

康艾注射液联合化疗用于晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及对调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达的影响

叶延程^{1*}, 张玉花², 薛 虎¹, 袁会成¹(1.甘肃省武威肿瘤医院, 甘肃 武威 733000; 2.武威市凉州区中医医院, 甘肃 武威 733000)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0737-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.07

摘要 目的:观察康艾注射液联合化疗用于晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及对调节性T细胞水平和P21蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。方法:将68例确诊为晚期胃癌的患者随机均分为观察组和对照组,对照组患者给予常规化疗,化疗方案包括:顺铂+5-氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂+多西紫杉醇+5-FU、顺铂+表柔比星+5-FU,21 d为1个周期,共化疗6个周期;观察组患者在对照组化疗方案基础上给予康艾注射液,qd,疗程与化疗同步。比较两组患者的近期疗效、不良反应及治疗前后调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达。结果:观察组患者近期有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者不良反应程度轻于对照组,且不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而观察组患者治疗后 $CD4^+$ Th17细胞比例及P21蛋白、VEGF表达显著低于本组治疗前和对照组,Th17/Treg、 $CD4^+$ CD25⁺ Treg细胞比例则显著高于本组治疗前和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:康艾注射液联合化疗相比单独化疗近期疗效和安全性更好,能更有效地改善晚期胃癌患者免疫功能,抑制P21蛋白、VEGF表达。

关键词 康艾注射液;晚期胃癌;调节性T细胞;P21蛋白;血管内皮生长因子;近期疗效;安全性

Efficacy and Safety of Kang' ai Injection Combined with Chemotherapy Treatment on Patients with Advanced Gastric Cancer and Impact on the Level of Regulatory T Cells, Expression of P21 Protein and VEGF

YE Yan-cheng¹, ZHANG Yu-hua², XUE Hu¹, YUAN Hui-cheng¹(1.Gansu Wuwei Tumour Hospital, Gansu Wuwei 733000, China; 2.Wuwei Liangzhou District Chinese Medicine Hospital, Gansu Wuwei 733000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Kang' ai injection combined with chemotherapy for advanced gastric cancer patients and the impact on the level of regulatory T cells, expressions of P21 protein and vascular endothelial growth factor (VEGF). METHODS: 68 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into observation group and control group, the control group received conventional chemotherapy. Chemotherapy program was as follow: cisplatin+5-FU, cisplatin+ docetaxel+5-FU, cisplatin+epirubicin +5-FU for 6 courses, 21 d for a course. Observation group was given Kang' ai injection based on the chemotherapy in control group, qd, and treatment was synchronized with chemotherapy. The short-term efficacy, adverse reactions, levels of regulatory T cells and expressions of P21 protein and VEGF before and after treatment were observed. RESULTS: Short-term total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Adverse reaction degree in observation group was lower than control group, and the incidence of adverse reactions was significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment, there were no significant differences among the levels of T cells and the expressions of P21 protein and VEGF ($P>0.05$). The proportion of $CD4^+$ Th17 cells and the expressions of P21 protein and VEGF in observation group were significantly lower than before treatment and control group, the proportion of Th17/Treg and $CD4^+$ CD25⁺ Treg cells were significantly higher than before treatment and control group; there were significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Compared with chemotherapy alone, the short-term efficacy and security of Kang' ai injection combined with chemotherapy are better. It can improve the immune function of patients with advanced gastric cancer, inhibit the expression of P21 protein and VEGF more effectively.

KEYWORDS Kang' ai injection; Advanced gastric cancer; Regulatory T cells; P21 protein; Vascular endothelial growth factor; Short-term efficacy; Security

胃癌属消化系统恶性肿瘤,患者预后差、病死率高。目前有研究表明,胃癌的发生及发展与多种抑癌基因失活及原癌基因激活而引起的细胞生物行为学改变有关,是一个由多因素、多基因、多阶段动态演变的过程^[1-2]。研究指出,机体免疫

