

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.019

健脾利水方联合白细胞介素2腹腔灌注治疗卵巢癌临床评价*

李秀伟,薛新建,王丽欣

(河北省石家庄市栾城人民医院,河北 石家庄 051430)

摘要:目的 探讨健脾利水方联合白细胞介素2(IL-2)腹腔灌注治疗卵巢癌的临床疗效。方法 选取医院2016年8月至2017年12月收治的卵巢癌患者70例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各35例。两组患者均行常规化学治疗(紫杉醇注射液135 mg/m²,注射用顺铂75 mg/m²,静脉滴注,1次),并予100万U注射用重组人白介素-2及10 mg注射用地塞米松磷酸钠腹腔灌注,试验组加用健脾利水方治疗,每日1剂,早晚温服。两组均以21 d为1个疗程,持续治疗6个疗程。结果 试验组有效率为85.71%,明显高于对照组的62.86%($P < 0.05$);治疗后,两组血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体1(VEGFR₁)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR₂)水平均明显降低,且试验组均明显低于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生情况相似($P > 0.05$)。结论 健脾利水方联合IL-2腹腔灌注治疗卵巢癌疗效显著,可有效降低VEGF及VEGFR水平,且安全性较好。

关键词:健脾利水方;白细胞介素2;腹腔灌注;化学治疗;卵巢癌;血管内皮生长因子

中图分类号:R969.4;R2-031;R737.31

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)14-0055-03

Clinical Evaluation on Jianpi Lishui Recipe Combined with Intraperitoneal Perfusion of Interleukin-2 in the Treatment of Ovarian Cancer

LI Xiwei, XUE Xinjian, WANG Lixin

(Shijiazhuang Luancheng People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 051430)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jianpi Lishui recipe combined with intraperitoneal perfusion of interleukin-2 (IL-2) in the treatment of ovarian cancer. **Methods** Totally 70 patients with ovarian cancer admitted to our hospital from August 2016 to December 2017 were divided into the experimental group and the control group according to different treatment methods, 35 cases in each group. The patients in the two groups received routine chemotherapy (135 mg/m² Paclitaxel Injection, 75 mg/m² Cisplatin for Injection, intravenous drip, once), intraperitoneal infusion of 100 × 10⁴ U Recombinant Human Interleukin-2 for Injection and 10 mg Dexamethasone Sodium Phosphate for Injection, on this basis, the patients in the experimental group were treated with Jianpi Lishui recipe, one dosage a day, warm taking in the morning and evening. The patients in the two groups were given continuous treatment for 6 courses with 21 d for a course of treatment. **Results** The total effective rate of the experimental group was 85.71%, which was significantly higher than 62.86% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR₁) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR₂) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the experimental group were significantly lower than those in

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171026]。

第一作者:李秀伟,女,大学本科,主治医师,研究方向为妇科学,(电子信箱)yang197934@163.com。

参考文献:

- [1] BENMESSAOUD R, JROUNDI I, NEZHA M, et al. Aetiology, epidemiology and clinical characteristics of acute moderate- to severe diarrhoea in children under 5 years of age hospitalized in a referral paediatric hospital in Rabat, Morocco[J]. Journal of Medical Microbiology, 2015, 64(1):84-92.
- [2] 黄丽. 消旋卡多曲联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(16):1464-1467.
- [3] 张丽学. 宝儿康散治疗脾虚湿困型小儿腹泻的临床疗效观察[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8):1605-1609.
- [4] 王丹, 叶俏红, 郭琴. 布拉氏酵母菌辅助磷酸铝治疗小儿急性腹泻的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(23):3250-3254.
- [5] 阮水良, 沈海燕, 陆其明, 等. 2000~2014年我院炎症性肠病发病趋势及临床特征[J]. 中国医药导报, 2016, 13(22):40-43.
- [6] 王威, 岳妍, 郝莉莉, 等. 微生态制剂治疗抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6):1258-1260.
- [7] TURNER A, REES G, BARRETT DC, et al. Does inclusion of glutamine in oral rehydration solutions improve recovery from mild to moderate diarrhoea in preweaned calves? [J]. Veterinary Record, 2016, 179(11):283-284.
- [8] 刘惠瑾, 黄春霞, 牛艳慧. 中西药结合治疗婴幼儿支气管肺炎抗生素相关性腹泻的临床疗效观察[J]. 中成药, 2017, 39(5):1103-1105.
- [9] GOEDE D, MURTAUGH MP, NEREM J, et al. Previous infection of sows with a "mild" strain of porcine epidemic diarrhea virus confers protection against infection with a "severe" strain[J]. Veterinary Microbiology, 2015, 176(1-2):161-164.
- [10] 李树英. 整体护理在干扰素联合腹泻奶粉治疗病毒性肠炎患儿中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(8):162-165.
- [11] 赵爽, 张良, 吴松. 葡萄糖酸锌治疗小儿轮状病毒性腹泻的可行性及有效性[J]. 中国药业, 2017, 26(Z2):12-13.

