

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.022

## 香芹酚联合 TPF 方案治疗口腔癌临床观察\*

刘 辉<sup>1</sup>, 武 燃<sup>1</sup>, 毕 磊<sup>1</sup>, 张春光<sup>1</sup>, 许晓亮<sup>2</sup>

(1. 华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省唐山市第二医院, 河北 唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨香芹酚联合多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(TPF方案)治疗口腔癌的临床疗效。方法 选取华北理工大学附属医院2017年12月至2020年12月收治的口腔癌患者102例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各51例。两组患者均给予TPF方案治疗,观察组患者加用香芹酚注射液静脉滴注。两组均以3周为1个周期,连续治疗3个周期。结果 观察组患者客观缓解率和疾病控制率分别为74.51%和88.24%,明显高于对照组的54.90%和70.59%( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者的癌胚抗原、鳞状细胞癌相关抗原、糖链抗原50水平均明显低于对照组;核因子 $E_2$ 相关因子2(Nrf2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NALP3)、核因子 $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ )水平均明显低于对照组;T淋巴细胞亚群 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 水平及 $CD_4^+/CD_8^+$ 均明显高于对照组, $CD_8^+$ 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组不良反应发生率相当(17.65%比11.76%, $P > 0.05$ )。结论 香芹酚联合TPF方案治疗口腔癌,能降低肿瘤标志物及Nrf2、NALP3、NF- $\kappa B$ 水平,改善免疫功能。

**关键词:** 口腔癌;香芹酚;TPF方案;临床疗效;肿瘤标志物;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0088-04

### Clinical Observation of Carvacrol Combined with TPF Regimen in the Treatment of Oral Cancer

LIU Hui<sup>1</sup>, WU Ran<sup>1</sup>, BI Lei<sup>1</sup>, ZHANG Chunguang<sup>1</sup>, XU Xiaoliang<sup>2</sup>

(1. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, China 063000; 2. The Second Hospital of Tangshan, Tangshan, Hebei, China 063000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of carvacrol combined with docetaxel + cisplatin + fluorouracil (TPF) in the treatment of oral cancer. **Methods** A total of 102 patients with oral cancer admitted to the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from December 2017 to December 2020 were selected and divided into the observation group and the control group by the random lottery method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with the TPF regimen, on this basis, the patients in the observation group were treated with carvacrol injection intravenously. Both groups were treated for three consecutive cycles with three weeks as a cycle. **Results** The objective remission rate (OOR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 74.51% and 88.24%, which were significantly higher than 54.90% and 70.59% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC) and sugar chain antigen 50 (CA50) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of nuclear factor  $E_2$  related factor 2 (Nrf2), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3 (NALP3), nuclear factor- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of T lymphocyte subsets including  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of  $CD_8^+$  in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.65% vs. 11.76%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Carvacrol combined with the TPF regimen in the treatment of oral cancer can reduce tumor markers and Nrf2, NALP3 and NF- $\kappa B$  levels, and improve immune function.

**Key words:** oral cancer; carvacrol; TPF regimen; clinical efficacy; tumor markers; immune function

口腔癌多属鳞状上皮细胞癌,为黏膜发生变异所致,是头颈部常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。我国为口腔癌高发区域,每年发病人数约占所有癌症的2%<sup>[2]</sup>。对于口腔癌早期(未发生转移),临床常采用化学药物治疗(简称化疗),通过细胞毒类抗肿瘤药物杀灭肿瘤细胞,抑制其增殖,进而发挥治疗作用<sup>[3]</sup>。TPF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)为口腔癌化疗一线方案,也是目前中国临床肿

瘤学会(CSCO)及美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐的口腔癌化疗方案<sup>[4]</sup>。但长期应用会削弱对病灶癌细胞的控制力,并具有较强的细胞毒性,仍需联合其他治疗手段以进一步提高疗效。香芹酚为天然活性提取物,具有抗菌、抗真菌、抗炎、抗肿瘤等生物活性<sup>[5]</sup>。为此,本研究中探讨了香芹酚联合TPF方案治疗口腔癌的临床疗效。现报道如下。

