

鸦胆子油乳注射液联合放化疗对中晚期食管癌患者淋巴细胞 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 的影响

赖奕静 廖泽飞 王耿杰

(福建省泉州海峡医院胸心外科, 泉州, 362000)

摘要 目的:探讨鸦胆子油乳注射液联合放化疗对中晚期食管癌患者淋巴细胞 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 的影响。方法:选取2016年1月至2018年10月泉州海峡医院收治的食管癌患者45例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组($n=22$)和观察组($n=23$)。对照组给予同步放化疗治疗,观察组在此基础上给予鸦胆子油乳注射液辅助治疗,2组均连续治疗30 d。对2组患者治疗后临床疗效、不良反应情况及生活质量评分,以及2组患者治疗前后 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 变化差异进行分析。结果:治疗后,观察组、对照组总有效率分别为69.57%、40.91%,观察组高于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均降低, $CD8^+$ 升高,观察组低(高)于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组的生活质量评分的升高较对照明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,不良反应发生率观察组和对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而骨髓抑制出现时间观察组长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:鸦胆子油乳注射液联合放化疗治疗中晚期食管癌可以改善临床疗效,减轻放化疗对中晚期食管癌患者免疫功能的损害,提高患者生命质量,且疗效优于单纯放化疗。

关键词 中晚期;食管癌;放疗;化疗;鸦胆子油乳注射液;淋巴细胞; $CD4^+$; $CD4^+/CD8^+$

Effects of Brucea Javanica Oil Emulsion Injection Combined with Radiotherapy and Chemotherapy on Lymphocyte $CD4^+$, $CD8^+$ in Patients with Advanced Esophageal Cancer

Lai Yijing, Liao Zefei, Wang Gengjie

(Department of Cardiothoracic Surgery, Quanzhou Strait Hospital, Quanzhou 362000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Brucea javanica oil emulsion injection combined with radiotherapy and chemotherapy on $CD4^+$, $CD8^+$ lymphocyte in patients with advanced esophageal cancer. **Methods:** A total of 45 patients with esophageal cancer admitted to Quanzhou Strait Hospital from January 2016 to October 2018 were divided into a control group ($n=22$) and an observation group ($n=23$) according to random number table method. The control group was treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy, while the observation group was treated with Brucea javanica oil emulsion injection as an adjuvant therapy. Both groups were treated continuously for 30 days. The clinical efficacy, adverse reactions and quality of life scores of the 2 groups after treatment, as well as the changes of $CD4^+$ and $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the 2 groups before and after treatment were statistically analyzed. **Results:** After treatment, the total effective rates of the observation group and the control group were 69.57% and 40.91%, respectively. The observation group was higher than the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the observation group decreased and $CD8^+$ increased after treatment, and the levels in the observation group were significantly lower (higher) than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the quality of life score of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, there was no difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ($P>0.05$), but the occurrence time of bone marrow suppression in the observation group was longer than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Brucea javanica oil emulsion injection combined with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer can improve the clinical efficacy, alleviate the damage of radiotherapy and chemotherapy to the immune function of patients with advanced esophageal cancer, improve the quality of life of patients, and the curative effect is better than that of radiotherapy and chemotherapy alone, which is worthy of clinical application.

Key Words Advanced esophageal cancer; Radiotherapy and chemotherapy; Brucea javanica oil emulsion injection; Lymphocyte; $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$

中图分类号: R242; R735.1

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.042

食管癌是发病及死亡率均较高的恶性肿瘤疾病,其五年生存率不到 10%^[1]。由于早期症状不显著,因此多数患者确诊时已是中晚期,失去了手术治疗的机会,治疗多以放化疗为主,但放化疗的不良反应明显,耐受性差,不良反应发生率高^[2]。研究表明放化疗联合中药对治疗晚期食管癌具有显著疗效^[3]。而鸦胆子油乳注射液因具有破坏肿瘤细胞、协同化疗药物等作用而应用广泛^[4]。本研究旨在探究鸦胆子油乳注射液与放化疗联合对中晚期食管癌患者淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺ 的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 10 月泉州海峡医院收治的食管癌患者 45 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组($n=22$)和观察组($n=23$)。2 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。见表 1。本院医学伦理委员会审核并批准本研究。

1.2 诊断标准 参照与肿瘤相关诊断规范^[5],参与研究的所有患者经检查均确诊为中晚期食管癌。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)预计生存期超过 3 个月;3)手术不能切除或因年龄或体质原因无法进行手术;4)意识清楚,且愿意配合治疗者;5)患者及家属对本研究内容均知情同意等。

