复方苦参注射液联合 TP 方案治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察

王改梅,李晶,王留晏 郑州市第三人民医院,河南 郑州 450000

摘 要:目的 探讨复方苦参注射液联合 TP 方案化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效。方法 选择郑州市第三人民医院 2016 年 9 月—2022 年 10 月收治的 82 例局部晚期宫颈癌患者,随机分为对照组和治疗组,每组各 41 例。对照组静脉滴注紫杉醇注射液,135~175 mg/m²,1 次/3 周;同时静脉滴注顺铂注射液,75 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,30 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d,连用 14 d。21 d 为 1 个化疗疗程,两组均连续治疗 3 个疗程。观察两组 患者临床疗效,比较治疗前后两组患者中医证候积分和不良反应。结果 治疗后,治疗组的客观缓解率(87.80%)与对照组 客观缓解率(70.73%)相比明显升高(P<0.05)。治疗后,两组患者阴道出血、带下量、带下色、带下质评分均低于治疗前 (P<0.05),且治疗组明显低于对照组(P<0.05)。治疗后,治疗组不良反应发生率明显低于对照组(P<0.05)。结论 复方 苦参注射液联合 TP 方案化疗治疗局部晚期宫颈鳞状细胞癌的临床疗效较好,安全性和可靠性较高。

关键词: 复方苦参注射液;紫杉醇注射液;顺铂注射液;局部晚期宫颈癌;TP治疗方案;中医证候积分;不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2023)09 - 2300 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.030

Clinical observation of Compound Kushen Injection combined with TP chemotherapy regimen in treatment of local advanced cervical cancer

WANG Gai-mei, LI Jing, WANG Liu-yan

The Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 45000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with TP chemotherapy regimen in treatment of local advanced cervical cancer. **Methods** Patients (82 cases) with local advanced cervical cancer in the Third People's Hospital of Zhengzhou from September 2016 to October 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Injection, $135 - 175 \text{ mg/m}^2$, once every three weeks, and they were iv administered with Cisplatin Injection, 75 mg/m^2 . Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group, 30 mL added into normal saline 250 mL, once daily for 14 d. 21 d was one course of chemotherapy, and they were treated continuously for 3 courses. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the TC syndrome scores, adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate of the treatment group (87.80%) was significantly higher than that of the control group (70.73%, P < 0.05). After treatment, the scores of vaginal bleeding, subband volume, color and quality in two groups were lower than those before treatment (P < 0.05), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with TP chemotherapy is effective, safe, and reliable in the treatment of locally advanced cervical squamous cell carcinoma.

Key words: Compound Kushen Injection; Paclitaxel Injection; Cisplatin Injection; local advanced cervical cancer; TP chemotherapy regimen; TC syndrome; adverse reaction

子宫颈癌是最常见的一种妇科恶性肿瘤,严重 威胁女性的身心健康,其典型症状为阴道出血、排 液等。近年来,宫颈癌在年轻人中越来越常见,发 病率也在逐年上升^[1]。据统计,其发病率在妇科恶性肿瘤中位于第 2 位,次于乳腺癌,死亡率居第 4 位^[2]。结合全世界数据分析,每年新发宫颈癌患者

收稿日期: 2023-03-22

约 50 万,占全部初发肿瘤患者的 5%,其中 80%以上病例来自发展中国家^[3]。数据分析,我国每年宫颈癌初发病例约 13 万,占全球宫颈恶性肿瘤初发患者的 28%^[4]。目前宫颈癌的治疗方式有手术、放化疗、激素、免疫靶向及中医药治疗等。直径 4 cm或以上的早期宫颈癌被称为局部晚期宫颈癌。它的特点是肿瘤体积大,有转移的趋势,难以控制,对患者的身体和心理健康有很大影响^[5]。

