

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.018

参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响*

冯亚楠¹,高 娜²,李少倩²,刘汉举²,乔晶喆²,蒋志强³,李少武^{2△}

1. 河北省药品审评中心,河北石家庄 050090;2. 河北以岭医院肿瘤科,河北石家庄 050011;

3. 石家庄平安医院肿瘤科,河北石家庄 050011

摘要:目的 探讨参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果及对血清肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响。方法 选取河北以岭医院 2022 年 10 月至 2023 年 9 月收治的 180 例中晚期宫颈癌患者作为研究对象开展前瞻性研究。按随机数字表法分为研究组、对照组,各 90 例。对照组进行放化疗同步治疗,研究组在同步放化疗基础上增加参灵蓝胶囊治疗,均连续治疗 12 周。比较 2 组疗效、中医证候积分、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、糖类抗原 125(CA125)]、免疫功能[CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、调节性 T 细胞(Treg)、自然杀伤(NK)细胞]、疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)、Karnofsky 体能状态(KPS)评分、不良反应及生存情况。结果 治疗后研究组客观缓解率(ORR)为 55.56%,高于对照组的 40.00%($P<0.05$)。治疗后研究组中医证候积分、VAS 评分低于对照组,KPS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组 CEA、SCCA、CA125 水平低于对照组,CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组血小板下降、胃肠道反应、粒细胞减少总发生率分别为 26.67%、22.22%、22.22%,低于对照组的 41.11%、36.67%、35.56%,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组中位无进展生存期,粒细胞减少、血小板下降、胃肠道反应 3~4 级发生率,以及肾功能损害、周围神经损伤、皮炎、肝功能异常总发生率、3~4 级发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌具有良好的抗肿瘤及增强免疫功能的效果,可降低中医证候积分,减轻疼痛程度,缓解放化疗引发的胃肠道反应、粒细胞减少、血小板下降等不良反应,提高患者生存质量。

关键词:参灵蓝胶囊; 同步放化疗; 宫颈癌; 免疫功能; 中医证候; 生存质量

中图法分类号:R711.74;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2553-08

Efficacy of Shenlinglan capsule combined with chemoradiotherapy in patients with advanced cervical cancer and their effects on tumor markers and T-lymphocyte subsets*

FENG Ya'nan¹,GAO Na²,LI Shaoqian²,LIU Hanju²,QIAO Jingzhe²,
JIANG Zhiqiang³,LI Shaowu^{2△}

1. Hebei Center for Drug Evaluation, Shijiazhuang, Hebei 050090, China; 2. Department of Oncology, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 3. Department of Oncology, Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Shenlinglan capsule combined with chemoradiotherapy in treating advanced cervical cancer and its effects on serum tumor markers and T-lymphocyte subsets. **Methods** A prospective study was conducted on 180 patients with advanced cervical cancer treated at Hebei Yiling Hospital from October 2022 to September 2023. Participants were randomly divided into the study group and control group (90 cases each) using the random number table method. The control group received concurrent chemoradiotherapy, whereas the study group was given Shenlinglan capsules in addition to the same chemoradiotherapy regimen. Both treatments were continued for 12 weeks. Clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, serum tumour markers [carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and carbohydrate antigen 125 (CA125)], immune indices [CD4⁺T lymphocytes, CD3⁺T lymphocytes, regulatory T cells (Treg) and natural killer (NK) cells], visual analogue scale (VAS) pain scores, Karnofsky performance status (KPS) scores, adverse reactions and survival out-

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023182)。

作者简介:冯亚楠,女,副主任药师,主要从事肿瘤药物评价方向的研究。△ 通信作者,E-mail:lishaowu4685@126.com。

引用格式:冯亚楠,高娜,李少倩,等.参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响[J].检验医学与临床,2025,22(18):2553-2559.

comes were compared between the two groups. **Results** The objective response rate (ORR) was significantly higher in the study group than that in the control group (55.56% vs. 40.00%; $P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome score and VAS pain score were lower in the study group compared with the control group, while KPS score was significantly higher, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Serum levels of CEA, SCCA and CA125 were significantly reduced, whereas proportions of $CD4^+$ T lymphocytes, $CD3^+$ T lymphocytes, Treg and NK cells were significantly increased in the study group versus the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The overall incidences of thrombocytopenia (26.67% vs. 41.11%), gastrointestinal reactions (22.22% vs. 36.67%) and neutropenia (22.22% vs. 35.56%) were significantly lower in the study group ($P < 0.05$). No significant differences were observed between the two groups in median progression-free survival, grade 3—4 incidences of neutropenia, thrombocytopenia or gastrointestinal reactions, or in the overall incidences and grade 3—4 incidences of renal impairment, peripheral neuropathy, dermatitis and liver dysfunction, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenlinglan capsule combined with concurrent chemoradiotherapy demonstrates significant anti-tumor effects and immune enhancement in advanced cervical cancer. This regimen effectively reduces TCM syndrome score, alleviates pain severity, mitigates chemotherapy-induced toxicities (including gastrointestinal reactions, neutropenia and thrombocytopenia) and improves quality of life.