1.4 排除标准 1)对化疗药物过敏者;2)骨髓造血功能障碍或有严重器质性损害疾病者;3)并发严重感染患者;4)合并肝、肾等器官严重病变者等;5)重度骨髓抑制无法耐受放化疗而中断治疗者;6)资料不全,无法判定疗效者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗中发生严重不良反应需中断治疗者;2)治疗中途自行使用影响疗效判定药物或加入其他临床研究;3)研究资料不完整者等。

1.6 治疗方法 2 组患者 30 d 内未使用影响免疫功能的药物,并在化疗 1~2 周内即开始同步放疗:1)放射治疗:6 mVX 线,模拟机结合放疗前 CT 定位,范围超过食管癌病灶上下缘 1 cm,前后左右四周 0.5 cm,200 cGy/次 $\times$ 30 d,5 次/周,食管旁纵隔淋巴结引流区上界为环状软骨下缘,下界为病灶下

3 cm,170 cGy/次 $\times$ 30 d,5 次/周,调焦放疗;2)化学治疗方案:多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20030561),75 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;奈达铂(南京先声东元制药有限公司,国药准字 H20030884),80 mg/m² 静脉滴注。观察组在化疗开始同时再给予鸦胆子油乳(沈阳药大雷允上药业有限责任公司,国药准字 Z21020639),20 mL 加入生理盐水 250 mL 中静脉滴注,1 次/d,30 d 为 1 个疗程。

1.7 观察指标 1)2 组治疗后临床疗效比较;2)对 2 组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺)进行比较;3)2 组患者治疗前后生命质量比较,使用欧洲癌症治疗与研究组织生命质量问卷^[5],对 2 组患者生命质量(包括躯体、情绪、认知、角色、社会和整体)进行评分,评分越高,生命质量越好;4)统计 2 组不良反应情况,包括恶心呕吐、低热、骨髓抑制和总发生数以及骨髓抑制出现的时间。

1.8 疗效判定标准 依据相关文献^[6]对 2 组患者临床疗效进行判定,标准:CR 表示肿块完全消失;PR 表示肿块缩小 $\geq 50\%$ 以上;NC 表示肿块缩小小于 50%或增大 $\leq 25\%$;PD 表示 1 个或多个病变位置增大大于 25%或出现新的病变。治疗有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分率表示,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 组患者临床疗效比较 治疗后,观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比较 与治疗前比较,观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均降低、CD8⁺ 升高,观察组显著低(高)于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者生命质量评分比较 治疗后,2 组患者的生命质量评分升高,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	肺癌类型(例)		
	男	女			腺癌	鳞癌	小细胞未分化型
观察组($n=23$)	14	9	53.28 $\pm$ 8.26	4.71 $\pm$ 3.26	20	2	1
对照组($n=22$)	16	6	52.97 $\pm$ 7.98	5.16 $\pm$ 2.94	19	1	2

表 2 2 组患者临床疗效比较

组别	CR (例)	PR (例)	NC (例)	PD (例)	有效率 (%)
观察组 (n=23)	1	16	9	1	69.57*
对照组 (n=22)	0	9	5	8	40.91

注:与对照组比较,*P<0.05

表 3 2 组患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 (n=23)			
治疗前	38.21±4.34	31.33±3.67	1.22±0.43
治疗后	30.42±3.65* [△]	35.56±3.19* [△]	0.86±0.13* [△]
对照组 (n=22)			
治疗前	37.95±5.39	33.26±3.57	1.14±0.29
治疗后	23.34±3.20*	38.77±4.58*	0.62±0.18*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05

表 4 2 组患者生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
观察组 (n=23)	77.14±7.34	88.33±2.67* [△]
对照组 (n=22)	76.95±6.39	81.46±3.87*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05

2.4 2 组患者不良反应发生情况比较 2 组患者治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),而骨髓抑制出现时间观察组长于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 5。

3 讨论

食管癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一,并呈逐年上升态势,对患者及其家庭、社会均造成沉重的负担,极大的威胁了人民身体健康^[7-9]。食管癌早期症状不显著,确诊时多属于中晚期,治疗以放化疗为主,但是对患者机体免疫损伤较大,而免疫功能下降会直接影响食管癌的发展与预后^[10-11]。因此,在放化疗中应配合药物治疗起到免疫功能保护作用,此类药物应具有低毒、抗癌、保护免疫功能的功效,而鸦胆子油乳注射液就是其中之一^[12-13]。

