

贞芪扶正颗粒辅助治疗宫颈癌的临床观察

张海平^{1*}, 赵慧峰², 夏红蕾³ (1. 兰州市妇幼保健院药剂科, 兰州 730030; 2. 兰州市妇幼保健院妇科, 兰州 730030; 3. 兰州市妇幼保健院病理科, 兰州 730030)

中图分类号 R737.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1174-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.06

摘要 目的: 观察贞芪扶正颗粒辅助治疗宫颈癌的疗效和安全性。方法: 86例宫颈癌患者随机分为对照组(43例)和观察组(43例)。对照组患者于化疗前0.5 h分别静脉滴注盐酸苯海拉明注射液20 mg, 盐酸格拉司琼葡萄糖注射液5 mg, 西咪替丁注射液20 mg, 静脉滴注0.5 h后开始化疗: 多西他赛注射液40 mg/m², d₁, d₈, 静脉滴注; 注射用顺铂25 mg/m², d₁₋₃, 静脉滴注; 21 d为1个周期, 共4~6个周期。观察组患者在对照组治疗的基础上口服贞芪扶正颗粒5 g, 每日2次。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后T细胞亚群指标[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)]、功能状态(KPS)评分, 化疗终止情况、终止时间、化疗次数及毒副反应发生情况。结果: 观察组患者总缓解率显著高于对照组, 观察组化疗终止患者占比显著少于对照组, 化疗终止时间显著短于对照组, 化疗次数显著多于对照组, 胃肠道反应、贫血、血小板降低、白细胞下降发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者肝功能损伤、肾功能损伤、口腔炎发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 两组患者T细胞亚群指标及KPS评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平均显著高于同组治疗前及对照组, CD8⁺水平显著低于同组治疗前及对照组; 两组患者KPS评分均显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 对照组患者治疗前后T细胞亚群指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 贞芪扶正颗粒可提高宫颈癌患者的疗效, 改善机体免疫功能, 提高生存质量, 降低毒副反应。

关键词 宫颈癌; 贞芪扶正颗粒; 辅助治疗; 化疗; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Zhenqi Fuzheng Granules in the Adjunctive Treatment of Cervical Cancer

ZHANG Haiping¹, ZHAO Huifeng², XIA Honglei³ (1. Dept. of Pharmacy, Lanzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Gynaecology, Lanzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou 730030, China; 3. Dept. of Pathology, Lanzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of Zhenqi fuzheng granules in the adjunctive treatment of cervical cancer. **METHODS:** 86 patients with cervical cancer were randomly divided into control group (43 cases) and observation group (43 cases). Control group was given intravenous dripping of Diphenhydramine hydrochloride injection 20 mg, Granisetron hydrochloride and glucose injection 5 mg, Cimetidine injection 20 mg at 0.5 h before chemotherapy. After 0.5 h of intravenous dripping, the patients received chemotherapy: Docetaxel injection 40 mg/m², d₁, d₈, intravenous dripping; Cisplatin for injection 25 mg/m², d₁₋₃, intravenous dripping; 21 d as a cycle, a total of 4-6 cycles. On the basis of control group, observation group was additionally given Zhenqi fuzheng granules 5 g, twice 2 day. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as T cell subsets indexes [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, natural killer cell(NK)], KPS scores, termination, terminal time, the times of chemotherapy and the occurrence of toxic reaction before and after treatment. **RESULTS:** The total remission rate of observation group was significantly higher than that of control group; the proportion of termination of chemotherapy in observation group was significantly lower than control group; terminal time of chemotherapy was significantly shorter than control group; the times of chemotherapy was significantly more than control group; the incidence of gastrointestinal reaction, anemia, thrombocytopenia and leukopenia were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in liver function damage, renal function injury and stomatitis between 2 groups ($P > 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in T cell subsets indexes and KPS scores between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and NK cells in observation group were significantly higher than before treatment and control group, while CD8⁺ was significantly lower than before treatment and control group; KPS scores of 2 groups were significantly higher than before, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in T cell subsets indexes of control group before and after treatment ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** On the basis of routine treatment, Zhenqi fuzheng granules can improve therapeutic efficacy, immune function and the quality of life, moreover, reduce toxic reaction in patients with cervical cancer.

