

# 复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX4 方案 对晚期消化道恶性肿瘤患者免疫功能及生活质量的影响

车建华\*, 颜永清, 劳小芳

(广西医科大学第十附属医院(钦州市第一人民医院)肿瘤科, 广西 钦州 535000)

**[摘要]** 目的:观察复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX4 方案对晚期消化道恶性肿瘤的临床疗效。方法:将符合纳入标准的 120 例晚期消化道恶性肿瘤患者随机分为单纯化疗组与联合治疗组各 60 例。两组均给予 FOLFOX4 方案进行化疗,联合治疗组同时给予复方斑蝥胶囊 1 g/次,3 次/d,连用 4 周。结果:卡氏评分(KPS)改善率治疗组 58.3%,单纯组 33.3%,两组差异显著( $P < 0.05$ );肿瘤患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)细胞数低于健康对照组,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞高于健康对照组( $P < 0.05$ );联合治疗组治疗后外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、NK 细胞[CD4<sup>+</sup>(42.8 ± 8.2)%,NK(22.1 ± 3.5)%]较单纯组[CD4<sup>+</sup>(37.8 ± 7.6)%,NK(16.7 ± 5.3)%]升高更明显,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群数下降更明显[CD8<sup>+</sup>(25.4 ± 3.4)% vs (27.6 ± 6.2)%],且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组试验组化疗毒副反应较轻,与单纯组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:晚期消化道恶性肿瘤患者免疫功能低下。FOLFOX4 方案治疗可使受抑制的细胞免疫功能部分恢复,服用复方斑蝥胶囊可使细胞免疫功能进一步提高,同时能提高患者的生活质量,减轻化疗的毒副反应。

**[关键词]** 复方斑蝥胶囊; 化疗; 消化道肿瘤; 免疫功能

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0312-03

**[doi]** 10.11653/syfy2013160312

## Effect of Complex Banmao Capsules Combined with FOLFOX4 Regimen on Immune Function and Quality of Life in Advanced Gastrointestinal Malignancies Patients

CHE Jian-hua\*, YAN Yong-qing, LAO Xiao-fang

(Department of Oncology, Tenth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University

(First People's Hospital of Qinzhou), Qinzhou 535000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of complex Banmao capsules combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of advanced gastrointestinal malignancies patients. **Method:** One hundred and twenty cases with advanced gastrointestinal malignancies were randomly divided into treatment group and simple group with 60 cases in each group. The two groups were given FOLFOX4 regimen. The treatment group was additionally given complex Banmao capsules (1 g, Tid) for 4 weeks. **Result:** The karnofsky performance status (KPS) improvement rate in treatment group was 58.3%, while in simple group was 33.3%, two groups had significant difference ( $P < 0.05$ ). All patients with advanced gastrointestinal malignancies showed that the CD4<sup>+</sup>T cells and natural killer (NK) cells were lower than that of the controlled group ( $P < 0.05$ ), the CD8<sup>+</sup>T cells were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment the CD4<sup>+</sup>T cells and NK cells in the treatment group [CD4<sup>+</sup>(42.8 ± 8.2)%, NK(22.1 ± 3.5)%] was increased more significantly than simple group [CD4<sup>+</sup>(37.8 ± 7.6)%, NK(16.7 ± 5.3)%] ( $P < 0.05$ ). After treatment the CD8<sup>+</sup>T cells in the treatment group were decreased more significantly than simple group [CD8<sup>+</sup>(25.4 ± 3.4)% vs (27.6 ± 6.2)%] ( $P < 0.05$ ). The incidence of toxicity after chemotherapy in the treatment group was lower than simple group ( $P < 0.05$ ).

**[收稿日期]** 20121227(018)

**[通讯作者]** \*车建华,主治医师,从事消化道肿瘤的发病机制及治疗研究, Tel:15277779100, E-mail:524690135@qq.com

**Conclusion:** The cellular immunological functions were inhibited in patients with advanced gastrointestinal malignancies. FOLFOX4 regimen could reverse the immune suppression state in patients with advanced gastrointestinal malignancies. The combination of FOLFOX4 regimen and Fufang Banmao Capsules could remarkably improve immunological functions, quality of life and reduce toxicity after FOLFOX4 chemotherapy in advanced gastrointestinal malignancies patients.

