

复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案治疗 结直肠癌的相关指标变化分析

张 彬 莫伟明 阮 勇

(湖北省黄石市第二医院普外科,黄石,435000)

摘要 目的:分析复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案对结直肠癌相关指标的变化。方法:选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月黄石市第二医院收治的结直肠癌且确诊为晚期的患者 119 例作为研究对象进行回顾性分析。以不同的治疗方式分为观察组($n=58$)和对照组($n=61$),观察组患者术后采取复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案辅助治疗;对照组患者术后采取 FOLFOX4 方案辅助治疗。分析 2 组相关指标的变化。2 组均治疗 4 个疗程。结果:1)4 个疗程后,观察组 IgA (1.74 ± 0.35)mg/mL、IgG (10.19 ± 1.53)mg/mL、IgM (1.94 ± 0.47)mg/mL,对照组 IgA (1.26 ± 0.22)mg/mL、IgG (8.07 ± 0.65)mg/mL、IgM (1.43 ± 0.30)mg/mL。2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2)观察组治疗后 $CD3^+$ (52.54 ± 6.81)%、 $CD4^+$ (32.36 ± 5.35)%、 $CD8^+$ (30.88 ± 3.16)%、 $CD4^+/CD8^+$ (1.19 ± 0.37)、NK (12.85 ± 3.84)%;对照组治疗后 $CD3^+$ (62.14 ± 5.21)%、 $CD4^+$ (45.28 ± 4.45)%、 $CD8^+$ (22.12 ± 2.79)%、 $CD4^+/CD8^+$ (1.67 ± 0.48)、NK (18.65 ± 3.49)%。治疗后 2 组间各指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3)4 个疗程后观察组 MOT(402.36 ± 58.35)ng/L、SS(215.19 ± 40.77)pg/L、NO(58.94 ± 5.27) μ mol/L;对照组 MOT(649.28 ± 71.45)ng/L、SS(179.67 ± 37.28)pg/L 与 NO (45.81 ± 6.02) μ mol/L。2 组治疗后各指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4)中医证候积分:观察组经过治疗总分从(12.12 ± 0.43)降至(3.54 ± 0.38),对照组经过治疗总分从(12.07 ± 0.40)降至(6.18 ± 0.39)。2 组治疗后中医证候积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。5)癌症治疗效果:观察组总有效率 93.10%,明显高于对照组的 78.69%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌效果显著,适用于生存期较短的晚期结直肠癌患者。

关键词 复方苦参注射液;FOLFOX4 方案;结直肠癌;晚期;免疫系统;NK;胃肠激素;中西结合

Analysis of the Changes of Related Indexes of Compound Sophora Flavescens Injection Combined with FOLFOX4 Regimen for the Treatment of Colorectal Cancer

Zhang Bin, Mo Weiming, Ruan Yong

(General Surgery Department, The Second Hospital of Huangshi, Huangshi 435000, China)

Abstract Objective: To study the changes of related indexes of compound Sophora flavescens injection combined with FOLFOX4 regimen for the treatment of colorectal cancer. **Methods:** From January 2017 to December 2017, 119 patients with advanced colorectal cancer admitted to the Second Hospital of Huangshi were selected and analyzed retrospectively. According to different treatment methods, the patients were randomly divided into an observation group and a control group. 58 patients in the observation group were treated with compound Sophora flavescens injection combined with FOLFOX4 regimen after operation, while 61 patients in the control group were treated with FOLFOX4 regimen. The significance of the change of relative indexes between groups was analyzed. **Results:** 1) Immunoglobulin detection; after 4 courses of treatment, in the observation group, IgA (1.74 ± 0.35)mg/mL, IgG (10.19 ± 1.53)mg/mL, IgM (1.94 ± 0.47)mg/mL; in the control group, IgA (1.26 ± 0.22)mg/mL, IgG (8.07 ± 0.65)mg/mL, IgM (1.43 ± 0.30)mg/mL. 2) Detection of T lymphocytes and NK cells; after treatment in the observation group, $CD3^+$ (52.54 ± 6.81)%, $CD4^+$ (32.36 ± 5.35)%, $CD8^+$ (30.88 ± 3.16)%, $CD4^+/CD8^+$ (1.19 ± 0.37) and NK (12.85 ± 3.84)%; In the control group, $CD3^+$ (62.14 ± 5.21)%, $CD4^+$ (45.28 ± 4.45)%, $CD8^+$ (22.12 ± 2.79)%, $CD4^+/CD8^+$ (1.67 ± 0.48) and NK (18.65 ± 3.49)%. 3) Gastroenterohormone related indexes; in the observation group after 4 courses of treatment, MOT (402.36 ± 58.35)ng/L, SS (215.19 ± 40.77)pg/L and NO (58.94 ± 5.27) μ mol/L; In the control group, MOT (649.28 ± 71.45)ng/L, SS (179.67 ± 37.28)pg/L and NO (45.81 ± 6.02) μ mol/L. 4) Syndromes of TCM; in the observation group, the total score were improved from (12.12 ± 0.43) to (3.54 ± 0.38); in the control group, the total score were improved from (12.07 ± 0.40) to (6.18 ± 0.39). 5) The treatment effect; in 58 patients of the observation group, 4 cases were PD (6.9%), in 61 patients of the control

