

苦参碱联合卡铂化学治疗方案治疗中晚期宫颈癌临床研究*

毛丽梅¹, 杜晓静¹, 翟芹红¹, 王文立¹, 莫中福¹, 王雪平^{2△}

(1. 河北省石家庄市妇幼保健院妇科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省石家庄市第一医院血管外科, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨苦参碱注射液联合卡铂(TC)化学治疗(简称化疗)方案治疗中晚期宫颈癌的临床疗效。方法 选取医院2015年3月至2018年3月收治的中晚期宫颈癌患者93例,采用随机数字表法分为对照组(46例)和研究组(47例)。两组患者均给予TC化疗方案,研究组患者加用苦参碱注射液。结果 研究组临床总有效率为63.83%,显著高于对照组的41.30% ($P < 0.05$);两组患者治疗后的血清肿瘤标志物[肿瘤特异性生长因子(TSGF)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)]水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者治疗后的 CD_8^+ 较治疗前降低,且研究组低于对照组 ($P < 0.05$), CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 均较治疗前升高,且研究组高于对照组 ($P < 0.05$);研究组不良反应总发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 苦参碱注射液联合TC化疗方案治疗中晚期宫颈癌,可显著改善患者血清肿瘤标志物水平,对免疫功能影响较小,安全有效。

关键词:苦参碱注射液;卡铂化学治疗;中晚期;宫颈癌;疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0062-03

Clinical Study on Matrine Combined with Carboplatin Chemotherapy Regimen in the Treatment of Middle and Advanced Cervical Cancer

MAO Limei¹, DU Xiaojing¹, ZHAI Qinrong¹, WANG Wenli¹, MO Zhongfu¹, WANG Xueping²

(1. Department of Gynecology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 2. Department of Vascular Surgery, The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Matrine Injection combined with carboplatin(TC) chemotherapy regimen in the treatment of middle and advanced cervical cancer. **Methods** Totally 93 patients with middle and advanced cervical cancer admitted to our hospital from March 2015 to March 2018 were selected and divided into the control group(46 cases) and the study group(47 cases) by the random number table method. The patients in the two groups were given TC chemotherapy regimen, on this basis, the patients in the study group were given Matrine Injection. **Results** The total clinical effective rate of the study group was 63.83%, which was significantly higher than 41.30% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers[tumor specific growth factor(TSGF), squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag)] in the two groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD_8^+ in the two groups was lower than that before treatment, and that in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), the CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the two groups were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence rate of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Matrine Injection combined with TC chemotherapy regimen can significantly improve the levels of serum tumor markers in patients with middle and advanced cervical cancer and has less impact on immune function, which is safe and effective.

Key words: Matrine Injection; carboplatin chemotherapy; middle and advanced; cervical cancer; curative effect

宫颈癌是仅次于乳腺癌和结直肠癌的第三大恶性肿瘤,是常见的女性生殖道恶性肿瘤^[1]。宫颈癌的早期症状易与阴道炎、宫颈糜烂等疾病相混淆,以致于就诊时已发展至中晚期。放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)同步治疗是中晚期宫颈癌的常见治疗方案,因中晚期的肿瘤细胞易发生侵袭和转移,导致疗效不佳。近年来,以铂类为基础的紫杉醇+卡铂(TC)化疗方案已成为重要的手术替代疗法^[2]。苦参碱注射液为清热燥湿中药,具有清热燥湿、利尿之功效^[3]。本研究探讨

了苦参碱注射液联合TC化疗方案治疗中晚期宫颈癌的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合宫颈癌的诊断标准^[4];经病理组织活检证实为中晚期宫颈癌;入院前未接受过手术治疗、放疗;卡氏生活质量(KPS)评分 ≥ 60 分^[5];预计生存时间不短于3个月;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署同意书。

*基金项目:2016年河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划(第二批)[161461573]。

第一作者:毛丽梅,女,大学本科,副主任医师,研究方向为宫颈病变的诊治,(电子信箱)mxt196705@163.com。

△通信作者:王雪平,男,大学本科,副主任医师,研究方向为血管外科学,(电子信箱)wxpymLm@163.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)	肿瘤分型(例)			肿瘤分期(例)		
			鳞癌	腺癌	腺鳞癌	Ⅲ期	Ⅱ _B 期	Ⅱ _A 期
对照组($n=46$)	56.86 ± 3.24	9.29 ± 1.27	22	16	8	12	20	14
研究组($n=47$)	57.12 ± 3.62	9.32 ± 1.36	21	17	9	13	19	15
χ^2/t 值	0.365	0.110		0.010			0.029	
P 值	0.716	0.913		0.922			0.864	

