

定坤丹辅助治疗对子宫内膜癌术后放化疗患者的影响

潘思影¹, 张丹¹, 王秀芬¹, 田莉¹, 孙严洁², 陈原邻², 刘俊保^{3*}

(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 郑州 450064;

2. 河南省人民医院, 郑州 450003;

3. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450008)

[摘要] 目的:观察定坤丹辅助治疗子宫内膜癌(EC)术后放化疗患者临床症状、生活质量、免疫功能及预后的影响研究。方法:采用随机按数字表法,将168例患者分为对照组82例和观察组86例。对照组脱落、失访4例,剔除3例,最终完成75例,观察组脱落、失访5例,剔除4例,最终完成77例。两组术后根据危险因素进行给予近距离腔内放疗、盆腔外照射、化疗等措施。对照组口服八珍丸,1丸/次,2次/d;观察组口服定坤丹,7g/次,2次/d。两组疗程均为治疗4个月,并进行长期随访。治疗前、治疗后2和4个月进行气血两虚证评分;记录放、化疗的毒性反应,比较3级及以上急性和晚期膀胱、直肠放射性损伤的发生率,比较3度及以上化疗药物毒性反应的发生率;检测治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺);进行治疗前后欧洲生命质量协作组癌症核心量表(EORTC QLQ-C30)评价;检测治疗前后癌胚抗原125(CA125),人附睾蛋白4(HE4), Dickkopf相关蛋白1(DKK1),血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平;每3个月随访1次,记录病情进展(复发/转移)情况。结果:观察组在治疗后2和4个月的气血两虚证积分均低于对照组($P<0.01$);观察组3级及以上膀胱和直肠的急性放射反应和晚期放射损伤的发生率均低于对照组($P<0.05$);观察组3度以上化骨髓抑制、消化道毒性、神经毒性的发生率均低于对照组($P<0.05$);观察组EORTC QLQ-C30量表的5个功能维度和整体生存质量评分均高于对照组($P<0.01$),3个症状维度评分均低于对照组($P<0.01$);观察组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺均高于对照组,CD8⁺低于对照组($P<0.01$);观察组CA125, HE4, DKK1, VEGF, MMP-9和TGF- β_1 均低于对照组($P<0.01$);观察组病情进展率为18.18%(14/77),低于对照组的33.33%(25/75)($\chi^2=4.572, P<0.05$)。结论:定坤丹辅助治疗EC术后放化疗患者,可减轻气血两虚证症状和放射治疗和化疗导致的毒副反应,提高了生活质量和免疫功能,抑制了肿瘤标志物和肿瘤生长因子的表达,改善了肿瘤的进展,从而改善了预后。

[关键词] 子宫内膜癌; 气血两虚证; 定坤丹; 生活质量; 免疫功能; 肿瘤标志物; 病情进展

[中图分类号] R289;R271;R271.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0111-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201233

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200914.1414.003.html>

[网络出版日期] 2020-9-15 9:39

Effect of Dingkundan in Adjuvant Treatment of Patients with Radiotherapy and Chemotherapy After Endometrial Carcinoma Operation

PAN Si-ying¹, ZHANG Dan¹, WANG Xiu-fen¹, TIAN Li¹, SUN Yan-jie², CHEN Yuan-lin², LIU Jun-bao^{3*}

(1. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China;

2. Henan People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Dingkundan in adjuvant treatment of clinical symptoms, quality of life, immune function and prognosis of patients with radiotherapy and chemotherapy after

[收稿日期] 20200717(009)

[基金项目] 河南省高等学校重点科研项目(17B320029)

