

引用:谢辉,陈四明,刘仁权,蒋益兰. 健脾解毒消癌方治疗晚期卵巢癌 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2022,38(6): 12-15.

健脾解毒消癌方治疗晚期卵巢癌 30 例临床观察

谢 辉,陈四明,刘仁权,蒋益兰

(湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:观察健脾解毒消癌方治疗晚期卵巢癌的临床疗效。方法:选择 60 例晚期卵巢癌患者作为研究对象,随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。对照组采用多西他赛与卡铂联合化疗方案治疗,治疗组在此基础上联合健脾解毒消癌方治疗。观察 2 组实体瘤疗效、免疫功能及不良反应。结果:实体瘤疗效有效率治疗组为 76.66%(23/30),对照组为 56.67%(17/30),2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于治疗前, $CD8^+$ 水平低于治疗前,而对照组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平低于治疗前, $CD8^+$ 水平高于治疗前,治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组中白细胞、血小板减少情况均优于对照组,胃肠道反应、神经毒性发生率均低于对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:对晚期卵巢癌患者采用健脾解毒消癌方联合化疗方案治疗获得显著疗效,并能提高患者免疫功能,且不良反应少,可资临床借鉴。

[关键词] 晚期卵巢癌;中西医结合疗法;化疗方案;健脾解毒消癌方

[中图分类号] R273.731 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.06.004

Clinical effect of Jianpi Jiedu Xiaoi prescription in treatment of advanced ovarian cancer: An analysis of 30 cases

XIE Hui, CHEN Siming, LIU Renque, JIANG Yilan

(The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Jianpi Jiedu Xiaoi prescription in the treatment of advanced ovarian cancer. Methods: A total of 60 patients with advanced ovarian cancer were enrolled as subjects and randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given chemoradiotherapy regimen with docetaxel and carboplatin, and those in the treatment group were given Jianpi Jiedu Xiaoi prescription in addition to the treatment in the control group. The two groups were observed in terms of solid tumor response, immune function, and adverse reactions. Results: There was a significant difference in the response rate of solid tumor between the treatment group and the control group [76.66% (23/30) vs 56.67% (17/30), $P<0.05$]. After treatment, the treatment group had significant increases in the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ and a significant reduction in the level of $CD8^+$, while the control group had significant reductions in the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ and a significant increase in the level of $CD8^+$, and there were significant differences in these indices between the two groups after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the treatment group had significantly better conditions of leukopenia and thrombocytopenia and significantly lower incidence rates of gastrointestinal reactions and neurotoxicity ($P<0.05$). Conclusion: Jianpi Jiedu Xiaoi prescription combined with a chemotherapy regimen has a marked clinical effect in patients with advanced ovarian cancer and can improve their immune function with little adverse effect, and there-

基金项目:湖南省中医药科研计划项目(20150113)

第一作者:谢辉,女,医学硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合临床

通信作者:陈四明,男,医学硕士,主任医师,研究方向:中西医结合学(肿瘤方向),E-mail:chensiming1227@163.com

fore, it holds promise for clinical application.

[**Keywords**] advanced ovarian cancer; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; chemoradiotherapy regimen; Jianpi Jiedu Xiaoi prescription

卵巢癌是女性较常见的恶性肿瘤。相关研究表明,2020 年我国卵巢癌新发病例数为 5.5 万,占癌症总新发病例数的 2.6%;死亡病例数为 3.8 万,占癌症总死亡病例数的 3.2%^[1]。目前,晚期卵巢癌的治疗手段仍是以紫杉醇类药物联合铂类药物为主的一线化疗,但均有较为严重的毒副作用,大大降低了患者继续化疗的依从性。因此,有效降低化疗的毒副作用,保证患者积极完成整个化疗全程是值得深入研究的方向。在卵巢癌的治疗过程中配合中医药疗法可以起到增效减毒、提高机体免疫力的效果^[2]。本次研究在对卵巢癌患者采用 TC 方案化疗的基础上,配合使用健脾解毒消癌方内服治疗,观察其对患者临床疗效、毒副作用及免疫功能的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院 2020 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 60 例晚期卵巢癌患者作为研究对象,将其随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。治疗组中,平均年龄(56.03 ± 6.28)岁;肿瘤分期:Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 16 例。对照组中,平均年龄(50.47 ± 5.38)岁;肿瘤分期:Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 14 例。2 组年龄、肿瘤分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本次研究已经本院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合文献[3]中卵巢癌的诊断标准及分期标准,参考患者病史、体征、影像学检查、实验室检查及病理学检查明确诊断及分期。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定脾虚证的辨证标准。主症:胃纳减少或食欲差;大便不正常(溏、烂、先硬后溏或时溏时硬);食后腹胀,或午后腹胀。次症:口淡不渴,喜热饮,口泛清涎,腹痛绵绵,或喜按喜温,或得食则减,或遇劳则发,恶心呕吐,脘闷,肠鸣,消瘦或虚胖,面色萎黄,唇淡,气短,水肿,久咳,痰多清稀,失眠,排便无力,白带清稀,小便清长。舌质淡、苔白,脉弱。主症具备 2 项或主症 1 项加次症 2 项,舌、脉象必具,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断标准,明确诊断为卵巢癌晚期(Ⅲ~Ⅳ期);2)符合上述中医辨证标准;3)预估生存期>6 个月;4)Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分) ≥ 60 分;5)年龄在 18 岁以上;6)未合并其他恶性肿瘤;7)心电图、肝肾功能均正常;8)签署知情同意书,自愿参与本研究。