**[Key words]** Fufang Banmao capsules; chemotherapy; gastrointestinal tumors; immune function

消化道恶性肿瘤患者常出现免疫力低下以及体质虚弱等现象,严重影响患者的生活质量。提高患者机体免疫功能及生活质量,已成为临床的一个热点问题。中医药治疗肿瘤是一种多层次、多途径及多靶点的整体综合治疗,因疗效确切,在癌症治疗中有独特的地位和优势。复方斑蝥胶囊由斑蝥、人参、黄芪、刺五加、山茱萸、甘草等数味中药制成,具有破血消瘀、攻毒蚀疮之功效,用于各类恶性肿瘤的治疗<sup>[1]</sup>。钦州市第一人民医院肿瘤科自 2009 年 7 月至 2012 年 7 月采用复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗晚期消化道肿瘤 60 例,并与同期单纯采用 FOLFOX4 方案化疗的 60 例病例比较,在改善患者生活质量、降低化疗毒副反应和增强机体免疫方面,均取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2009 年 7 月—2012 年 7 月在钦州市第一人民医院化疗科住院治疗的 120 例晚期消化道恶性肿瘤患者,其中男 76 例,女 44 例;年龄 45~78 岁,平均年龄(52.25±5.71)岁;结肠癌患者 60 例,胃癌患者 48 例,直肠癌患者 12 例。所有患者均经病理学确诊,临床诊断为晚期(Ⅲ~Ⅳ期),所有患者卡氏评分(KPS)评分>60 分,预计生存时间>3 个月。随机分为单纯组、联合治疗组,每组 60 例,同时选择健康体检者 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 45~72 岁。(50.97±12.12)岁作为对照组。两组肿瘤患者的性别、KPS 评分、病情、年龄、各项免疫指标均无统计学意义。

**1.2 纳入标准及排除标准** 纳入标准:①首次接受治疗;②白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $\geq 90 g \cdot L^{-1}$ ;③知情同意;④预计生存时间 3 个月以上。排除标准:①合并严重凝血功能障碍者;②化疗禁忌症者;③合并严重心、肺、肝、肾疾病及全身脏器功能衰竭者。

## 1.3 方法

**1.3.1 治疗方法** 对照组采用 FOLFOX4 化疗方案:奥沙利铂  $85 mg \cdot m^{-2}$ ,静脉滴注 3 h,d1;亚叶酸钙  $200 mg \cdot m^{-2}$  静脉滴注 2 h,d1~2;氟脲嘧啶  $400$

$mg \cdot m^{-2}$ ,于亚叶酸钙滴注后快速推注,d1~2;氟脲嘧啶  $600 mg \cdot m^{-2}$ ,持续滴注 24 h,d1~2。治疗组化疗方案同对照组并加用复方斑蝥胶囊(批号 Z19993294)进行治疗,1 g/次,3 次/d。两组均每 2 周重复 1 次,2 次为 1 个周期,2 个周期后评价临床疗效、患者生存周期及副反应发生情况。

**1.3.2 生活质量评价** 按 KPS 评分标准<sup>[2]</sup>,在治疗结束比治疗前增加 10 分以上为改善,治疗后比治疗前无增加为稳定,治疗后比治疗前减少 10 分为减低。

**1.3.3 免疫功能指标的检测** 治疗前后抽取患者肘静脉血 3 mL 置于肝素抗凝管中。在 6 h 内测定 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 15.0 统计软件处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肿瘤患者治疗前和健康对照组免疫功能的比较** 肿瘤患者 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞及 NK 细胞较健康对照组下降,CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞较其升高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 肿瘤患者与对照组外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞测定( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	例数	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	NK
健康对照	30	43.9±5.7	27.3±4.9	14.9±5.2
肿瘤患者	120	26.5±5.6 <sup>1)</sup>	35.7±6.1 <sup>1)</sup>	11.2±2.4 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 肿瘤患者生活质量评价比较** 治疗后治疗组和单纯组生活质量改善率分别为 58.3%,33.3%,治疗组明显高于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 两组治疗前和治疗后生活质量变化比较( $n=60$ )

组别	KPS 评分/分			改善率 /%
	改善	稳定	降低	
治疗	35	10	7	58.3 <sup>1)</sup>
单纯	20	18	22	33.3

注:与单纯组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 3~4 同)。

### 2.3 毒副反应 与单纯组相比, 治疗组化疗的毒副反应明显减轻( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组化疗期间毒副反应的比较( $n = 60$ )

组别	白细胞减少	血小板降低	血红蛋白减少	恶心、呕吐	脱发	腹泻	周围神经毒性
单纯	36	26	28	32	16	20	40
联合治疗	20 <sup>1)</sup>	16 <sup>1)</sup>	16 <sup>1)</sup>	24 <sup>1)</sup>	12 <sup>1)</sup>	16 <sup>1)</sup>	30 <sup>1)</sup>

