

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.20.025

尼妥珠单抗联合导赤散加减治疗牙龈癌临床评价*

张 鹏¹, 赵军伟², 安红丽²

(1. 河北省唐山市第九医院手术室, 河北 唐山 063000; 2. 河北省唐山市协和医院口腔科, 河北 唐山 063009)

摘要:目的 探讨尼妥珠单抗联合导赤散加减治疗牙龈癌的临床疗效及对患者生活质量的影响。方法 选取唐山市第九医院2016年10月至2017年10月收治的牙龈癌患者88例,按治疗方法的不同分为观察组(45例)和对照组(43例)。两组患者术前术后均予尼妥珠单抗注射液静脉滴注,观察组患者加用导赤散加减治疗,均持续治疗24周。结果 观察组总有效率为91.11%,显著高于对照组的76.74% ($P < 0.05$);观察组患者治疗8,16,24周时的白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,临床症状总分及单项(口腔溃疡、自发性疼痛、牙齿松动、张口困难、颌骨破坏)评分,中医证候总积分及单项(虚火内生、血脉阻滞、牙龈处肿块、口渴便秘、纳呆食少)评分均显著低于对照组,健康调查简表(SF-36)中总体健康及精神健康、生理功能、社会功能评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 尼妥珠单抗联合导赤散加减治疗牙龈癌,可降低肿瘤细胞因子水平,明显改善临床症状与中医证候,利于提升患者的生活质量水平。

关键词:尼妥珠单抗;导赤散加减;牙龈癌;口腔肿瘤;肿瘤细胞因子;中西医结合;中医证候;生活质量

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)20-0078-03

Nimotuzumab Combined with Modified Daochi Powder for the Treatment of Gingival Cancer

ZHANG Peng¹, ZHAO Junwei², AN Hongli²

(1. Operating Room, Tangshan Ninth Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000; 2. Department of Stomatology, Tangshan Union Hospital, Tangshan, Hebei, China 063009)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of nimotuzumab combined with Modified Daochi Powder for the treatment of gingival cancer and its influence on the quality of life. **Methods** A total of 88 patients with gingival cancer from October 2016 to October 2017 in Tangshan Ninth Hospital were retrospectively selected and randomly divided into the observation group (45 cases) and the control group (43 cases) according to different treatment methods. Both groups were given intravenous drip of nimotuzumab injection before and after the operation, and the observation group was treated with Modified Daochi Powder. Both groups were continuously treated for 24 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was significantly higher than 76.74% in the control group ($P < 0.05$); the levels of interleukin 6(IL-6), IL-8, and IL-10 in the observation group at 8, 16, and

*基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金[20191626]。

第一作者:张鹏,男,大学本科,主管护师,研究方向为口腔预防医学,(电子信箱)814440746@qq.com。

- [2] 卢一平,梁嘉宇. 良性前列腺增生微创治疗新进展[J]. 中华男科学杂志,2016,22(5):387-392.
- [3] 钟小明,程支利,黄一鸣,等. 探讨不同经尿道前列腺电切术对良性前列腺增生患者尿流动力学的影响[J]. 微创泌尿外科杂志,2016,5(4):236-239.
- [4] 王 丹. 重度前列腺增生症患者不良情绪和社会支持及针对性干预效果[J]. 中国健康心理学杂志,2017,25(11):1661-1665.
- [5] 刘 兵,彭志锋. α_1 肾上腺素受体拮抗剂西洛多辛对大鼠良性前列腺增生的影响[J]. 中国医师杂志,2016,18(2):199-207.
- [6] 王卫亚,肖尚领,翟景光. 索利那新联合坦索罗辛治疗经尿道前列腺电切术后膀胱过度活动症疗效分析[J]. 云南医药,2018,39(5):39-41.
- [7] 王县平. α 肾上腺素能受体拮抗剂治疗BPH药物疗效的网状meta分析[J]. 中华男科学杂志,2018,24(3):247-253.
- [8] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中华男科学杂志,2017,23(3):280-285.
- [9] 严博泉,李燕玲,刘少青. 经尿道等离子前列腺剜除术对老年良性大体前列腺增生患者前列腺症状评分和生活质量的影响[J]. 国际泌尿系统杂志,2018,38(2):220-224.
- [10] 聂 欢,高强利,陈 磊. 氨氯地平相关性膀胱炎男性患者勃起功能障碍临床分析[J]. 中国性科学,2017,26(1):5-7.
- [11] 任 毅,王 瑶,郑入文. 良性前列腺增生病因及发病机制的研究现状[J]. 世界中医药,2018,13(9):289-293.
- [12] 姚宏涛,孔令强,徐 军,等. 膀胱逼尿肌压力与良性前列腺增生患者TURP术后排尿情况相关性分析[J]. 中国性科学,2017,26(8):11-13.
- [13] 刘建虎,胡 俊,王亮良,等. 前列腺增生症患者行二次TURP 54例分析[J]. 江苏医药,2017,43(22):1649-1650.
- [14] 刘竹芳,黄文柱,刘 敏,等. 5α 还原酶抑制剂联合 α 受体阻断剂对老年良性前列腺增生下尿路症状的效果及护理要点[J]. 中国药业,2017,26(12):38-40.
- [15] 邓 辉,马春清,祝存海. 经尿道双极等离子电切术对良性前列腺增生患者尿道功能与性功能的影响[J]. 中国性科学,2016,25(4):18-21.