排除标准:伴有其他恶性肿瘤;合并心、肝、肾等脏器功能障碍;对本研究使用药物过敏。

病例选择与分组:选取石家庄市妇幼保健院 2015 年 3 月至 2018 年 3 月收治的中晚期宫颈癌患者 93 例,采用随机数字表法分为对照组(46 例)和研究组(47 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者给予 TC 化疗方案治疗:在紫杉醇治疗前,口服醋酸地塞米松片(北京中新药业股份有限公司,国药准字 H13020587,批号为 20150128,规格为每片 0.75 mg),每次 3.5 mg,每日 2 次,连用 3 d,同时于化疗前肌肉注射盐酸异丙嗪注射液(酒泉大得利制药股份有限公司,国药准字 H62020337,批号为 20150216,规格为每支 2 mL:50 mg)20 mg 及弗美松 10 mg。第 4 天静脉滴注紫杉醇注射液(悦康药业集团有限公司,国药准字 H20063787,批号为 20141026,规格为每支 5 mL:30 mg)125 mg/m²,第 5 天静脉滴注注射用卡铂(云南植物药业有限公司,国药准字 H10950273,批号为 20141201,规格为每支 50 mg)300 mg/m²,3 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。研究组在对照组基础上联合给予苦参碱注射液(吉林康乃尔药业有限公司,国药准字 H20066389,批号为 20150122,规格为每支 5 mL:50 mg)20 mL,加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,与化疗同步使用。

1.3 观察指标与疗效判定标准

免疫功能、血清肿瘤标志物:分别于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 10 min,离心半径为 14 cm,收集上清液,置 -30 ℃冰箱中保存待测。采用电化学发光法检测肿瘤特异性生长因子(TSGF)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag),试剂盒来源于上海信裕生物科技有限公司(批号为 20141106),严

格按试剂盒说明操作。采用流式细胞仪(Beckman Coulter 公司)检测 CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺水平,计算 CD₄⁺/CD₈⁺。

安全性评价:记录患者治疗期间的不良反应,包括脱发、呼吸困难、皮肤黏膜反应、贫血、骨髓抑制等。

疗效判定:根据国际世界卫生组织制订的实体瘤治疗效果评判标准判定疗效。完全缓解,病灶完全消失;部分缓解,病灶体积减小超过 50%;病情稳定,病灶体积减小 25%~50%;病情进展,病灶体积增加 25%或出现转移。总有效=完全缓解+部分缓解。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

宫颈癌是目前唯一病因明确的妇科恶性肿瘤,其发病原因与高危型人乳头瘤病毒的持续感染有关。宫颈癌

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	总有效
对照组($n=46$)	0(0)	19(41.30)	16(34.78)	11(23.91)	19(41.30)
研究组($n=47$)	0(0)	30(63.83)	14(29.79)	3(6.38)	30(63.83)*

注:与对照组比较, $t=4.72$, $*P=0.000<0.05$ 。

表3 两组患者肿瘤血清学指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SCC-Ag(ng/mL)		TSGF(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	7.16 ± 1.19	5.64 ± 0.82*	81.52 ± 12.08	52.02 ± 9.81*
研究组($n=47$)	7.08 ± 1.07	3.59 ± 0.78*	82.61 ± 13.02	31.95 ± 10.76*
t 值	0.341	12.355	0.418	9.394
P 值	0.734	0.000	0.677	0.000

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ 。表 4 同。

表4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	52.97 ± 6.42	64.23 ± 9.17*	31.41 ± 4.49	38.13 ± 7.21*	30.68 ± 3.25	25.36 ± 4.18*	1.46 ± 0.33	1.70 ± 0.49*
研究组($n=47$)	53.15 ± 5.36	76.91 ± 8.11*	31.17 ± 5.07	49.84 ± 6.89*	30.47 ± 4.17	20.23 ± 5.05*	1.39 ± 0.24	2.48 ± 0.37*
t 值	0.147	7.068	0.241	8.008	0.270	5.330	1.172	8.675
P 值	0.884	0.000	0.810	0.000	0.787	0.000	0.244	0.000

表5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	脱发	呼吸困难	皮肤黏膜反应	贫血	骨髓抑制	合计
对照组(n=46)	9(19.57)	7(15.22)	8(17.39)	6(13.04)	10(21.74)	40(86.96)
研究组(n=47)	6(12.77)	5(10.64)	4(8.51)	3(6.38)	5(10.64)	23(48.94)*

注:与对照组比较, $\chi^2=15.378$, $*P=0.000<0.05$ 。

发病的高危因素包括性行为混乱、多产、早产、性伴侣多及经常口服避孕药等^[6]。手术是重要的治疗手段,患者就诊时病情多已至中晚期,已错过手术最佳治疗时机,放化疗为该病的主要治疗方案^[7]。TC 化疗方案是治疗卵巢癌的一线化疗方案,近年来常用于复发性宫颈癌的一线联合化疗,虽有一定疗效,但复发率、耐药率、不良反应仍较高,且中晚期宫颈癌患者往往处于恶病质状态,免疫功能降低^[8]。中医认为,化疗药物大多有清热、解毒、散结之功效,在对抗病毒的同时也对患者正气造成损伤,继发各类并发症^[9],而苦参碱注射液具有抗心律失常、免疫调节、抗病毒、抗菌等功效^[10]。