Key words: Shenlinglan capsule; concurrent chemoradiotherapy; cervical cancer; immune function; traditional Chinese medicine syndrome; quality of life

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤,近年来发病率呈上升趋势,且逐渐年轻化,严重威胁女性生命安全^[1]。由于早期无明显症状,多数宫颈癌患者确诊时已处于中晚期,错过最佳手术时间^[2]。放化疗是临床西医治疗中晚期或无法手术切除肿瘤的主要方法之一,可控制肿瘤进展。但放化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,会损伤患者机体免疫系统,其产生的不良反应可引发多器官损伤,降低患者自身耐受力及治疗依从性,影响预后^[3]。

中医药学在治疗癌症方面积累了多年经验,中医理论认为宫颈癌属于妇科“癥瘕”“崩漏”等范畴,患者五脏虚弱,七情郁结,或外邪入侵,致胞宫失职,冲任失调,气血淤积,久而成毒,任带二脉、脏腑受损而发病^[4-5]。古文《景岳全书》中记载:“脾虚中焦不运,肾虚下焦不化,正气难行,邪滞得以居之”,提出正气虚损为发病之根本,血瘀蕴毒为其标实,故治疗应以固本扶正、化瘀解毒为原则。参灵蓝胶囊是吴以岭院士科研团队结合“络气郁滞、络脉瘀阻、络息成积、络虚不荣”等癌症病因理论研发的药品,该药品成分包含女贞子、黄芪、灵芝、人参、莪术、土鳖虫、绞股蓝、徐长卿、白术、半枝莲、白花蛇舌草等,是在养正消积胶囊的基础上研发的二代抗肿瘤中成药。已有多项研究提出,养正消积胶囊在抗肿瘤治疗中具有良好效果^[6-7],而参灵蓝胶囊在养正消积胶囊基础上增加了冬虫夏草、茯苓、神曲、三七等成分,在改善放化疗后胃肠损伤、体虚乏力等方面具有显著优势。但目前临床关于该药品在中晚期宫颈癌中的应用价值尚缺少研究论证,其是否能使患者获益还有待临床数据验证。此外,有关宫颈癌放化疗后胃肠不适及癌因性疲乏等相关并发症的治疗共识中,缺乏中成药的强推荐治疗方案。因此,本研究从血清肿瘤标志物、免疫功

能、中医证候积分、生存质量等方面,探讨参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果,为临床治疗中医方剂的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量估算使用四川大学华西公共卫生学院编制的医学统计软件 PEMS 3.1,本研究主要研究指标为临床疗效,故使用双样本率检验方法:双侧检验,检验效能 $1 - \beta$ 为 0.90,检验水准 α 为 0.05。根据既往临床经验,常用治疗方案有效率为 70%~95%,预设第 1 总体率为 75%,预设第 2 总体率为 93%;录入 PEMS3.1 软件得出每组所需样本量为 81 例,本研究设计 2 种治疗方案,故需纳入总体样本量为 162 例。考虑到约 11% 的脱落率,结合实际情况最终选取河北以岭医院(简称本院)2022 年 10 月至 2023 年 9 月收治的 180 例中晚期宫颈癌患者开展前瞻性研究。诊断标准:(1)符合宫颈癌诊断标准^[8],经组织活检明确为宫颈癌。(2)符合中医诊断标准,参考《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[9]及《中医妇科学》^[10]判定为气血两虚、血瘀蕴毒证型。主症为神疲乏力,腰膝酸软,小腹疼痛,消瘦,阴道血量如崩或淋漓不尽,带下量多、色黄绿或赤白、质稀薄、有异味。次症为不思饮食,少气懒言,面色萎黄或淡白,盗汗,头晕目眩,小便短赤。纳入标准:符合中西医诊断标准;肿瘤临床分期为 II B~III B 期;未接受手术、放化疗及其他抗肿瘤治疗;预计生存期 > 3 个月;Karnofsky 体能状态 (KPS) 评分 ≥ 70 分;年龄 25~45 岁。排除标准:处于妊娠期;合并精神疾病;合并其他恶性肿瘤;有严重系统性疾病;合并凝血功能障碍;合并急性盆腔感染及其他感染性疾病;合并免疫、血液系统疾病;合并甲状腺功能异常。剔除标准:对化疗药物过敏者;未完成