对于局部晚期宫颈癌手术治疗, 难以获得满意 理想的疗效,术后远处转移、复发风险仍旧比较高[6]。 FIGO 指南指出手术前新辅助化疗可以灭活转移性 肿瘤细胞,缩小病灶,改善宫旁浸润情况,降低分 期,增加患者手术机会;减少术中播散、转移的风 险[7]。新辅助化疗一般采用 TP 方案化疗,紫杉醇可 通过让微管聚合抑制细胞分裂,促进肿瘤细胞的凋 亡。顺铂作为基础化疗药物,可对不同周期的肿瘤 细胞起到灭杀作用,其疗效确切,抗癌谱广[8-9]。复 方苦参注射液联合化疗治疗中晚期宫颈癌可改善患 者的生活质量,增加其细胞免疫功能,有较好的临 床疗效[10]。复方苦参注射液具有镇痛、消炎、抗肿 瘤的作用,在放化疗中联合使用可促进疗效提升, 改善免疫功能,减少不良反应[11]。但相关临床研究 表明,术前新辅助化疗联合用药效果治疗局部晚期 宫颈癌要优于单纯用药的效果[12]。因此,本研究进 一步探讨了复方苦参注射液与 TP 化疗方案联合治 疗局部晚期宫颈鳞状细胞癌患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

将郑州市第三人民医院 2016 年 9 月—2022 年 10 月收治的 82 例局部晚期宫颈癌患者纳入研究,所有患者均经电子阴道下宫颈活检后通过组织病理学诊断为宫颈鳞状细胞癌, I b3 和 II a2 期,所有诊断及临床分期依据参照宫颈癌 FIGO 指南[13]。 其中患者年龄 29~76 岁,平均年龄(48.9±12.1)岁; I b3 期 31 例, II a2 期 51 例; 白带带血丝的 55 例,阴道出血量少呈点滴状淋漓不尽的 19 例,阴道出血小于月经量 1/3 的 8 例,白带色黄量多的 45 例,白带如水样的 30 例,赤白带 7 例。

纳入标准: (1)通过组织病理学和细胞学诊断为宫颈鳞状细胞癌; (2)结合阴道超声及盆腔 MRI由2名副主任医师以上职称的妇科医师行妇科检查,确定 I b3 和 II a2 期; (3)具有化疗指征的患者; (4)化疗方案为采用 TP 方案; (5)卡氏(KPS)评分>

80分;(6)患者的临床资料记录完整。

排除标准: (1) 不是 TP 化疗方案者; (2) 紫杉醇和顺铂禁忌证者; (3) 对所用药物严重过敏者; (4) 合并有严重肝肾功能损伤等重要脏器相关疾病者; (5) 2 处以上原发性肿瘤者; (6) 精神类疾病无法配合治疗者。

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 20160117、20160720、20170912、20181024、20200214、20201029、20220311。紫杉醇注射液由扬子江药业集团有限公司生产,规格 5 mL:30 mg,产品批号 140602、150402、170301、180202、190602、200601、200904。顺铂注射液由江苏豪森股份有限公司生产,规格6 mL:30 mg,产品批号 160601、170401、181002、190702、191207、210503、220603。

1.3 分组和治疗方法

将82 例患者用随机抽样法分为对照组和治疗组,每组各41 例。对照组年龄29~74 岁,平均年龄(49.3±11.8)岁,其中 I b3 期 14 例,II a2 期 27 例。治疗组年龄30~76 岁,平均年龄(50.5±12.5)岁,其中 I b3 期 17 例,II a2 期 24 例。两组患者年龄、临床分期等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组采用 TP 化疗方案,静脉滴注紫杉醇注射液,135~175 mg/m², 1次/3 周;同时在每个化疗周期的第 1 天静脉滴注顺铂注射液,75 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,30 mL 加入生理盐水 250 mL,1次/d,滴入速度以50滴/min 为宜,连用 14 d。两组 21 d 为 1 个化疗疗程,均连续治疗 3 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、止吐等对症治疗。3 个疗程结束判定疗效。

1.4 疗效评价标准

根据实体瘤疗效评价标准来评估患者疗效^[14]。完全缓解(CR):治疗后患者的所有病灶完全消失,并且持续时间>4周,周围没有新发展的病灶出现。部分缓解(PR):治疗后患者的肿瘤体积缩小≥50%,并且没有新发展的病灶出现,持续时间>4周;病情稳定(SD):治疗后患者的肿瘤体积缩小<50%,或肿瘤体积直径≥25%,没有新发展的病灶出现。疾病进展(PD):患者治疗后的肿瘤直径增大>25%,并且有新发展的病灶出现。

