

复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究

宁四清, 徐海声, 杨 超

襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌患者的临床疗效及对外周血 Th 和 Tc 漂移的影响。**方法** 2013 年 7 月—2014 年 1 月襄阳市中心医院收治的晚期胃癌患者 86 例, 随机分对照组和治疗组, 每组 43 例。两组患者均采用 FOLFOX4 方案化疗。治疗组在此基础上每个化疗周期 1~10 d 静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 加入 250 mL 生理盐水, 1 次/d。2 周为 1 个化疗周期, 两组患者均连续治疗 2 个周期后评价疗效。同时比较两组患者外周血 Th、Tc 漂移情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 55.81%、69.77%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 Th1、Th1/Th2、Tc1、Tc1/Tc2 均显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 Th1、Th2、Th1/Th2、Tc1、Tc1/Tc2 高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 IFN- γ 、IL-4、IL-10、TNF- α 均明显改善, 对照组仅 IL-4、TNF- α 改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 IFN- γ 、IL-4、IL-10、TNF- α 改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组不良反应发生率分别为 60.46%、34.88%, 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 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌具有较好的临床疗效, 可明显提高患者的机体免疫功能, 值得临床推广应用。

关键词: 复方苦参注射液; FOLFOX4 化疗方案; 晚期胃癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)03-0275-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.010

Clinical study of Compound Kushen Injection combined with FOLFOX4 chemotherapy in treatment of advanced gastric cancer

Ning Si-qing, Xu Hai-sheng, YANG Chao

Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Compound Kushen Injection combined with FOLFOX4 chemotherapy in treatment of advanced gastric cancer and peripheral blood Th and Tc drift. **Methods** The patients with advanced gastric cancer (86 cases) of Xiangyang Central Hospital were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. The patients in two groups were treated FOLFOX4 chemotherapy. The patients in treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection at days 1—10 of each chemotherapy cycle, 20 mL adding 250 mL saline, once daily. A cycle of chemotherapy included 2 weeks, and the efficacy was evaluated after two cycles of treatment. At the same time, peripheral blood Th and Tc drift situation were compared between two groups. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 55.81% and 69.77%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Th1, Th1/Th2, Tc1, and Tc1/Tc2 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, Th1, Th2, Th1/Th2, Tc1, Tc1/Tc2 in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). IFN- γ , IL-4, IL-10, and TNF- α in treatment group were significantly improved, while IL-4 and TNF- α in the control group improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). IFN- γ , IL-4, IL-10, and TNF- α in treatment group improved better than those of control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control and treatment groups were 60.46% and 34.88%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with FOLFOX4 chemotherapy has the good clinical effect in treatment of advanced gastric cancer, and can obviously improve the immune function, which is worth clinical promotion.

Key words: Compound Kushen Injection; FOLFOX4 chemotherapy; advanced gastric cancer

收稿日期: 2015-02-03

作者简介: 宁四清, 男, 副主任医师, 研究方向是肿瘤的放疗、化疗药物。Tel: 13986365288 E-mail: ningsiqingxy@163.com

胃癌是消化道恶性肿瘤中最为常见的类型,早期手术治疗疗效显著。但对术后复发或晚期患者,常已失去手术机会,仅能采取药物化疗。目前常用方案包括铂类、胸苷酸合成酶抑制剂(5-FU)联合多药进行化疗^[1]。随访发现,这些方案均有可能导致患者免疫功能抑制、对抗肿瘤治疗耐受性下降^[2]。复方苦参注射液为纯中草药制剂,具有免疫调节和抗肿瘤的双向作用,尹莉等^[3]对复方苦参注射液治疗胃癌的 Meta 分析显示,复方苦参注射液能够减轻患者的癌性痛,具有镇痛、止血、抗癌的作用。本研究从 Th/Tc 细胞在外周血漂移的角度出发,进一步探讨复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗胃癌的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者均为 2013 年 7 月—2014 年 1 月襄阳市中心医院收治的首诊晚期胃腺癌患者,经胃镜及病理证实,符合全国肿瘤防治办公室《中国常见恶性肿瘤诊治规范》诊断标准^[4]及国际抗癌联盟肿瘤 TNM 分期标准^[5],所有患者均不符合手术适应证,KPS 评分>60 分,心、肝、肾等功能正常,无其他恶性肿瘤病史,无各种放、化疗史。共收集患者 86 例,其中男 51 例,女 35 例,年龄 43~78 岁,平均年龄(55.2±11.3)岁,中位年龄 57 岁,病理学分期 III b 期 48 例,IV 期 38 例。本研究在襄阳市中心医院伦理委员会批准和监督下进行,批准号 IRB201212014,并征得患者的知情同意。

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,5 mL/支,产品批号 130611。

1.3 分组和治疗方案

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 43 例。其中对照组男 25 例,女 18 例,年龄 44~78 岁,平均年龄(54.7±11.7)岁,中位年龄 57.9 岁,病理学分期 III b 期 24 例,IV 期 19 例。治疗组男 26 例,女 17 例,年龄 43~78 岁,平均年龄(55.7±10.5)岁,中位年龄 56.4 岁,病理学分期 III b 期 24 例,IV 期 19 例。两组年龄、性别组成、病理分期等各方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采用 FOLFOX4 方案化疗,具体化疗方案见文献报道^[6]。治疗组在此基础上每个化疗周期 1~10 d 静脉滴注复方苦参注射液,20 mL 加

