综上猴头菌提取物颗粒通过多条途径保护胃黏膜，并提高胃的耐受性，有效的改善慢性萎缩性胃炎患者的病理发展。同时，猴头菌提取物颗粒能够提高机体免疫力，抑制肿瘤生长。所以在治疗慢性萎缩性胃炎、抑制病理恶化方面较单纯的胃黏膜保护剂枸橼酸铋钾更具优势。

**参考文献：**


[1] 李益农，萧树东，张锦坤，等. 慢性胃炎的诊治问题[J]. 中华内科杂志，1998，27(5)：261-262.

[2] 杨春波，马贵同，殷德遂. 中医药治疗萎缩性胃炎专家座谈会纪要[J]. 中医杂志，1991，32(12)：46.

[3] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 中华消化杂志，2002，20：199-201.

[4] Son CG，Shin JW，Cho JH，*et al*. Induction of murine interleukin-1 beta expression by water-soluble components from Hericium erinaceum[J]. Acta Pharmacol Sin，2006，27(8)：1058-1064.

[5] 潘超雄，陈立军，许燕云. 猴头菌片治疗慢性胃炎及消化性溃疡的临床疗效观察[J]. 海南医学院学报，2004，10(4)：260-261.

[6] 李翔，孙权，侯议，等. 谓葆冲剂治疗慢性浅表性胃炎临床观察[J]. 中国中医药信息杂志，2004，11(9)：826-827.

[7] 赵兰平，张三明. 多肽对小鼠酒精性胃粘膜损伤影响的观察[J]. 张家口医学院学报，2004，21(3)：12.

[8] 江必武，吴玉芳，李桂珍. 猴头菌提取物颗粒预防胃、十二指肠溃疡复发的临床疗效观察[J]. 中国基层医药，2007；4：140-141.


[收稿日期]2008-03-22

# 同步放化疗联合高聚金葡素治疗局部晚期宫颈癌的临床观察

宋颖秋，李贵玲，曹如波，黄晶，朱芳　（华中科技大学同济医学院协和医院肿瘤中心，湖北 武汉 430023）

[摘要]　**目的**：探讨同步放化疗联合高聚金葡素注射液(CCRT + HAS)治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效、不良反应及对细胞免疫功能的影响。**方法**：56 例经病理证实的局部晚期宫颈癌随机分为治疗组和对照组，治疗组 28 例，采用 CCRT + HAS)，放疗为盆腔外照射 45Gy/25F，腔内高剂量率后装放疗 5～7 次，A 点 30～36Gy，CCRT 用药为 5-氟尿嘧啶(5-FU)500 mg·m$^{-2}$，第 1～4 天；顺铂 20 mg·m$^{-2}$，第 1～3 天，放疗的第 1～4 天和第 29～32 天给予。同时给予 HAS 1 kU·d$^{-1}$，静脉滴注，第 1～14 天，休息 1 周后重复，共用 2 疗程；对照组 28 例，给予 CCRT。**结果**：CCRT + HAS 组局部控制率92.8%(26/28)，3 年生存率为78.6% (22/28)，CCRT 组局部控制率89.3% (25/28)，3 年生存率为 75% (21/28)，2 组比较差异无显著性($P>0.05$)；不良反应中，CCRT + HAS 组Ⅲ、Ⅳ级白细胞下降为7.1%(2/28)，CCRT 组为17.8%(5/28)，2 组比较差异有显著性($P<0.05$)。CCRT + HAS 组患者放化疗后细胞免疫功能提高，其中 NK 细胞升高明显，差异有显著性($P<0.05$)。**结论**：CCRT + HAS 治疗局部晚期子宫颈癌可提高患者机体免疫力，减轻放化疗血液学不良反应。

[关键词]　宫颈肿瘤；同步放化疗；高聚金葡素；细胞免疫

[中图分类号] R969　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1001-5213(2008)20-1782-03

# Clinical study on concurrent radiotherapy and chemotherapy combined with highly agglutinative ataphglococcin in the treatment of local advanced cervical cancers

SONG Ying-qiu，LI Gui-ling，CAO Ru-bo，HUANG Jing，ZHU Fang (Department of oncology，The Union Hospital，Tongji Medical College，Huazhong University of Science and Technology，Hubei Wuhan 430023，China)