\*基金项目:河北省医学科学研究课题[20210455]。

第一作者:刘辉,女,硕士,主治医师,研究方向为颌面部肿瘤的诊治,(电子信箱)liuhuissy@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《口腔癌合并全身系统性疾病患者的多学科协作诊疗模式专家共识》<sup>[6]</sup>中诊断标准并经CT检查确诊;未出现癌细胞转移;对本研究拟用药物无禁忌证;基础资料完整。本研究方案经华北理工大学附属医院医学伦理学委员会批准(批件号:KYLL20170120),患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他口腔疾病;入组前已接受其他药物干预;未严格执行治疗方案;中途因各种原因自愿退出。

病例选择与分组:选取华北理工大学附属医院2017年12月至2020年12月收治的口腔癌患者102例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各51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( $n = 51$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 51$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 体质量指数<br>( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 病程<br>( $\bar{X} \pm s$ ,月) | TNM分期(例) |      |      |
|--------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|----------|------|------|
|              |               |                             |                                                 |                             | I期       | IIa期 | IIb期 |
| 观察组          | 27/24         | 45.37±9.97                  | 22.76±2.65                                      | 5.45±1.19                   | 19       | 22   | 10   |
| 对照组          | 25/26         | 46.38±9.19                  | 23.28±2.63                                      | 5.76±1.23                   | 23       | 16   | 12   |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.157         | 0.532                       | 0.995                                           | 1.294                       | 1.510    |      |      |
| $P$ 值        | 0.692         | 0.596                       | 0.322                                           | 0.199                       | 0.470    |      |      |

1.2 方法

两组患者均给予TPF方案治疗:第1天,多西他赛注射液(上海上药新亚药业有限公司,国药准字H20080407,规格为每支0.5 mL:20 mg)60 mg/m<sup>2</sup>,加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注(滴注时间不短于60 min),以及顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040813,规格为每支6 mL:30 mg)50 mg/m<sup>2</sup>,加入氯化钠注射液500 mL静脉滴注(滴注时间不短于120 min);第1~5天,注射用氟尿嘧啶(海南卓泰制药有限公司,国药准字H20051626,规格为每支0.25 g)600 mg/m<sup>2</sup>,加入氯化钠注射液500 mL静脉滴注(滴注时间不短于180 min)。观察组患者加予香芹酚注射液(本院制剂室制备,批号为P20180901A,规格为每支5 mL:20 mg)30 mg/m<sup>2</sup>,加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注,每日1次。两组患者均以3周为1个治疗周期,连续治疗3个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:于化疗前后采集患者空腹静脉血,5 000 r/min离心10 min(离心半径5 cm),分离,得血清。采用放射免疫分析法检测患者的癌胚抗原(CEA)、

鳞状细胞癌相关抗原(SCC)、糖链抗原50(CA50)水平(检测试剂盒均由武汉伊艾博生物科技公司提供);采用酶联免疫吸附试验法检测患者的核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NALP3)、核因子κB(NF-κB)水平(检测试剂盒均由上海信帆生物科技有限公司提供);采用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞)水平,并计算CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>(检测试剂盒均由北京伊艾博医疗有限公司提供)。

疗效判定标准<sup>[7]</sup>:完全缓解(CR),CT检查显示癌病灶完全消失且持续超4周;部分缓解(PR),病灶体积缩小超过50%且持续超4周;稳定(SD),病灶缩小不超过50%或增大不超过25%,无新癌症病灶出现且持续超4周;进展(PD),癌病灶无减小或病灶体积增大>25%。客观缓解(OR)=CR+PR;疾病控制(DC)=CR+PR+SD。

安全性:观察化疗期间患者呕吐腹泻、骨髓抑制、血常规异常、脱发、过敏反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0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 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