(收稿日期:2018-09-23)

the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** Jianpi Lishui recipe combined with intraperitoneal perfusion of IL-2 is effective in the treatment of ovarian cancer, which can effectively reduce the levels of VEGF and VEGFR, and it has good safety.

Key words: Jianpi Lishui recipe; interleukin-2; intraperitoneal perfusion; chemotherapy; ovarian cancer; vascular endothelial growth factor

现阶段,临床卵巢癌以保守治疗为主,旨在抑制恶性肿瘤生长、转移,延长生存期。中西医结合的方法逐渐被应用于卵巢癌的治疗。健脾利水方有健脾补气、活血化瘀等功效。白细胞介素2(IL-2)可通过诱导自然杀伤细胞及分泌淋巴毒素等途径抑制肿瘤细胞的增殖^[1]。本研究中观察了健脾利水方联合IL-2腹腔灌注治疗卵巢癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医诊断参照《2016 NCCN 卵巢癌临床实践指南(第1版)》^[2]。中医诊断依据《肿瘤中医诊疗指南》^[3],并进行分型,主症:腹部有包块,腹痛如刺,带下量多,阴道出血;次症:纳差倦怠、乏力、大便溏薄、小便短少;舌脉:舌胖、有齿痕、暗红,苔薄白,脉细滑或濡细。

纳入标准:符合中西医诊断标准并经病理学诊断证实;预计生存期限超过6个月;心、肝、肾功能正常,可耐受化学治疗;有可测量病灶。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:转移性卵巢癌;合并脏器功能障碍;骨髓造血系统功能异常;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2016年8月至2017年12月收治的卵巢癌患者70例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各35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。

表1 两组患者一般资料比较($n=35$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	FIGO分期(例)		病理类型(例)				
		Ⅲ期	Ⅳ期	A	B	C	D	其他
对照组	59.12 ± 5.69	23	12	9	6	2	9	9
试验组	60.13 ± 7.28	24	11	11	5	2	11	6
t/χ^2 值	0.031	-0.126		0.006				
P值	0.769	0.976		0.814				

注:FIGO为国际妇产科联盟。A为浆液性囊腺癌,B为黏液性囊腺癌,C为子宫内膜样癌,D为透明细胞癌。

1.2 方法

两组患者均行常规化学治疗(简称化疗),予135 mg/m²紫杉醇注射液(北京协和药厂,国药准字H10980069,规格为每支5 mL:30 mg)静脉滴注1次,24 h后予75 mg/m²注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021358,规格为每支10 mg)静脉滴注1次;配置注射用重组人白介素-2(IL-2,北京四环生物制药有限公司,国药准字S10970015,规格为每瓶100万U:0.9 mL)100万U及注射用地塞米松磷酸钠(马鞍山丰

