

西黄丸联合同步放化疗治疗局部宫颈癌的临床研究

陈清梅¹ 李纪强²

(1 佛山市南海区第六人民医院妇科,佛山,528200; 2 南方医科大学珠江医院肿瘤中心,广州,510282)

摘要 目的:观察西黄丸联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效,严重不良反应和对患者生活质量及免疫状态的影响。方法:选择已发生无法手术切除的局部晚期宫颈癌患者 62 例,随机分为 2 组,对照组予同步放化疗,观察组予西黄丸联合同步放化疗,比较 2 组近期疗效、严重不良反应、生活质量,并比较 2 组患者细胞免疫状态的差异。结果:观察组与对照组近期有效率比较无统计学意义($P>0.05$);观察组在延缓肿瘤进展时间、减少(血液、放射性损伤及疲劳等)不良反应、提高生活质量及抗肿瘤细胞免疫状态等方面优于对照组(P 均 <0.05)。结论:西黄丸联合同步放化疗可改善局部晚期宫颈癌患者的生活质量,降低常见的严重不良反应,并能在一定程度上激活抗肿瘤细胞免疫反应。

关键词 宫颈癌;同步放化疗;西黄丸

Effect of Xihuang Pills Combined with Concurrent Chemoradiotherapy on Locally Advanced Cervical Cancer

Chen Qingmei¹, Li Jiqiang²

(1 Department of Gynecology of the 6th People's Hospital of Foshan Nanhai District, Foshan 528200, China;

2 Oncology Center of Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Xihuang pills combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced cervical cancer. **Methods:** Sixty-two patients with locally advanced cervical cancer were randomly divided into two groups: patients in control group were treated with concurrent chemoradiotherapy, and patients in observation group were treated with Xihuang pills combined with concurrent chemoradiotherapy. Indexes as the objective response rate (RR), toxicities, quality of life (QOL), and cellular immune status were compared. **Results:** There was no significant difference in RR between the two groups ($P>0.05$). Observation group was superior to control group in the aspects of TTP, toxicity, QOL and anti-tumor immune ($P<0.05$). **Conclusion:** Xihuang pills combined with concurrent chemoradiotherapy has advantages in improving QOL, reducing side effects, and activating anti-tumor immune response in patients with locally advanced cervical cancer.

Key Words Cervical cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Xihuang pills

中图分类号:R242;R737.33 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.013

据统计,宫颈癌在全球范围内女性发病率居第 3 位、死亡率居第 4 位,在发展中国家的发病率和死亡率远高于发达国家^[1]。对于局部晚期(FIGO IIB 期以上,未发生远处转移)的宫颈癌采取同步放化疗方案已经成为美国国立综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南共识。研究表明,根治性同步放化疗后可能常常出现放射性直肠炎、放射性膀胱炎、阴道纤维化等影响生存质量的并发症^[2]。合理运用中药可以显著提高疗效,降低放化疗不良反应,已经成为临床共识。我们运用西黄丸联合同步放化疗治疗宫颈癌取得一定成果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 62 例患者均为珠江医院 2014 年 1 月至 2015 年 1 月住院的局部晚期(FIGO IIB 期以

上,未发生远处转移)的宫颈癌患者,分为同步放化疗联合西黄丸组 30 例(观察组),同步放化疗组 32 例(对照组)。2 组患者年龄 36~75 岁,平均 48.2 岁。2 组患者年龄、分期、病理类型等各项资料对比差异无统计学意义。见表 1。

1.2 纳入标准 1)经病理学诊断为宫颈癌患者;2)临床分期为 FIGO IIB 期以上;3)影像学排除远处转移;4)年龄小于 80 岁;5) ECOG 评分 ≤ 2 ;6)预计生存期 >3 个月。

表 1 2 组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	病理类型			临床分期		
		鳞癌	腺癌	其他	IIB 期	III 期	IV 期
观察组	50.16 $\pm$ 9.24	27	2	1	18	10	2
对照组	47.85 $\pm$ 70.93	28	3	1	19	11	2

1.3 排除标准 1)合并严重心、肝、肾等疾病者;2)

精神异常或有精神病史且不能自主配合者;3) ECOG 评分 > 2 分患者;4) HIV 感染或存在 AIDS 相关疾病;5) 远处转移,包括腹膜后淋巴结转移;6) 合并其他恶性肿瘤。