[第一作者] 潘思影, 讲师, 从事妇科肿瘤方向研究工作, E-mail:psy23685@163.com

[通信作者] *刘俊保, 博士, 主任医师/教授, 从事中医防治肿瘤的研究工作, E-mail:hjh1563783@163.com

endometrial carcinoma (EC) operation. **Method:** Patients were divided into control group (82 cases) and observation group (86 cases) according to random number table. A total of 75 patients in control group completed the study (4 patients fell off or lose visit, and 3 patients were eliminated), while 77 patients in observation group completed the study (5 patients fell off or lose visit, and 4 patients were deleted). After operation, patients got brachytherapy, external pelvic irradiation and chemotherapy. Patients in control group got Bazhenwan, 1 pill/time, 2 times/day, and those in observation group got Dingkundan, 7 g/time, 2 times/day. The course of treatment lasted for 4 months, and long-time follow-up data was recorded. Before treatment, and at the second and fourth month after treatment, deficiency of Qi and blood was scored. Toxic reactions after radiotherapy and chemotherapy were recorded, and incidence rate of acute and advanced radiation injury of bladder and rectum and toxicity of chemotherapeutic drugs at grade 3 or above grade 3 level were compared. And levels of T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$) were detected, European collaborative quality of life Cancer Core Scale (EORTC QLQ-C30) was evaluated, and expressions of pce125 (CA125), epididymis protein 4 (HE4), Dickkopf-related protein-1 (DKK1), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were tested before and after treatment. The follow-up was made for every three months, and the progression (recurrence/metastasis) of patients was recorded. **Result:** Scores of deficiency of Qi and blood in observation group were lower than those in control group at the second and fourth week after treatment ($P<0.01$). Incidence rates of acute and advanced radiation injury of bladder and rectum and toxicity of chemotherapeutic drugs at grade 3 or above grade 3 level and incidence rates of bone marrow suppression, gastrointestinal toxicity, neurotoxicity were lower than those in control group ($P<0.05$). Five functional dimensions and overall quality of life score based on EORTC and QLQ-C30 in observation group were higher than those in control group ($P<0.01$), and scores of three symptom dimensions were lower than those in control group ($P<0.01$). Levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in the control group ($P<0.01$), and $CD8^+$ was lower than those in the control group ($P<0.01$). Levels of CA125, HE4, DKK1, VEGF, MMP-9 and TGF- β_1 were lower than those in the control group ($P<0.01$). The disease progression rate in observation group was 18.18% (14/77), which was lower than 33.33% (25/75) in control group ($\chi^2=4.572$, $P<0.05$). **Conclusion:** In adjuvant treatment of patients with radiotherapy and chemotherapy after EC operation, Dingkundan can reduce the symptoms of Qi and blood deficiency syndrome and side effects caused by radiotherapy and chemotherapy, improve the quality of life and immune function, inhibit the expression of tumor markers and tumor growth factor, delay the progression of tumor and improve the prognosis.

[Key words] endometrial cancer; Qi and blood deficiency syndrome; Dingkundan; quality of life; immune function; tumor markers; disease progression

子宫内膜癌(EC)是居我国女性生殖系统恶性肿瘤的第二位,近来发病率及死亡率不断升高^[1]。约70%的EC患者,发现时局限于子宫体,经积极治疗,总体预后良好,年轻患者、早期病例、低级别病变的患者有更好的生存率,但EC早期症状往往临床忽略,失去早期诊断的时机,使得临床诊治效果并不十分理想^[2]。对于不保留生育功能者,手术是最主要措施,术后根据情况给予放疗或(和)化疗措施,但术后的复发问题,放疗、化疗措施的毒副作用,严重影响患者的生活质量,因此术后采取更多积极的辅助治疗措施,减轻临床症状,改善生活质

量,成为EC术后研究的热点之一^[3-4]。

中医认为EC属于“癥瘕”“崩漏”“经断复来”“五色带下”等病证范畴,为本虚标实之证,乃正气亏虚,痰瘀毒互结于宫体形成肿块,导致冲任、带脉损伤是引起EC的关键病机,虽然手术可切除有形标实“癥瘕”,但手术、放化疗等措施可进一步使气血消耗,正气受损,脏腑功能进一步失调,病情变得复杂难治^[3-5]。中药是辅助治疗EC的重要措施,可抑制肿瘤细胞增殖,影响子宫内膜癌性激素受体,抑制肿瘤的侵袭力,提高机体的免疫功能,减轻放化疗的毒副作用,逆转其耐药性等,成为临床研究的