治疗计划者;因其他疾病需额外治疗者;失访患者。采用随机数字表法将患者分为研究组、对照组,每组 90 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审批(审批号:2022LCKY-021-01),患者均签署知情同意书。

表 1 2 组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	白细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	红细胞计数 ($\times 10^{12}$ /L)	中性粒细胞 百分比(%)	血小板计数 ($\times 10^9$ /L)	肿瘤最大径 (cm)	肿瘤分期		
									ⅡB	ⅢA	ⅢB
对照组	90	38.62±3.25	18.80±0.65	7.02±1.17	4.30±0.52	65.32±3.94	318.24±10.60	5.32±0.36	23(25.56)	28(31.11)	39(43.33)
研究组	90	39.01±3.50	18.68±0.72	7.13±1.25	4.41±0.60	66.10±4.10	320.40±11.05	5.40±0.40	26(28.89)	26(28.89)	38(42.22)
<i>t/Z/χ²</i>		0.775	1.174	−0.610	−1.314	−1.301	−1.338	−1.410		0.315	
<i>P</i>		0.440	0.242	0.543	0.190	0.195	0.183	0.160		0.752	

组别	<i>n</i>	HPV 类型			病理分型		
		16 型	18 型	高危阳性	鳞癌	腺癌	腺鳞癌
对照组	90	52(57.78)	60(66.67)	80(88.9)	59(65.56)	23(25.56)	8(8.88)
研究组	90	48(53.33)	55(61.11)	74(82.2)	55(61.11)	22(24.45)	13(14.44)
<i>t/Z/χ²</i>		0.360	0.602	1.620		1.353	
<i>P</i>		0.549	0.438	0.203		0.508	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:予以同步放化疗。放疗:采用体外照射、腔内近距离照射。体外照射采用调强放疗,上界平 L_{4~5} 椎体,下界根据阴道受侵犯程度决定,靶区范围包括子宫、宫颈、宫旁、盆腔淋巴引流区,剂量 50 Gy,2 Gy/次,5 次/周,剂量达 30 Gy(15 次)后开始腔内放疗。腔内放疗为二维高剂量后装治疗,A 点照射剂量为 40~45 Gy,5~6 Gy/次,1 次/周,总次数为 7~8 次,当天不进行体外照射。化疗:在放疗开始第 1 天予以顺铂静脉全身化疗,顺铂 40 mg/m² 静脉滴注,1 次/周。并给予 H₂ 受体阻滞剂预防性止吐,出现Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少或伴有发热者,予以重组人粒细胞集落刺激因子对症处理。研究组:基于对照组加用参灵蓝胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司;国药准字 B20020400;规格:0.4 g×30 粒)治疗,口服,4 粒/次,3 次/d。2 组均治疗 12 周。

1.2.2 临床疗效评估 治疗 12 周后评估 2 组治疗效果:可测量肿瘤病灶全部消失,维持时间>4 周为完全缓解(CR);肿瘤病灶体积缩小>1/2,持续时间>4 周为部分缓解(PR);肿瘤病灶体积缩小≤1/2 或增大≤1/4 为疾病稳定(SD);肿瘤病灶增大>1/4 或出现新瘤体为疾病进展(PD)^[11]。客观缓解率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。疾病控制率(DCR)=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.2.3 中医证候积分 于治疗前及治疗后,参照《中药新药临床研究指导原则》^[12] 中相关证候评分标准,对患者的主症、次症进行评分。主症包括神疲乏力、腰膝酸软、小腹疼痛、消瘦、阴道血量如崩或淋漓不尽、带下情况共 6 项;次症包括不思饮食、少气懒言、

面色萎黄或淡白、盗汗、头晕目眩、小便短赤共 6 项。根据症状严重程度,分为无、轻、中、重 4 级,分别计为主症 0、2、4、6 分;次症 0、1、2、3 分。

1.2.4 肿瘤标志物检测 治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,经离心机(转速 4 000 r/min,离心半径 10 cm,高速冷冻微量台式)离心 5 min,提取血清,采用放射免疫法检测癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、糖类抗原 125(CA125)。