本研究结果显示,研究组临床总有效率显著高于对照组,提示苦参碱注射液联合 TC 化疗方案可进一步提高临床疗效。TC 化疗方案的主要药物为紫杉醇、卡铂,紫杉醇作为微管抑制剂,可直接杀伤宫颈癌细胞,并增强辐射敏感性;卡铂属第2代铂类药物,主要通过作用于 DNA 的鸟嘌呤,引起 DNA 链间及链内交链,破坏 DNA 分子,防止其螺旋解链,破坏 DNA 合成过程,从而产生细胞毒作用^[11]。苦参碱注射液主要成分为氧化苦参碱、苦参碱及少量氧化槐果碱,其中氧化苦参碱具有强心、抗炎、抗肿瘤及抗心律失常等作用,苦参碱具有抗纤维化、免疫调控、抗炎、保护脏器等作用,氧化槐果碱具有抗病毒、抗炎、镇痛、免疫抑制及抗肿瘤等作用^[12]。诸药合用,发挥协同作用,提高临床疗效。两组患者治疗后的 SCC-Ag 和 TSGF 均较治疗前降低,且研究组低于对照组,提示经苦参碱注射液联合 TC 化疗方案治疗后,患者的血清肿瘤标志物水平明显改善。SCC-Ag 水平的升高与宫颈癌淋巴结转移、浸润深度密切相关^[13]。TSGF 是多种参与肿瘤细胞增殖、浸润及转移的相关代谢物的总称,在肿瘤的发生、发展及预后发挥重要作用^[14]。经联合治疗后,SCC-Ag 和 TSGF 表达均下降,表明细胞增殖作用减慢,联合治疗方案可有效杀灭肿瘤细胞,阻止病情恶化。两组患者治疗后的免疫功能均有所改善,且研究组改善效果更佳。主要是由于苦参碱注射液可提高细胞免疫功能,对 T 细胞亚群和 NK 细胞作用明显,从而发挥免疫调节作用。研究组治疗期间不良反应总发生率低于对照组,提示苦参碱注射液联合 TC 化疗方案治疗安全性高,可明显降低不良反应,这可能是因苦参碱注射液为中药复方制剂,在一定程度上缓解了 TC 化疗方案带来的毒副作用。

综上所述,苦参碱注射液联合 TC 化疗方案治疗中晚期宫颈癌,疗效确切,对患者免疫功能影响较小可显著改善患者血清肿瘤标志物水平,且安全性高,具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 龙霞,吴逢波,徐珽. 奈达铂联合紫杉醇治疗中晚期宫颈癌的疗效及安全性系统评价[J]. 中国药业,2015,24(7):17-22.
- [2] 徐西岳,朱新群,刘小静,等. 妇科恶性肿瘤患者 TC 方案化疗后发生重度骨髓抑制的影响因素[J]. 郑州大学学报(医学版),2016,51(5):657-660.
- [3] 王涌,刘雅辉,姜建帅,等. 苦参碱对肝癌干细胞增殖及侵袭转移能力的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(1):61-63.
- [4] 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]. 慢性病学杂志,2013,5(6):40-49.
- [5] 麻宏亮,张洪涛. 化疗联合中药对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和 KPS 评分的影响[J]. 海南医学,2014,25(15):2271-2272.
- [6] AMIT M, NA'ARA S, FRANCIS D, et al. Post-translational Regulation of Radioactive Iodine Therapy Response in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(12):92-102.
- [7] 毛红莉. 不同新辅助化学治疗方法用于宫颈癌的疗效及生存期比较[J]. 中国药业,2017,26(19):56-58.
- [8] LIU H, ZHANG Y, CHANG J, et al. Differential expression of neuroendocrine markers, TTF-1, p53, and Ki-67 in cervical and pulmonary small cell carcinoma[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(30):e11604.
- [9] 瞿秋红,王立蓓,尹伶,等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期宫颈癌的疗效与安全性探讨[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(9):40-41.
- [10] 许静. 苦参碱联合顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞株中 TSLC1 基因表达的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(2):292-294.
- [11] MOISAN F, FRANCISCO EB, BROZOVIC A, et al. Enhancement of paclitaxel and carboplatin therapies by CCL2 blockade in ovarian cancers[J]. Mol Oncol, 2014, 8(7):1231-1239.
- [12] 赵生华. 苦参碱诱导宫颈癌 SiHa 细胞凋亡的机制研究[J]. 西部中医药,2015,28(6):8-13.
- [13] FARZANEH F, SHAHGHASSEMPUR S, NOSHINE B, et al. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9):3911-3914.
- [14] 闵玲,钟亮星,陈琳娜,等. 血清 TSGF、SCC 联合检测在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志,2014,30(6):898-900.

(收稿日期:2018-08-11)