1.4 排除标准 1)对本研究药物过敏;2)存在化疗禁忌证;3)合并其他重大疾病;4)妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用 TC 方案化疗。TC 方案为:多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字 H20020543,规格:0.5 ml/20 mg)75 mg/m²,d1,静脉滴注;卡铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 H20020181,规格:10 ml:100 mg)0.3 g/m²,d1,静脉滴注。21 d 为 1 个周期,连续 4 个周期。化疗同时常规使用护肝护胃等措施;常规使用地塞米松注射液预处理。若发生严重白细胞减少、血小板降低,则常规使用升白细胞、血小板治疗。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用健脾解毒消癌方治疗。处方:明党参 15 g,白术 10 g,半枝莲 30 g,薏苡仁 20 g,法半夏 10 g,败酱草 30 g,黄芪 15 g,益母草 15 g,白花蛇舌草 30 g,枳壳 10 g,女贞子 10 g,莪术 10 g,土茯苓 20 g,郁金 10 g,鳖甲(先煎)15 g,甘草 5 g。以上中药均购自本院中药房,由本院中药房煎药机煎煮。每天 2 次,每次 250 ml,连续 4 个化疗周期。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)免疫功能。观察 2 组治疗前后免疫功能指标的变化,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。2)毒副作用。按照抗肿瘤药物急性及亚急性毒副作用分度标准(NCI 标准)^[5]分级,分级越高表示反应越重,观察 2 组治疗周期内Ⅲ、Ⅳ级化疗不良反应发生率,包括骨髓抑制、胃肠道反应及神经毒性的发生率。

3.2 疗效标准 参考实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[6]拟定。完全缓解(CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现,并维持 8 周;部分缓解(PR):所

有(1个或多个)基线目标病灶最长径总和减少 $\geq 30\%$,并维持8周;稳定(SD):所有基线目标病灶最长径总和减少,但未达PR标准,甚或增大,但未达PD标准;进展(PD):较已记录到的最小目标病灶最长径总和增大 $\geq 20\%$,或出现1个或多个新病灶。

3.3 统计学方法 采用SPSS 23.0进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组实体瘤疗效比较 总有效率治疗组为76.66%,优于对照组的56.67%,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 2组实体瘤疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR
治疗组	30	7(23.33)	16(53.33)	5(16.67)	2(6.67)	23(76.66)
对照组	30	5(16.67)	12(40.00)	7(23.33)	6(20.00)	17(56.67)
χ^2 值						4.505
P 值						0.037

3.4.2 2组治疗前后免疫功能指标比较 治疗后治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于治疗前,CD8⁺水平低于治疗前;而对照组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平低于治疗前,CD8⁺水平高于治疗前,治疗组治疗前后组内比较及治疗后与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 2组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	30	治疗前	62.03 $\pm$ 10.29	29.91 $\pm$ 7.94	32.16 $\pm$ 5.16	1.02 $\pm$ 0.44
		治疗后	66.11 $\pm$ 14.07 ^{ab}	37.64 $\pm$ 5.61 ^{ab}	20.12 $\pm$ 6.65 ^{ab}	1.27 $\pm$ 0.84 ^{ab}
对照组	30	治疗前	61.47 $\pm$ 10.29	38.62 $\pm$ 6.83	25.42 $\pm$ 8.36	1.57 $\pm$ 0.42
		治疗后	56.84 $\pm$ 13.92	32.14 $\pm$ 5.92	28.81 $\pm$ 7.32	1.15 $\pm$ 0.84