1.2.5 免疫功能检测 治疗前后采集患者晨起空腹静脉血 3 mL,置入含乙二胺四乙酸二钾的抗凝管中,使用深圳迈瑞生物医疗 BriCyte™ E6 流式细胞仪检测 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD3⁺ T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞(Treg)、自然杀伤(NK)细胞。

1.2.6 疼痛评分、生存质量评分 治疗前及治疗后使用疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)评价 2 组患者疼痛程度,使用 0~10 cm 刻度钢尺,对相应的疼痛程度进行计分,0 刻度为 0 分,代表无痛,10 刻度为 10 分,代表无法忍受的剧烈疼痛,疼痛越剧烈对应分值越高。使用 KPS 评分评价患者生存质量,该评分分值为 0~100 分,分值越高表明患者体力状况越好。

1.2.7 不良反应比较 观察患者用药安全性,纳入安全性分析集,不良反应根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版^[13] 进行分级,每项不良反应分为 1~4 级,级别越高代表不良反应越严重。本研究中统计了每项不良反应的总发生率及 3~4 级发生率。

1.3 随访 随访至 2024 年 9 月 30 日,统计患者中位总生存期(OS,指从本方案治疗开始至任何原因死亡或末次随访时间)、无进展生存期(PFS,指从本方案治疗开始至首次记录到疾病进展或任何原因死亡的

时间)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法或 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间、组内比较分别采用独立样本 t 检验、配对 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内比较采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗效果比较 治疗后研究组 DCR 为 95.56%,与对照组(88.89%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后研究组 ORR 为 55.56%,高于对照组的 40.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组中医证候积分比较 治疗前 2 组中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 2 组中医证候积分较治疗前下降,差异有统计学意义

($P < 0.05$),且治疗后研究组中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 2 组治疗前 CEA、SCCA、CA125 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 CEA、SCCA、CA125 水平较治疗前下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且研究组治疗后 CEA、SCCA、CA125 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组治疗前后免疫功能比较 治疗前 2 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后对照组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后研究组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 2 组治疗效果比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组	90	7(7.78)	43(47.78)	36(40.00)	4(4.44)	50(55.56)	86(95.56)
对照组	90	3(3.33)	33(36.67)	44(48.89)	10(11.11)	36(40.00)	80(88.89)
χ^2						4.364	2.788
<i>P</i>						0.037	0.095

表 3 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	主症				次症			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	90	26.56±3.77	16.05±2.08	23.157	<0.001	12.60±2.51	6.30±1.52	20.368	<0.001
对照组	90	26.90±3.90	22.84±3.50	7.350	<0.001	12.25±2.13	10.08±1.70	7.550	<0.001
<i>t</i>		−0.595	−15.821			1.009	−15.725		
<i>P</i>		0.553	<0.001			0.315	<0.001		

表 4 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)				SCCA(ng/mL)				CA125(U/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	90	8.33±1.90	2.95±0.67	25.334	<0.001	11.20±2.01	3.86±0.80	32.188	<0.001	50.30±10.24	4.83±0.92	41.957	<0.001
对照组	90	7.98±1.85	3.32±0.71	22.310	<0.001	10.95±2.16	4.32±0.91	26.835	<0.001	51.16±11.08	5.51±1.00	38.928	<0.001
<i>t</i>		1.252	−3.596			0.804	−3.602			−0.541	−4.748		
<i>P</i>		0.212	<0.001			0.423	<0.001			0.589	<0.001		

2.5 2 组治疗前后疼痛与生存质量评分比较 2 组治疗前 VAS、KPS 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 VAS 评分较治疗前下降,KPS 评分较治疗前升高,差异均有统计学意义($P <$

0.05)。研究组治疗后 VAS 评分低于对照组,KPS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 2 组不良反应比较 研究组血小板下降、胃肠道

反应、粒细胞减少总发生率分别为 26.67%、22.22%、22.22%，低于对照组的 41.11%、36.67%、35.56%，差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组粒细胞减少、血小板下降、胃肠道反应的 3~4 级发生率，以及肾功能损害、周围神经损伤、皮炎、肝功能异常的总发生率和 3~4 级发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 5 2 组治疗前后免疫功能比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 淋巴细胞				CD3 ⁺ T 淋巴细胞			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	90	34.62±2.52	35.10±3.20	1.118	0.265	67.02±4.33	68.14±5.50	1.518	0.131
对照组	90	35.01±2.80	31.06±3.54	8.302	<0.001	66.68±3.50	63.05±4.12	6.370	<0.001
<i>t</i>		1.118	8.302			1.518	6.370		
<i>P</i>		0.265	<0.001			0.131	<0.001		