入 250 mL 生理盐水,1 次/d。2 周为 1 个化疗周期,两组患者均连续治疗 2 个周期后评价疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

疗效标准采用 RECIST 实体瘤标准,其中完全缓解(CR):病变完全消失,时间 1 个月以上;部分缓解(PC):肿块减少 50%,时间 1 个月以上;无变化(NC):基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达进展(PD);PD:有新的病变出现或出现 1 个以上的病变增大。

总有效率=(CR+PR)/总例数

1.5 观察指标

治疗期间对两组患者进行心、肝、肾功能监测,并采用国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统对不良反应进行评价和分级^[8]。于治疗前后抽取外周血 5 mL,肝素抗凝后以四色流式细胞仪进行 T 淋巴细胞亚群和细胞内细胞因子的检测。IFN- γ 、IL-4、IL-10、TNF- α 检测采用 ELISA 检测方法。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、白细胞减少、转氨酶升高等不良反应发生。

1.7 统计学分析

治疗前后数据均由本项目统计分析人员进行数据处理,以 SPSS 20.0 软件包进行。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 进行描述, t 检验进行比较,计数资料以秩和检验、 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 8 例,PR 16 例,总有效率为 55.81%;治疗组 CR 11 例,PR 19 例,总有效率为 69.77%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组外周血 Th/Tc 细胞变化

治疗后,两组患者 Th1、Th1/Th2、Tc1、Tc1/Tc2 水平均显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 Th1、Th2、Th1/Th2、Tc1、Tc1/Tc2 高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组细胞因子比较

治疗后,治疗组 IFN- γ 、IL-4、IL-10、TNF- α 均明显改善,对照组仅 IL-4、TNF- α 改善,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 IFN- γ 、IL-4、IL-10、TNF- α 改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	NC/例	PD/例	总有效率/%
对照	43	8	16	10	9	55.81
治疗	43	11	19	8	5	69.77*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组外周血 Th/Tc 细胞变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 2 Comparison on changes of Th/Tc between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	Th/%			Tc/%		
		Th1	Th2	Th1/Th2	Tc1	Tc2	Tc1/Tc2
对照	治疗前	3.09±0.58	2.59±1.00	1.15±0.24	6.42±0.59	4.81±0.42	3.31±0.74
	治疗后	4.45±0.53*	3.04±1.30*	2.43±0.76*	10.32±4.23*	5.43±0.38	6.65±1.23*
治疗	治疗前	3.13±1.12	2.61±0.43	1.17±0.43	6.40±1.39	4.87±0.83	3.25±0.59
	治疗后	4.93±0.93*▲	3.29±0.48*	2.89±0.64*▲	12.45±3.92*▲	5.28±1.28	8.78±1.54*▲

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

表 3 两组患者细胞内细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 3 Comparison on cytokine between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	16.33±4.38	8.31±2.19	5.27±0.17	3.56±0.89
	治疗后	17.32±4.23	7.91±1.24*	5.14±2.17	3.71±1.92*
治疗	治疗前	16.43±3.50	8.32±3.22	5.21±0.93	3.54±1.22
	治疗后	19.82±5.39*▲	6.03±1.39*▲	4.12±0.89*▲	4.61±1.28*▲

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

2.4 不良反应

治疗组共出现恶心呕吐、白细胞减少、转氨酶升高等不良反应 15 例, 发生率 34.88%, 对照组共出现 26 例, 发生率 60.46%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

虽然胃癌的化疗方案很多, 但最为常用的仍然是 5-Fu 及其衍生物和铂类药物组成的方案。FOLFOX4 方案在胃癌化疗中地位重要, 奥沙利铂能够抑制多种肿瘤细胞株, 并且与 5-FU 间存在明显协同作用, FOLFOX4 方案抗癌谱广, 抗癌活性高, 已在多个胃癌化疗中证明疗效显著^[9]。但由于肿瘤患者体内存在免疫抑制。Th 细胞在正常条件下处于平衡状态, 机体对肿瘤的反应以 Th1 型状态为主, 机体能够借助 Th 细胞表面的抗原受体与肿瘤抗原结合, 通过直接杀伤作用杀灭肿瘤细胞; 或分泌 Th1 类细胞因子, 发挥间接杀伤作用。即由 Th1 型细胞分泌细胞因子 IL-2 和 IFN- γ , 以增强 NK 细

