

鸦胆子油乳联合放疗治疗喉癌的临床研究

明帮春¹, 张书芳²

1. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 肿瘤科, 湖北 十堰 442000

2. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 质量控制办公室, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 探讨鸦胆子油乳注射液联合放疗治疗喉癌的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2016年1月十堰市太和医院收治的喉癌患者68例为研究对象, 随机数字表格法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各34例。对照组给予直线加速器6MV-X射线喉部照射, 剂量40 Gy/20次, 5次/周。治疗组在对照组基础上静脉滴注鸦胆子油乳注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司生产, 规格10 mL, 产品批号1305003), 30 mL加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中, 1次/d, 治疗14 d。观察两组的近期疗效, 比较两组生活质量、T淋巴细胞亚群、NK细胞、喉癌组织凋亡基因表达和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为67.65%、88.23%, 疾病控制率分别为88.23%、97.06%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的生活质量改善率分别为70.59%、91.18%, 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细胞水平明显上升, 治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组Bcl-2表达均显著下降, 而Bax表达均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组放射性皮肤反应发生率分别为100.00%、44.12%, 放射性黏膜反应发生率分别为61.76%、35.29%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳联合放疗治疗喉癌具有较好的临床疗效, 可提高生存质量, 改善机体免疫力, 减少放射性不良反应发生, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 鸦胆子油乳注射液; 放疗; 喉癌; 生活质量; 免疫功能; 凋亡基因

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)04-0648-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.022

Clinical study on Yadanzi oil emulsion combined with radiotherapy in treatment of laryngeal carcinoma

MING Bang-chun¹, ZHANG Shu-fang²

1. Department of Oncology, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, China

1. Quality Control Office, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To explore the effect of Yadanzi Oil Emulsion Injection combined with radiotherapy in treatment of laryngeal carcinoma. **Methods** Patients (84 cases) with laryngeal carcinoma in Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine) from January 2013 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. Patients in the control group were given a linear accelerator 6MV-X ray irradiation, 40 Gy/20 times, 5 times weekly. Patients in the treatment group were iv administered with Yadanzi Oil Emulsion Injection on the basis of the control group, 30 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, T lymphocyte subsets, NK cells, apoptosis gene, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 67.65% and 88.23%, respectively, the clinical benefit rate were 88.23% and 97.06%, respectively, and there were difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of quality of life in the control and treatment groups were 70.59% and 91.18%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, and NK cells in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2017-01-06

作者简介: 明帮春(1972—), 男, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤放化疗。Tel: 13872764032 E-mail: mbc106@126.com

expressions of Bcl-2 in two groups were significantly decreased, but the expressions of Bax in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of radiation dermatitis in the control and treatment groups were 100.00% and 44.12%, respectively, and the incidence of radiation mucositis in the control and treatment groups were 61.76% and 35.29%, respectively, and there were difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yadanzi Oil Emulsion Injection combined with radiotherapy has clinical curative effect in treatment of laryngeal carcinoma, can improve quality of life and body immunity, and decrease adverse reaction of radioactivity, which has a certain clinical application value.

Key words: Yadanzi Oil Emulsion Injection; radiotherapy; laryngeal carcinoma; quality of life; immune function; apoptosis gene

目前, 临床治疗喉癌仍以手术为主, 且多建议行化疗和(或)放疗联合手术治疗, 根据患者情况选择术前或术后辅助干预^[1]。近年来, 术前放疗联合手术临床应用较多, 术前通过放疗能有效缩小肿瘤体积, 提高手术彻底清除成功率, 减少颈淋巴结转移, 有利于延长患者生存时间^[2]。但部分患者术前单纯放疗干预会引发咽喉皮肤、黏膜损伤等并发症, 致使手术时间延迟。为此, 术前放疗同时采取有效措施避免或减少放疗相关并发症发生, 增强机体免疫功能至关重要。鸦胆子油乳是从植物鸦胆子成熟果实中提炼而成, 具有抗癌、抑制癌细胞增生作用, 对宫颈癌、胃癌细胞杀伤能力强^[3-4]。因此, 本研究采取术前鸦胆子油乳联合放疗治疗喉癌, 探讨其对患者生活质量、免疫功能及肿瘤组织凋亡基因表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月十堰市太和医院收治的喉癌患者 68 例为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