组别	<i>n</i>	Treg				NK 细胞			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	90	2.72±0.20	2.80±0.50	1.409	0.160	33.12±1.67	33.54±3.07	1.140	0.256
对照组	90	2.75±0.22	2.60±0.35	3.442	0.001	33.25±1.80	31.09±2.34	6.941	<0.001
<i>t</i>		0.957	3.109			0.502	6.021		
<i>P</i>		0.340	0.002			0.616	<0.001		

表 6 2 组治疗前后疼痛与生存质量评分比较($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

组别	<i>n</i>	VAS 评分				KPS 评分			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	90	5.02±0.96	2.64±0.36	22.022	<0.001	79.92±3.01	90.63±2.30	26.822	<0.001
对照组	90	5.20±1.01	3.28±0.40	16.767	<0.001	80.34±3.10	87.08±2.51	16.030	<0.001
<i>t</i>		1.225	11.282			0.922	9.892		
<i>P</i>		0.222	<0.001			0.358	<0.001		

表 7 2 组不良反应比较[*n*($\%$)]

组别	<i>n</i>	粒细胞减少		血小板下降		肾功能损害	
		总发生	3~4 级	总发生	3~4 级	总发生	3~4 级
研究组	90	20(22.22)	0(0.0)	24(26.67)	0(0.0)	19(21.11)	1(1.11)
对照组	90	32(35.56)	3(3.33)	37(41.11)	2(2.22)	25(27.78)	1(1.11)
χ^2		3.894	1.356	4.191	/	1.083	/
<i>P</i>		0.048	0.244	0.041	0.497	0.298	>0.999

组别	<i>n</i>	周围神经损伤		胃肠道反应		皮炎		肝功能异常	
		总发生	3~4 级	总发生	3~4 级	总发生	3~4 级	总发生	3~4 级
研究组	90	30(33.33)	0(0.0)	20(22.22)	1(1.11)	26(28.89)	0(0.0)	29(32.22)	0(0.0)
对照组	90	36(40.00)	0(0.0)	33(36.67)	5(5.56)	34(37.78)	0(0.0)	35(38.89)	1(1.11)
χ^2		0.861	/	4.519	1.552	1.600	/	0.873	/
<i>P</i>		0.353	>0.999	0.034	0.213	0.206	>0.999	0.350	>0.999

注：/为使用 Fisher 确切概率法，无 χ^2 值。

2.7 2 组生存情况比较 研究组随访时间为 10~20 个月，中位随访时间为 15(12,18)个月；对照组随访时间为 9~21 个月，中位随访时间为 16(13,19)个月，2 组中位随访时间比较，差异无统计学意义($Z=0.789$ ， $P=0.501$)。2 组随访期间生存率均为 100.0%，研究组中位 PFS 为 11(9,15)个月，对照组 PFS 为 10(7,14)个月，2 组中位 PFS 比较，差异无统计学意义($Z=1.356$ ， $P=0.204$)。

3 讨 论

3.1 中晚期宫颈癌临床治疗现状 宫颈癌是临床中女性发病率较高的恶性肿瘤,早期宫颈癌可通过手术干预。尽管宫颈癌筛查已普及,但因其起病隐匿,部分患者就医时已发展至中晚期^[14]。放疗同步顺铂化疗是临床常用治疗方案,较单纯放疗疗效更好,可减少复发风险。但放化疗带来的不良反应较多是目前限制其应用的重要原因。尽管某些西药对症处理可减轻不良反应,但不宜长期使用。因此,针对中晚期放化疗患者应采用何种措施提高疗效,减轻放化疗不良反应,使患者获得最大收益,成为临床重点研究方向。

3.2 中药在宫颈癌临床治疗中的研究进展 近年来临床研究发现,中药在癌症放化疗中有减毒增效的作用,可改善患者生存质量^[15]。中医学认为阴阳失衡、正虚邪实、邪毒入侵是癌症发生的关键病因^[16]。《黄帝内经》记载:“邪气盛则实,精气夺则虚”。现代中医理论也认为宫颈癌符合“邪之所凑,其气必虚”的理念,认为素体正气亏虚,脏腑失衡,又外感湿热毒邪,邪气内袭胞宫,致气血瘀阻,湿热瘀毒蕴结于胞宫子门发为瘤;该病虚实夹杂,迁延难愈,又因西医治疗以毒攻毒,易致火热毒邪入侵机体,损耗阴精气血^[17-18]。因此,中医治疗应以补益气血、扶正固本、化瘀解毒为原则。吴以岭院士科研团队根据“气血盛衰”“络息成积”的癌症病机研发了参灵蓝胶囊,可用于脾肾两虚、血瘀蕴毒肿瘤患者放化疗前后,能有效改善患者精神倦怠、乏力懒言症状。但有关该药物在中晚期宫颈癌临床治疗中是否有减毒增效作用,能否给患者带来更大收益仍有待临床数据分析论证。