1.4 治疗方法 2 组均予以同步放化疗,具体方案为:放疗:盆腔外照射(50Gy/25F) + 后装内照射(24-36Gy/4-6F);同步化疗:顺铂 40 mg/m²,每周方案。观察组于放化疗同时给予西黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产;规格:塑料瓶装每 20 粒重 1 g,3 g/1 瓶,10 瓶/盒;国药准字 Z11020073。),3 g/次,2 次/d,服用至放化疗结束。

1.5 疗效评定方法 按 WHO 标准将近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR 与 PR 所占总例数为有效率(RR),评价时间为治疗结束后 1 个月。按 WHO 急性及亚急性毒性标准分将放化疗不良反应分为为 0 ~ IV 级。根据第 3 版欧洲癌症治疗研究组设计的肿瘤生存质量调查表进行生活质量(Quality of Life, QOL)评价,每 4 周评价 1 次。治疗结束后,静脉采血后,进行流式细胞仪检测,对静脉血淋巴细胞亚群进行分析。

1.6 统计学方法 数据采用 SPSS 14.0 统计学软件进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,数据统计采用 χ^2 检验,其中 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 2 组患者近期有效率对比情况中显示,观察组患者治疗有效率为 80.0%,略高于对照组的 78.1%,但差异无统计学意义($P = 0.153$)。具体结果见表 2。

表 2 2 组患者近期疗效对比

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)
观察组	30	18	6	5	1	80.0
对照组	32	19	6	4	2	78.1

2.2 生活质量评价(QOL) 经过 2 次量表评价,观察组 QOL 改善率优于对照组,差异具有统计学意义($P = 0.017$)。2 组 QOL 比较见表 3。

表 3 2 组患者生活质量(QOL)比较

组别	例数	改善	稳定	下降
观察组	30	19	9	2
对照组	32	15	12	5

2.3 严重不良反应 2 组不良反应对比中,观察组患者 G3/4 血液毒性、放射性损伤和严重疲劳显著低于对照组,结果有统计学意义($P < 0.05$);而 G3/4 胃肠道反应 2 组无统计学意义($P > 0.05$)。结果见

表 4。

表 4 2 组患者常见不良反应比较

组别	血液毒性	胃肠道反应	放射性肠炎	放射性膀胱炎	疲劳
观察组	8	4	3	1	2
对照组	13	4	10	4	8

注:所列不良反应均为 G3/4 级。

2.4 细胞免疫状态 同步放化疗结束后,进行测定。观察组与对照组在血清 CD8⁺T 淋巴细胞比例方面无统计学意义;与对照组相比,观察组血清 CD4⁺T 淋巴细胞比例显著增高,CD4⁺CD25⁺T 淋巴细胞显著降低,CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例显著增高。具体结果见表 5。

表 5 各组血清 T 淋巴细胞亚群比例($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ CD25 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	30	37.15 ± 6.89 [*]	20.34 ± 3.81 [△]	2.68 ± 0.97 [*]	1.85 ± 0.36 [*]
对照组	32	31.43 ± 5.22	21.05 ± 3.27	7.88 ± 2.53	1.48 ± 0.20

注:与观察组相比,* $P < 0.01$;[△] $P > 0.05$ 。

3 讨论

同步放化疗是局部晚期(FIGO IIB 期以上,未发生远处转移)的宫颈癌患者根治性治疗手段。宫颈癌同步放化疗后约 80% 的患者可以实现完全缓解,且 5 年无进展生存期可以达到 67%^[3]。然而同步放化疗在增加疗效的同时,也增加了相应的不良反应。据报道,宫颈癌根治性同步放化疗后可以出现较为严重的放射性直肠炎、放射性膀胱炎以及骨髓抑制等不良反应,仅 G3/4 放射性直肠炎的发生率约 20% 左右^[4-5]。另外,肿瘤微环境存在免疫抑制状态,这种状态有利于肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视与杀伤,而联合放化疗可以进一步抑制机体的免疫功能。因此,如何减轻同步放化疗期间的不良反应,并改善患者的免疫系统成为提高局部晚期宫颈癌治疗的关键。

西黄丸,又名犀黄丸,是清代名医王洪绪所创,载于《外科证治全生集》,由牛黄、麝香、乳香、没药 4 味中药组成,辅料黄米饭为丸,具有消坚化结、解毒散痛、消肿止痛的功效。目前被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗^[6]。有研究发现西黄丸不仅可以治疗肿瘤,而且可以减轻放射性损伤^[7]。本研究发现,与同步放化疗相比,联合西黄丸具有以下优势:可以显著改善患者生活质量;减轻放化疗不良反应,其中以减轻骨髓抑制和缓解放疗引起的放射性损伤为主。这同前期关于西黄丸治疗恶性肿瘤的报道相符合。

