

◆肿瘤研究◆

华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期卵巢癌临床研究

范道艳¹, 贾景香², 库玉花¹, 王静¹, 段予¹, 李芳¹, 于瑞蒙¹

1. 濮阳市中医院妇科, 河南 濮阳 457001; 2. 濮阳市中医院肿瘤血液科, 河南 濮阳 457001

[摘要] 目的: 观察华蟾素胶囊联合多西他赛注射液、卡铂注射液治疗晚期卵巢癌的临床疗效及对细胞免疫功能的影响。方法: 按随机数字表法将 106 例晚期卵巢癌分为对照组与治疗组各 53 例。对照组采取多西他赛注射液、卡铂注射液治疗, 治疗组在对照组基础上联合华蟾素胶囊治疗。比较 2 组治疗前后细胞免疫指标 (T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、卵巢癌特异性量表第 4 版 (FACT-OV4) 评分变化, 分析临床疗效和不良反应发生率。结果: 治疗组总有效率为 98.11%, 对照组为 84.91%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), CD8⁺ 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 FACT-OV4 量表生理状况、情感状况和附加关注评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 功能状况、社会状况评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且治疗组生理状况、情感状况和附加关注评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 功能状况、社会状况评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 3.77%, 对照组为 18.87%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 华蟾素胶囊联合多西他赛注射液、卡铂注射液治疗晚期卵巢癌疗效优于单纯西药化疗, 能有效改善患者细胞免疫功能, 提高生活质量, 且不良反应较少。

[关键词] 晚期卵巢癌; 华蟾素胶囊; 多西他赛注射液; 卡铂注射液; 细胞免疫; 生活质量

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 02-0134-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.02.026

Clinical Study on Huachansu Capsules Combined with Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer

FAN Daoyan¹, JIA Jingxiang², KU Yuhua¹, WANG Jing¹, DUAN Yu¹, LI Fang¹, YU Ruimeng¹

1. Department of Gynecology, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China; 2. Department of Oncology and Hematology, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Huachansu Capsules combined with Docetaxel Injection and Carboplatin Injection on advanced ovarian cancer and its effect on cellular immune function. **Methods:** A total of 106 cases of patients with advanced ovarian cancer were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group was treated with Docetaxel Injection and Carboplatin Injection, and the treatment group was additionally treated with Huachansu Capsules based on the treatment of the control group. The changes in cellular immune indexes [T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary Cancer (FACT-OV4) scores before and after treatment were compared between the

[收稿日期] 2023-03-12

[修回日期] 2023-09-15

[作者简介] 范道艳 (1987-), 女, 主治医师, E-mail: fandaoyan2023@163.com。

two groups; clinical effects and incidence of adverse reactions were analyzed. **Results:** The total effective rate was 98.11% in the treatment group and 84.91% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and $CD8^+$ levels were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), $CD8^+$ level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the physiological status, emotional status and additional attention scores of FACT-OV4 scale in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of functional status and social status were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the scores of physiological status, emotional status and additional attention in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the scores of functional status and social status were higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions was 3.77% in the treatment group and 18.87% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huachansu Capsules combined with Docetaxel Injection and Carboplatin Injection has a better curative effect than simple chemotherapy with western medicine in the treatment of advanced ovarian cancer, and it can effectively improve the cellular immune function and quality of life of patients, with fewer adverse reactions.

Keywords: Advanced ovarian cancer; Huachansu Capsules; Docetaxel Injection; Carboplatin Injection; Cellular immunity; Quality of life

卵巢癌指发生在卵巢的恶性肿瘤, 卵巢癌早期多无症状, 晚期可出现下腹不适、腹胀、食欲下降等消化道症状。因其起病隐匿, 大部分患者临床确诊时已处于晚期, 且多数已有腹腔内广泛播散、转移, 对女性生命造成严重威胁^[1-2]。化疗和放疗是晚期卵巢癌的常用疗法, 但单纯放化疗均有明显的毒副反应, 大大降低了患者的生活质量^[3]。中医学将卵巢癌归属于癥瘕等范畴, 其病症特点包含“瘕块”和“虚实”两个方面。瘕块指在卵巢区域形成的肿块; 虚实则指肿块的性质, 它可以是实性的(实瘕)或液体充满的(虚瘕)。临床上, 中医药通常作为辅助治疗, 与现代医学的手术、放疗、化疗等治疗相结合, 以提高治疗效果。本研究观察了华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效及对细胞免疫功能的影响, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]中晚期卵巢癌相关诊断标准。经临床症状、体征、CT 和 MRI、B 超等影像学检查, 肿瘤标记物及

