后肿瘤两径乘积减少 50%以下或增大 25%以下,并持续 4 周以上,无新病灶出现视为疾病稳定(SD);治疗后肿瘤两径乘积增加 25%以上或出现新病灶视为疾病进展(PD)。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{临床获益率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.4.2 生存质量^[9] 与治疗前相比,治疗后 Karnofsky 评分(KPS)增加大于 10 分为改善;减少 10 分之内为稳定;减少超过 10 分为下降。

$$\text{改善率} = (\text{改善} + \text{稳定}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

于治疗前后晨起空腹抽取患者静脉血 4 mL,利

用全自动流式细胞仪对 T 细胞亚群包括 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK 细胞进行测定。

1.6 不良反应

参考美国国立癌症研究所不良事件常用术语评定 (CTCAEv4.0) 对不良反应进行评定^[10]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对研究数据进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 8 例, PR 12 例, SD 16 例, PD 10 例, 有效率 43.48%, 临床获益率 78.26%; 治疗组 CR 16 例, PR 14 例, SD 11 例, PD 5 例, 有效率 65.22%, 临床获益率 89.13%, 两组有效率和临床获益率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生存质量改善情况比较

治疗后, 对照组生活质量改善 17 例, 稳定 13

例, 改善率为 65.22%; 治疗组改善 22 例, 稳定 17 例, 改善率为 84.78%, 两组改善率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 治疗组患者 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK 细胞较治疗前均有显著增高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些观察指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后这些观察指标没有显著变化, 见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中, 对照组发生 11 例白细胞计数下降, 9 例血小板下降, 8 例骨髓抑制, 9 例胃肠道反应, 7 例肝肾功能异常; 治疗组发生 3 例白细胞计数下降, 2 例血小板减少, 2 例骨髓抑制, 2 例胃肠道反应, 1 例肝肾功能异常。治疗组白细胞下降、血小板下降、骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能异常的发生例数均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	临床获益率/%
对照	46	8	12	16	10	43.48	78.26
治疗	46	16	14	11	5	65.22*	89.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量改善情况比较

Table 2 Comparison on improvement of life quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	46	17	13	16	65.22
治疗	46	22	17	7	84.78

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	NK/%
对照	治疗前	48.47 ± 8.55	31.76 ± 8.54	1.34 ± 0.57	36.55 ± 9.97
	治疗后	47.76 ± 8.72	30.88 ± 8.49	1.35 ± 0.54	35.74 ± 9.55
治疗	治疗前	48.46 ± 8.54	31.74 ± 8.58	1.35 ± 0.55	36.54 ± 9.95
	治疗后	53.89 ± 8.73* [▲]	35.86 ± 8.43* [▲]	1.73 ± 0.61* [▲]	42.35 ± 9.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

宫颈癌早期常缺乏特异性的临床症状,当发现有阴道不规则流血、接触性出血时多为中晚期。虽然在中晚期宫颈癌治疗上存在一些有效的尝试,但总的来说,仍有很高的复发率和耐药率,又因中晚期宫颈癌患者机体多为恶病质状态,导致机体免疫功能也不断下降^[11]。T 淋巴细胞是一种能直接介导细胞免疫功能的细胞群体,其中 CD³⁺、CD⁴⁺细胞被认为是重要的细胞亚群,CD⁸⁺细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞,稳定的 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值对维持机体免疫功能具有重要意义^[12],机体免疫功能下降时其比值降低。NK 细胞不仅参与抗肿瘤、抗病毒感染及免疫调节,还参与超敏反应和自身免疫性疾病。因此,寻找既能保证疗效,又能降低相关并发症和提高患者生活质量的治疗方案对于中晚期宫颈癌患者来说极为重要。

复方苦参注射液是以苦参和白土苓为主要组成而制成的一种抗癌制剂,含有苦参碱、氧化苦参碱等多种抗癌活性成分,具有增强机体免疫力、抑制肿瘤新生血管生成、减轻机体炎症、抑制肿瘤增值、抑制肿瘤耐药性、诱导分化及凋亡以及抑制癌细胞扩散和减轻化疗过程中不良反应作用^[4],并能改善癌症患者的癌性疼痛^[13-14]。研究显示,复方苦参注射液具有影响端粒酶活性的作用,可以直接杀灭肿瘤细胞,从而发挥诱导肿瘤细胞凋亡、增强机体免疫功能等作用^[15]。多西他赛是紫杉醇类抗肿瘤药物,可干扰肿瘤细胞有丝分裂和微管网络形成而达到抗肿瘤的目的^[5]。奈达铂是二代铂类化疗药物,通过与 DNA 结合,对 DNA 的复制起到抑制作用,进而产生抗癌活性^[6]。基于上述药物作用,本研究对中晚期宫颈癌患者采用复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂进行治疗,取得了较为满意的疗效。

本研究结果显示,治疗组和对照组有效率分别为 65.22%、43.48%;临床获益率分别为 89.13%、78.26%,组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组与对照组生存质量改善率分别为 84.78%、65.22%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺和 NK 细胞均高于治疗前和对照组治疗后 ($P < 0.05$),而对照组治疗前后与上述指标没有明显差异。治疗过程中治疗组不良反应较对照组少,说明复方苦参注

射液联合多西他赛和奈达铂治疗宫颈癌疗效显著。

综上所述,复方苦参注射液联合多西他赛和奈达铂治疗中晚期宫颈癌具有较好的临床疗效,可改善患者的生活质量,增加患者的细胞免疫功能,且不良反应较少,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科学手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 618.
- [2] Forouzanfar M H, Foreman K J, Delossantos A M, *et al*. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9801): 1461-1484.
- [3] 赵春丽. 中西医结合治疗宫颈癌放、化疗后常见毒副反应研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 18(6): 251-252.
- [4] 张文谨, 海丽娜, 连增林. 复方苦参注射液抗肿瘤作用及其机制实验研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(8): 101-103.
- [5] 鲁晓燕, 孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 22-24.
- [6] 张频, 冯奉仪, 吴令英, 等. 奈达铂治疗恶性肿瘤的临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(3): 230-234.
- [7] 孔北华. 规范诊断程序明确诊断标准——《子宫癌诊断》标准解读 [J]. 中国卫生标准管理, 2012(5): 64-67.
- [8] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [9] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al*. The karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [11] 丁祖玖, 杨家湘. 中晚期宫颈癌局部免疫反应与预后关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 1993, 9(1): 42-44.
- [12] 徐建中, 陈风华. 腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症对机体免疫功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(8): 1463-1465.
- [13] 王磊, 梁杰, 阿提坎·卡吾力, 等. 复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤疗效观察 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 875-877.
- [14] 郭帅. 复方苦参注射液治疗 III~IV 期癌症患者癌性疼痛临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 306-309.
- [15] 殷茜, 杨卫兵, 刘宵, 等. 复方苦参注射液在晚期恶性肿瘤化疗中的作用 [J]. 山东医药, 2011, 51(1): 65-66.