功能下降,尤其是细胞免疫功能下降是诱发胃癌的重要因素之一^[3]。中医药理认为,补虚药物如黄芪、人参、党参等可提高机体免疫功能,增强机体对有害刺激的抵抗能力^[4]。相关研究表明,黄芪及人参对促进骨髓造血功能、提高机体免疫水平具有重要的作用^[5]。康艾注射液为黄芪、人参、苦参素制成的中

*主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:490809184@qq.com

药复方注射液。本研究拟探讨康艾注射液联合化疗用于晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及对调节性T细胞水平和P21蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,为康艾注射液用于胃癌辅助治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年1月—2013年1月在某院接受治疗的68例晚期胃癌患者为研究对象。纳入标准:①卡氏评分(KPS,百分法)≥80分;②均经病理组织学、影像学确诊;③诊断为晚期胃癌,无手术适应证;④均签署知情同意书。排除标准:①肝、肾功能不全者;②免疫系统抑制者;③预计生存期限小于3个月者;④出现Ⅱ度以上骨髓抑制者。根据随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性19例,女性15例;年龄28~78岁,平均(52.63±4.12)岁;病程3个月~2年,平均(8.12±2.12)个月。对照组男性19例,女性15例;年龄28~77岁,平均(52.60±4.18)岁;病程3个月~2年,平均(8.12±2.12)个月。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者均给予常规化疗,化疗方案包括:FP方案[顺铂40 mg/m²,d₁+5-氟尿嘧啶(5-FU)300 mg/m²,d₁,持续24 h静脉滴注]22例,DCF方案(顺铂40 mg/m²,d₁+多西紫杉醇60 mg/m²,d₁+5-FU 300 mg/m²,d₁,持续24 h静脉滴注)22例,ECF方案(顺铂40 mg/m²,d₁+表柔比星60 mg/m²,d₁+5-FU 300 mg/m²,d₁,持续24 h静脉滴注)24例。21 d为1个周期,共化疗6个周期。观察组在化疗方案的基础上给予康艾注射液(长白山制药股份有限公司,规格:10 ml/支)60 ml加入250 ml葡萄糖注射液中静脉滴注,qd,从化疗前3 d开始使用,疗程与化疗同步结束。

1.3 观察指标

①P21蛋白、VEGF表达测定:采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定两组患者血清P21蛋白、VEGF表达情况。P21蛋白试剂盒由上海基免生物技术有限公司提供,VEGF试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。②调节性T细胞比例测定:于清晨8—9点空腹采集两组静脉血5 ml,加入肝素钠抗凝,置于离心机中以13.5 cm的离心半径,3 000 r/min的离心速度离心10 min后,弃去上清液;加入淋巴细胞分离液,应用密度梯度离心法分离外周血单核细胞,采用RPM1640将细胞浓度调整为 2×10^6 ml⁻¹,分别加入鼠抗人CD4单抗及鼠抗人CD25单抗,于4℃避光反应20 min;采用固定液于室温下固定15 min后按上述离心方法离心10 min后,弃去上清液,以磷酸缓冲液洗涤2次后进行细胞浆染色,染色后采用美国贝克曼公司提供的EPICS流式细胞仪进行检测。③两组患者在每周化疗前进行常规检查,检查项目包括腹部CT、临床查体、磁共振成像(MRI),评价患者近期疗效。

1.4 疗效和安全性评价标准

治疗结束后参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)对患者近期疗效进行评价。完全缓解(CR):病灶消失或肿瘤直径小于10 mm;部分缓解(PR):病灶较治疗前缩小体积>30%;疾病稳定(SD):患者病灶既无增长也不见消失;疾病进展(PD):病灶较治疗前体积增长>20%。有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。不良反应参照世界卫生组织

(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性分级标准进行评价^[6],分为0~Ⅳ级。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者近期有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison on short-term efficacy of patients in 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	RR, %
观察组	34	20(58.82)	8(23.53)	5(14.70)	1(2.94)	82.35*
对照组	34	12(35.29)	8(23.53)	8(23.53)	6(17.65)	58.82