新方向^[3,6]。定坤丹是妇科经典成药,始载于清代《医宗金鉴》,具有补益肝肾,益气养血,调经舒郁,活血止痛之功,用于崩漏下血、经行腹痛、月经不调,带下病等诸病证的治疗,且疗效显著^[7-8]。药理研究显示定坤丹可善盆腔局部微循环、增加血流量、减轻纤维合成、减轻炎症反应,促进粘连纤维的吸收,具有调节雌性激素样作用,并能抑制微血管形成、减缓甚至抑制内膜包囊的生长及调节免疫系统的多方面、多靶点的效应^[8]。定坤丹的功能主治与EC术后患者病机特点相近,基于前期研究情况,笔者评价了定坤丹辅助治疗EC术后放化疗患者症状、生活质量、免疫功能及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经河南中医药大学第三附属医院伦理委员会审查批准(批号2017ZYKY021047-02)。168例患者均来自2017年5月至2019年6月妇科及肿瘤科。根据随机数字表法分为对照组82例和观察组86例。对照组年龄48~74岁,平均(59.86±6.48)岁,病程1~6个月,平均(3.27±0.45)个月;病理类型^[2],单纯内膜样癌62例,其他黏液癌,浆液性癌等20例;分型^[2],I型59例,II型23例;手术-病理分期^[2],I期32例,II期22例,III期16例,IV期12例;术后措施,单纯放疗54例,放疗+化疗28例;脱落、失访4例,剔除3例,最终完成75例。观察组年龄45~73岁,平均(60.03±6.77)岁,病程1~6个月,平均(3.42±0.47)个月;病理类型^[2],单纯内膜样癌65例,其他黏液癌,浆液性癌等21例;分型^[2],I型63例,II型23例;手术-病理分期^[2],I期31例,II期24例,III期18例,IV期13例;术后措施,单纯放疗55例,放疗+化疗31例;脱落、失访5例,剔除4例,最终完成77例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 ①EC诊断标准参照《中华妇产科学》^[9]制定。根据临床表现(不规则阴道流血、子宫增大)、影像学检查、子宫内膜活检进行确诊。②气血两虚证诊断标准,参照中华中医药学会制定的《中医妇科常见病诊疗指南》^[10]。面色苍白/萎黄,神疲乏力,少气懒言,倦怠易累,纳少便溏,头晕目眩,自汗,心悸,失眠,舌淡,脉虚无力。

1.3 纳入标准 ①经病理诊断明确的EC患者,符合手术指征,患者无保留生育功能要求,初次行腹腔镜手术治疗者;②术后恢复2周左右,生命体征平稳,能进行辅助放疗或(和)化疗;③符合中医气血两虚证诊断标准;④年龄40~75岁;⑤患者知晓研

究方案,并取得其签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①EC复发者;②合并心、肝、肾功能严重障碍者;③合并严重消化道疾病、血液系统疾病者;④沟通、认知功能障碍,精神病患者;⑤同期参加其他临床试验者;⑥同期采用其他中医疗疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 术后根据危险因素进行治疗,给予近距离腔内放疗、盆腔外照射、化疗^[2]。具体治疗措施,近距离腔内放疗21 Gy/7 Gy/3周;盆腔外照射40~45 Gy/1.8~2.0 Gy/25 F;化疗,采用卡铂+紫杉醇方案。紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001)135 mg·m⁻²,静脉滴注,第1天,卡铂AUC注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180),400 mg·m⁻²,静脉滴注,第1天。3周重复1次,共3~5次。并给予中药治疗,对照组口服八珍丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字Z20044003),1丸/次,2次/d。观察组口服定坤丹(山西广誉远国药有限公司,国药准字Z20059003),7 g/次,2次/d。两组疗程均治疗4个月,并进行长期随访。