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.3 2组毒副作用发生情况比较 治疗组Ⅲ~Ⅳ度白细胞、血小板减少及胃肠道反应、神经毒性发生率均低于对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表3 2组毒副作用发生情况比较[例(%)]

组别	例数	Ⅲ~Ⅳ度 白细胞减少	Ⅲ~Ⅳ度 血小板减少	胃肠道 反应	神经毒性
治疗组	30	4(13.33)	6(20.00)	8(26.67)	11(36.67)
对照组	30	7(23.33)	10(33.33)	14(46.67)	18(60.00)
χ^2 值		0.451	0.614	0.710	1.291
P 值		0.025	0.031	0.027	0.021

4 讨 论

TC方案是晚期卵巢癌患者的一线治疗方案,主要包括多西他赛及卡铂2种药物。多西他赛是紫杉醇类抗肿瘤药物,主要作用是破坏微管网状结构,通过阻止细胞继续进行有丝分裂而达到抗肿瘤目的^[7]。有研究报道,多西他赛主要导致的毒副作用为骨髓抑制、过敏反应、消化道反应、体液潴留、神经毒性以及指甲毒性等^[8]。卡铂属于二代铂类药物,主要是通过破坏细胞DNA,阻碍DNA双螺旋解链,从而阻止肿瘤细胞合成DNA,并且可以破坏肿瘤细胞在机体内的活性^[9]。与一代铂类药物顺铂相比,卡铂具有等效、低毒的特点,其主要毒副作用为血液系统毒性、消化道反应、肝肾毒性等^[10]。TC方案虽能有力地破坏肿瘤细胞,但对于正常细胞也会有一定影响。长期、足疗程的化疗不但会升高毒副作用的发生率及加重其程度,并且因为肿瘤细胞的特性,容易导致肿瘤细胞产生对化疗药物的耐药性。近年来许多研究表明,中医药联合化疗治疗晚期卵巢癌疗效肯定,如孙婷等^[11]采用健脾通络解毒方联合化疗对铂敏感的复发性卵巢癌进行治疗,与单纯化疗相比,中药联合化疗可以提高患者的临床疗效,并减少消化道反应、骨髓抑制、周围神经毒性、肝肾功能损害等不良反应的发生。

卵巢癌在中医学中并无确切病名,根据其主要症状可归属于“肠覃”“石瘕”“癥瘕”范畴。《外证医案汇编》中明确强调“岩”即肿瘤,因机体正气虚损而患病。现代医家在继承古代医家经验基础上,综合现代医学,推陈出新,在正虚的基础上提出“瘀”“毒”“痰”等病理因素可促进卵巢癌发生发展的观点。杨霖等^[12]认为:“卵巢为虚处,正气不足,癌毒侵袭,伤其正气,气不行则血不行,瘀血内生”“水湿运行无道,酿生痰浊”“痰、瘀、癌毒互结,导致卵巢癌的发生”,并提出虚、痰、瘀、毒是卵巢癌发生发展和转移的重要病因病机。孙桂芝教授认为正气不足、内伤七情以及毒邪内聚是卵巢癌发生的重要机制,其中,又以毒邪最为重要^[13]。王雪振等^[14]通过对已公开发表的关于卵巢癌中医证候分布的相关文献进行系统评价,发现脾虚、血瘀是临床中最为常见的证候,并提出补气健脾、活血化瘀的治法。《素问·评热病论》载:“邪之所凑,其气必虚”,提示邪气侵犯之地,其正气必定虚衰,虚是导致卵

巢癌发病的主要内在因素。因脾为后天之本,故内虚尤以脾虚为主。脾气虚弱,健运失常,水湿内停,阻滞机体,蕴久化为痰浊,痰浊凝滞,阻碍气血运行,瘀血内生,又逢癌毒侵袭机体,痰浊、瘀血、癌毒互结,故发为卵巢癌。