KEYWORDS Cervical cancer; Zhenqi fuzheng granules; Adjunctive treatment; Chemotherapy; Efficacy; Safety

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0931-8117105。
E-mail: 327145284@qq.com

宫颈癌位居女性生殖道恶性肿瘤首位,近年来发病率有所上升^[1]。有研究认为,该病的发生与性卫生、早婚、人乳头状瘤病毒(HPV)感染、吸烟等因素有关^[2]。宫颈癌早期症状不典型,大部分患者就诊时已进展为中晚期,多采用以放、化疗为主的综合治疗方案或姑息方案。多西他赛联合顺铂化疗(TP)方案为宫颈癌的化疗常用方案,其中顺铂已被证实为宫颈癌的化疗高效的单药^[3]。多西他赛为半合成紫杉醇类药物,与紫杉醇作用机制相似,抗癌活性高,但长疗程化疗时,毒副反应较大,部分患者无法耐受,易导致停药,影响化疗效果。目前,减轻宫颈癌患者化疗后的毒副反应,提高患者免疫功能,改善预后已成为临床研究的重点。贞芪扶正颗粒由女贞子、黄芪等中药材组成,可调节机体免疫功能,保护肾上腺皮质、骨髓功能,可增效减毒,改善患者的生存质量^[4]。为此,在本研究中笔者观察了贞芪扶正颗粒辅助治疗宫颈癌患者的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年10月—2015年2月我院收治的86例宫颈癌患者。按随机数字表法将所有患者分为观察组(43例)和对照组(43例)。观察组患者年龄26~67岁,平均(45.9±2.6)岁;宫颈癌分期为Ⅱ期19例,Ⅲ期24例;组织学分型为腺癌4例,鳞癌39例。对照组患者年龄25~68岁,平均(46.1±3.1)岁;宫颈癌分期为Ⅱ期20例,Ⅲ期23例;组织学分型为腺癌3例,鳞癌40例。两组患者年龄、宫颈癌分期、组织学分型等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理确诊为宫颈癌;②功能状态(KPS)评分≥70分,预计生存期>6个月;③肝肾功能正常。排除标准:①合并严重心、肝、肾、肺疾病者;②合并严重精神病、语言障碍、听力障碍及意识障碍者;③妊娠期及哺乳期妇女;④合并凝血功能障碍、血液系统疾病者;⑤合并其他恶性肿瘤者。

1.3 治疗方法

对照组患者于化疗前0.5 h分别静脉滴注盐酸苯海拉明注射液(亚邦医药股份有限公司,规格:1 mL:20 mg,批准文号:国药准字H32021435)20 mg,盐酸格拉司琼葡萄糖注射液(山东华鲁制药有限公司,规格:50 mL:3 mg,批准文号:国药准字H20020696)5 mg,西咪替丁注射液(山东方明药业集团股份有限公司,规格:2 mL:200 mg,批准文号:国药准字H37023309)20 mg。静脉滴注0.5 h后开始化疗:多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司,规格:1 mL:40 mg,批准文号:国药准字H20080443)40 mg/m²,d₁,d₈,静脉滴注;注射用顺铂

(山东凤凰制药股份有限公司,规格:20 mg,批准文号:国药准字H20056422)25 mg/m²,d₁₋₃,静脉滴注;21 d为1个周期,共4~6个周期。观察组患者在对照组治疗的基础上口服贞芪扶正颗粒(甘肃扶正药业科技股份有限公司,规格:5 g/袋,批准文号:国药准字Z62020415)5 g,每日2次。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后T细胞亚群指标、KPS评分,化疗终止情况、终止时间及化疗次数。采用CytoFLEX流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定T细胞亚群指标[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)]。采用KPS表^[5]评定生存质量,总分100分,<40分:生活无法自理,需特别照料;40~50分:需正常照料;51~60分:日常生活基本可自理,但需他人扶助;61~70分:生活可自理,但无法维持正常工作及生活;71~80分:基本上可正常活动,但存在部分不适;81~90分:可正常活动,略有不适;91~100分:身体正常,无不适感。

1.5 疗效判定标准

参照实体瘤疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)^[6]。总缓解率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.6 毒副反应

参照世界卫生组织(WHO)常见毒副反应标准^[7]将毒副反应分为Ⅰ~Ⅳ级,Ⅰ级:轻度反应;Ⅱ级:中度反应;Ⅲ级:重度反应;Ⅳ级:严重反应。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR, %
观察组	43	13(30.23)	21(48.84)	8(18.60)	1(2.33)	79.07*
对照组	43	8(18.60)	17(39.53)	13(30.23)	5(11.63)	58.14

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后T细胞亚群指标比较

治疗前,两组患者T细胞亚群指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平均显著高于同组治疗前及对照组,CD8⁺水平显著低于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后T细胞亚群指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后T细胞亚群指标比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 2 Comparison of T cell subsets indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	时段	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK
观察组	43	治疗前	64.14±0.68	31.05±4.53	32.32±4.55	40.72±6.65
		治疗后	70.72±2.22**	36.45±2.11**	24.41±3.68**	74.83±0.38**
对照组	43	治疗前	64.13±0.71	31.09±4.51	32.35±3.98	40.73±6.66
		治疗后	63.96±0.98	31.45±5.54	31.99±2.79	41.58±3.44