1.6 观察指标 ①气血两虚证评分,对阴道出血,面色苍白/萎黄,神疲乏力,少气懒言,倦怠易累,纳少便溏,头晕目眩,自汗,心悸,失眠等症状按无、轻、中、重分别记0,1,2,3分,各症状评分相加为气血两虚证积分,比较治疗前后2和4个月的气血两虚证积分。②放化疗的毒性反应,参照欧洲癌症研究与治疗组织(RTOG/EORTC)标准^[11],进行急性放射反应分级标准和晚期放射损伤分级标准(EORTC)分期标准,比较3级及以上急性和晚期膀胱、直肠放射性损伤的发生率。参照世界卫生组织化疗药物毒性反应分级标准^[2]评价骨髓抑制情况、消化道毒性和神经毒性,比较3度及以上化疗药物毒性反应的发生率。③生活质量,以欧洲生命质量协作组癌症核心量表(EORTC QLQ-C30)进行评价^[12]。抽取其中的5个功能维度,1个整体生存质量维度和3个症状维度进行评价。治疗前后各评价1次。④免疫功能采用流式细胞仪检测检测治疗前后CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺水平。⑤肿瘤标志物,检测治疗前后癌胚抗原125(CA125),人附睾蛋白4(HE4)和Dickkopf相关蛋白1(DKK1)水平,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海信裕生物科技有限公司,批号分别为201805721,201804217,201804089)。⑥肿瘤生长因子,检测治疗前后血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)

和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号分别为201810563,201809738,201810758)。^⑦病情进展情况,每3个月随访1次,记录病情进展(复发/转移)情况。

1.7 统计学处理 数据采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用 t 检验,等级资料比较采用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者气血两虚证积分比较 治疗后2和4个月,两组气血两虚证积分均逐渐下降($P<0.01$);观察组在治疗后2和4个月的气血两虚证积分均低于对照组($P<0.01$)。见表1。

表1 两组患者气血两虚证积分比较

Table 1 Comparison of scores of deficiency of Qi and blood between two groups 分

组别	例数	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月
对照	75	25.72±2.93	19.14±2.61 ¹⁾	13.87±2.04 ¹⁾
观察	77	25.68±2.89	14.05±1.91 ^{1,2)}	8.04±1.55 ^{1,2)}

注:与前一时点比较¹⁾ $P<0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P<0.01$ 。

2.2 两组患者放化疗的毒性反应情况比较 观察组3级及以上膀胱和直肠的急性放射反应和晚期放

表4 两组患者EORTC QLQ-C30评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of scores of EORTC QLQ-C30 between two groups ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	生理	情绪	社会	角色	认知
对照	75	治疗前	49.51±6.24	48.27±5.63	43.72±5.58	44.75±5.93	45.06±5.82
		治疗后	66.92±7.38 ¹⁾	64.05±7.38 ¹⁾	59.63±6.92 ¹⁾	61.87±7.24 ¹⁾	62.49±7.03 ¹⁾
观察	77	治疗前	47.89±5.95	48.16±5.71	43.26±5.61	45.69±5.91	45.69±5.91
		治疗后	74.67±8.52 ^{1,2)}	72.44±8.53 ^{1,2)}	68.48±7.08 ^{1,2)}	70.13±8.15 ^{1,2)}	71.45±8.34 ^{1,2)}
组别	例数	时间	疲乏	疼痛	整体生存质量	恶心呕吐	
对照	75	治疗前	79.74±8.93	70.13±8.65	48.05±5.82	77.31±8.46	
		治疗后	38.05±4.46 ¹⁾	33.45±4.07 ¹⁾	61.15±7.20 ¹⁾	34.24±4.69 ¹⁾	
观察	77	治疗前	78.88±8.73	69.79±8.24	47.76±5.85	78.02±8.63	
		治疗后	25.16±3.58 ^{1,2)}	20.35±2.80 ¹⁾	71.48±8.28 ^{1,2)}	22.79±3.05 ^{1,2)}	

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表5~7同)。

2.4 两组患者免疫功能变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 均显著升高($P<0.01$), $CD8^+$ 下降($P<0.01$);观察组 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 均显著高于对照组($P<0.01$), $CD8^+$ 低于对照组($P<0.01$)。见表5。

2.5 两组患者CA125,HE4和DKK1变化比较 与

射损伤的发生率均明显低于对照组($P<0.05$);观察组3度以上化骨髓抑制、消化道毒性、神经毒性的发生率均明显低于对照组($P<0.05$)。见表2,3。

表2 两组患者3级及以上放疗毒性发生情况比较

Table 2 Comparison of happened of radiation toxicity at grade 3 or above grade 3 between two groups 例(%)