客观缓解率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

1.5 中医证候积分

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[15] 评估患者。中医证候评价指标包括带下量、带下色、带下质及阴道出血(没有阴道出血、点滴状阴道出血、阴道出血减少 1/2,阴道出血无变化)等,每种中医证候根据其严重程度以 0~3 分制进行评分,分数越高即证候越严重。

1.6 不良反应观察

监测并记录患者在治疗过程中发生的不良反应。

1.7 统计方法

采用统计学软件 SPSS 19.0 对研究数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较用 t 检验;计数资料用秩和检验和 χ^2 检验进行组间比较;等级资料用 Ridit 分析进行组间比较。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后,治疗组的客观缓解率(87.80%)与对照组客观缓解率(70.73%)相比明显升高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 两组患者中医证候积分比较

治疗后,两组患者的中医证候积分经过治疗后均有所改善,并且阴道出血、带下量、带下色、带下质评分均低于治疗前(P<0.05);且治疗后,治疗组中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗后,较对照组而言,治疗组发生肝肾功能 损伤、胃肠道反应、白细胞减少、贫血以及脱发等 发生率明显更低(*P*<0.05),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR /%
对照	41	10	19	8	4	70.73
治疗	41	14	22	4	1	87.80*

与对照组比较: *P<0.05

表 2 两组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TC syndrome scores between two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n/例	观察时间	阴道出血评分	带下量评分	带下色评分	带下质评分
对照	41	治疗前	2.90 ± 0.31	2.80 ± 0.26	2.59 ± 0.38	2.50±0.35
		治疗后	$1.53\pm0.31^*$	$1.39 \pm 0.21^*$	$1.71\pm0.21^*$	$1.63 \pm 2.18^*$
治疗	41	治疗前	2.88 ± 0.42	2.82 ± 0.23	2.63 ± 0.29	2.63 ± 0.41
		治疗后	$1.23 \pm 0.29^*$	$1.18 \pm 0.17^*$	1.31±0.19*▲	$0.96 \pm 1.01^*$

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别 <i>n/</i>	n/例	肝肾功能损伤		胃肠道反应		白细胞减少		贫血		脱发	
	<i>n</i> / [7]	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	41	8	19.51	23	56.97	17	41.46	10	21.39	7	17.07
治疗	41	4	9.75*	15	36.58*	9	21.95*	6	14.63*	5	12.19*

与对照组比较: *P<0.05

3 讨论

目前宫颈癌以手术和放化疗治疗为主。手术治疗通常用于早期宫颈癌,但有些患者被发现时已为

中晚期,失去最佳手术时机,而联合放化疗比较适用于中晚期宫颈癌、宫颈病灶较大或身体不适合手术者的治疗^[16-18]。NCCN 指南对于局部晚期宫颈癌

 $^{^*}P < 0.05 \ vs \ control \ group$

^{*} $P < 0.05 \ vs$ same group before treatment; $\triangle P < 0.05 \ vs$ control group after treatment

 $^{^*}P < 0.05 \ vs \ \text{control group}$

进行根治性手术治疗为 2B 类证据。Cho 等[19]将肿 瘤直径大于4cm的 Ib2~IIa 期宫颈癌患者,分为 实验组和对照组,实验组采用新辅助化疗,中位随 访 48.5 个月,结果表明,两组在生存率上并没有统 计学差异, 但新辅助化疗在一定程度上减少术后辅 助性放疗,对于处于性活跃期及绝经前的年轻女性 同时为局部晚期宫颈癌患者,可以提高术后生活质 量,这意味着在不改变预后的情况下,尽可能保护 年轻宫颈癌患者的卵巢功能和性功能, 可以有效的 改善其术后患者的生活质量,提升其幸福指数。新 辅助化疗在降低肿瘤分期、提高手术切除率方面的 作用是值得肯定的,同时也给年轻女性患者保护卵 巢和性功能带来了希望。新辅助化疗是目前宫颈癌 患者常用的化疗方法, 因为它能有效地延缓肿瘤向 正常组织的扩散,增加生存机会,改善手术后的生 活质量, 且对于未能在手术中存活的患者, 使用新 辅助化疗还可能增加他们对放疗的敏感性[20]。