食管癌属于中医学中的“噎膈”范畴,《灵枢》曰:“饮食不下,膈塞不通,邪在胃脘”。《济生方》认为由“寒温失宜,饮食乖度”所致,其发病多属本虚

标实之证,正气亏虚为本,水饮、痰瘀、气结交阻为标,标本之间相互影响。鸦胆子有小毒,苦寒,入大肠、肝经,首载于《医碥》一书,起初多用于痢疾、疟疾等疾病,随着研究的逐渐深入,鸦胆子提取物被广泛用于各类癌症治疗^[14]。有研究发现,鸦胆子油注射液进入肿瘤细胞其主要成分能直接致线粒体和质膜系统变性甚至坏死,故对肿瘤细胞 DNA 有明显抑制作用^[15-17];进入血脑屏障后,在心、脑、肝、肾脏等重要器官均有较强的浓度,故对上述脏器转移癌的发生有显著抑制作用;同时鸦胆子油因极强亲和力和能长时间附着于肿瘤细胞周围,并能促进抗癌药物进入细胞内部,加强杀死肿瘤细胞效应。本研究所用的鸦胆子油乳剂是水包油型乳剂,以精制大豆磷脂为乳化剂制成,主要来源于鸦胆子脂肪酸,其主要成分是油酸和亚油酸;它的作用是抑制肿瘤细胞的增殖周期,破坏肿瘤细胞生物膜结构以及增强细胞的免疫功能,与化疗及放疗配合治疗有增效减毒作用^[18]。本研究中,观察组治疗有效率显著高于对照组;治疗后观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 降低幅度、CD8⁺ 升高幅度小于对照组,说明中晚期食管癌患者的免疫功能较低,放化疗进一步加剧损害程度,提示鸦胆子油乳剂对化疗导致的 T 淋巴细胞亚群活性损害具有保护作用,能够显著减轻这种损害,这可能与鸦胆子油乳剂对骨髓造血干细胞具有保护和促进功能有关^[19];本研究中,生活质量评分观察组显著高于对照组,说明鸦胆子油乳注射液能提高患者生活质量;观察组和对照组患者出现恶心呕吐、低热、骨髓抑制发生率以及不良反应发生率的比较,差异无统计学意义,而骨髓抑制出现时间观察组显著高于对照组,提示鸦胆子油乳注射液可以有效缓解患者放化疗引起的骨髓抑制,分析原因可能为其调节患者的免疫功能,降低化疗不良反应^[20]。

综上所述,鸦胆子油乳注射液联合放化疗治疗中晚期食管癌患者的临床疗效显著,减轻化疗对患者免疫功能的损害,提高患者生活质量,且疗效优于单纯放化疗。

表 5 2 组患者不良反应发生情况比较

组别	恶心呕吐[例(%)]	低热[例(%)]	Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制[例(%)]	不良反应[例(%)]	Ⅱ度以上骨髓抑制出现时间($\bar{x} \pm s$,d)
观察组 (n=23)	1(4.35)	2(8.70)	12(52.17)	15(65.22)	24.2±5.2
对照组 (n=22)	1(4.55)	1(4.55)	17(77.27)	19(86.36)	15.8±6.2
t/χ^2 值				2.722	4.933
P 值				0.099	<0.01

参考文献

- [1] 祝淑钗, 宋长亮, 沈文斌, 等. 食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4): 281-286.
- [2] 任民柱, 高国伟, 王振华. 三维适形放疗联合康艾注射液治疗老年食管癌 28 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(9): 1039-1040, 1041.
- [3] 程宏忠, 王平, 毛新, 等. 康艾注射液联合化疗治疗中晚期食管癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 337-339.
- [4] 魏娜, 唐凤英, 吴洁琼, 等. 鸦胆子油乳注射液联合化疗对晚期胃癌的治疗效果及对血清 CEA 与 CA199 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(35): 6925-6928, 6963.
- [5] 李佩文. 肿瘤患者生存质量的中西医维护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 66-67.
- [6] 全国肿瘤防治办公室. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1990: 1-3.
- [7] 祝淑钗, 宋长亮, 沈文斌, 等. 食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4): 281-286.
- [8] 赵平, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 79-80.
- [9] 律方, 薛奇, 邵康, 等. 国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会食管癌分期第 7 版临床应用的初步体会[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(6): 461-464.
- [10] 曹芳芳, 郝光军, 彭彦才. 替吉奥与氟尿嘧啶分别联合顺铂治疗食管癌的临床比较[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(6): 829-

832.