(收稿日期:2019-09-24;二次修回日期:2020-03-25)

24 weeks of treatment, the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), total scores of clinical symptoms and individual scores (oral ulcers, spontaneous pain, loose teeth, difficulty in opening the mouth, jaw destruction scores), total scores of TCM syndromes and individual scores (hyperactivity of fire due to yin deficiency, static blood blocking blood vessels, lump on the gums, thirsty and constipation, anorexia) were significantly lower than those of the control group, and the scores of general health and mental health, physical function, and social function were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of nimotuzumab combined with Modified Daochi Powder in the treatment of gingival cancer can reduce the level of tumor cytokines, significantly improve clinical symptoms and TCM syndromes, and help improve the quality of life of patients.

Key words: nimotuzumab; Modified Daochi Powder; gingival cancer; oral cancer; tumor cytokines; combination of Chinese and western medicine; TCM syndromes; quality of life

牙龈癌,即牙龈鳞状细胞癌,为常见口腔恶性肿瘤,患者多为60岁以上的老年人,且男性多于女性^[1]。其临床多表现为牙龈瘢痕疙瘩,疣状癌和腺癌发病率比淋巴瘤和卡波西肉瘤高^[2]。牙龈癌最初的症状只是口内肿块或肿胀,溃疡、疼痛,牙齿移动或拔牙伤口久未愈合等,易与牙周炎或牙结核混淆^[3],导致确诊延迟。由于牙龈癌的淋巴结逐渐向下发展,接近肺泡,易发生早期骨侵入。其鉴别诊断除通过临床症状和X线摄片外,还包括红细胞增多症、深部真菌感染、转移性癌和慢性创伤性溃疡等;病因尚不明确,但确定与环境因素有关,如长期吸烟,或接触到放射性物质等;临床多以手术和淋巴清除治疗,创面大,易复发。本研究中观察了尼妥珠单抗联合导赤散加减治疗牙龈癌的临床疗效及对患者生活质量的影

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医诊断,有牙龈癌的临床症状,X线摄片显示颌骨骨质破坏,且呈密集的凹陷小坑,整体偏扇形,晚期时颌下淋巴结肿大,连带整个口腔功能受到严重影响。中医诊断^[4],火热之邪循手足阳明经入齿,血热搏结,日久在齿龈处形成肿块;脉诊血脉不通,有阴伤之象。

纳入标准:符合西医与中医诊断标准;无相关家族肿瘤史;无影响药物吸收的消化道或血液系统等相关疾病;未发现其他并发症。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:符合临床症状,但检查后属牙周炎或牙结核;病历不完整;精神障碍或行动不便;参与本研究前1周内接受过会影响疗效的相关药物或物理治疗。

病例选择与分组:选取唐山市第九医院2016年10月至2017年10月收治的牙龈癌患者88例,按治疗方法的不同分为对照组(43例)与观察组(45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

两组患者术前及术后治疗期间均予尼妥珠单抗注射液(百泰生物药业有限公司,国药准字S20080001,规格为每瓶50 mg:10 mL)100 mg,溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每周1次。观察组患者术前及术后治疗期间加用导赤散(组方:生地黄、木通、生甘草梢、竹叶各6 g),随证加减,以水煎服,每日1次,避免食用生冷、辛辣食物。两组患者均持续治疗24周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肿瘤细胞因子。采集患者治疗前及治疗8,16,24周时的空腹静脉血,离心,取血清,以酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。2)临床症状。观察患者口腔溃疡、自发性疼痛、牙齿松动、张口困难、颌骨破坏情况,各项满分20分,分数越高表明临床症状越严重。3)中医证候积分。从虚火内生、血脉阻滞、齿龈处肿块、口渴便秘、纳呆食少维度对牙龈癌的中医证候进行量化,由轻到重,分别计0,1,2,3,4分。4)生活质量。以健康调查简表(SF-36)评定,包括总体健康、精神健康、生理功能和社会功能四部分,各项满分均为100分,分值越高表明生活质量越好。