3.3 参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及中医作用机制 本研究使用参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌,结果显示,使用参灵蓝胶囊治疗患者的 ORR 高于未使用该药物者,且放化疗引发的粒细胞减少、血小板下降、胃肠道反应总发生率低于未使用该药物者。分析参灵蓝胶囊方剂组成发现:人参、灵芝以恢复亏耗的脾肾精气;黄芪、女贞子健脾益肾、补气养阴;佐以冬虫夏草平补肾气,先天肾气充足可助脾胃运化,温养胃津;合白术、茯苓、神曲以健脾益气,又兼运化之功,脾胃气生,升降得复;绞股蓝清热利湿、解毒消肿,兼以扶正;加白花蛇舌草、半枝莲清热解毒;莪术消积化瘀散结;土鳖虫通络活血,善除经络间之恶血瘀滞;三七活血化瘀,以解毒抗癌、活血消瘀散结;徐长卿行气活血、解毒散结,引药直达病所^[19-20]。诸药合用共奏健脾补肾,化瘀解毒之功。健脾益肾治其本,使脾肾功能旺盛,以“养正积自除”。因此,参灵蓝胶囊通过补中益气、活血化瘀、消积解毒以抑制肿瘤进展,从而达到抗肿瘤的效果;该药又可健脾益肾、养阴补精、补气生血、固本扶正,以

补放化疗所损耗的阴精气血,从而减轻放化疗所引发的胃肠道反应及粒细胞减少、血小板下降等不良反应。

3.4 参灵蓝胶囊在中晚期宫颈癌放化疗中减轻症状、改善生存质量的作用 宫颈癌中晚期放化疗患者多出现乏力、胃肠不适、体质量减轻等症状,导致机体虚弱,影响治疗效果。本研究使用参灵蓝胶囊治疗后,研究组患者神疲乏力、腰膝酸软、少气懒言、不思饮食等中医证候积分均明显下降,且优于对照组患者。赵越等^[21]研究发现,黄芪、白术、茯苓、白花蛇舌草等药物相配伍,从“虚”“毒”“瘀”病机出发,着重健脾,兼顾肺、肾、肝,以治气、补虚劳、解癌毒。考虑原因可能是药邪、毒邪侵袭机体后导致五脏气血阴阳亏虚、脾胃虚弱,参灵蓝胶囊组方包含冬虫夏草、白术、茯苓、神曲、三七、黄芪、灵芝、人参等成分,具有扶正固本、健脾益肾、补气养血等功效。现代研究证实,白术内酯、茯苓多糖、徐长卿丹皮酚等成分可调节肠道菌群、促进胃肠激素表达、增强胃肠蠕动,缓解化疗药物所导致的消化道毒性,提高生活质量;黄芪多糖、灵芝 β -葡聚糖、人参皂苷、冬虫夏草腺苷等可调节相关信号通路表达,增强机体免疫功能,改善机体微循环,为机体提供营养所需物质^[22-23]。因此,参灵蓝胶囊用于中晚期宫颈癌患者放化疗期间可有效改善患者临床症状及放化疗引发的机体虚弱情况。另外,本研究发现,2 组患者 VAS 评分均下降,KPS 评分均升高,其中使用参灵蓝胶囊治疗的患者上述评分更优。中医认为“不通则痛”,湿热瘀毒蕴结于胞宫子门,病机在于气滞血瘀、经脉壅滞。参灵蓝胶囊中徐长卿可通络止痛,土鳖虫破血逐瘀、通络散结,莪术破血行气,三七活血止血,诸药共用,瘀血得化,脉络得通,痛可消散。以上结果进一步表明参灵蓝胶囊能显著改善中晚期宫颈癌患者生存质量。