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, ** $P<0.05$

2.3 两组患者化疗终止情况、终止时间及化疗次数比较

观察组化疗终止患者占比(1例骨髓抑制不耐受)显著少于对照组(6例不耐受Ⅲ~Ⅳ级毒副反应),化疗终止时间显著短于对照组,化疗次数显著多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者化疗终止情况、终止时间及化疗次数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of termination, terminal time and times of chemotherapy between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	终止例数,例(%)	终止时间,d	化疗次数,次
观察组	43	1(2.33)*	2.31±0.97*	17.65±2.44*
对照组	43	6(13.95)	7.41±2.23	11.36±1.98

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.4 两组患者治疗前后KPS评分比较

治疗前,两组患者KPS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者KPS评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 两组患者毒副反应比较

观察组患者胃肠道反应、贫血、血小板降低、白细胞下降发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者肝功能损伤、肾功能损伤、口腔炎发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表4 两组患者治疗前后KPS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of KPS scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	43	75.33±2.54	88.62±3.44**
对照组	43	75.35±2.58	81.66±2.94*

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, ** $P<0.05$

3 讨论

宫颈癌为仅次于乳腺癌的女性恶性肿瘤,为女性生殖系统常见肿瘤类型,HPV感染是其重要病因。报道显示,近年来宫颈癌发病率明显上升,且趋向年轻化^[8]。宫颈癌早期患者无特异性症状、体征,大部分患者出现症状时已为中晚期,错失最佳手术时机,多采用化、放疗以延缓病情的进展。但化疗药物存在细胞毒性,在抗肿瘤、杀灭肿瘤细胞活性的同时可能对机体正常组织产生影响,损伤正常细胞,引起毒副反应,导致化疗终止,影响治疗效果。

TP方案为宫颈癌的常用化疗方案^[9]。顺铂对化疗敏感性较高,可与细胞内亲核基团结合,发挥碱基作用,抑制肿瘤细胞核糖核酸(RNA)及蛋白合成,阻止肿瘤细胞分裂。但顺铂属细胞非特异性药物,存在细胞毒性,在抑制肿瘤细胞DNA复制过程中可损伤细胞膜结构,出现胃肠道反应、肾毒性、骨髓抑制等毒副反应^[10]。多西他赛为第三代抗肿瘤化疗药物,为紫杉醇衍生物,具有抑制微管解聚作用,其抗肿瘤活性强于紫杉醇,可抑制肿瘤细胞有丝分裂,破坏细胞有丝分裂期间所需微管系统,阻断肿瘤细胞复制;同时,该药还可激活巨噬细胞,减少肿瘤坏死因子受体,杀灭肿瘤细胞。杜甫蓉^[11]发现,多西他赛可作用于细胞凋亡受体途径通路,抑制肿瘤细胞迁移,且较紫杉醇更易被摄取,滞留时间更长,抗肿瘤活性更高。既往研究表明,多西他赛治疗转移性乳腺癌有效率>55%,但化疗所产生的骨髓抑制、胃肠道反应发生率较高,有部分患者无法耐受,导致治疗终

表5 两组患者毒副反应比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of toxic reaction between 2 groups [case(%)]

组别	n	分级	胃肠道反应	肝功能损伤	肾功能损伤	贫血	血小板降低	白细胞下降	口腔炎
观察组	43	Ⅰ级	4(9.30)*	5(11.63)	2(4.65)	6(13.95)	3(6.98)	7(16.28)	3(6.98)
		Ⅱ级	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	2(4.65)
		Ⅲ级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)*	0(0)
		Ⅳ级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		总发生率,%	13.95*	13.95	9.30	18.60*	9.30*	20.93*	11.63
对照组	43	Ⅰ级	12(27.91)	6(13.95)	5(11.63)	11(25.58)	7(16.28)	9(20.93)	6(13.95)
		Ⅱ级	5(11.63)	3(6.98)	1(2.33)	5(11.63)	3(6.98)	5(11.63)	3(6.98)
		Ⅲ级	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	2(4.65)	5(11.63)	2(4.65)
		Ⅳ级	1(2.33)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.33)	1(2.33)	0(0)
		总发生率,%	46.51	23.26	16.28	41.86	30.23	46.51	25.58