化疗是口腔癌患者(特别是失去手术治疗时机时)的主要治疗手段,也是部分手术患者术后进一步提高疗效的方案。TPF方案中,多西他赛为紫杉烷类抗肿瘤药

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 51$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 51$ ]

| 组别         | CR        | PR        | SD       | PD        | OR        | DC        |
|------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 21(41.18) | 17(33.33) | 7(13.73) | 6(11.76)  | 38(74.51) | 45(88.24) |
| 对照组        | 17(33.33) | 11(21.57) | 8(15.69) | 15(29.41) | 28(54.90) | 36(70.59) |
| $\chi^2$ 值 |           |           |          |           | 4.293     | 4.857     |
| $P$ 值      |           |           |          |           | 0.038     | 0.028     |

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较( $\bar{X} \pm s$ , $n = 51$ )

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , $n = 51$ )

| 组别    | CEA(mU/L)  |                         | SCC(μg/L)  |                        | CA50(kU/L)   |                         |
|-------|------------|-------------------------|------------|------------------------|--------------|-------------------------|
|       | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                    | 治疗前          | 治疗后                     |
| 观察组   | 87.23±9.87 | 19.43±4.56 <sup>*</sup> | 10.23±3.34 | 3.03±0.65 <sup>*</sup> | 109.33±11.20 | 36.25±5.31 <sup>*</sup> |
| 对照组   | 88.48±9.17 | 25.34±6.31 <sup>*</sup> | 10.78±3.73 | 4.54±1.21 <sup>*</sup> | 108.43±10.65 | 43.34±6.76 <sup>*</sup> |
| $t$ 值 | 0.663      | 5.421                   | 0.784      | 7.851                  | 0.416        | 5.890                   |
| $P$ 值 | 0.509      | 0.000                   | 0.435      | 0.000                  | 0.678        | 0.000                   |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$  (for Tab. 3-5).

表4 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

Tab. 4 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

| 组别  | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> |              |
|-----|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|--------------|
|     | 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 | 44.98 ± 5.12                     | 54.12 ± 5.49* | 46.60 ± 4.23                     | 54.67 ± 5.19* | 34.11 ± 3.42                     | 28.55 ± 3.14* | 1.35 ± 0.21                                                | 1.89 ± 0.30* |
| 对照组 | 44.54 ± 5.90                     | 48.23 ± 5.04* | 46.01 ± 4.27                     | 50.54 ± 5.05* | 34.34 ± 3.30                     | 30.58 ± 3.10* | 1.36 ± 0.23                                                | 1.68 ± 0.28* |
| t值  | 0.402                            | 5.644         | 0.701                            | 4.073         | 0.346                            | 3.286         | 0.229                                                      | 3.655        |
| P值  | 0.688                            | 0.000         | 0.485                            | 0.000         | 0.730                            | 0.001         | 0.819                                                      | 0.000        |

表5 两组患者Nrf2,NALP3,NF-κB水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

Tab. 5 Comparison of Nrf2,NALP3 and NF-κB levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

| 组别  | Nrf2(ng/L)     |               | NALP3(ng/L)  |               | NF-κB(pg/L)  |               |
|-----|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|     | 治疗前            | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           |
| 观察组 | 123.43 ± 13.10 | 49.12 ± 5.98* | 90.43 ± 8.12 | 29.31 ± 5.28* | 59.30 ± 6.21 | 16.33 ± 3.81* |
| 对照组 | 125.10 ± 12.17 | 55.31 ± 6.45* | 90.94 ± 9.11 | 34.51 ± 5.76* | 60.73 ± 6.61 | 20.42 ± 4.12* |
| t值  | 0.667          | 5.206         | 0.298        | 4.753         | 1.126        | 5.205         |
| P值  | 0.506          | 0.000         | 0.766        | 0.000         | 0.263        | 0.000         |

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 51]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 51]

| 组别               | 呕吐腹泻    | 骨髓抑制    | 血常规异常   | 脱发      | 过敏反应    | 合计       |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组              | 2(3.92) | 2(3.92) | 2(3.92) | 2(3.92) | 1(1.96) | 9(17.65) |
| 对照组              | 2(3.92) | 1(1.96) | 1(1.96) | 1(1.96) | 1(1.96) | 6(11.76) |
| χ <sup>2</sup> 值 |         |         |         |         |         | 0.703    |
| P值               |         |         |         |         |         | 0.402    |