病理学检查确诊。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]卵巢癌有关气血亏虚型辨证标准。症见腹痛绵绵, 少腹有包块, 面色少华或无华, 精神萎靡, 心悸气短, 头晕目眩, 消瘦纳呆, 舌质淡、苔薄白, 脉细弱。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准; 依从性较好, 且积极配合完成治疗; 治疗前未接受其他化疗药物或靶向治疗; 签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往有相关药物过敏史者; 合并心、肝、肾等严重功能障碍者; 转移性卵巢癌, 或合并其他恶性肿瘤者; 伴遗传疾病者或精神障碍者。

1.5 一般资料 按随机数字表法将 2019 年 1 月—2021 年 1 月濮阳市中医院收治的晚期卵巢癌患者 106 例分为对照组与治疗组各 53 例。对照组年龄 32~74 岁, 平均 (53.26 ± 12.78) 岁; 病程 3~8 个月, 平均 (5.87 ± 1.24) 个月; 病理类型: 浆液性囊腺癌 45 例, 黏液性囊腺癌 1 例, 子宫内膜样癌 3 例, 透明细胞癌 4 例; 平均体质指数 22.42 ± 2.08 。治疗组年龄

33~75 岁, 平均(53.31 ± 12.80)岁; 病程 3.5~9 个月, 平均(5.90 ± 1.29)个月; 病理类型: 浆液性囊腺癌 44 例, 黏液性囊腺癌 2 例, 子宫内膜样癌 2 例, 透明细胞癌 5 例; 平均体质量指数 22.51 ± 2.13 。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规化疗。多西他赛注射液(多帕菲, 齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20041129) 50 mg/m^2 静脉滴注 1 h, 每天 1 次; 卡铂注射液(波贝, 齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20020180) 50 mg/m^2 静脉滴注 1 h, 每天 1 次, 21 d 为 1 个疗程, 治疗 1 个疗程。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司, 国药准字 Z20050846)口服, 每次 2 粒, 每天 3 次。连续治疗 21 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①细胞免疫学指标。于治疗前后抽取患者外周静脉血 4 mL(肝素抗凝管), 采用碱性磷酸酶染色法, 检测 T 淋巴细胞亚群(CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)水平, 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 严格按照试剂盒操作。②生活质量。采用卵巢癌特异性量表第 4 版(FACT-OV4)评价生活质量, 主要包含生理状况、功能状况、社会状况、情感状况和附加关注, 其中生理状况评分、情感状况评分和附加关注评分越高则生活质量越差, 而功能状况、社会状况评分越高则生活质量越好。③不良反应发生率。观察记录治疗过程中的不良反应事件, 包含恶心呕吐、头晕头痛、四肢麻木、皮疹等。④临床疗效。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件分析所有数据。2 组年龄、病程、体质量指数、细胞免疫指标、生活质量评分等符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 比较采用两独立样本 t 检验及配对样本 t 检验; 病理类型、疗效、不良反应等计数资料以百分比(%)描述, 采用四格表 χ^2 检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]和国际卫生组织肿瘤化疗^[6]中相关标准评定疗效。完全缓解(CR): 病灶完全消失, 且持续

4 周以上, 无复发或转移; 部分缓解(PR): 病灶(最大直径及其垂直直径乘积)缩小 50% 及以上, 持续 4 周以上, 无新病灶出现; 稳定(SD): 病灶两径乘积缩小不足 50%, 增大不超过 25%, 持续 4 周以上; 进展(PD): 病灶两径乘积增大 25% 及以上。总有效率=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率为 98.11%, 对照组为 84.91%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	53	17(32.08)	21(39.62)	7(13.21)	8(15.09)	45(84.91)
治疗组	53	40(75.47)	8(15.09)	4(7.55)	1(1.89)	52(98.11)
χ^2 值						5.950
P 值						0.015

