

扶正固本中药汤剂内服对局部晚期宫颈癌同步放化疗患者的影响

唐妮 刘娟

(渭南市妇幼保健院妇产科,渭南,714000)

摘要 目的:观察扶正固本中药汤剂对局部晚期宫颈癌同步放化疗患者的增效减毒作用及对免疫功能的影响。方法:选取2013年1月至2016年1月渭南市妇幼保健院诊治的局部晚期宫颈癌患者81例,根据入组的先后顺序分为观察组($n=41$)和对照组($n=40$)。对照组给予同步放化疗治疗,观察组在放化疗的基础之上给予扶正固本中药汤剂内服。比较2组近期临床疗效、不良反应发生情况及免疫功能。结果:治疗后,观察组总有效率78.05%,显著高于对照组的60.00% ($P<0.05$);观察组白细胞减少、血小板减少的总不良反应发生率和胃肠道Ⅲ~Ⅳ反应发生率显著低于对照组 ($P<0.05$);肝功能损伤、慢性放射性肠炎、慢性放射性膀胱炎发生率与对照组比较,呈下降趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗前2组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,2组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$), $CD8^+$ 水平低于对照组 ($P<0.05$)。结论:扶正固本中药汤剂内服可提高局部晚期宫颈癌同步放化疗患者的近期临床疗效,减轻不良反应,提高患者的免疫功能。

关键词 扶正固本;局部晚期宫颈癌;放疗;化疗;中药;疗效;不良反应;免疫功能

Effects of Oral Administration of Fuzheng Guben Decoction on Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Concurrent Chemoradiotherapy

Tang Ni, Liu Juan

(Obstetrics and Gynecology Department, Weinan Maternity and Child Health Care Hospital, Weinan 714000, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Fuzheng Guben Decoction on synergistic attenuation and immune function of patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. **Methods:** A total of 81 cases of patients with locally advanced cervical cancer in Weinan Maternity and Child Health Care Hospital from January 2013 to January 2016 were selected and divided into control group ($n=40$, concurrent chemoradiotherapy only) and observation group ($n=41$, concurrent chemoradiotherapy combined with oral administration of Fuzheng Guben Decoction). The clinical efficacy, occurrence of adverse reactions and immune function were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group were significantly higher than that of the control group (78.05% vs 60.00%) ($P<0.05$); The incidence of leukopenia, the total adverse reactions to thrombocytopenia, and gastrointestinal III-IV reactions of the observation group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). Liver function injury, chronic radiation enteritis, and chronic radiation cystitis showed a decreasing trend compared with the control group, but the difference was not statistically significant ($P<0.05$); The differences in the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ before treatment were no significant between two groups ($P>0.05$); After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ in both groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$). However, the $CD3^+$ and $CD4^+$ levels and $CD4^+/CD8^+$ values of the observation group were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), and $CD8^+$ levels were significantly lower than in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Oral administration of Fuzheng Guben Decoction can significantly improve the short-term clinical efficacy of concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer, reduce the adverse reaction, and enhance the patients' immune function.

Key Words Fuzheng Guben Decoction; Locally advanced cervical cancer; Radiationtherapy; Chemotherapy; Traditional Chinese medicine; Curative effect; Adverse reaction; Immune function

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.014

宫颈癌是中国乃至全球常见女性恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,且发病年龄呈年轻化趋

势^[1]。近年来同步放化、新辅助化疗等治疗手段被广泛应用于局部晚期宫颈癌,以提高临床疗效,延长

生存率、生存时间,降低复发率。但治疗效果仍然不甚理想^[2],且放化疗过程中不良反应较严重^[3]。中医药在各种恶性肿瘤的治疗中应用越来越广泛^[4-5],且效果显著,虽不能替代现代手术及放化疗技术,但在改善患者整体状态、增效减毒、增强免疫力,提高患者生命质量方面具有显著优势^[6-7]。我院在对局部晚期宫颈癌同步放化疗患者的同时给予中药汤剂内服,临床效果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2016年1月渭南市妇幼保健院诊治的局部晚期宫颈癌患者81例,根据入组的先后顺序分为观察组($n=41$)和对照组($n=40$)。观察组患者年龄20~65岁,平均年龄(42.12 ± 6.31)岁,KPS评分(75.36 ± 8.21)分;病理类型:鳞癌24例,腺癌16例,腺鳞癌1例;临床分期:ⅡB期12例,ⅢA期19例,ⅢB期10例,ⅣA期0例。对照组患者年龄22~65岁,平均年龄(43.81 ± 6.99)岁,KPS评分(76.30 ± 8.55)分;病理类型:鳞癌25例,腺癌15例;临床分期:ⅡB期10例,ⅢA期19例,ⅢB期10例,ⅣA期1例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)ⅡB期:有宫旁浸润;2)ⅢA期:肿瘤累及阴道下1/3,没有扩展到骨盆壁;3)ⅢB期:肿瘤扩展到骨盆壁和(或)引起肾盂积水或肾无功能;4)ⅣA期:肿瘤侵犯膀胱黏膜或直肠黏膜和(或)超出真骨盆^[8]。