3.5 参灵蓝胶囊在中晚期宫颈癌治疗中调控肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群的作用机制 既往临床试验表明,肿瘤发生、发展过程中,肿瘤细胞可通过产生抑制因子减少淋巴细胞表面 $CD4^+$ 、 $CD3^+$ 分子的表达,使得机体处于抑制状态,从而导致 Treg 功能失衡、辅助性 T 淋巴细胞及 NK 细胞的杀伤活性降低,增加肿瘤细胞逃逸概率^[24]。本研究为进一步分析参灵蓝胶囊的减毒增效作用,检测了患者治疗前后 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞比例,结果发现单纯采用放化疗的患者上述指标均有所下降,其原因与放化疗不良反应对机体的损伤有关。而使用参灵蓝胶囊治疗后研究组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD3^+$ T 淋巴细胞、Treg、NK 细胞未出现下降情况,且上述指标均高于对照组,表明参灵蓝胶囊可有效改善机体免疫功能。现代药理研究提出,绞股蓝皂苷可通过促进

造血干细胞增殖,提高细胞免疫能力;人参皂苷、黄芪多糖等可通过激活树突状细胞,调节 T 淋巴细胞,同时促进蛋白质合成、抑制新生血管生成,改善肿瘤微环境中的免疫抑制状态。参灵蓝胶囊中含有的大量多糖、皂苷类化合物还可调控氧化应激反应、炎症反应等多种作用途径,增强机体抗肿瘤免疫应答,并通过促进造血干细胞增殖,减轻骨髓抑制^[25-26]。周菁等^[27]报道含有黄芪、莪术、白花蛇舌草、半枝莲等的药物可降低细胞增殖及侵袭能力,提高细胞凋亡率,具有明显的抗肿瘤效果。肿瘤标志物是临床评价肿瘤生长、进展的常用生化指标^[27]。本研究中 2 组肿瘤标志物水平明显下降,且研究组肿瘤标志物水平低于对照组,提示联合参灵蓝胶囊治疗中晚期宫颈癌可有效控制肿瘤进展。考虑原因可能与使用参灵蓝胶囊治疗后增强了机体免疫功能,减少肿瘤逃逸有关。诸多学者研究发现,黄芪、白术、茯苓、半枝莲、白花蛇舌草、灵芝等中药成分均有抗肿瘤作用,可加速肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[28-31]。由此可见,参灵蓝胶囊遵循免疫调节联合抗癌的治疗原则,增强机体免疫功能,提高抗肿瘤效果,并减轻放化疗不良反应,从而改善患者生存质量。

3.6 参灵蓝胶囊联合放化疗在中晚期宫颈癌临床治疗中的不足 该药物在临床治疗中具有辅助作用,但不能作为治疗晚期癌症的主要手段,且中药重在调理,作用较西药更缓慢,对于可耐受放化疗的患者,仍应以放化疗控制肿瘤进展。在临床治疗中需向患者充分告知治疗原则,避免患者因化疗痛苦,仅依赖于中药治疗,贻误病情。另外,有关参灵蓝胶囊在宫颈癌中具体的抗肿瘤作用机制,仍需基于网络药理学研究。但鉴于本研究随访时间较短且为单中心研究,样本量不足,2 组患者的生存情况比较无明显差异,可能与随访时间较短有关,未来需延长随访时间。

综上所述,参灵蓝胶囊联合放化疗治疗中晚期宫颈癌可提高抗肿瘤效果,改善机体免疫功能,降低中医证候积分,减轻疼痛程度,并能缓解放化疗引发的胃肠道反应、粒细胞减少、血小板下降等不良反应,从而提高患者生存质量。

参考文献

[1] MCCORMACK M, EMINOWICZ G, GALLARDO D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer(GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2024, 404(10462): 1525-1535.

[2] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer(PORTEC-

3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 295-309.

[3] KENTER G G, GREGGI S, VERGOTE I, et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2-IIB cervical cancer: EORTC-55994 [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(32): 5035-5043.

[4] 牟一凡, 韩明轩, 沈影, 等. 基于“护场”理论探讨中西医结合防治宫颈癌转移思路[J]. 中医药学报, 2024, 52(3): 7-11.

[5] 陈嘉怡, 邵显玮, 单原子, 等. 中药治疗宫颈癌的用药规律及作用机制分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(5): 135-139.

[6] 梁方荣, 赵晶, 徐文江, 等. 养正消积胶囊联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 医学临床研究, 2023, 40(3): 466-468.

[7] 郭燕, 马骞, 刘朝兴, 等. 养正消积胶囊辅助三维适形调强放疗治疗老年非小细胞肺癌患者疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8): 800-804.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范(2018 年版) [J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 33-43.