组别	例数	急性放射反应		晚期放射损伤	
		膀胱	直肠	膀胱	直肠
对照	75	21(28.00)	20(26.67)	15(20.00)	13(17.33)
观察	77	11(14.29) ¹⁾	10(12.99) ¹⁾	6(7.79) ¹⁾	5(6.49) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ (表3同)。

表3 两组患者3度以上化疗毒性反应发生情况比较

Table 3 Comparison of toxicity of chemotherapy at grade 3 or above grade 3 between two groups 例(%)

组别	例数	骨髓抑制	消化道毒性	神经毒性
对照	75	35(46.67)	32(42.67)	30(40.00)
观察	77	24(31.17) ¹⁾	21(27.27) ¹⁾	19(24.68) ¹⁾

2.3 两组患者EORTC QLQ-C30评分比较 治疗后两组患者5个功能维度和整体生存质量评分显著升高($P<0.01$),3个症状维度评分均显著下降($P<0.01$);观察组5个功能维度和整体生存质量评分均高于对照组($P<0.01$),3个症状维度评分均低于对照组($P<0.01$)。见表4。

本组治疗前相比较,治疗后两组患者CA125,HE4和DKK1水平均有显著下降($P<0.01$);观察组治疗后CA125,HE4和DKK1水平均显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表6。

2.6 两组患者VEGF,MMP-9和TGF- β_1 水平变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者

表5 两组患者治疗前后免疫功能变化情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of changes of immunity between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	75	治疗前	48.07±5.78	32.13±4.26	31.60±4.12	1.02±0.16
		治疗后	57.82±6.63 ¹⁾	36.47±4.58 ¹⁾	27.81±3.36 ¹⁾	1.24±0.25
观察	77	治疗前	48.16±5.69	31.07±4.15	31.49±4.20	1.03±0.17
		治疗后	65.73±7.32 ^{1,2)}	40.94±5.26 ^{1,2)}	24.17±3.03 ^{1,2)}	1.42±0.27 ^{1,2)}

表6 两组患者CA125, HE4和DKK1变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of changes of CA125, HE4 and DKK1 between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CA125 /U·mL ⁻¹	HE4 /pmol·L ⁻¹	DKK1 /ng·L ⁻¹
对照	75	治疗前	72.81±8.53	119.62±14.38	132.79±15.87
		治疗后	48.62±5.276 ¹⁾	76.78±9.53 ¹⁾	91.75±10.73 ¹⁾
观察	77	治疗前	71.95±8.39	120.18±15.01	135.84±15.62
		治疗后	40.25±5.07 ^{1,2)}	62.84±7.87 ^{1,2)}	74.44±8.27 ^{1,2)}

VEGF, MMP-9 和 TGF- β_1 水平均有下降 ($P<0.01$) ; 观察组 VEGF, MMP-9 和 TGF- β_1 均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表7。

表7 两组患者VEGF, MMP-9和TGF- β_1 变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of levels of VEGF, MMP-9 and TGF- β_1 between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	VEGF	MMP-9	TGF- β_1
对照	75	治疗前	472.53±56.52	10.73±1.53	43.52±6.06
		治疗后	310.21±47.75 ¹⁾	6.51±1.13 ¹⁾	29.89±3.71 ¹⁾
观察	77	治疗前	474.82±57.68	10.89±1.48	42.74±5.85
		治疗后	234.23±26.73 ^{1,2)}	3.84±0.79 ^{1,2)}	20.63±3.24 ^{1,2)}

2.7 两组患者随访情况比较 对所有术后患者均进行了12个月至35个月的随访, 两组间随访周期差异无统计学意义。对照组复发10例, 转移15例, 病情进展率为33.33% (25/75); 观察组复发6例, 转移8例, 病情进展率为18.18% (14/77), 观察组病情进展率明显低于对照组 ($\chi^2=4.572, P<0.05$)。