### 2.4 肿瘤患者两组治疗前后免疫功能的比较 治疗组治疗前与单纯组治疗前的 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞及 NK 细胞差异无统计学意义, 治疗后两组患者 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞及 NK 细胞较治疗前升高, CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞较治疗前下降, 但治疗组更明显, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 4 两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的比较( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	NK
联合治疗	治疗前	26.1 ± 4.6	35.8 ± 5.2	11.6 ± 4.7
	治疗后	42.8 ± 8.2 <sup>1,2)</sup>	25.4 ± 3.4 <sup>1,2)</sup>	22.1 ± 3.5 <sup>1,2)</sup>
单纯	治疗前	27.8 ± 5.3	36.2 ± 5.7	10.8 ± 3.2
	治疗后	37.8 ± 7.6 <sup>1)</sup>	27.6 ± 6.2 <sup>1)</sup>	16.7 ± 5.3 <sup>1)</sup>

注: 与同组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与单纯组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

恶性肿瘤患者存在免疫功能低下, 并和肿瘤的发生、发展及预后有密切联系。这种免疫低下以细胞免疫为主, 当 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞数量变化时, 可导致细胞免疫功能紊乱。CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞主要为辅助调节功能, 而 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞具有细胞毒性效应, 可特异杀死靶细胞, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 为中心的免疫调节细胞是机体免疫状态的中心环节<sup>[2]</sup>。而 NK 细胞是天然免疫的一类重要细胞, 在抗肿瘤免疫应答中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。NK 细胞不但能直接杀伤肿瘤细胞, 而且能通过释放细胞因子活化和调节其他效应细胞间接发挥抗肿瘤作用。本研究结果显示, 晚期消化道肿瘤患者与健康志愿者比较, CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞、NK 细胞明显下降, CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞升高, 最终导致机体免疫系统对新的肿瘤细胞的无反应性, 表现出肿瘤患者 NK 细胞非特异性杀瘤作用受限, 不能有效发挥杀伤肿瘤细胞的作用<sup>[4]</sup>。

化疗是中晚期肿瘤治疗的主要手段, 综合治疗对提高疗效和生存质量有重要意义。临床研究表明中西医结合治疗不但能缓解症状, 提高生活质量, 且具有能使化疗增效、减轻不良反应的作用<sup>[5]</sup>。复方

斑蝥胶囊为从斑蝥、黄芪、刺五加、人参、山萸肉、女贞子、莪术、熊胆粉、山棱、半枝莲、甘草等中药中应用现代科学方法提取的一种双相广谱抗癌药物, 具有抗肿瘤及免疫调节作用, 其通过增强淋巴细胞因子激活的杀伤细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞的活性, 诱导白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子的产生, 起到提高机体免疫功能, 抑制和杀灭肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。其中组方中的斑蝥中提取的去甲斑蝥素能抑制肿瘤细胞 S 期 DNA 合成, 呈现 S/G<sub>2</sub> + M 期阻滞现象, 诱导肿瘤细胞凋亡; 人参中的人参皂苷能调节机体免疫功能, 直接抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡<sup>[7]</sup>; 组方中的黄芪在体外能抑制多种肿瘤细胞的生长, 其机制与抑制肿瘤细胞增殖并提高 NK 细胞杀伤活性相关<sup>[8-9]</sup>; 组方中的山萸肉具有抗癌止痛、清热解毒、活血消肿、利尿、抗菌作用, 对直肠癌、结肠癌等有抗癌作用<sup>[10]</sup>。另外研究亦表明复方斑蝥胶囊不但无骨髓抑制作用, 而且还有良好的升白细胞的功能<sup>[11]</sup>。本研究中服用复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX4 患者较单使用 FOLFOX4 患者相比 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞, NK 细胞显著上升, CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞下降更明显, 同时 KPS 改善率高于单使用 FOLFOX4 患者, 不良反应发生少, 说明药物对正常细胞有保护作用, 促进机体免疫细胞抗肿瘤功能的恢复, 巩固化疗治疗的效果, 减少其不良反应, 显著逆转晚期消化道肿瘤患者免疫功能受抑状态, 增强机体抗病能力。

总之, 复方斑蝥胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗晚期消化道恶性肿瘤起到协同增效, 改善生活质量, 提高机体免疫力, 减轻化疗毒副反应, 值得临床推广应用。

### [参考文献]

[1] 米彩峰, 刘珍, 王延琦. 复方斑蝥胶囊质量标准的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(4): 13.