[9] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 216.

[10] 刘敏如. 中医妇科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 278.

[11] 柳影, 程颖. 实体肿瘤疗效评价标准的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(2): 149-152.

[12] 国家食品药品监督管理总局. 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: 532-533.

[13] MONK B J, TOITA T, WU X H, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(12): 1334-1348.

[14] GREEN H M, COUNSELL N, WARD A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a role in patients with para-aortic lymph node involvement? a 10-year institutional experience[J]. Clin Oncol, 2022, 34(7): e281-e290.

[15] 段泳彤, 高贝贝, 姜德. 基于 Web of Science 的中医药治疗宫颈癌的趋势可视化分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(8): 1506-1516.

[16] 刘佳敏, 吴思雨, 蔡林儿, 等. 中医药用于宫颈癌治疗相关并发症的专家共识[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(7): 1688-1697.

[17] 彭昭文, 尤海玲, 孙小梅, 等. 中医理论指导下中西医整合治疗晚期宫颈癌一例[J]. 环球中医药, 2024, 17(8): 1631-1635.

[18] 吕芸, 施晓, 孙运明, 等. 益气解毒方对宫颈癌同步放化疗脾虚型患者治疗效果及对肿瘤标志物的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 254-258. (下转第 2566 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.019

利拉鲁肽对 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 CTRP13 的影响^{*}

郝 赛,孙继舒,范若冰,王宪娟[△]

河北省邢台市中心医院内分泌科,河北邢台 054000

摘 要:目的 探讨胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂利拉鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13(CTRP13)的影响。**方法** 选择 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于该院接受治疗的 214 例 T2DM 合并动脉粥样硬化患者,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组 107 例。对照组在常规治疗基础上给予二甲双胍治疗,观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽治疗。比较 2 组患者治疗前后血糖[餐后 2 小时血糖(2 h PG)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)]、血压[舒张压(DBP)、收缩压(SBP)]、血管重构指标、肠道菌群代谢物[三甲胺氧化物(TMAO)]、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及 CTRP13 水平,以及临床疗效和不良反应情况。**结果** 观察组总有效率为 87.9%,高于对照组的 65.4%($P<0.05$)。治疗后 2 组血糖、血压、LDL-C、TG、TC 水平明显下降,且观察组低于对照组,治疗后 2 组 HDL-C 水平明显升高,且观察组 HDL-C 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,2 组患者 CTRP13 水平均升高,而 TMAO 水平均降低,且观察组 CTRP13 水平高于对照组,TMAO 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,2 组患者治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 水平降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组颈内动脉内膜中层厚度(IMT)、不稳定斑块检出率低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗前后血管正性重构发生率及负性重塑发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组、观察组不良反应发生率分别为 14.0%、16.8%,差异无统计学意义($\chi^2=0.322, P=0.570$)。**结论** 利拉鲁肽有利于控制 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血糖、血脂、血压水平,减少 TMAO 释放,提升 CTRP13 水平,减轻机体炎症反应,改善血管重构,降低 IMT,稳定斑块,且安全性较好。

关键词:利拉鲁肽; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 血管重构; 肠道菌群; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13; 氧化三甲胺

中图法分类号:R543.3+1;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2560-07

Effects of liraglutide on vascular remodeling, gut microbiota metabolites and serum CTRP13 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by atherosclerosis^{*}

HAO Sai, SUN Jishu, FAN Ruobing, WANG Xianjuan[△]

Department of Endocrinology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist liraglutide on vascular remodeling, gut microbiota metabolites and serum C1q/tumor necrosis factor-related protein 13 (CTRP13) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by atherosclerosis. **Methods** A total of 214 patients with T2DM complicated by atherosclerosis treated in the hospital from June 2021 to June 2024 were selected and randomly divided into the observation group and control group using a random number table, with 107 patients in each group. The control group received metformin treatment in addition to conventional therapy, while the observation group received liraglutide treatment in addition to the control group's regimen. Blood glucose parameters [2-hour postprandial glucose (2 h PG), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid profiles [high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC)], blood pressure [diastolic blood

^{*} 基金项目:河北省中医药管理局课题(2024520)。

作者简介:郝赛,女,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:lpbbobo@163.com。

引用格式:郝赛,孙继舒,范若冰,等.利拉鲁肽对 T2DM 合并动脉粥样硬化患者血管重构、肠道菌群代谢物及血清 CTRP13 的影响[J]. 检验医学与临床,2025,22(18):2560-2566.