1.3 纳入标准 1)所有患者均经临床初诊、复诊、病理组织学检查确诊,宫颈癌国际妇科联盟分期属ⅡB~ⅣA期;2)入组前均未接受过手术治疗或放化疗;3)全身状况良好,卡氏评分(KPS) >70 分;4)病历资料完整;5)经我院伦理委员会批准(伦理审批号:20120921-1453),所有患者或家属均知情同意。

1.4 排除标准 1)合并重大心脑血管疾病;2)存在放化疗史或化疗禁忌证;3)影像学检查提示存在腹主动脉旁淋巴结转移或病变超出盆腔;4)存在肝、脑等远处转移;5)同时存在其他恶性肿瘤者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中发生意外情况而不能坚持治疗的患者;2)中途因各种原因退出治疗的患者;3)发生严重不良事件或者特殊的生理变化,不宜再继续接受治疗患者;4)不能连续治疗患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 1)放疗:患者取仰卧位,使用放疗用真空袋固定患者躯干和四肢,X线模拟机扫描定位后,采用盆腔外照射和高剂量率腔内近距离放疗

的常规放疗方法。盆腔外照射:仪器:6-15MV 西门子直线加速器;照射范围及方式:常规盆腔前后两野照射;照射剂量:DT 45~50 Gy,1.8~2.0 Gy/次,5次/周,完成25~30 Gy后改为中央挡铅,挡铅后增加腔内近距离照射(腔内近距离照射当天不进行腔外照射),仪器为WD-HDR18 近距离后装机,以子宫外口水平上方2 cm,距子宫中线旁开2 cm处为A点,A点照射剂量DT 36 Gy,6 Gy/次,每周1次。2)化疗:放疗第1天即开始同步化疗,采用5-氟尿嘧啶+顺铂的化疗方案:顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20073652)10 mg/d,静脉点注,第1天和第2天;5-氟尿嘧啶(沈阳药大药业有限责任公司,国药准字H21021858)750 mg/m²;第2天至第5天,静脉点注;第6天和第7天休息。每3周1次,共化疗3次。

1.6.2 观察组 在对照组放化疗的同时加用扶正固本中药汤剂内服,组方:人参30 g,黄芪25 g,当归、白术、茯苓、白花蛇舌草各20 g,半枝莲、陈皮、半夏各15 g,炙甘草10 g。水煎,1剂/d,分2次服用,与化疗药物同周期使用。

1.7 观察指标 1)临床疗效;2)治疗期间不良反应发生情况;3)治疗前后免疫功能。

1.8 疗效判定标准 1)近期临床疗效:放化疗结束1个月后,评价近期临床疗效,完全缓解(CR):所有病灶完全消失,1个月内未出现新病灶;部分缓解(PR):目标病灶体积缩小50%,1个月内未出现新病灶;病情稳定(SD):目标病灶体积缩小不足50%,未出现新病灶;恶化(PD):目标病灶体积未缩小,或有新病灶出现。2)不良反应:观察2组治疗期间骨髓抑制(白细胞减少、红细胞减少、血红蛋白减少),肝功能损伤,恶心、呕吐等胃肠道反应,慢性放射性肠炎和膀胱炎等不良反应的发生情况,并参照WHO化疗药物不良反应分级标准及其他参考文献^[10]对化疗和放疗的不良反应进行0~Ⅳ度分级。3)免疫功能:于治疗当天和治疗结束后当天采集患者空腹外周静脉血5 mL,采用美国贝克曼公司的FC 500型流式细胞仪检测2组患者治疗前后的T细胞亚群水平(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺),比较2组治疗前后的免疫功能^[9]。