[2] Khazaie K, von Boehmer H. The impact of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg on tumor specific CD8<sup>+</sup> T cell cytotoxicity and cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(2): 124.

[3] Orange J S, Ballas Z K. Natural killer cells in human health and disease[J]. Clin Immunol, 2006, 118(1): 1.

[4] 梁艳, 邓安梅, 仲人前. NK 细胞识别和杀伤机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(6): 284.

[5] 季旭明, 欧阳兵, 吴智春, 等. 温下方含药血清诱导 A549/DDP 细胞凋亡及对 Bcl-2, Bax, p53 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 123.

[6] 夏恪迪, 张赢子, 馨木, 等. 复方斑蝥胶囊体内抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国药业, 2007, 16(15): 13.

# 不同剂量米索前列醇内置阴道后穹窿间隔时间 对中期妊娠引产结局临床对比

陈慧娟\*

(义乌市中心医院,浙江义乌 322000)

**[摘要]** **目的:**研究米索前列醇内置阴道后穹窿不同剂量及不同间隔时间对中期妊娠的引产结局。**方法:**将 150 例拟行药物引产的中期妊娠孕妇随机分为观察组及对照组,每组 75 例,两组均采用米索前列醇内置阴道后穹窿引产,观察组每次用药间隔 4 h,每次 200  $\mu\text{g}$ ,24 h 最大剂量 800  $\mu\text{g}$ ;对照组每次用药间隔时间 6 h,每次 400,24 h 最大剂量 1 200  $\mu\text{g}$ ;观察并对比两组孕妇引产结局。**结果:**两组孕妇引产成功率、阴道出血量比较均无统计学意义;观察组宫缩发动时间、总产程明显、用药剂量明显低于对照组( $P < 0.05$ ),药物不良反应发生率比对照组显著降低( $P < 0.01$ )。**结论:**采取米索前列醇内置阴道后穹窿行中期妊娠引产时,每次 200  $\mu\text{g}$ ,间隔 4 h 给药,引产安全有效,适合临床推广。

**[关键词]** 不同剂量;米索前列醇;阴道后穹窿;间隔时间;中期妊娠引产结局

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0315-03

**[doi]** 10.11653/syfy2013160315

## Effect of Interval Time and Different Dosages on Induced Labor Outcome on Mid Pregnancy by Misoprostol in Vaginal

CHEN Hui-juan\*

(Obstetrics and Gynecology Department, the Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of different doses and intervals time on induction outcome on the middle pregnancy by misoprostol in vagina. **Method:** One hundred and fifty pregnant women who were to be executed misoprostol induction were divided into observation group and control group, two group were given misoprostol induction, in observation group the interval time was 4 h, at the dose of 200  $\mu\text{g}$ , during 24 hour the maximum dose reaching 800  $\mu\text{g}$ . In the control group the interval time was 6 h, at the dose of 400  $\mu\text{g}$  and 1 200  $\mu\text{g}$ ; the pregnant women labor outcome was observed and compared. **Result:** The success rate, amount of vaginal bleeding in two groups were not statistically significant; in the observation group the time of uterine contraction, the total production process and the dosage were lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), the incidence of adverse drug reactions was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Misoprostol

**[收稿日期]** 20130313(015)

**[通讯作者]** \*陈慧娟,从事妇产科临床研究,Tel:13575949831,E-mail:once0002@126.com

[7] 王海南. 人参皂苷药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(11):1201.  
[8] 桂曼曼,张李峰,李雪嫣,等. 同一复方用黄芪与用红芪对小鼠免疫功能影响的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):203.  
[9] 李连琨,黄云峰,谢早红,等. 黄芪注射液对 H22 荷瘤小鼠瘤组织 Bax 及 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):188.

[10] 王新杰,郑玉玲,樊青霞. 复方斑蝥胶囊联合 TP 方染治疗 121 例晚期食管癌的疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(3):279.  
[11] 曹永艳,王猛,黄开顺,等. 复方斑蝥胶囊血清诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞蛋白质组差异表达分析[J]. 中国中药杂志,2007,32(9):831.

[责任编辑 邹晓翠]