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者不良反应比较

观察组患者不良反应分级主要为Ⅰ~Ⅱ级,不良反应发生率为41.18%;对照组患者不良反应分级主要为Ⅱ~Ⅲ级,不良反应发生率为64.71%。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison on the adverse reactions of patients in 2 groups [case(%)]

组别	不良反应分级	恶心/呕吐	贫血	血小板减少	神经毒性	总不良反应
观察组(n=34)	0级					
	Ⅰ级	2(5.88)	3(8.82)	3(8.82)	1(2.94)	9(26.47)
	Ⅱ级	1(2.94)	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	5(14.70)
	Ⅲ级					
	Ⅳ级					
	合计	3(8.82)	5(14.70)	4(11.76)	2(5.88)	14(41.18)*
对照组(n=34)	0级					
	Ⅰ级	2(5.88)	4(11.76)	2(5.88)	4(11.76)	12(35.29)
	Ⅱ级	4(11.76)		3(8.82)	1(2.94)	8(23.53)
	Ⅲ级		2(5.88)			2(5.88)
	Ⅳ级					
	合计	6(17.65)	6(17.65)	5(14.70)	5(14.70)	22(64.71)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达对比

两组患者治疗前调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而观察组患者治疗后CD4⁺Th17细胞比例及P21蛋白、VEGF表达显著低于本组治疗前和对照组,Th17/Treg、CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例则显著高于本组治疗前和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

3 讨论

淋巴细胞在机体获得性免疫反应中尤其是持续性炎症及胃肠免疫反应中发挥着重要的免疫活性及调控作用。CD4⁺T是机体免疫应答反应中的主要细胞,根据CD4⁺T细胞功能性

表3 两组患者治疗前后调节性T细胞水平和P21蛋白、VEGF表达比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison on the levels of regulatory T cells, P21 protein and VEGF expression of patients in 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CD4 ⁺ Th17细胞比例, %	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg细胞比例, %	Th17/Treg细胞比例, %	P21蛋白, pg/L	VEGF, μ g/L
治疗前	观察组	34	2.41 \pm 0.82	4.75 \pm 0.68	12.98 \pm 3.12	32.12 \pm 4.02	3.39 \pm 0.48
	对照组	34	2.39 \pm 0.84	4.73 \pm 0.71	12.58 \pm 3.07	31.98 \pm 4.26	3.42 \pm 0.51
	t		0.128	0.159	0.113	0.286	0.134
	P		0.789	0.683	0.822	0.723	0.598
治疗后	观察组	34	1.08 \pm 0.59*	10.69 \pm 0.92*	32.98 \pm 4.12*	26.02 \pm 2.63*	1.28 \pm 0.72*
	对照组	34	1.79 \pm 0.42**	7.28 \pm 0.87**	27.25 \pm 3.48**	28.25 \pm 3.79**	1.98 \pm 0.39**
	t		3.856	4.821	5.023	4.986	3.521
	P		0.012	0.007	0.002	0.004	0.018

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.05$ Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

分化可分为Th1、Th2、Th17、Treg等亚群^[6]。Th17可通过分泌白介素(IL)-6、IL-17、IL-21、IL-22等炎症细胞因子来募集巨噬细胞和中性粒细胞,从而进一步扩大炎症反应。Treg细胞则可通过分泌细胞因子如IL-10、转化生长因子(TGF)- β 等抑制机体炎症反应,从而维持自身免疫稳定^[7]。在正常生理状态下, Th17与Treg两组细胞维持在动态平衡中,对预防炎症性疾病及维持机体免疫稳定具有重要的作用。研究表明, Th17与Treg细胞失衡在许多炎症性疾病及肿瘤进展过程中发挥着重要的作用^[8]。近来的研究发现, P21蛋白与胃癌的发生及进展具有密切的关系,它是Ras基因突变后形成的蛋白,其高表达水平可作为胃黏膜细胞癌前病变的标志^[9]。VEGF可调节血管的生成及生长,并通过与受体结合促使血管及淋巴管生成。癌细胞的生长、转移依赖新生血管的形成,而VEGF是最有效的促血管生长因子^[10]。因此,通过增强机体的免疫功能,抑制P21蛋白及VEGF表达,对抑制肿瘤生长及转移具有重要的作用。