本次研究采用健脾解毒消癌方联合 TC 方案治疗卵巢癌。健脾解毒消癌方中明党参、白术、甘草、半夏健脾益气,配合黄芪加强补益正气之功,莪术破血消癥、鳖甲软坚散结、益母草活血消肿解毒,共奏消癥散结之效。现代药理学研究表明,莪术的主要化学成分为莪术油,通过抑制血管生成与诱导细胞凋亡而抗肿瘤,具有双重抗肿瘤作用,同时可以提高机体免疫功能^[15-16]。半枝莲、败酱草、郁金、白花蛇舌草清热解毒抗癌。有学者通过实验研究发现半枝莲的主要化学成分为黄酮类和二萜类化合物,其通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成来达到抗肿瘤的作用^[17]。李冀等^[18]研究发现半枝莲的含药血清能够明显抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,且抑制率表现出显著的时-效关系,其机制可能与阻碍 SKOV3 细胞周期的进行以及诱导 SKOV3 细胞凋亡相关。郭丽华等^[19]通过 MTT 法观察发现半枝莲 5 个黄酮类单体(汉黄芩素、野黄芩苷、芹菜素、木犀草素和黄芩素)具有显著抑制 SKOV3 细胞增殖的作用,其中以汉黄芩素抑制效果最为明显,经过进一步研究发现汉黄芩素也能提高 SKOV3 细胞对卡铂的敏感性。土茯苓及薏苡仁利水化湿,枳壳配郁金加强行气之功,女贞子兼以顾护阴液,以防苦寒之品太过损伤阴液。全方以六君子汤加减而成,功效以健脾益气为主,辅祛瘀化痰、解毒散结。

目前较为常用的免疫学指标为 T 淋巴细胞亚群,主要包括 CD3 细胞、CD4 细胞、CD8 细胞、CD4/CD8。CD3 细胞是成熟 T 淋巴细胞总数,CD4 细胞为辅助性/调控性 T 淋巴细胞,可辅助其他淋巴细胞发挥免疫功能,CD8 为抑制性/细胞毒性 T 淋巴细胞。本次研究结果发现,对照组经化疗后其 CD3 细胞、CD4 细胞较前降低,CD8 细胞较前上升,提示其免疫力降低,而治疗组经健脾解毒消癌方联合化疗治疗后其 CD3 细胞、CD4 细胞较前上升,CD8 细胞较前降低,提示其免疫力增强。

本研究结果表明,健脾解毒消癌方联合 TC 方案化疗治疗晚期卵巢癌的实体瘤疗效总有效率高

于单纯 TC 方案化疗,骨髓抑制及胃肠道等不良反应发生情况均优于单纯 TC 方案化疗,并且可以有效减轻化疗对机体免疫细胞的破坏,提高患者化疗后的免疫力。

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2] 杨爽,沈影,韩凤娟. 中医药对卵巢癌的治疗作用及研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(10):202-207.
- [3] 李晶,吴妙芳,林仲秋.《FIGO 2018 妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(3):304-314.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [5] 石燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:135-146.
- [6] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer,2000,87:881-886.
- [7] 鲁晓燕,孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究[J]. 中国医药导报,2008,23(11):22-24.
- [8] 郭晨煜,孙永旭,祝伟伟,等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展[J]. 中国药房,2013,24(48):4598-4602.
- [9] 孙正伟. miR-193a-3p 在卵巢癌细胞多药耐受中及 ING5 在顺铂耐药中的表达及其意义[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.
- [10] 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]. 今日药学,2019,29(9):577-585.
- [11] 孙婷,张梅,李平. 健脾通络解毒方联合化疗治疗铂敏感复发性卵巢癌的有效性安全性研究[J]. 四川中医,2019,37(11):165-167.
- [12] 杨霖,王笑民,杨国旺,等. “虚、痰、瘀、毒”在卵巢癌发生发展及转移过程中的理论探讨[J]. 时珍国医国药,2018,29(8):1951-1952.
- [13] 王佳. 基于数据挖掘的孙桂芝教授辨治卵巢癌临床经验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2015.
- [14] 王雪振,夏雷. 卵巢癌中医证候分布规律的系统评价[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(9):3074-3080.
- [15] 项秀娣,吕圭源,陈素红,等. 莪术油质量控制及药理研究进展[J]. 中国现代应用药学,2010,27(11):979-982.
- [16] 曾建红,黄凤香,廖迎. 莪术油的含量测定和抗肿瘤作用的新进展[J]. 肿瘤药学,2012,2(1):19-22.
- [17] 宋彤昕,贺明帅,吕佳霖,等. 半枝莲化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(10):126-133.
- [18] 李冀,张睿苏,高彦宇,等. 半枝莲含药血清对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响[J]. 中医药信息,2016,33(3):1-4.
- [19] 郭丽华,齐聪,杨红,等. 半枝莲黄酮类单体对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响[J]. 上海中医药杂志,2013,47(1):61-65.

(收稿日期:2022-01-18)