疗效判定:完全缓解(CR),淋巴结全部清除;部分缓解(PR),淋巴结清除率超过30%;疾病稳定(SD),淋巴结清除率不高于30%,增加不高于20%;疾病进展(PD),比治疗前增加超过20%。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0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。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	UICC分期[例(%)]		
					I期	II期	III期
观察组($n=45$)	32/13	61.75 $\pm$ 13.56	38(84.44)	22(48.89)	13(28.89)	25(55.56)	17(37.78)
对照组($n=43$)	29/14	62.35 $\pm$ 10.72	35(81.39)	18(41.86)	11(25.58)	27(62.79)	15(34.88)

注:UICC为国际抗癌联盟。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

牙龈癌的形成、发展均与机体免疫反应密切相关,免疫和非免疫细胞产生的低分子量糖蛋白是该反应的重要调节剂^[5]。急性炎症性疾病会使细胞因子水平成倍增长,特别是口腔溃疡,口腔发育不良病变,口腔癌和咽癌均会导致细胞因子水平升高。与肿瘤产生相互作用的有IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 等细胞因子,其水平高低

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组(n=45)	9(20.00)	17(37.78)	15(33.33)	4(8.89)	41(91.11) ^a
对照组(n=43)	4(9.30)	11(25.58)	18(41.86)	10(23.26)	33(76.74)

注:与对照组比较,^aP<0.05。表3至表6同。

表3 两组患者生活质量评价比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	总体健康	精神健康	生理功能	社会功能
观察组(n=45)	62.78 $\pm$ 0.60 ^a	52.55 $\pm$ 0.29 ^a	53.26 $\pm$ 0.45 ^a	62.19 $\pm$ 10.85 ^a
对照组(n=43)	51.27 $\pm$ 0.43	51.24 $\pm$ 0.36	37.03 $\pm$ 0.29	50.64 $\pm$ 10.21

表4 两组患者肿瘤细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)				IL-8 (ng/L)				IL-10 (μ g/L)				TNF- α (ng/L)			
	治疗前	治疗8周	治疗16周	治疗24周	治疗前	治疗8周	治疗16周	治疗24周	治疗前	治疗8周	治疗16周	治疗24周	治疗前	治疗8周	治疗16周	治疗24周
观察组(n=45)	64.35 $\pm$ 10.43	56.35 $\pm$ 11.16 ^a	48.64 $\pm$ 8.55 ^{ab}	40.19 $\pm$ 8.74 ^{ab}	74.25 $\pm$ 12.62	66.54 $\pm$ 12.81 ^{ab}	57.19 $\pm$ 10.27 ^{ab}	49.36 $\pm$ 8.35 ^{ab}	67.18 $\pm$ 9.28	58.66 $\pm$ 8.49 ^{ab}	49.08 $\pm$ 8.63 ^{ab}	41.66 $\pm$ 7.52 ^{ab}	304.27 $\pm$ 45.59	239.85 $\pm$ 37.84 ^{ab}	168.79 $\pm$ 28.94 ^{ab}	92.94 $\pm$ 25.27 ^{ab}
对照组(n=43)	63.91 $\pm$ 11.39	59.15 $\pm$ 71.79	55.86 $\pm$ 54.28 ^b	49.67 $\pm$ 9.28 ^b	75.56 $\pm$ 9.24	70.14 $\pm$ 9.21 ^b	64.33 $\pm$ 9.31 ^b	57.28 $\pm$ 11.45 ^b	66.97 $\pm$ 10.65	61.39 $\pm$ 10.46 ^b	56.35 $\pm$ 9.07 ^b	50.85 $\pm$ 8.82 ^b	297.06 $\pm$ 47.46	255.40 $\pm$ 41.49 ^b	204.75 $\pm$ 176.42 ^b	139.81 $\pm$ 37.02 ^b