虽然新辅助化疗可以有效地杀伤癌细胞,但它也对患者的免疫系统也产生了负面影响,非常不利于患者的康复。因此,在化疗时保护患者的免疫系统的功能,提升治疗效果是十分重要的[21]。本研究所用的复方苦参注射液中含有苦参碱有效成分。研究发现,苦参碱抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移,诱导细胞凋亡,可能是通过调控 P38 通路使 H2AX (Serl39) 位点磷酸化发挥抑癌作用[22]。药理研究也证实苦参注射液中的苦参碱等多种活性物质具有抑制肿瘤细胞增殖周期,降低血清肿瘤坏死因子水平,发挥抗肿瘤效果,减轻炎症反应,止痛,提升机体免疫功能[23-24]。

宫颈癌在中医学中常归为"带下病""癥瘕""赤带"等范畴,大多数是由于七情内伤、饮食失调、房劳多产或者房事不洁等病因所致,使肝、脾和肾功能受损,冲任损伤,带脉失约,进一步导致湿热、痰湿、瘀毒侵袭胞宫子门,相互搏结,日久不愈,渐成癥疾。依据中医病因则主要采取扶正祛邪的治疗的方法,改善患者身体状况,增强抵御外邪的能力,防止转移和肿瘤扩散,控制疾病的发展,延长患者的生命^[25]。复方苦参注射液是由苦参、五灵脂、山慈菇以及土茯苓等有效成分精制而成的^[26]。苦参清热利湿,五灵脂活血化瘀,山慈菇清热解毒,土茯苓健脾排湿,这些药物联合可起到凉血解毒、消结止痛、扶正培本的功效,常用于癌肿疼痛和出血以及湿热下注或湿毒瘀结证型的疾病^[27-30]。这正和

宫颈癌的病因病机不谋而合。

使用紫杉醇和顺铂 2 种药物进行新辅助化疗时,紫杉醇可以特异性地与肿瘤微管蛋白结合,阻止肿瘤细胞的有丝分裂,而顺铂可以通过抑制 DNA 复制和阻止蛋白质合成来抑制肿瘤细胞的增殖^[31],虽然可以更好地起到抗肿瘤效果,但在摧毁体内的癌细胞时,也对患者的免疫系统功能产生了非常严重的影响。复方苦参注射液的现代药理学研究表明,可以提高免疫细胞活性改善患者的免疫功能,抑制肿瘤细胞的扩散及转移,进一步减少骨髓抑制和肝功能障碍^[32]。治疗组使用 TP 化疗方案联合复方苦参注射液进行治疗的患者发生肝、肾功能损伤、胃肠道反应、白细胞减少、贫血、脱发等不良反应的发生率明显低于对照组 (P<0.05)。而且治疗后治疗组的客观缓解率 84.80%高于对照组 70.73%,差异有统计学意义 (P<0.05)。

综上所述,在局部晚期(Ib3和IIa2期)宫颈鳞状细胞癌的新辅助化疗中,复方苦参注射液联合TP方案的治疗方法是有效控制癌症引起的阴道出血,改善阴道异常分泌物的症状,缩小宫颈局部肿瘤,为宫颈癌根治手术创造手术时机,提高安全可靠,疗效满意。同时,对于年轻局部晚期宫颈癌患者进行卵巢及性功能的保护带来了希望,值得临床进一步推广,但仍需大量的循证依据来证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突 参考文献

- [1] 刘倩, 王玮. 浅谈宫颈癌临床治疗新进展 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 5-7
- [2] VänskäS, Luostarinen T, Lagheden C, et al. Differing agespecific cervical cancer incidence between different types of human papillomavirus: Implications for predicting the impact of elimination programs [J]. Am J Epidemiol, 2021, 190(4): 506-514.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(8): 40-49.
- [4] 陆宇萍, 陈守真, 徐泠琳, 等. 妇科普查中宫颈疾病患病情况分析 [J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(3): 210-211
- [5] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [6] 杨超, 孟黎媛. 腹腔镜宫颈癌根治术联合化疗治疗局 部晚期宫颈癌临床效果 [J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(4): 747-748.