纳入标准: 影像学、手术病理证实为喉癌, 且病理结果均为鳞状细胞癌; 术前均无远处转移; 年龄 42~76 岁; 临床病例资料完整。

排除标准: 手术禁忌症; 术前远处转移、合并其他恶性肿瘤; 正接受化疗及其他治疗方案者; 过敏体质; 临床资料不全者。

1.2 分组和治疗方法

随机数字表格法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 34 例。对照组男 21 例, 女 13 例; 年龄 44~74 岁, 平均 (60.8 ± 4.2) 岁; 均为鳞状细胞癌, 其中声门上型 19 例, 声门型 15 例。治疗组男 20 例, 女 14 例; 年龄 42~76 岁, 平均 (60.5 ± 4.0) 岁; 均为鳞状细胞癌, 其中声门上型 21 例, 声门型 13 例。两组患者年龄、性别等一般资料差异无统计

学意义, 具有可比性。

对照组给予直线加速器 6MV-X 射线喉部照射, 剂量 40 Gy/20 次, 5 次/周。治疗组在对照组基础上静脉滴注鸦胆子油乳注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司生产, 规格 10 mL, 产品批号 1305003), 30 mL 加入到 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中, 1 次/d, 治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准

1.3.1 近期疗效评价 近期疗效依据世界卫生组织实体瘤相关标准^[5]。完全缓解(CR): 肿瘤完全消失且持续至少 1 个月; 部分缓解(PR): 肿瘤最大直径、最大垂直直径乘积缩小 50%以上且持续至少 1 个月; 稳定(SD): 肿瘤两径乘积缩小 50%内, 或增大 25%内, 持续至少 1 个月; 进展(PD): 肿瘤两径乘积增大 25%以上且持续至少 1 个月。计算有效率和疾病控制率。

有效率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.3.2 生存质量评价 以卡氏(KPS)评分为依据确定生活质量改善率^[6]。改善: 治疗后 KPS 评分比治疗前提高 10 分及以上; 稳定: 治疗后 KPS 评分较治疗前增加或减少 10 分以下; 恶化: 治疗后 KPS 评分较治疗前减少 10 分及以上。

生活质量改善率 = (改善 + 稳定) / 总例数

1.4 观察指标

治疗前后于清晨抽取所有患者的外周静脉血 3 mL, 采用流式细胞仪对血清 T 淋巴细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺)和自然杀伤(NK)细胞进行测定。

收集两组治疗前后喉癌组织标本, 10%甲醛固定, 常规石蜡包埋, 连续切片, PBS 液代替一抗为阴性对照, 已知阳性切片为阳性对照, 通过免疫组化链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶连结(SP)法测定喉癌组织凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、

Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达。Bcl-2、Bax 抗体为鼠抗人多克隆抗体, 相关试剂盒均由 Genetech 公司提供。

1.5 不良反应观察

观察并记录两组不良反应情况, 主要包括放射性皮肤反应、放射性黏膜反应等, 分为 0、1、2、3、4 共 5 个等级^[7], 0 级表示无症状, 1 级表示轻度反应, 2 级表示中度, 3 级表示重度, 4 级表示极重度。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 10 例, PR 为 13 例, SD 为 7 例, 有效率 67.65%, 疾病控制率 88.23%; 治疗组 CR 为 21 例, PR 为 9 例, SD 为 3 例, 有效率 88.23%, 疾病控制率 97.06%, 两组有效率和疾病控

制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 对照组改善 7 例, 稳定 17 例, 生活质量改善率为 70.59%; 治疗组改善 14 例, 稳定 17 例, 生活质量改善率为 91.18%, 两组生活质量改善率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比较

治疗后, 治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 细胞水平明显上升, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组喉癌组织凋亡基因表达比较