物,可促进小管聚合成稳定的微管并抑制其解聚,进而发挥抗肿瘤作用;氟尿嘧啶可干扰肿瘤细胞DNA的合成,从而抑制肿瘤细胞的增殖;顺铂为铂类抗肿瘤药物,可通过破坏肿瘤细胞DNA的碱基对,抑制肿瘤细胞的增殖,且对肿瘤细胞的细胞膜结构也有一定破坏作用。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组的临床疗效进一步提高,表明联合用药对口腔癌有良好的治疗效果。这是因为香芹酚为天然来源,存在于百里香油、牛至油及甘牛至油中,具有良好的抗炎、抗菌和杀灭肿瘤细胞的活性。既往动物研究表明,香芹酚可通过竞争性阻断内源性配体和肿瘤细胞的结合过程,并竞争性阻断肿瘤细胞的核酸转录和其他配体转运过程,进而阻断相关激酶的磷酸化,阻断肿瘤细胞内的转导途径,进而抑制癌细胞的增殖分化,诱导其凋亡,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。观察组患者治疗后的CEA、SCC、CA50水平均明显低于对照组,表明联合用药能明显抑制口腔肿瘤细胞生长,进而降低肿瘤标志物水平。

Nrf2是口腔癌转移及预后不良的关键因素,其在口腔癌患者中呈高表达,表现为持续的活化状态,能促进肿瘤细胞的增殖转移过程,且上调Nrf2还能抑制肿瘤

细胞对化疗药物的敏感性<sup>[9]</sup>。NALP3为经典的炎性小体,与肿瘤的发生和进展过程密切相关,能促进癌症患者免疫微环境改变,破坏机体的免疫微环境,使得癌细胞出现免疫逃逸,进而促进癌细胞增殖<sup>[10]</sup>。NF-κB通路是重要的炎性反应信号通路,癌症患者体内该通路被激活,可诱导瀑布式的炎性级联反应,进一步促进肿瘤细胞的大量增殖<sup>[11]</sup>。本研究中观察组治疗后的Nrf2、NALP3、NF-κB水平明显低于对照组,从分子生物学角度证实了香芹酚对口腔癌有良好的治疗效果。CD<sub>3</sub><sup>+</sup>是细胞免疫的主要组成部分,而CD<sub>4</sub><sup>+</sup>主要起调节作用。CD<sub>8</sub><sup>+</sup>为细胞毒性T细胞,具有抑制CD<sub>4</sub><sup>+</sup>及诱导靶细胞死亡作用。观察组治疗后的CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>水平,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>均明显高于对照组,而CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平明显低于对照组,表明加用香芹酚治疗后,观察组患者的免疫功能明显提升,也充分体现了香芹酚对机体的免疫增强作用,包括增强巨噬细胞的吞噬功能、淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性,以及自然杀伤细胞的功能。且观察组增加香芹酚治疗,不良反应发生率未明显增加。

综上所述,香芹酚联合TPF方案治疗口腔癌,能降低肿瘤标志物及Nrf2、NALP3、NF-κB水平,改善免疫功能。

参考文献

[1] ALQARNI H, MONTGOMERY P, APONTE - WESSON R, et al. Combined rehabilitation of a lower lip defect after resection of floor of mouth cancer: A clinical report[J]. Journal of Prosthetic Dentistry, 2021, 29(11): 278 - 283.

[2] 傅志华, 高雅君, 王 晓, 等. 核心蛋白聚糖和调节T细胞在口腔鳞癌中作用研究进展[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 26(23): 7 - 9.

[3] 刘恩言, 贺 兵, 李明云. 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯预防和治疗口腔癌的研究进展[J]. 广东牙病防治, 2020, 28(7): 468 - 471.

[4] SCHROM T, BAST F, KNIPPING S. Partial mandibulectomy without bony reconstruction in patients with oropharyngeal or mouth cancer[J]. Contemporary Oncology, 2019, 23(3): 181 - 186.

[5] 艾立瑶, 秦东旭, 王力波, 等. 香芹酚对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导神经细胞突触损伤的修复作用[J]. 四川师范大学学报(自然科学版), 2020, 43(4): 128 - 132.