研究表明,宫颈癌放化疗治疗失败同免疫抑制具有显著关系。免疫抑制可以使肿瘤细胞摆脱机体

免疫系统的监视和杀伤,并可以促使肿瘤细胞分泌免疫抑制因子,形成恶性循环^[7]。细胞免疫是抗肿瘤免疫的主要力量,T 细胞亚群可以较好地反映机体细胞免疫状态。CD4 为辅助性 T 细胞,具有调节免疫活性,分泌细胞因子,辅助 B 细胞产生抗体;CD8 为细胞毒性 T 细胞,具有特异性杀伤经抗原提呈细胞提呈的细胞;CD4⁺CD25⁺ 淋巴细胞为免疫抑制标志物;血清 CD4/CD8 水平能够在一定程度上反应肿瘤患者抗肿瘤免疫状态和功能^[8]。肿瘤患者血清中 CD4/CD8 比值常呈下降趋势,表明肿瘤患者免疫功能抑制,而放化疗可以加重这种抑制状态^[9-10]。研究表明,在手术或者放化疗后辅助运用中药治疗恶性肿瘤的机制往往同提高患者细胞免疫水平有关^[11-16]。动物实验证实西黄丸可以提高肿瘤患者免疫功能^[17-18]。本研究发现,联合运用西黄丸可以减轻宫颈癌患者的免疫抑制,这种免疫激活作用可能同其临床疗效具有密切关系。

综上所述,本研究表明同步放化疗联合西黄丸可以显著减轻放化疗的严重不良反应,改善生活质量。对于不能手术的局部晚期宫颈癌患者而言,同步放化疗结束之后的序贯治疗目前仍无标准的治疗方案,西黄丸是否可以作为其治疗选择之一,需要进行多中心、大样本的随机对照研究。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Nam E J, Lee M, Yim G W, et al. Comparison of carboplatin-and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks [J]. Oncologist, 2013, 18(7): 843-849.
- [3] Lee H J, Kim Y S, Shin S S, et al. Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer [J]. Tumori, 2012, 98(5): 615-621.
- [4] Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(4): 393-399.
- [5] Kuroda Y, Murakami N, Morota M, et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIB cervical

- cancer [J]. J Radiat Res, 2012, 53(4): 588-593.
- [6] 朱晓静, 李峰, 欧阳兵. 西黄丸抗肿瘤作用研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(1): 83-85.
- [7] 任晋进, 王启威. 西黄丸配合康复新液防治放射性口腔炎的疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(2): 255-257.
- [8] Bordon E, Henriquez-Hernandez L A, Lara P C, et al. Role of CD4 and CD8 T-lymphocytes, B-lymphocytes and Natural Killer cells in the prediction of radiation-induced late toxicity in cervical cancer patients [J]. Int J Radiat Biol, 2011, 87(4): 424-431.
- [9] Takeuchi S, Baghdadi M, Tsuchikawa T, et al. Chemotherapy-Derived Inflammatory Responses Accelerate the Formation of Immunosuppressive Myeloid Cells in the Tissue Microenvironment of Human Pancreatic Cancer [J]. Cancer Res, 2015, 75(13): 2629-2640.
- [10] Taylor E, Jones M, Hourigan M J, et al. Cessation of immunosuppression during chemotherapy for post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplant patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(10): 1774-1779.
- [11] Qi F, Zhao L, Zhou A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 16-34.
- [12] 邱淑兰, 朴春梅, 王克芳. 人宫颈癌侧群细胞差异微小 RNA 表达分析 [J]. 中国医药, 2014, 9(6): 872-877.
- [13] Ye L, Jia Y, Ji K E, et al. Traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of cancer and cancer metastasis [J]. Oncol Lett, 2015, 10(3): 1240-1250.
- [14] Qi F, Zhao L, Zhou A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 16-34.
- [15] Nie J, Zhao C, Deng L I, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer [J]. Biomed Rep, 2016, 4(1): 3-14.
- [16] Han Y, Wang H, Xu W, et al. Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Complement Ther Med, 2016, 4(24): 81-89.
- [17] 马杰, 王一尧, 杨伟, 等. 西黄丸抗肿瘤作用及其免疫清除功能的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1499-1501.
- [18] 马杰, 关硕, 杨伟, 等. 西黄丸对荷瘤大鼠免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 24-26.

(2015-09-19 收稿 责任编辑:徐颖)