治疗后, 两组 Bcl-2 表达均显著下降, 而 Bax 表达均显著上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	疾病控制率/%
对照	34	10	13	7	4	67.65	88.23
治疗	34	21	9	3	1	88.23*	97.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	恶化/例	改善率/%
对照	34	7	17	10	70.59
治疗	34	14	17	3	91.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets and NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	$CD^{4+}/CD^{8+}/\%$	NK/%
对照	治疗前	48.34 ± 6.79	32.56 ± 3.98	1.03 ± 0.27	16.95 ± 3.07
	治疗后	47.05 ± 7.13	31.50 ± 4.80	1.00 ± 0.30	17.03 ± 3.69
治疗	治疗前	48.36 ± 7.00	32.58 ± 4.16	1.02 ± 0.17	16.80 ± 2.94
	治疗后	$56.42 \pm 6.78^{*\Delta}$	$43.45 \pm 5.17^{*\Delta}$	$1.70 \pm 0.34^{*\Delta}$	$24.36 \pm 4.02^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组喉癌组织凋亡基因表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 4 Comparison on expression of apoptosis gene in laryngeal carcinoma between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	观察时间	Bcl-2	Bax
对照	治疗前	37.20±5.18	21.38±8.09
	治疗后	34.09±4.73*	26.25±9.15*
治疗	治疗前	37.15±5.34	21.45±8.53
	治疗后	28.37±4.61* [▲]	34.56±10.24* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组和治疗组放射性皮肤反应发生率分别为 100.00%、44.12%, 放射性黏膜反应发生率分别为 61.76%、35.29%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

目前公认免疫系统功能在肿瘤发生、发展过程中起着重要作用, 肿瘤生长过程中会产生释放大量免疫抑制因子, 致使机体免疫功能失衡, 因此监测机体免疫功能对肿瘤判断、疗效及预后评估具有十分重要的意义^[8]。T 淋巴细胞亚群作为免疫系统功

表 5 两组不良反应比较 ($n = 34$)

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups ($n = 34$)

组别	放射性皮肤反应				
	1 级/例	2 级/例	3 级/例	4 级/例	发生率/%
对照	15	11	5	3	100.00
治疗	8	4	3	0	44.12*

组别	放射性黏膜反应				
	1 级/例	2 级/例	3 级/例	4 级/例	发生率/%
对照	17	3	0	1	61.76
治疗	10	1	1	0	35.29*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

能重要组成部分之一, 其主要功效为维持机体免疫功能平衡, 一旦 T 淋巴细胞亚群异常则会引发系列免疫紊乱病理变化^[9]。常见 T 淋巴细胞亚群指标包括 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 等, 其中 CD^{3+} 指的是总 T 细胞, CD^{4+} 主要对辅助 T (Th) 细胞表达, 而 Th 细胞又分为 Th1 细胞、Th2 细胞, 前者主要分泌白细胞介素-2 等, 主要作用为激活免疫功能, 后者主要分泌白细胞介素-6 (可促肿瘤生长、转移)、白细胞介素-4 (避免肿瘤细胞抗原被 T 淋巴细胞杀伤)。可见 CD^{4+} 在机体免疫功能上有至关重要作用; CD^{4+}/CD^{8+} 被认为是免疫功能评价敏感指标之一。NK 细胞除了与机体免疫调整、抗肿瘤密切相关外, 还在部分自身免疫性疾病发生过程中起参与作用。本研究中, 治疗后治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 细胞水平显著升高, 表明鸦胆子油乳能明显增强患者免疫功能, 分析其原因可能包括鸦胆子油乳源于植物鸦胆子成熟果实, 鸦胆子最初记载于《本草纲目拾遗》中, 味苦, 性寒, 具有清热解毒等功效, 鸦胆子油乳中含有的三油酸甘油酯、亚油酸等