基金项目:湖北卫生厅资助项目(12502333)

作者简介:张彬(1981.03—),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合普外科临床工作,E-mail:11150219@qq.com

1.7.4 中医证候积分 中医证候将结直肠癌归结为消瘦萎黄,苔白根腻,纳谷不馨,脉软无力。将以上症状以0~4分进行量化,分数越高,代表症状越严重^[8]。

1.8 疗效判定标准 根据RECIST标准评价疗效,完全缓解(CR):100%康复;部分缓解(PR):30%~99%康复;疾病稳定(SD):康复低于30%,且比治疗前增长20%以下;疾病进展(PD):比治疗前增加20%以上。

1.9 统计学方法 采用最新版CHISS统计软件进行数据分析。方差分析用于重复测量1、2及4个疗程后的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较 与治疗前比较,2组治疗1个疗程后免疫球蛋白水平均变化明显;4个疗程后2组免疫球蛋白均有所增加,与治疗前比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。4个疗程后2组间比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.2 2组患者治疗前后T淋巴细胞和NK细胞水平

比较 对照组治疗后T淋巴细胞和NK细胞变化明显;观察组CD3⁺、CD4⁺和NK细胞明显下降,CD8⁺上升趋势明显,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组间各指标比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表3。

2.3 2组患者治疗前后肠胃激素相关指标比较 2组患者治疗后MOT含量明显下降,SS与NO含量明显增长,与治疗前比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);2组间治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表2 2组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较