3 讨论

EC的发病率逐渐增加, 并有患者年轻化的趋势, 目前以腹腔镜微创手术治疗为主, 辅以化疗、放疗、内分泌治疗等措施, 但如何改善患者的预后、降低复发率和死亡率仍然是临床努力的方向, 而中医药对于EC的病程、转移、生存质量、预后及免疫功能具有较好的调节效果^[4]。

EC以绝经后出血、排液或不规则阴道流血、子宫增大为主要表现^[2], 多为归为中医“崩漏”范畴, 以脾胃气虚、冲任失调、肝肾阴虚为本, 湿热内生, 瘀

毒互结为标; 气虚不固, 血失统摄, 冲任不固或肾阴不足, 虚火内生, 灼伤脉络, 迫血妄行均可崩漏; 而外感湿热瘀毒搏结胞宫, 瘀滞于胞脉, 使血行不畅, 而成崩漏, 日久渐成癥积, 蕴结成癌毒^[3,13]。手术、放疗、化疗损伤进一步损伤元气, 耗伤精血, 使正气虚损, 脏腑功能失调, 正不胜邪, 病情难以恢复^[3], 因此临床学者多以扶正祛邪为法治疗本病。

定坤丹方中红参片、麸炒白术、甘草片健脾补气固脱, 当归、白芍、熟地黄、阿胶补血滋阴, 枸杞子滋补肝肾、益精明目, 鹿茸、鹿角霜、杜仲、肉桂、干姜补肾助阳, 鹿茸还能益精血, 西红花、红花、鸡血藤、益母草、茺蔚子、川牛膝活血调畅血脉、通经止痛, 延胡索、川芎行气活血, 通络止痛, 三七粉、五灵脂散瘀定痛, 活血止血, 柴胡疏解肝郁, 配白芍柔肝、舒肝, 香附、乌药理气止痛、行气消滞, 黄芩清热解毒, 茯苓健脾化湿, 砂仁化湿开胃、醒脾止泻。全方具有补肾助阳、健脾益气、补血和营、滋阴润燥、疏肝调经、活血散瘀、理气止痛之功, 既能补EC术后放化疗患者气血阴阳之不足, 又能散瘀、毒、湿、滞之标实。本研究结果表明定坤丹辅助用于术后放化疗患者, 可减轻气血两虚证症状, 减轻放射治疗和化疗导致的毒副作用, 减轻了临床症状, 提高了患者的生活质量。

研究证实EC发生或复发与机体的免疫功能密切相关, 手术创伤引起的应激反应和术后的放化措施, 可破坏免疫监视功能, 损伤机体的抗病能力, 不利于术后患者恢复, 对EC预后产生不良影响^[3,14]。本组资料显示定坤丹辅助用于EC术后放化疗患者可提高机体的免疫功能, 有利于术后患者康复与疾病的转归。

血清CA125水平升高, 对于EC子宫外病变的监测有重要意义, 可以用于监测临床治疗效果, 但仅有不到1/3之患者表现出CA125水平升高, 且存在较高的假阴性, 敏感性和特异度均不高^[2,15]。近来研究显示HE4与EC密切相关, HE4与FIGO分期呈现正相关, 且敏感度高, CA125与HE4联合检

测对预测 EC 患者的子宫外转移比单项检测更具优势^[15]。DKK1 在多种肿瘤临床诊疗具有参考价值, 可通过 Wnt 信号通路调节肿瘤细胞的代谢, EC 患者血清 DKK1 较健康妇女高, 特别是在 III 期患者血清中明显升高, 可能是 EC 高恶性的指示指标, 对预后具有一定的指导意义^[16]。