成分不仅可直接杀伤癌细胞, 而且在某种程度上保护骨髓, 可以有效提高白细胞增强机体免疫功能。

尚玉萍等^[10]研究表明鸦胆子油乳不仅能有效杀伤肿瘤细胞, 增强机体免疫功能, 而且能明显减轻放疗不良反应。放疗在喉癌治疗中比较常见, 主要是穿过皮肤对肿瘤细胞作用, 且当放射剂量满足需求方可发挥治疗效果, 因此放疗后易引发放射性反应。本研究结果显示相比单纯放疗治疗, 联合鸦胆子油乳治疗能明显降低放射性皮肤反应、黏膜反应发生率。这是因为鸦胆子油乳中的苦木内酯类化合物具有抗炎、抗疟疾等作用。另外, 放疗等干预手段应用旨在诱导肿瘤细胞凋亡, 认为细胞凋亡是相关方法治疗成功的基础。Bcl-2 为抗凋亡基因, 除了在 B 细胞淋巴瘤中分布, 还于神经组织、鳞状上皮基底层等组织中存在; Bax 为促凋亡基因, 主要在线粒体外膜上存在, 其过度表达能诱导部分细胞自发凋亡, 并可参与其他因素诱导细胞凋亡过程。Bcl-2、Bax 基因之间存在一定的关系, 若两者表达平衡则细胞正常生存, 若 Bcl-2 表达升高, 与 Bax

结合成的异源二聚体可发挥抑制细胞凋亡作用,若 Bax 表达升高,则能形成同源二聚体,对细胞凋亡有一定的促进作用^[11]。有文献报道鸦胆子油乳通过上调 caspase-3 蛋白表达以抑制 C6 胶质瘤细胞增殖^[12]。本研究结果显示,相比单纯放疗治疗,鸦胆子油乳联合放疗治疗在减少 Bcl-2 表达,增多 Bax 表达上有明显优势,这可能是鸦胆子油乳促喉癌组织细胞凋亡的作用机制,与马斌娟^[13]研究结论一致。但本研究尚未对治疗远期疗效进行随访分析,不能判断鸦胆子油乳联合放疗对喉癌患者远期生存率、复发及转移情况的影响,为本研究不足,有待进一步扩大病例样本、延长随访观察时间研究。

综上所述,鸦胆子油乳联合放疗治疗喉癌具有较好的临床疗效,可提高生存质量,改善机体免疫力,减少放射性不良反应发生,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 夏良平,曾宗渊. 喉癌诱导化疗的临床研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2001, 8(2): 125-127.
- [2] 雷宏伟. 术前放疗加手术与单纯手术治疗喉癌的临床疗效比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1726-1727.
- [3] 刘凤勤,李 丹,刘 芳,等. 鸦胆子油乳注射液对老年宫颈癌术后放疗患者细胞免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2429-2431.
- [4] 吴亚丛,张迎春,戴光熙,等. 鸦胆子油乳注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌临床观察 [J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(8): 29-31.
- [5] 郑玉玲. 中西医肿瘤诊治大全 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 823.
- [6] Choi J H, Ahn M J, Rhim H C, *et al.* Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2005, 37(5): 290-293.
- [7] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 2576.
- [8] 高立生,刘宁宁,邵雪斋. 肿瘤对机体免疫功能影响的研究进展 [J]. 河北医学, 2008, 14(9): 1101-1104.
- [9] 严 健,原永明,张 舒,等. CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺T 淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义 [J]. 检验医学, 2013, 28(10): 901-903.
- [10] 尚玉萍,刘宝玲,马建华,等. 鸦胆子油乳减轻宫颈癌放、化疗反应的护理分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(2): 285-287.
- [11] Parikh N, Koshy C, Dhayabran V, *et al.* The N-terminus and alpha-5, alpha-6 helices of the pro-apoptotic protein Bax, modulate functional interactions with the anti-apoptotic protein Bcl-xL [J]. *BMC Cell Biol*, 2007, 8: 16-20.
- [12] 尹绍成,石文建,赵喜庆,等. 鸦胆子油乳注射液对 C6 胶质瘤细胞增殖影响的实验研究 [J]. 西部医学, 2014, 26(6): 686-688.
- [13] 马斌娟. 鸦胆子油乳对 Hep-2 细胞增殖抑制及凋亡诱导作用的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2013.