($\bar{x} \pm s$,mg/mL)			
组别	IgA	IgG	IgM
观察组($n=58$)			
治疗前	0.75±0.08	7.05±0.93	1.27±0.19
1个疗程后	1.06±0.14 [*]	7.78±1.16 ^{*△}	1.45±0.24 ^{*△}
2个疗程后	1.39±0.23 ^{*△}	8.44±1.38 ^{*△}	1.62±0.33 ^{*△}
4个疗程后	1.74±0.35 ^{*△}	10.19±1.53 ^{*△}	1.94±0.47 ^{*△}
对照组($n=61$)			
治疗前	0.81±0.06	6.91±1.16	1.06±0.12
1个疗程后	0.95±0.09 [*]	7.05±1.09 [*]	1.18±0.19 [*]
2个疗程后	1.08±0.15 [*]	7.36±0.74 [*]	1.27±0.27 [*]
4个疗程后	1.26±0.22 [*]	8.07±0.65 [*]	1.43±0.30 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表3 2组患者治疗前后T淋巴细胞和NK细胞水平比较($\bar{x} \pm s$,%)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK细胞
观察组($n=58$)					
治疗前	64.25±4.62	43.19±5.27	24.35±3.43	1.64±0.25	16.57±3.59
治疗后	52.54±6.81 ^{*△}	32.36±5.35 ^{*△}	30.88±3.16 ^{*△}	1.19±0.37 ^{*△}	12.85±3.84 ^{*△}
对照组($n=61$)					
治疗前	60.96±5.24	45.33±3.31	23.91±3.85	1.56±0.28	17.06±3.46
治疗后	62.14±5.21 [*]	45.28±4.45 [*]	22.12±2.79 [*]	1.67±0.48 [*]	18.65±3.49 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表4 2组患者治疗前后肠胃激素相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MOT(ng/L)	SS(pg/L)	NO(μmol/L)
观察组($n=58$)			
治疗前	874.25±128.62	128.35±35.43	24.27±4.59
1个疗程后	736.54±106.81 ^{*△}	155.35±33.16 ^{*△}	35.85±4.84 ^{*△}
2个疗程后	603.19±82.27 ^{*△}	184.64±42.55 ^{*△}	47.79±4.94 ^{*△}
4个疗程后	402.36±58.35 ^{*△}	215.19±40.77 ^{*△}	58.94±5.27 ^{*△}
对照组($n=61$)			
治疗前	880.96±125.24	133.91±33.39	25.06±7.46
1个疗程后	852.14±119.21 [*]	149.15±41.79 [*]	30.65±6.49 [*]
2个疗程后	775.33±95.31 [*]	156.86±34.28 [*]	34.75±5.42 [*]
4个疗程后	649.28±71.45 [*]	179.67±37.28 [*]	45.81±6.02 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表 5 2 组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	消瘦萎黄	苔白根腻	纳谷不馨	脉软无力	总积分
观察组($n = 58$)					
治疗前	3. 15 $\pm$ 0. 45	3. 27 $\pm$ 0. 53	2. 65 $\pm$ 0. 45	3. 05 $\pm$ 0. 55	12. 12 $\pm$ 0. 43
治疗后	0. 67 $\pm$ 0. 24 * Δ	0. 95 $\pm$ 0. 24 * Δ	0. 88 $\pm$ 0. 43 * Δ	1. 04 $\pm$ 0. 25 * Δ	3. 54 $\pm$ 0. 38 * Δ
对照组($n = 61$)					
治疗前	3. 20 $\pm$ 0. 49	3. 08 $\pm$ 0. 55	2. 61 $\pm$ 0. 52	3. 18 $\pm$ 0. 42	12. 07 $\pm$ 0. 40
治疗后	1. 48 $\pm$ 0. 33 *	1. 47 $\pm$ 0. 36 *	1. 53 $\pm$ 0. 39 *	1. 70 $\pm$ 0. 38 *	6. 18 $\pm$ 0. 39 *

注:与治疗前比较, * $P < 0. 05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0. 05$

表 6 2 组患者癌症治疗效果比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组($n = 58$)	29(50. 00)	15(25. 86)	10(17. 24)	4(6. 90)	54(93. 10)
对照组($n = 61$)	20(32. 79)	17(27. 87)	11(18. 03)	13(21. 31)	48(78. 69)
P 值					$< 0. 05$

2.4 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 观察组治疗后中医证候积分明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0. 05$),治疗后 2 组间比较,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 5。

2.5 2 组患者癌症治疗效果比较 治疗后,观察组总有效率 93. 10%,明显高于对照组的 78. 69%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 6。

3 讨论

结直肠癌是全球主要的癌症类型之一,最近由美国科学院批准的综合报告得出,免疫球蛋白直接参与了包括结直肠癌在内多种重要疾病的病理生理学^[9]。中医古籍对肠癌相关疾病记载很多,最早源于《黄帝内经》《诸病源候论》,其中“癰瘕”“肠澼”“伏梁”“锁肛痔”等中医病名所描述的症状、体征与结直肠癌极为相似^[10]。《灵枢》中曾对其病因病机做出解释,如原文中说道:“寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内著,恶气乃起,息肉内生”。可见在当时中医学对结直肠癌便已经有了较为深刻的了解,内因正气虚损,外因邪毒入侵,内忧外患互相影响互相助力,以至于患者正气既虚,无力抗邪,致邪气留恋,气、瘀、毒留滞大肠,壅蓄不散,大肠传导失司,日久则积生于内,发为结直肠癌^[11-12]。中医理论定义回肠上接阑门,下接广肠,广肠下端为魄门,魄门即肛门。其经脉络肺,经由脾负责调控统领。它的生理功能是接受小肠下注的浊物,主津液的进一步吸收,司糟粕传送,并将之排出体外。