胃癌在中医理论中属“反胃”“癥瘕积聚”等范畴。胃癌的治疗主要通过增强机体免疫功能,从而起到抑制肿瘤生长的作用^[11]。补气健脾法是目前中医治疗胃癌的主要方法之一,常用人参、黄芪、茯苓、白术等配伍入药,以提高机体细胞免疫功能^[12]。康艾注射液是由人参、黄芪、苦参素等组方而成。人参中的人参皂苷rh2可切断肿瘤细胞DNA分子链合成,抑制肿瘤细胞生长,提高机体免疫功能。黄芪茎叶总黄酮(FAM)具有调节机体免疫功能的作用。苦参素(氧化苦参碱)是从苦参中提取,可诱导白血病细胞向单核巨噬细胞方向分化,提高机体免疫功能,抑制肿瘤生长及迁移^[13]。本研究中,观察组患者近期有效率为82.35%,高于对照组的58.82%,且观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。说明康艾注射液能有效抑制肿瘤生长,从而提高肿瘤患者生存期,并可提高化疗安全性,使肿瘤患者得以接受持续治疗。陈素梅^[14]给予胃癌小鼠腹腔注射康艾注射液,结果显示,康艾注射液可促使IL-2产生,提高自然杀伤(NK)细胞活性。本研究中, CD4⁺ Th17细胞比例及P21蛋白、VEGF表达显著低于本组治疗前和对照组, Th17/Treg、CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞比例则显著高于本组治疗前和对照组,差异均有统计学意义。由此进一步说明康艾注射液能有效改善患者机体免疫功能。分析其原因可能如下:(1)康艾注射液可增加T淋巴细胞及淋巴细胞亚群,增强淋巴细胞转化率。(2)通过调节巨噬细胞,释放可溶性因子及抗原,起到抑制肿瘤生长的作用。(3)刺激NK细胞释

放NK细胞毒因子,增加NK细胞杀伤肿瘤的活性;促进溶解肿瘤细胞,增加白细胞数量,降低IL水平,诱导干扰素生成;促进肿瘤细胞与巨噬细胞结合,从而产生特异性免疫杀伤肿瘤细胞。

综上所述,康艾注射液联合化疗相比单独化疗近期疗效和安全性更好,能更有效地改善晚期胃癌患者免疫功能,抑制P21蛋白、VEGF表达。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 吕承刚,李永翔.胃肠道恶性肿瘤患者CD4⁺ CD25⁺调节性T细胞的检测及意义[J].安徽医科大学学报,2012,47(7):817.
- [2] Ajoodhea H, Zhang RC, Xu XW, et al. Fever as a first manifestation of advanced gastric adenocarcinoma: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 10 193.
- [3] 杨雪梅.康艾注射液联合FLO化疗方案治疗晚期胃癌40例[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):325.
- [4] 王萍,张荣明.调节性T细胞在胃癌中的表达及其与水通道蛋白4的关系研究[J].中国现代医学杂志,2013,23(34):20.
- [5] 邱宇杰,侯计平,李富新,等.胃癌手术前后外周血CD4⁺ CD25⁺调节性T细胞的变化及临床意义[J].天津医科大学学报,2011,17(3):388.
- [6] Chen T, Jin R, Huang Z, et al. The variation of expression of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with Helicobacter pylori infection and eradication[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(130):507.
- [7] Hou J, Yu Z, Xiang R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3⁺ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3):284.
- [8] Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells and CD8⁺ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2):285.
- [9] 洪成雨,郑建,李婷. p-ATM、p-p53及p-p21因子与进展期胃癌化疗疗效及预后的关系[J].实用癌症杂志,2014,29(1):13.
- [10] Shi Y, Yu P, Zeng D, et al. Suppression of VEGF abro-

托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢影响的临床观察

叶静萍*(武汉大学人民医院儿科,武汉 430060)

中图分类号 R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0740-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.08