- [11] 仇建波, 卢央芳, 陆意, 等. 替吉奥联合奥沙利铂或奈达铂同步放疗治疗局部进展期食管鳞癌的临床观察[J]. 浙江医学, 2015, 37(13): 1139-1142.
- [12] 解丹, 尹寿祥, 姜鹏. 鸦胆子油乳注射液不良反应的文献分析[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 266-269.
- [13] 杨国韬, 伍延婷. 2014 至 2016 年医院抗肿瘤药物临床应用分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2479-2482.
- [14] 赵楠, 韩凤娟, 王桂媛, 等. 鸦胆子油乳抗肿瘤机制及其临床应用研究进展[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(5): 738-741.
- [15] 唐晓玲, 唐敏. 鸦胆子油乳剂在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(4): 430-432.
- [16] 谭建福, 周军, 赵云. 鸦胆子油的临床应用及研究进展[J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1467-1468.
- [17] 宋萍, 章燕君, 何萍, 等. 鸦胆子油乳注射液的临床药物利用研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 268-270.
- [18] 何丽佳, 罗惠群, 向莉. 鸦胆子油乳注射液联合放射治疗中晚期食管癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 212-214.
- [19] 齐锦宏, 张丽珍. 鸦胆子油乳注射液联合适形放疗治疗局部晚期食管癌疗效观察[J]. 河南医学研究, 2015, 24(2): 60-62.
- [20] 解丹, 尹寿祥, 姜鹏. 鸦胆子油乳注射液不良反应的文献分析[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 266-269.

(2019-08-09 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 3015 页)

射液治疗肝移植术后高胆红素血症可以有效缓解患者的体征和临床客观指标, 提高临床疗效。

综上所述, 茵栀黄注射液在治疗肝移植术后高胆红素血症可以有效缓解患者黄疸症状, 对肝功能指标(DBiL、ALT、AST)、血清总胆红素以及 Hcy、 γ -GT 等方面有显著改善, 适于临床应用推广; 但其对患者肝移植后的长期影响还需进一步探究, 因此需要临床进一步研究加以确认。

参考文献

- [1] 吴建君, 赵树铭. 血浆置换术治疗 1 例肝移植术后严重高胆红素血症的疗效评估[J]. 重庆医学, 2016, 45(9): 1289-1291.
- [2] 孟庆华, 侯维. 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》——慢性乙型肝炎抗病毒治疗指南解读[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1613-1615.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 96.
- [4] Yang JG, He XF, Huang B, et al. Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(4): 743-746.
- [5] 陈强, 刘建强, 苏登峰. 茵陈蒿汤联合西药治疗黄疸型肝炎 63 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 1033-1033.
- [6] 陈秀清, 曹海芳. 恩替卡韦联合舒肝宁治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症的临床观察[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2110-2112.

- [7] 朱倩, 李云, 段睿, 等. 血清前白蛋白水平对肝切除术后肝功能不全发生的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1): 109-114.
- [8] 赵紫烟, 安雪青, 史丽, 等. 血清前白蛋白/总胆红素比值对肝衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(21): 75-78.
- [9] 李彩霞, 卢惠娟, 徐建鸣, 等. 肝移植术后代谢并发症危险因素及管理措施的研究进展[J]. 护理研究, 2017, 31(20): 2433-2436.
- [10] 李平, 樊华, 贺强, 等. 原位肝移植术后耐激素急性排斥反应的临床诊治分析[J]. 广东医学, 2017, 38(12): 1880-1882.
- [11] 卢建军, 刘大钺, 李恒爱, 等. 肝移植术后感染影响因素的临床研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3836-3840.
- [12] Locher KP. Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters[J]. Nat Struct Mol Biol, 2016, 23(6): 487-493.
- [13] Giorgio V, Burchell V, Schiavone M, et al. Ca²⁺ binding to F₁-ATP synthase β subunit triggers the mitochondrial permeability transition[J]. EMBO Rep, 2017, 18(7): 1065-1076.
- [14] 徐春扬, 宋少华, 丁国善. 肝脏移植术后体液性排斥反应的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(10): 920-924.
- [15] 朱继孝, 李雪激, 李磊, 等. 梔子柏皮汤及其拆方对中医阳黄证黄疸大鼠退黄作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 25-30.
- [16] 吕红玉, 张雅丽. 黄疸型肝炎中西医结合治疗回顾[J]. 世界中医药, 2016, 11(B06): 1974-1975.
- [17] 谷丙亚. 含茵陈方剂在黄疸病中的应用[J]. 中医学报, 2016, 31(3): 416-418.

(2019-08-09 收稿 责任编辑: 杨觉雄)