- [7] 韦蒙专, 陈绍俊, 黄海欣. 中晚期宫颈癌综合治疗模式的研究现状和进展 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(6): 456-460.
- [8] 毛丽松,周璐. 新辅助化疗联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌患者的疗效分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(16): 30-32.
- [9] 杜洁,田霄峰,胡玉崇,等.紫杉醇联合顺铂新辅助治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效及安全性分析 [J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(S1):113-115.
- [10] 贾海清,王晓斌. 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 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 363-366.
- [11] 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.
- [12] 洪晓华,王光耀,刘体勤,等. 八种中药注射剂联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的网状 Meta分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(26): 3311-3323.
- [13] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO2018 妇癌报告》:子宫颈癌指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 95-103.
- [14] 张敏, 张淼, 王东晖. 妇科肿瘤学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 56-57.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [16] 郑迎春, 李真, 陈菁, 等. 不同的新辅助化疗方法对宫 颈癌患者治疗效果及生存期的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(10): 1922-1925.
- [17] Zhao Y J, Shen L F, Chen X, *et al.* High expression of PKM2 as a poor prognosis indicator is associated with radiation resistance in cervical cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(11): 1313-1320.
- [18] Benson A B, Venook A P, Al-Hawary M M, et al. NCCN guidelines insights: Colon cancer, version 2.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4): 359-369.
- [19] Cho Y H, Kim D Y, Kim J H, et al. Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer [J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(1): 22-27.
- [20] Sood S, Patel F D, Ghosh S, et al. Epigenetic alteration by

- DNA methylation of ESR1, MYOD1 and hTERT gene promoters is useful for prediction of response in patients of locally advanced invasive cervical carcinoma treated by chemoradiation [J]. *Clin Oncol*, 2015, 27(12): 720-727.
- [21] 王娟, 曹晓霞. 复方苦参注射液联合新辅助化疗对宫颈癌患者细胞免疫功能、炎症反应及生存质量的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(20): 70-73
- [22] 赵淑婷, 雷蕾, 程静新. 苦参碱通过 P38 通路调节 H2AX 磷酸化抑制宫颈癌细胞的增殖及迁移 [J]. 同济 大学学报: 医学版, 2018, 39(4): 22-28
- [23] 闫蓓蓓, 侯新霞, 宋鸽. 复方苦参注射液联合化疗药物对中晚期宫颈癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响 [J]. 新中医, 2021, 53(6): 93-96.
- [24] 蒋晓芳, 林山, 卢航超, 等. 宫颈癌应用放化疗联合复方苦参注射液治疗对细胞免疫功能影响分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(2): 119-121.
- [25] 韩凤娟,姜婷婷,张茗.中医药在宫颈癌治疗中的作用 及其机制研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(1): 80-83.
- [26] 李晗, 高云航, 宋玲, 等. 复方苦参注射液抗博来霉素致大鼠肺纤维化药效学研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 241-250.
- [27] 阳卫立, 刘清, 刘址忠, 等. 复方苦参注射液对肝癌细胞增殖及自噬的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(2): 153-155.
- [28] 张大为, 张海光, 王丽莉, 等. 复方苦参注射液通过 JAK2/STAT3 信号通路对肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭 的调控作用 [J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(2): 145-148.
- [29] 司徒仪. 中西医结合妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2008.
- [30] 张丽惠, 张琬莹, 张国伟, 等. 复方苦参注射液诱导自 噬促进膀胱癌细胞凋亡机制的研究 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5516-5522.
- [31] 汪涛, 吕遐智, 王萍, 等. 紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床疗效及对患者血清 CA125、CA199、CEA 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3597-3600.
- [32] 黄坤, 陈伟伟, 刘锐, 等. 基于生物信息学方法分析复方苦参注射液治疗肝癌的分子生物学机制 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(9): 1013-1019.

[责任编辑 金玉洁]