胞的杀伤作用, 介导机体的细胞免疫应答。在免疫抑制状态下, 机体会出现淋巴细胞的 Th1/Th2 平衡的漂移, 出现 Th2 型状态。周卫江^[10]认为, 在肿瘤患者体内, Th1/Th2 平衡向 Th2 方向漂移, 导致肿瘤的发生和进一步发展, 并且这种漂移与肿瘤的恶性程度具有明显的相关性, 说明肿瘤患者的肿瘤负荷与其免疫功能的抑制具有直接关系。而 CD⁸⁺ Tc 细胞也具有类似的平衡特征, 当出现 Tc1 向 Tc2 的漂移时, 机体呈现抗肿瘤免疫的抑制状态, 可导致肿瘤的进一步发展和恶化。目前, 已有多项在乳腺癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤中发现 Th1/Th2 漂移的报道^[11-12]。蒋正顺^[13]则认为, 对肿瘤患者纠正 Th1/Th2 平衡有利于疗效控制和预防不良预后。

复方苦参注射液是以苦参为主的中药抗癌药物。目前多项研究已证实, 复方苦参注射液除直接影响肿瘤细胞端粒酶、发挥杀灭作用外, 还具有免疫调节剂的作用, 改善 NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群, 使机体免疫功能提高, 进一步减轻化疗过程中的不

良反应,从而使化疗发挥最大作用^[14-16]。但查阅文献发现,目前关于复方苦参注射液对胃癌患者 Th1/Th2 亚群和 Tc1/Tc2 亚群漂移影响的研究较少,有必要进一步探讨和明确。

研究发现,复方苦参注射液能够明显提高胃癌患者的化疗效果,使总有效率从 55.81%提高到 69.77%。而对其免疫调节的分析发现,复方苦参注射液辅助化疗能够使胃癌患者的 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向移动, Tc1/Tc2 平衡也发生类似变化。与对照组相比,治疗组呈现 Th1 和 Tc1 优势现象,说明复方苦参注射液能够纠正晚期胃癌患者的淋巴细胞 Th1/Th2 亚群和 Tc1/Tc2 亚群漂移,有利于免疫功能的恢复。从淋巴细胞内细胞因子来分析,由于 IFN- γ 和 TNF- α 主要由 Th1/Tc1 细胞分泌, IL-4、IL-10 主要由 Th2/Tc2 类细胞分泌,结果显示 IFN- γ 、TNF- α 水平升高、IL-4、IL-10 降低,这也提示淋巴细胞 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 平衡向 Th1、Tc1 方向的移动,证实复方苦参注射液对机体免疫功能的调节可以通过恢复 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 失衡而实现。

从其不良反应的观察中,发现复方苦参注射液能够明显减少化疗过程中的不良反应。这种减轻与机体免疫功能的恢复具有一定的关系。这也验证了 Tsutsui 等^[17]的推测,机体对化疗药物的不良反应与自身的免疫功能状态具有某些联系,提高免疫水平有助于对抗不良反应。传统中医药积累了大量激发机体活力、提高免疫力的经验,充分挖掘这些经验有利于提高疾病治疗的临床价值。

过去对复方苦参注射液调整机体免疫功能的研究常局限于细胞学研究。本研究从临床出发,通过对胃癌患者 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 平衡漂移的研究,进一步确认了复方苦参注射液能够改善机体免疫状态,发挥免疫调节功能,提高化疗药物的治疗作用并减少其毒副作用,具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 覃红斌,张洁,张京伟. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的作用 [J]. 武汉大学学报:医学版, 2012, 49(2): 734-736.
- [2] Yamazaki K, Yano T, Kameyama T, *et al.* Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma [J]. *Surgery*, 2012, 131(35): 236-241.
- [3] 尹莉,郑文岭,孙其杰,等. 复方苦参注射液联合化疗治疗胃癌疗效的荟萃分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 325-328.
- [4] 全国肿瘤防治办公室. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 2009: 1900.
- [5] 杨勇. 国际抗癌联盟肿瘤 TNM 分期图谱 [M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2002: 1204.
- [6] 林春丽,葛继红. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 164(4): 80-81.
- [7] 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, 31(2): 321-326.
- [8] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] 张利强,田素清,于艳华,等. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌的临床观察 [J]. 中国医药用药评价与分析, 2010, 33(11): 198-121.
- [10] 周卫江. 胃癌患者外周血 Th1/Th2 检测及其临床意义 [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 14(3): 231-233.
- [11] Ito N, Nakamura H, Tanaka Y, *et al.* Lung carcinoma: analysis of helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry [J]. *Cancer*, 2009, 85(1): 2359-2367.
- [12] Ehi K, Ishigami S, Masamoto I, *et al.* Analysis of T helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells of sentinel lymph nodes in breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 19(21): 601-607.
- [13] 蒋正顺. 胃癌患者手术前后外周血 Th1/Th2 细胞因子表达 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 34(6): 45-47.
- [14] 张克实,王殿栋,李洁,等. 复方苦参注射液预防胃癌患者术后化疗不良反应的临床观察 [J]. 山东医药, 2011, 29(25): 320-312.
- [15] 王双伟,司玉玲. 帕米麟酸二钠联合复方苦参注射液治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 397-400.
- [16] 缪永杰,王君芬. 复方苦参注射液在晚期肿瘤患者联合化疗中的临床观察 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 449-451.
- [17] Tsutsui S H, Mortta M, Kuwano H, *et al.* Influence of preoperative treatment and surgical operation on immune function of patients with esophageal carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 20(5): 1776-1787.