摘要 目的:观察托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢的影响。方法:选取72例癫痫患儿随机均分为研究A组和研究B组,另选取40例健康儿童作为对照组。研究A组服用托吡酯片,初始剂量为0.5~1 mg/(kg·d),逐渐加至最大剂量3 mg/(kg·d);研究B组服用丙戊酸钠糖浆,初始剂量为15 mg/(kg·d)丙戊酸钠糖浆,逐渐加至最大剂量30 mg/(kg·d)。两组患儿观察时段均为6个月。比较两组患儿和对照组健康儿童治疗前后的体质量和糖代谢指标。结果:治疗6个月后,研究A组患儿体质量和体质量指数(BMI)显著低于研究B组、对照组,而研究B组患儿体质量和BMI显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究A组患儿脂联素显著高于研究B组、对照组,血清瘦素、胰岛素、胰岛素抵抗(IR)指数显著低于研究B组、对照组;而研究B组患儿脂联素显著低于对照组,血清瘦素、胰岛素、IR指数显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:托吡酯治疗后癫痫患儿体质量增长显著减缓,丙戊酸钠治疗后癫痫患儿体质量增长则显著加快,且两种药物均可使癫痫患儿的糖代谢指标出现不同程度的下降或者升高。故建议临床应当合理应用抗癫痫药物,最大限度地降低药物副作用的影响,确保患儿的正常生长发育。

关键词 儿童;癫痫;托吡酯;丙戊酸钠;体质量;糖代谢

Clinical Observation of the Effects of Topiramate and Sodium Valproate on Body Weight and Glucose Metabolism in Epileptic Children

YE Jing-ping (Dept. of Paediatrics, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of topiramate and sodium valproate on body weight and glucose metabolism in epileptic children. METHODS: 72 epileptic children were randomly divided into research group A and research group B; other 40 healthy children were included in control group. Research group A were given Topiramate tablets with initial dose of 0.5-1 mg/(kg·d), increasing to maximal dose of 3 mg/(kg·d) gradually. Research group B were treated with Sodium valproate syrup with initial dose of 15 mg/(kg·d), increasing to maximal dose of 30 mg/(kg·d) gradually. Both groups were observed for 6 months. The body weight index (BMI) and glucose metabolism index of 2 groups were compared with control group before and after treatment. RESULTS: After 6 months of treatment, body weight and BMI of research group A were significantly lower than those of research group B and control group; those of research group B were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The level of adiponectin in research group A was significantly higher than in research group B and control group; the leptin, insulin and insulin resistant (IR) index of research group A were significantly lower than those of research group B and control group. The level of adiponectin in research group B was significantly lower than in control group; the leptin, insulin and IR index of research group B were significantly higher than in control group; there was statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: After topiramate therapy, the increased of body weight in epileptic children was slowed down significantly; after sodium valproate therapy, the increased of body weight in epileptic children was speeded up significantly; both drugs could decrease or increase glucose metabolism index of epileptic children to different extent. It is suggested to use anti-epileptic drugs rationally so as to reduce the side effects of drugs farthest and guarantee normal growth of children.

KEYWORDS Children; Epilepsy; Topiramate; Valproate; Body weight; Glucose metabolism

gates the immunosuppressive capability of murine gastric cancer cells and elicits antitumor immunity[J]. *FEBS J*, 2014, 5(2):89.

[11] 安广文,安爱军,叶进科,等.康艾注射液对中晚期胃恶性肿瘤化疗增效减毒作用及安全性评价[J].*现代中西医结合杂志*, 2012, 21(27):3 009.

[12] 王天武.康艾注射液配合化疗对恶性肿瘤患者生活质量

及免疫功能的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19):281.

[13] 朱娅,文洽先,许彬,等.康艾注射液联合化疗对老年恶性肿瘤患者生活质量及免疫功能的影响[J].*中国老年学杂志*, 2013, 33(24):6 133.

[14] 陈素梅.康艾注射液对小鼠的放射保护作用及机制的探讨[D].乌鲁木齐:新疆医科大学, 2007.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-13)

(编辑:周 箐)

*主治医师,硕士。研究方向:儿童健康。电话:027-88041911-82206。E-mail:Yjp19701208@163.com