现代医学中,免疫球蛋白本身作用于人体的免疫系统,个体间变异可能在多个水平上影响免疫功能,并且个体免疫库的差异以及加工和呈递抗原的能力是癌症免疫监视的重要因素^[13]。与免疫系统

相关除免疫球蛋白外还有 T 细胞亚群,当 CD4⁺ 与 CD8⁺ 的比值出现异常时,就会失去对癌细胞的抑制和攻击能力,也可以称之为肿瘤抗原。病理学中,结直肠癌的发生和发展除免疫机制外,与胃肠激素水平也有密切关系。大多数结直肠癌会自行生产胃肠激素,肿瘤细胞还表达介导增殖作用的胃肠激素受体,这都会在肿瘤发展中起到明显作用^[14-15]。这种局部产生的胃肠激素引起患者胃肠激素相关指标的小幅增加。因此,我们以直肠癌患者的免疫球蛋白、NK 细胞、T 细胞亚群与胃肠激素 MOT、SS、NO 含量变化为临床研究复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案治疗效果的重要参考依据。结直肠癌 FOLFOX4 方案是由早期的 Mayo 方案,到 de Gramont 方案演变至今,成为治疗结直肠癌的主流手段^[16]。由氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂 3 种药物组成。其作用机制主要是破坏病毒繁殖,抑制 DNA 合成。本次研究中采取 FOLFOX4 方案治疗的对照组患者治疗结束后检测 IgA、IgG、IgM 明显得到提升,但是检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞值无明显变化,可见 FOLFOX4 方案对 T 淋巴细胞和 NK 细胞没有意义。对照组治疗后 MOT 含量降低,SS 与 NO 含量明显增长,根据 RECIST 标准统计其总有效率为 78. 69%,61 例患者中发现有 13 例比治疗前肿瘤增长 20% 以上。复方苦参注射液属于较为常见的肿瘤处方药物,由苦参和白土苓为首的名贵药材与聚山梨酯、氢氧化钠和醋酸等化学物质结合而成。方中君药苦参性味偏寒苦,归经包括心、肝、肠道和胃经^[17-18]。依据古文献中治疗肠澼的“辛以散之、苦以燥之、寒以清之、甘以调之”法,以苦参解毒健脾益中气,白土苓养脾胃,止泻敛肠,祛瘀活血。以药理机制解释即苦参中含有多种可以消灭抑制痢疾

杆菌的生物碱,因此解毒抗炎;《滇南本草》记载,白土苓为臣,白土苓可治五淋白浊、杨梅疮毒、解毒除湿效果尤甚^[19]。观察组治疗后中医证候积分(3.54 ± 0.38)分明显优于治疗前(12.12 ± 0.43)分,且优于治疗后的对照组(6.18 ± 0.39)分。研究表明,复方苦参注射液通过 TRPV1 信号通路抑制肉瘤增殖及其诱导的痛觉敏感,临床上适用于肿瘤科患者。治疗结束后检测观察组 IgA、IgG、IgM 上升幅度明显高于对照组,且检测 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 含量明显下降,CD8⁺ 上升趋势明显,CD4⁺/CD8⁺ 与治疗前比较,差异有统计学意义。由此可见复方苦参注射液影响端粒酶的作用,直接杀灭恶性肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞向正常细胞分化以及促进凋亡;可显著提高细胞免疫功能,对自然杀伤细胞和 T 细胞亚群作用明显,是良好的免疫调节剂。观察组治疗后 MOT、SS 与 NO 变化幅度与单独使用 FOLFOX4 方案的对照组患者比较,优势明显。疗程结束后根据 RECIST 标准统计其总有效率为 93.1%,58 例患者中发现仅有 4 例患者符合 PD 症状,证明其有效率和安全性。经过本次研究与分析,发现复方苦参注射液结合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌效果显著,增加机体免疫力,改善造血功能,促进胃部激素恢复正常,对癌细胞和肿瘤抑制作用加大,适用于晚期结直肠癌患者提高生命质量。