1.9 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,计数资料以百分数表示,组间差异比较采用卡方检验,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组总有效率78.05%，对照组60.00%，2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组临床疗效比较

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	总有效率(%)
观察组($n=41$)	16	17	7	1	78.05*
对照组($n=40$)	13	11	8	8	60.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组治疗期间不良反应发生情况比较 观察组的白细胞减少、血小板减少总不良反应发生率和胃肠道Ⅲ~Ⅳ反应的发生率显著低于对照组($P < 0.05$);肝功能损伤、慢性放射性肠炎、慢性放射性膀胱炎与对照组比较,呈下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 2组免疫功能比较 治疗前2组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.05$),但观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 值均显著高于对照组(均 $P < 0.05$), $CD8^+$ 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

局部晚期宫颈癌因局部肿瘤难以控制,且远处转移的发生率极高,手术难度大,因此手术治疗方法不适用^[11]。根治性放疗是局部晚期宫颈癌的传统

治疗模式,但其近远期疗效均较差^[12]。近年来研究^[13-14]发现,同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的近远期疗效、降低远处转移率和复发率、提高5年生存率方面显著优于单纯放疗和化疗,因此同步放化疗目前已经成为国内外局部晚期宫颈癌的相关治疗指南中的推荐治疗方案,且为I级证据。但有研究^[15-16]同时表明,治疗过程中恶心、呕吐等胃肠道反应、肝损伤、直肠毒性、膀胱毒性、骨髓抑制等不良反应不可避免,其中胃肠道反应、骨髓抑制发生率高达80%~100%,成为目前宫颈癌及其他恶性肿瘤放化疗治疗过程中的难点和临床研究热点。

近年来中医药在恶性肿瘤放化疗治疗过程中的应用越来越广泛,其虽不可直接替代现代手术及放化疗技术,但在增效减毒方面的作用突出,其机制可能与增强机体免疫功能、抑制相关凋亡蛋白和基因的表达有关^[17-18]。聂伟等^[19]研究显示,其自拟中药汤剂“宫康”可有效维持子宫内膜癌患者的免疫力和耐受力,降低不良反应,改善患者生命质量和生存期。中医学认为,肿瘤的根本病机为正虚邪实,加之手术、放疗和化疗等攻伐之物对机体气血的损伤,在正虚的基础上加重了机体正气的消耗^[20]。近现代中医师临床多采用扶正固本的方法,改善患者的状态,降低不良反应。本研究所用扶正固本方中,君药人参,养胃健脾,大补元气;臣药黄芪,补脾胃之气,当归养血固本,白术、茯苓、陈皮、半夏健脾祛湿、理气化痰;佐药白花蛇舌草、半枝莲功于消肿止痛、

表2 2组治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]

不良反应	观察组($n=41$)			对照组($n=40$)		
	0~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	合计	0~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	合计
白细胞减少	9(21.95)	5(12.20)	14(34.15)*	19(47.50)	10(25.00)	29(72.50)
血小板减少	8(19.51)	4(9.76)	12(29.27)*	15(37.50)	6(15.00)	21(52.50)
红细胞减少	8(19.51)	2(4.89)	10(24.39)	8(20.00)	3(7.50)	11(27.50)
肝功能损伤	3(7.32)	0(0.00)	3(7.32)	5(12.50)	1(2.50)	6(15.00)
胃肠道反应	28(90.32)	9(21.95)*	37(90.24)	22(55.00)	18(45.00)	40(100.0)
慢性放射性肠炎	3(7.32)	0(0.00)	3(7.32)	6(15.00)	1(2.50)	7(17.50)
慢性放射性膀胱炎	2(4.88)	0(0.00)	2(4.88)	3(7.50)	0(0.00)	3(7.50)

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
对照组($n=40$)				
治疗前	46.92 ± 6.52	35.09 ± 4.27	39.89 ± 5.21	0.89 ± 0.20
治疗后	41.13 ± 4.07*	30.29 ± 3.41*	33.42 ± 3.85*	0.91 ± 0.33*
观察组($n=41$)				
治疗前	46.21 ± 6.10	35.17 ± 4.02	39.21 ± 5.06	0.88 ± 0.25
治疗后	43.13 ± 4.88* Δ	33.20 ± 3.85* Δ	29.56 ± 3.66* Δ	1.17 ± 0.59* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