原制药有限公司,国药准字H20051748,规格为每支5 mg)10 mg溶于0.9%氯化钠注射液2 000 mL,腹腔灌注,灌注后指导患者变换体位,确保腹腔内药物可均匀分布,以21 d为1疗程,持续治疗6个疗程。试验组加用健脾利水方治疗,组方为党参、黄芪、枸杞子、女贞子、当归、阿胶、竹茹各10 g,茯苓皮、鸡血藤各20 g,陈皮、大腹皮、桑白皮、仙鹤草、蛇舌草各15 g,半夏9 g,甘草5 g,三七3 g,加水煎煮至400 mL,每日1剂,早晚温服,21 d为1疗程,治疗6个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:采集患者空腹静脉血,常规离心后,采用酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体1(VEGFR₁)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR₂)水平。

临床疗效:病灶全部消失,且1个月以上未见新病灶,为完全缓解(CR);病灶较化疗前缩小1/2,且无病灶增大,为部分缓解(PR);病灶无缩小或增大,为稳定(SD);病灶较治疗前增大1/4,或可见新病灶,为进展(PD)。有效=CR+PR^[4]。

不良反应:统计两组患者恶心呕吐、血小板计数下降、中性粒细胞减少、头晕头痛、脱发、肝肾功能受损等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

3 讨论

20世纪80年代至今,顺铂类联合化疗方案被当作

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=35$]

组别	CR	PR	SD	PD	有效
对照组	3(8.57)	19(54.29)	9(25.71)	4(11.43)	22(62.86)
试验组	8(22.86)	22(62.86)	4(11.43)	1(2.86)	30(85.71) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=4.786$,[#] $P=0.029 < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=35$]

组别	恶心呕吐	血小板计数		中性粒细胞		肝肾功能受损
		下降	减少	头晕头痛	脱发	
对照组	6(17.14)	5(14.29)	8(22.86)	9(25.71)	10(28.57)	4(11.43)
试验组	7(20.00)	6(17.14)	7(20.00)	10(28.57)	11(31.43)	5(14.29)
χ^2 值	0.095	0.107	0.085	0.072	0.007	0.127
P值	0.759	0.743	0.771	0.788	0.794	0.721

表4 两组患者 VEGF 及 VEGFR 水平比较 ($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n = 35$)

组别	VEGF				VEGFR ₁				VEGFR ₂			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	223.54 ± 23.65	167.32 ± 14.52	34.466	0.000	232.48 ± 17.62	191.62 ± 6.92	49.266	0.003	395.96 ± 31.01	326.07 ± 12.38	53.346	0.000
试验组	224.21 ± 22.89	129.43 ± 8.97	46.647	0.000	232.52 ± 17.59	156.21 ± 6.83	66.278	0.000	395.94 ± 31.02	285.92 ± 11.95	62.768	0.000
t 值	-0.122	29.990			-0.009	32.336			0.003	36.671		
P 值	0.598	0.000			0.741	0.000			0.651	0.000		

卵巢癌的一线化疗方案,有效率可达 70.0% ~ 80.0%, 但 5 年生存率仅为 30.0% ~ 40.0%^[5]。

近年来,中医药也逐渐应用于恶性肿瘤的治疗。卵巢癌属中医“癥瘕”“石瘕”等范畴,《金匱要略·妇人妊娠病篇》将其称为“癥瘕”,《诸病源候论》则称为“徵瘕”^[6-7]。中医认为,卵巢癌为全身疾病的局部表现,由外感六淫、生育产伤、房劳过度等导致的脏腑功能失调、瘀血内停、痰湿凝滞等导致,辨证治疗的要点为健脾利湿、活血化瘀、解毒散结等。