4.3 2 组治疗前后细胞免疫功能比较 见表 2。治疗前, 2 组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD8^+ 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平均较治疗前升高($P < 0.05$), CD8^+ 水平较治疗前降低($P < 0.05$); 且治疗组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平高于对照组($P < 0.05$), CD8^+ 水平低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	$\text{CD4}^+(\%)$	$\text{CD8}^+(\%)$	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
对照组	治疗前	53	51.28 ± 10.33	36.68 ± 5.70	1.39 ± 0.40
	治疗后	53	55.76 ± 10.94^{①}	25.13 ± 3.63^{①}	1.65 ± 0.42^{①}
治疗组	治疗前	53	51.72 ± 10.76	35.85 ± 5.32	1.38 ± 0.38
	治疗后	53	61.22 ± 11.45^{②}	19.47 ± 2.43^{②}	1.92 ± 0.48^{②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后 FACT-OV4 量表评分比较 见表 3。治疗前, 2 组 FACT-OV4 量表各项评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组生理状况、情感状况和附加关注评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 功能状况、社会状况评分均较治疗前升高($P < 0.05$); 且治疗组生理状况、情感状况和附加关注评分均低于对照组($P < 0.05$), 功能状况、社会状况评分均高于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2 组不良反应发生率比较 治疗期间, 治疗组发生恶心呕吐、皮疹各 1 例, 不良反应发生率为 3.77%。

对照组发生恶心呕吐4例,头晕头痛、四肢麻木各3例,不良反应发生率为18.87%。2组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.014$, $P=0.014$)。

表3 2组治疗前后FACT-OV4量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

项 目	对照组(例数=53)		治疗组(例数=53)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理状况	27.01 $\pm$ 2.80	16.02 $\pm$ 1.63 ^①	27.93 $\pm$ 2.92	8.11 $\pm$ 0.79 ^②
功能状况	14.76 $\pm$ 1.42	23.58 $\pm$ 2.29 ^①	14.59 $\pm$ 1.41	31.49 $\pm$ 2.03 ^②
社会状况	14.76 $\pm$ 1.23	21.68 $\pm$ 2.22 ^①	14.62 $\pm$ 1.20	29.63 $\pm$ 2.91 ^②
情感状况	25.68 $\pm$ 2.41	14.63 $\pm$ 1.48 ^①	25.41 $\pm$ 2.38	8.35 $\pm$ 0.69 ^②
附加关注	23.51 $\pm$ 2.52	15.68 $\pm$ 1.50 ^①	23.17 $\pm$ 2.46	8.75 $\pm$ 1.06 ^②

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

卵巢癌病因目前仍不十分明确,有学者认为可能与遗传因素、内分泌因素、妇科疾病、生育因素、生活因素等有关^[7]。临床针对晚期卵巢癌患者多采取紫杉醇类、铂类等药物联合治疗,能有效控制肿瘤,但副作用较大,降低了患者的生活质量。多西他赛注射液联合卡铂是一种常用的化疗方案,在一定程度上可以缩小肿瘤,控制病情,甚至能帮助患者达到部分或完全缓解,临床用于治疗多种恶性肿瘤,包括卵巢癌。多西他赛属于一种半合成紫杉醇类药物,能破坏微管和微管蛋白二聚体之间动态平衡,抑制细胞有丝分裂,对胃癌、卵巢癌或乳腺癌均有良好抗肿瘤作用^[8-9]。卡铂是第二代铂类,为细胞周期非特异性药物,能影响DNA合成,产生细胞毒作用^[10-11]。尽管多西他赛注射液联合卡铂化疗方案在卵巢癌治疗中取得较好疗效,但患者的耐受性和化疗反应仍然存在差异,使其对部分患者疗效欠佳。因此,寻求新的治疗策略和药物具有重要临床意义。