注:与本组治疗前比较,^bP<0.05。表5、表6同。

表5 两组患者临床症状发生情况比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	口腔溃疡		自发性疼痛		牙齿松动		张口困难		颌骨破坏		总分		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	改善值
观察组(n=45)	16.25 $\pm$ 3.27	3.04 $\pm$ 0.81 ^{ab}	18.24 $\pm$ 0.62	7.36 $\pm$ 2.35 ^{ab}	17.35 $\pm$ 1.85	5.88 $\pm$ 2.03 ^{ab}	11.64 $\pm$ 2.72	4.19 $\pm$ 1.77 ^{ab}	14.27 $\pm$ 4.59	6.85 $\pm$ 3.84 ^{ab}	77.75 $\pm$ 4.24	27.32 $\pm$ 2.27 ^{ab}	50.43 $\pm$ 1.97 ^a
对照组(n=43)	15.96 $\pm$ 2.81	10.14 $\pm$ 1.21 ^b	18.59 $\pm$ 1.24	12.28 $\pm$ 2.45 ^b	18.19 $\pm$ 1.24	9.15 $\pm$ 1.79 ^b	12.26 $\pm$ 1.94	8.67 $\pm$ 2.59 ^b	15.06 $\pm$ 3.46	9.65 $\pm$ 3.49 ^b	80.06 $\pm$ 3.42	49.89 $\pm$ 3.02 ^b	30.17 $\pm$ 0.40

表6 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	虚火内生		血脉阻滞		齿龈处肿块		口渴便秘		纳呆食少		总积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=45)	3.15 $\pm$ 0.48	1.17 $\pm$ 0.23 ^{ab}	2.84 $\pm$ 0.53	0.93 $\pm$ 0.28 ^{ab}	2.69 $\pm$ 0.38	1.03 $\pm$ 0.16 ^{ab}	2.47 $\pm$ 0.61	0.88 $\pm$ 0.23 ^{ab}	2.73 $\pm$ 0.64	0.96 $\pm$ 0.25 ^{ab}	13.88 $\pm$ 0.44	4.97 $\pm$ 0.22 ^{ab}
对照组(n=43)	3.22 $\pm$ 0.36	2.06 $\pm$ 0.30 ^b	3.05 $\pm$ 0.41	1.82 $\pm$ 0.37 ^b	2.75 $\pm$ 0.33	1.56 $\pm$ 0.28 ^b	2.53 $\pm$ 0.52	1.47 $\pm$ 0.41 ^b	2.69 $\pm$ 0.65	1.46 $\pm$ 0.34 ^b	14.24 $\pm$ 0.35	8.37 $\pm$ 0.29 ^b

与疾病的活动期、肿瘤的发展变化、排斥反应程度及疗效均密切相关^[6-7]。

肿瘤细胞过度表达会加速细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进血管生成,增强细胞移动性、侵袭性和转移性。尼妥珠单抗可在体内或体外培养细胞中阻断表皮生长因子(EGF)与其受体EGFR的结合,抑制肿瘤细胞增殖和促进其凋亡作用^[8]。治疗24周后,对照组患者肿瘤细胞因子IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 水平均明显得到控制,临床症状改善,生活质量较好。观察组患者加用导赤散,该方剂主要作用于上火引起的口腔面部相关炎症,随证加减后可更好地对症发挥疗效,如放射性口腔溃疡可加入金银花、连翘、黄连等^[9]。治疗24周后,观察组患者肿瘤细胞因子改善水平明显优于对照组,且临床症状评分改善值及SF-36中总体健康、精神健康、生理功能和社会功能评分均明显高于对照组,且临床疗效明显优于对照组。

综上所述,尼妥珠单抗联合导赤散加减治疗牙龈癌,可降低肿瘤细胞因子水平,明显改善临床症状与中医证候,利于提升患者的生活质量水平。

参考文献:

- [1] 王蕊,孙慧玲. 牙龈癌的MSCT诊断及外科治疗[J]. 医学影像学杂志,2015,25(10):1753-1755.
- [2] 孙晓静. 口腔鳞状细胞癌患者治疗前后外周血免疫细胞的检测及其临床意义的研究[D]. 郑州:郑州大学,2017.
- [3] 贾久丽,刘新军,姚永新. 牙龈癌发生的流行病学调查研究[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(20):3027-3029.
- [4] 石颖,王清,李小燕. 玉女煎在肿瘤治疗中的临床应用[J]. 四川中医,2012,30(3):79-80.
- [5] 赵军伟,高磊,李敬东,等. 中西医结合治疗牙龈癌的临床效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(83):102.
- [6] 符攀峰. 牙龈癌患者血清白介素-6和白介素-8的水平改变与其临床病理特征分析[J]. 中国实用医药,2016,11(1):103-104.
- [7] 曾伟. 尼妥珠单抗联合顺铂同步放化疗治疗中晚期鼻咽癌的效果[J]. 中国继续医学教育,2015,17(14):139-140.
- [8] 蔡传书,王培荣,柯春林. 卡培他滨联合尼妥珠单抗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(15):1393-1395.
- [9] 吴敏,杨树芳. 泻黄散合导赤散加减治疗复发性阿弗他溃疡42例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2016,25(11):62.

(收稿日期:2019-11-25;二次修回日期:2020-04-05)