健脾利水方由多味中药组方,有健脾利水、活血化瘀功效。方中党参、黄芪健脾益气^[8];枸杞子、女贞子补肾填精^[9],当归、鸡血藤、三七活血生血、祛瘀生新^[10],竹茹涤痰开郁^[11],茯苓皮、大腹皮、桑白皮、半夏利水消肿、燥湿化痰^[12],蛇舌草清热解毒^[12],甘草调和诸药。临床使用可改善脾肾功能,祛除瘀血与痰湿,抑制卵巢肿瘤增殖。现代药理学研究表明,党参可直接对垂体产生作用,发挥增强免疫功能、造血功能等功效^[13];鸡血藤具有抗肿瘤、免疫调节、增强造血功能等作用^[14];三七中的三七皂苷可直接杀灭肿瘤细胞,并诱导肿瘤细胞凋亡,或通过刺激免疫功能上升达到抗肿瘤效果^[15]。卵巢癌发生后,患者免疫功能下降,自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等无法正常发挥清除肿瘤细胞的作用,而上述细胞的增殖基于 IL-2^[16]。本研究结果显示,试验组有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),且 VEGF 及其受体水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。健脾利水方联合 IL-2 治疗卵巢癌时,前者主要发挥健脾益气、利水渗湿等作用,后者主要发挥免疫调节作用,二者发挥协同作用,标本兼治,可有效杀灭、清除肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞增殖,进而使促进肿瘤细胞增殖的 VEGF 及其受体水平下降。两组不良反应发生情况相似 ($P > 0.05$),提示联合用药不会增加不良反应。

综上所述,健脾利水方联合 IL-2 治疗卵巢癌疗效显著,可有效降低 VEGF 和 VEGFR 水平,且不增加不良反应。但本研究仅为临床研究,样本量较小,未行长期随访,也未开展动物试验,尚需进一步探讨该方案治疗卵巢癌的临床价值。

参考文献:

[1] 洪 澜,李成学,贺国丽,等. 卵巢癌生物治疗的现状与进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(6):1180-1183.

[2] 卢淮武,谢玲玲,林仲秋.《2016 NCCN 卵巢癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(8):761-768.

[3] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:62.

[4] YUAN X, ZHANG J, LI D, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis[J]. Gynecologic Oncology, 2017, 147(1): 181-187.

[5] ZHANG H, LIU T, ZHANG Z, et al. Integrated proteogenomic characterization of human high grade serous ovarian cancer[J]. Cell, 2016, 166(3):755-765.

[6] 王冬梅,杨格娟,王 莹,等. 晚期卵巢癌患者中医体质类型与中医证型的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(17):1866-1867.

[7] 莫建涛,王彬彬,沈敏鹤. 吴良村论治卵巢癌临床经验探析[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(9):663-665.

[8] 易良杰,李升伟,何冬梅. 加味参苓白术散口服联合白细胞介素-2 腹腔灌注治疗卵巢癌相关腹水的临床观察[J]. 广州中医药大学学报,2017,34(1):31-34.

[9] 李淑红,刘华一,唐艳萍. 健脾活血利水汤治疗乙型肝炎肝硬化腹水的疗效及安全性[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(9):944-947.

[10] 吴丽辉,江永芬. 温阳健脾利水法治疗乙肝后肝硬化腹水 40 例临床观察[J]. 四川中医,2016,34(4):87-89.

[11] 张 旭,邹 红,缪晚虹. 健脾利水汤联合康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿疗效及对黄斑部视网膜厚度、IL-6、VEGF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(36):4037-4039.

[12] 陈 鹏,曹武奎. 益气健脾活血利水汤联合西医治疗肝硬化合并腹水疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(18):1999-2001.

[13] 裴启福,李 华. 健脾利水方治疗失代偿期肝硬化 55 例疗效和安全性研究[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(6):730-731.

[14] 秦双双,朱艳霞,韦坤华,等. 鸡血藤的本草沿革与黄酮类成分及其药理学研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(11):2216-2223.

[15] 杨 娟,袁一怔,尉广飞,等. 三七植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(10):1641-1647.

[16] HAN XR, WEN X, LI YY, et al. Effect of different anesthetic methods on cellular immune functioning and the prognosis of patients with ovarian cancer undergoing oophorectomy[J]. Bioscience Reports, 2017, 37(5):915.

(收稿日期:2018-09-09)