中医学认为,卵巢癌的发病与外邪、内伤密切相关,外邪包括风、寒、湿、热等,内伤主要有情志不调、饮食不节、久病虚损等因素,内外合邪使正气受损,气血失和,痰瘀毒内生,蕴结于内形成癥瘕痞块,发为本病。治疗宜以扶正祛邪、活血解毒、软坚散结为法。华蟾素胶囊具有清热解毒、利尿消肿、化结软坚作用。该药由中华大蟾蜍干蟾皮脂溶性成分提制而成,具有清热解毒、消肿止痛、

软坚散结的功效,临床常用于中、晚期肿瘤的治疗。华蟾素胶囊所含有效成分为吡啶生物碱、蟾蜍毒素、蟾蜍色胺等,其抗肿瘤机制为抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖、干扰细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡等^[12]。朱小美等^[13]研究发现,华蟾素胶囊可调节机体免疫功能,减轻化疗毒副反应,增强化疗效果。临床中,对照组出现诸多不良反应,如出现恶心、呕吐或腹泻、乏力、黏膜炎、关节痛等,造成患者心理压力较大,生活质量下降。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组;患者FACT-OV4量表中生理状况、情感状况、附加关注评分均低于对照组,功能状况、社会状况评分均高于对照组;不良反应发生率低于对照组。提示华蟾素胶囊联合多西他赛/卡铂方案治疗晚期卵巢癌,能发挥药效协同作用,提高临床疗效,改善患者的生活质量,并减少化疗药物的毒副反应。

T淋巴细胞亚群是人体免疫系统重要组成部分,与肿瘤形成及扩展、转移相关。一般肿瘤患者免疫力低下时,CD4⁺T细胞减少、CD8⁺T细胞增加、CD4⁺/CD8⁺比值下降^[14-15]。本研究结果显示,治疗后治疗组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,提示华蟾素胶囊能更好地改善患者的免疫功能,从而提高临床治疗效果。

综上所述,采取华蟾素胶囊联合多西他赛/卡铂方案治疗晚期卵巢癌疗效确切,能有效改善患者免疫功能,提高生活质量,且更具安全性。

[参考文献]

- [1] 国家癌症中心,国家肿瘤质控中心卵巢癌质控专家委员会. 中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 609-614.
- [2] 王学博,符攀峰,任红娟,等. 紫杉醇、顺铂方案联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生存质量的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(4): 791-795.
- [3] VERGOTE I, HARTER P, CHIVA L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced ovarian cancer[J]. Cancer, 2019, 15(24): 4594-4597.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医

- 药科技出版社, 2002: 115-119.
- [6] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [7] 苏梦婵, 郑莹. 2022《NCCN遗传性/家族性卵巢癌风险评估与临床管理指南(第1版)》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(7): 508-512.
- [8] 周惠人, 张雅欣, 李玉静. 紫杉醇联合顺铂与多西他赛联合卡铂治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性对比[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(11): 152-154.
- [9] 孔北华, 刘继红, 黄鹤, 等. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版)[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(8): 561-572.
- [10] 韩冰, 赵倩, 海盼盼, 等. 卡铂腹腔化疗在晚期卵巢癌患者中的应用研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 53-55.
- [11] 王雅菲, 王健, 刘军华. 肿瘤细胞减灭术后行腹腔热灌注5-FU+卡铂化疗联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的效果观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 452-454.
- [12] 汪小英, 屈芳. 阿帕替尼联合DP方案治疗晚期卵巢癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2132-2136.
- [13] 朱小美, 张小超, 曹育春, 等. 华蟾素对人皮肤鳞状细胞癌A431细胞增殖、凋亡的影响及机制分析[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(4): 32-36.
- [14] 袁慧, 郭翠琴, 武芳. 益气活血解毒散结法对晚期卵巢癌患者无复发生存时间、生活质量及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(8): 883-886.
- [15] 古丽加那提, 袁华, 蒋丽萍, 等. HE4和T淋巴细胞亚群在上皮性卵巢癌化疗前后的变化及其诊断价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(12): 63-67.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)