VEGF 也叫血管通透因子, 具有高度特异性的促血管内皮生长效应, 在 EC 组织中高表达, 可诱导内皮细胞增殖, 促进血管生成, 并使小血管通透性增强, 为新生血管提供营养物质, 加快了血管生成, 与肿瘤的生成、浸润及转移密切相关^[17]。MMP-9 在 EC 组织及癌旁组织中高表达, MMP-9 细胞外基质降解酶, 可对肿瘤细胞侵袭组织学屏障进行破坏, 有利于肿瘤细胞的浸润、转移, 并且 MMP-9 可刺激肿瘤新生血管形成, 促进肿瘤细胞间及与宿主细胞间的黏附, 从而导致肿瘤的转移^[18]。TGF- β_1 可促进细胞的分化与生长, 对肿瘤细胞发生上皮-间质转化具有调节作用, 并可以加速内皮细胞血管生成, 加速细胞外周基质的降解, 在子宫内腺癌发生发展及癌组织浸润中可能具有较为重要的作用^[19]。

本组资料显示治疗后观察组 CA125, HE4, DKK1, VEGF, MMP-9 和 TGF- β_1 均低于对照组, 经随访, 观察组病情进展率低于对照组, 以上结果表明了定坤丹辅助用于 EC 术后放化疗患者可抑制肿瘤标志物及肿瘤生长因子的表达, 抑制了肿瘤细胞的生长、转移, 从而对肿瘤的进展起到改善作用。

综上, 采用定坤丹辅助治疗 EC 术后放化疗患者, 可减轻气血两虚证症状和放射治疗或化疗导致的毒副作用, 提高了生活质量和免疫功能, 抑制了肿瘤标志物和肿瘤生长因子的表达, 改善了肿瘤的进展, 从而改善了预后。

[参考文献]

[1] 俞梅, 向阳, 马晓欣, 等. 子宫内膜癌筛查规范建议[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5):307-311.
[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8):880-886.
[3] 周晓芳, 黄晓龙, 陈宜涛, 等. 枸杞多糖对紫杉醇治疗子宫内膜癌的增效减毒机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(12):1354-1360.
[4] 王芳芳, 李伟, 王一尧, 等. 解毒益气方联合益元汤对子宫内膜癌的预后影响[J]. 世界中西医结合杂

志, 2019, 14(5):675-678, 682.
[5] 夏华敏, 蒋士卿. 蒋士卿治疗子宫内膜癌经验浅析[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(6):18-19.
[6] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 中药治疗子宫内膜癌作用机制研究进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(9):969-972.
[7] 陈燕霞, 马堃. 定坤丹临床应用的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20):3916-3919.
[8] 刘丹卓, 赵新广, 尤昭玲. 定坤丹组方研究及临床应用现状分析[J]. 世界中医药, 2014, 9(8):1108-1110.
[9] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010:618-633.
[10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[J]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2012:86-89.
[11] 蒋国梁. 现代肿瘤放射治疗学[M]. 上海: 科学技术出版社, 2003:715.
[12] 孙晓光, 李春颖, 吴鸣, 等. EORTC QLQ-C30 中文版测定卵巢癌患者生存质量的评价[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 12(4):335-338.
[13] 陈汉锐, 徐剑焜, 林丽珠. 林丽珠运用补阴升阳法治疗子宫内膜癌临床经验[J]. 中医药导报, 2020, 26(8):82-83, 90.
[14] 王金莲, 刘宇新, 梁卓, 等. 连花汤联合放化疗对晚期子宫内膜癌患者免疫功能的影响及其疗效[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(4):608-611, 616.
[15] DONG C, LIU P, LI C. Value of HE4 combined with cancer antigen 125 in the diagnosis of endometrial cancer[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(4):1013-1017.
[16] 孙艺歌, 石舟红, 杨田如, 等. 血清 DKK1, CA125 及 CA199 联合检测对子宫内膜癌的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9):1707-1710.
[17] GU C J, XIE F, ZHANG B, et al. High glucose promotes epithelial-mesenchymal transition of uterus endometrial cancer cells by increasing ER/GLUT4-Mediated VEGF secretion[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(2):706-720.
[18] WANG X H, LIU Y N, TIAN K, et al. Expression and clinical significance of ARTN and MMP-9 in endometrial carcinoma [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(4):879-887.
[19] 汪锋, 宋晓燕, 胡玉崇, 等. Versican, CTGF, TGF- β_1 在子宫内膜样腺癌及子宫内膜上皮内瘤变中的表达和意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10):1658-1661.

[责任编辑 何希荣]