参考文献

- [1] 张文,许立功. 晚期结直肠癌的化疗进展[J]. 中国癌症杂志, 2015,25(11):378-382.
- [2] 周华,张颖,张楠. 晚期结直肠癌治疗及临床特点[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(7):1075-1079.
- [3] 许仲宁,杨宇飞,何斌. 晚期结直肠癌中医治疗优势病例特点探讨分析[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(4):277-279.
- [4] 金志良,徐炎华. 中西医结合联合化疗对晚期结肠癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2016,18(2):25-28.
- [5] 周青美. 晚期结直肠癌患者生物免疫治疗的效果观察[J]. 中国当代医药,2015,22(34):37-39.
- [6] 肖敏,刘瑛,田武生. 康艾注射液联合化疗对中晚期结直肠癌免疫功能及中医症候的影响[J]. 当代医学,2017,23(7):9-12.
- [7] 张皓,李晓林. 老年晚期结直肠癌病人化疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群变化[J]. 实用老年医学,2017,31(12):1114-1116.
- [8] 周晶,文治先,许彬. 晚期结直肠癌维持期中药治疗的效果分析[J]. 中国妇幼保健研究,2016,27(S1):255.
- [9] 金志良,徐炎华. 中西医结合联合化疗对晚期结肠癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2016,18(2):25-28.
- [10] 王全玉,何炜,蒯强. 中药联合化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗,2015(4):387-389.
- [11] 金小民,孙岩,何剑. 奥沙利铂联合替吉奥与 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期结直肠癌的疗效及不良反应评价[J]. 中华全科医学,2015,13(5):852-853+856.
- [12] 向梅,刘爱华. 复方苦参注射液联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2016,31(1):84-87.
- [13] 张秦,朱有才,鲍晋,等. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期转移性结直肠癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015,31(5):345-347.
- [14] 郭立达,焦振霞,宋瑛,等. 姜黄素诱导结肠癌 LoVo 细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(13):2191.
- [15] 王帅奇,赵和照,胡正川. 腹腔镜结直肠癌根治术对结直肠癌患者预后及胃肠激素的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(连续型电子期刊),2015,7(12):54-57.
- [16] 王梅英,邓丽华. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌危险因素分析及延伸网络护理效果评价[J]. 现代消化及介入诊疗,2017,22(1):68-70.
- [17] 苏瑞,李玲,徐宏彬. 复方苦参注射液对胃肠道恶性肿瘤辅助治疗的临床观察[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(4):322-325.
- [18] 魏鸿,王灿,马丹. 复方苦参注射液配合化疗治疗结直肠癌及对预后的影响[J]. 陕西中医,2015,36(4):446-448.
- [19] 汪桔仙,许金钗,郑霞辉. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期大肠癌 25 例观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50(3):230.

(2018-09-18 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第 1484 页)

- [14] 饶李亮,邹振宇,周俏棋,等. 富马酸比索洛尔治疗缺血性心脏病室性心律失常和心力衰竭的疗效和安全性评价[J]. 海峡药学,2016,28(1):101-103.
- [15] 黄慧君. 益心舒对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. 健康之路,2016,8(4):39-40.
- [16] 杨雪梅. 益心舒胶囊治疗病毒性心肌炎的临床效果分析[J]. 中国现代医生,2017,55(9):68-70.
- [17] 薛长春,吴震宇,李华,等. 阿卡波糖联合益心舒胶囊治疗糖尿病心肌病疗效观察[J]. 中国基层医药,2016,23(15):2259-2263.
- [18] 荀玉灵. 益心舒胶囊、富马酸比索洛尔联合治疗肥厚性心肌病的临床价值分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志(连续型电子期刊),2016,4(32):39.
- [19] 李小静. 益心舒胶囊对急性心肌梗死病人急诊 PCI 术后血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):632-633.
- [20] 葛迎辉. 益心舒胶囊治疗陈旧性心肌梗死合并慢性心力衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(8):1009-1010.
- [21] 高建步,李玉东,杨守忠,等. 益心舒胶囊对急性心肌梗死后焦虑抑郁情绪及生活质量影响[J]. 世界中医药,2017,12(5):119-122.
- [22] 邵秀洋. 益心舒胶囊与富马酸比索洛尔联合治疗肥厚性心肌病的临床观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,6(21):127-128.

(2019-03-01 收稿 责任编辑:芮莉莉)