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

止,影响化疗效果^[12]。

李媛等^[13]研究发现,扶正类中药配合化疗可提高宫颈癌患者机体免疫功能,减轻毒副反应程度,有增效作用,可提高患者化疗耐受性。贞芪扶正颗粒属扶正类中药制剂,主要成分为黄芪、女贞子。《本草纲目》记载:“黄芪有补药之长”,可利尿排毒、补气固本;女贞子为上品无毒之药,可明目养阴,清虚热,同时补益肝肾;两药并用可益气健脾、滋补肝肾,强身健体,有助于提高机体免疫及抵抗能力。现代药理研究发现,黄芪可增强免疫、强化机体耐缺氧能力,可促进新陈代谢,抗病毒,具有保肝功能,还可强化网状内皮细胞吞噬能力,增加白细胞计数,对细胞免疫、体液免疫均有较好的改善作用;同时可防止肝糖原降低,保护肝脏^[14]。女贞子的有效成分为有机酸、糖类、氨基酸、磷脂及微量元素,具有降血糖、血脂、保肝、抗炎、抗癌、强化机体免疫功能的作用,可促进淋巴细胞增殖,调控机体免疫,强化巨噬细胞活性,促进正常纤维细胞增殖,从而达到抗肿瘤的目的^[15]。

本研究结果显示,观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义。该结果与周璐等^[16]报道一致。这表明,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可提高宫颈癌患者的疗效。治疗后,观察组患者CD3⁺、CD4⁺、NK细胞均显著高于同组治疗前及对照组,CD8⁺均显著低于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义。这表明,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可改善患者机体免疫功能。这与赵春丽^[17]研究一致。观察组患者胃肠道反应、贫血、血小板降低、白细胞下降发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者肝功能损伤、肾功能损伤、口腔炎发生率比较,差异均无统计学意义。这表明,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可降低毒副反应。两组患者KPS评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可改善患者生存质量。观察组化疗终止占比显著少于对照组,化疗终止时间显著短于对照组,化疗次数显著多于对照组,差异均有统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可提高患者对化疗的耐受性,降低化疗停药率,提升化疗依从性,有助于提高治疗效果。

综上所述,在常规治疗的基础上,贞芪扶正颗粒可提高宫颈癌患者的疗效,改善机体免疫功能,提高生存质量,降低毒副反应。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,化疗引起的毒副反应存在一定的局限性,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 王爱丽.扶正固本汤联合化疗用于宫颈癌患者临床疗效及安全性分析[J].中国现代医学杂志,2014,24(22):51-53.
- [2] 杨红杰,李忻琳.宫颈癌病因及预防[J].医学与哲学,2011,32(14):74-75.
- [3] 刘少晓,程晓燕,郑红枫,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评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(6):432-434.
- [4] 李志刚,刘丽君.贞芪扶正颗粒对重症患者感染预防及治疗的协同作用探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):209-211.
- [5] 谭诗生,李杭,罗健,等.欧洲癌症研究与治疗组织研制的生活质量核心调查问卷第3版中文版生活质量调查问卷测评[J].中国临床康复,2006,10(4):23-27.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90.
- [7] WHO.抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准:WHO标准[J].癌症,1992(3):254.
- [8] 杨晋蓉,张英,谢珊珊,等.新辅助化疗在中晚期宫颈癌治疗中的临床价值[J].西部医学,2012,24(3):582-583.
- [9] 彭茸,赵纯全.化疗药物在宫颈癌治疗中的应用及研究进展[J].中国药房,2013,24(12):1143-1146.
- [10] 石峻.扶正升白颗粒辅助顺铂同步治疗方案治疗中晚期宫颈癌[J].现代中西医结合杂志,2015,24(26):2915-2917.
- [11] 杜甫蓉.64例中晚期宫颈癌同步放化疗临床疗效分析[J].西部医学,2013,25(9):1347-1349.
- [12] 高晓兰,朱增强.顺铂新辅助化疗联合扶正驱邪中药治疗晚期宫颈癌的临床疗效研究[J].中国妇幼保健,2014,29(5):691-693.
- [13] 李媛,段钊.扶正培本汤对宫颈癌患者免疫功能及生存质量的影响[J].陕西中医,2015,36(3):261-263.
- [14] 陈云.贞芪扶正颗粒对食管癌化疗患者生存质量及免疫功能的影响[J].吉林中医药,2015,35(10):1025-1027.
- [15] 张红柏,耿慧,焦晓云,等.贞芪扶正颗粒防治阿霉素心脏毒性的临床研究[J].山西医药杂志,2012,41(5):475-476.
- [16] 周璐,叶利群.中药扶正解毒法治疗宫颈高危型人乳头状病毒感染120例临床观察[J].中国中西医结合杂志,2014,34(3):366-368.
- [17] 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,2014,16(6):251-252.

(收稿日期:2016-07-05 修回日期:2017-01-11)

(编辑:陈宏)