祛邪解毒;炙甘草为使药,调和诸药。全方诸药共奏益气养血、养阴生津、温肾助阳和健脾和胃的功效,从而降低患者的不良反应。

本研究结果表明,在放化疗基础上给予患者扶正固本中药汤剂口服,患者临床治疗有效率提高,白细胞减少、血小板减少、胃肠道Ⅲ~Ⅳ反应不良的发生率明显下降,表明采用扶正固本中药汤剂治疗不仅能提高患者的治疗效果,还能降低临床不良反应,具有明显的增效减毒作用,因而患者易于接受。本研究结果同时表明,中药汤剂内服能够减轻化疗对患者免疫功能的损伤,降低对机体的伤害。李瑞玉等^[21]研究结果提示,观察组患者接受中药联合同步放化疗治疗的治疗有效率明显提高,本研究结果与其一致,但本研究所选样本量较小。在后期随访观察中,可对患者的生命质量改善及治疗中带来的负性情绪改变等方面进行进一步研究。

综上所述,扶正固本中药汤剂内服可显著提高局部晚期宫颈癌同步放化疗患者的近期临床疗效,减轻不良反应,增强患者的免疫功能,与单纯的同步放化疗比较具有较多优势,可作为一种较理想的治疗方法应用于临床。

参考文献

[1] 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.

[2] Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, et al. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2015, 20(5): 1-8.

[3] Sadalla J C, Andrade J M, Genta M L, et al. Cervical cancer: what's new? [J]. Revista Da Associacao Medica Brasileira, 2015, 61(6): 536-542.

[4] 周航, 邓海滨. 中医药调控肿瘤微环境的研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(11): 1549-1553.

[5] 杨梅. 扶正固本汤联合化疗治疗宫颈癌临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 1036-1037.

[6] 张龙, 王凤玮. 中医药对恶性肿瘤化疗副反应的治疗研究进展[J]. 中医药导报, 2014, 20(3): 140-142.

[7] 刘娜. 宫颈癌围手术期中医证候演变及其影响因素的探讨[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2015.

[8] 张晓磊, 彭娟, 郑建华. 宫颈癌 FIGO 分期的修订及治疗[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(2): 153-154.

[9] 贾纪云. 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]. 北方药学, 2017, 14(5): 11-11.

[10] 殷蔚伯, 谷铣之, 余子豪, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 1350-1352.

[11] 李媛, 段钊. 节拍化疗对局部晚期宫颈癌患者的疗效[J]. 安徽医学, 2015, 36(4): 413-415.

[12] 徐洋, 刘东丽, 张佩娟, 等. 宫颈癌根治性放疗旋转容积调强技术及固定野动态调强放疗技术的剂量学差异[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(16): 1635-1638.

[13] Dasari S, Shouri RN, Rajendra W, et al. Effect of concurrent radio-chemotherapy and chemotherapy on serum proteins for prospective predictors of patients with HPV induced cervical cancer[J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie, 2014, 68(3): 1-6.

[14] Yan WM, Li XZ, Yu Z L, et al. Clinical value of concurrent radio-chemotherapy in cervical cancer and comparison of ultrasonography findings before and after radiochemotherapy[J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2015, 14(2): 3633-3639.

[15] Sehouli J, Runnebaum I B, Fotopoulou C, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radio-chemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(9): 2259-2264.

[16] 王琦, 黄桂琼. 根治性子官切除术联合术前同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效及预后多因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(8): 1032-1034.

[17] 孙桂芝, 余桂清, 张培彤, 等. 扶正培本系列方药在胃癌综合治疗中的临床与机理研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(5): 695-700.

[18] 杨柳青, 张鸣, 陈建婷, 等. 扶正抗癌方对 H₂(22) 荷瘤小鼠的抑瘤作用及其对 IL-12 和 Survivin 表达的影响[J]. 陕西中医, 2015, 36(5): 634-636.

[19] 聂伟, 马迎萍. 中药汤剂宫康对子宫内膜癌术后化疗增效减毒作用的临床研究[J]. 四川中医, 2016, 34(6): 107-109.

[20] 侯莹, 聂春兰. 扶正中药辅助治疗肿瘤的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(15): 2728-2730.

[21] 李瑞玉, 吕秀萍. 同步放化疗联合中药治疗局部晚期宫颈癌的疗效及对生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(7): 780-783.

(2017-06-27 收稿 责任编辑: 张雄杰)