**ABSTRACT：OBJECTIVE**　To evaluate the clinical effect，toxicity and the cell immunology of concurrent radiotherapy and chemotherapy combined with highly agglutinative staphglococcin(HAS) in the treatment of local advanced cervical cancers. **METHODS**　The 56 patients with local advanced cervical carcinoma were randomly divided into two groups：patients in control group (CCRT，$n=28$) only received concurrent radiotherapy and chemotherapy，while patients in treatment group(CCRT + HAS，$n=28$) were treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy combined with highly agglutinative staphglococcin. The regimen was 46Gy/23 fraction radiation to the pelvis，intracavitary after loading 5-6 fractions，(30 ± 6)Gy to point A；meanwhile，chemotherapy was given with cisplatin 20 mg·m$^{-2}$，d1-d3，and 5-Fu 500 mg·m$^{-2}$，d1-d4；HAS 1 kU·d$^{-1}$，d1-d14. the clinical effect，toxicitits and the cell immunology were compared between the two groups. **RESULTS**　The rate of local control in CCRT + HAS group was 92.8% (26/28) while that of CCRT was 89.3% (25/28)；The overall 3-years survival rate of two groups was 78.6% (22/28) and 75% (21/28)，respectively，with no significant difference，$P>0.05$. The CCRT + HAS group had lower toxicity of haematology，$P<0.05$. There were significant differences in the raise of subgroup T lymphocytes，NK cells between the CCRT + HAS group and CCRT group，$P<0.05$. **CONCLUSION**　HAS combined with CCRT can improve

中国知网 https://www.cnki.net

[作者简介] 宋颖秋，女，硕士，主治医师，电话：027-65651084　[通讯作者] 李贵玲，电话：027-65655314，E-mail：LGL6714@yahoo.com.cn

the cell immunology, detoxify the side effect of radiochemotherapy.

**KEY WORDS**: cervical neoplasms; concurrent radiotherapy and chemotherapy; highly agglutinative staphglococcin; cell immunology

局部晚期子宫颈癌的治疗以放射治疗为主，但接受根治性放疗后仍有 40%的宫颈癌患者治疗失败。国际上有关前瞻性随机分组同步放化疗(CCRT)治疗子宫颈癌的研究结果显示，子宫颈癌的死亡风险下降了 50%，总生存率提高了 9%～18%[1-2]。因此，CCRT 成为局部晚期宫颈癌的标准治疗方式，但是，CCRT 在增加疗效的同时，也增加治疗的不良反应，降低患者免疫功能，常使许多患者不能耐受而无法完成治疗。文献报道高聚金葡素注射液(HAS)具有提高机体免疫力、减轻放化疗不良反应的作用。为此，我们设计了 CCRT + HAS 治疗局部晚期子宫颈癌的研究，现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2004 年 6 月－2004 年 12 月在我院经病理学确诊的宫颈癌患者 56 例，均为首程治疗。年龄 30～74 岁，中位年龄 45 岁。其中鳞癌 52 例，腺癌 4 例；采用国际妇产科协会(FIGO，1995)修订宫颈癌分期标准进行临床分期，ⅡB 期 7 例，Ⅲb 期 33 例，Ⅳ期 6 例。所有病例均有可测量的肿瘤病灶，治疗前检查血常规、肝肾功能、心电图、T 细胞亚群及 NK 细胞活性，KPS 评分 70 分以上，无放化疗禁忌证及无高聚金葡素过敏，所有入组患者均签署放射治疗和化学治疗知情同意书。

1.2 治疗方法 56 例患者随机分为治疗组和对照组，治疗组 28 例，采用 CCRT + HAS；对照组 28 例，给予 CCRT。

放射治疗：全部患者经常规模拟机定位，体外照射应用西门子直线加速器 15-MVX 线等中心盆腔外照射，常规分割(2Gy/次)TD46Gy/23F，体外照射 5 次后加腔内高剂量率后装照射，腔内治疗的当天不做外照射，每周一次腔内后装治疗，共 5～6 次，A 点剂量(30±6)Gy。

CCRT 用药为 5-氟尿嘧啶(5-FU)500 mg·$m^{-2}$，第 1～4 天，静脉滴注；顺铂 20 mg·$m^{-2}$，第 1～3 天，静脉滴入，放疗的第 1～4 天和第 29～32 天给予。治疗组同时给予 HAS(恩格菲，浙江耀江药业有限公司) 1 kU·$d^{-1}$，静脉滴注，连用 2 周，休息 1 周，共用 2 疗程。

1.3 T 细胞亚群及 NK 细胞活性测定 患者分别于治疗前和治疗结束时清晨空腹静脉血检测外周血 T 淋巴细胞亚群($CD^3$、$CD^4$、$CD^8$、$CD^4$ / $CD^8$)和 NK 细胞。使用美国 BD 公司生产的 FACS Calibur 型流式细胞仪检测。

1.4 临床疗效及不良反应评价 所有患者随访 3 月以上(3～36 月)，并评估近期疗效及 3 年生存率。近期疗效评估标准(WHO 标准)：(1)局部控制：治疗结束后的 3 个月内宫颈肿瘤完全消退；(2)局部未控：治疗结束后的 3 个月内宫颈肿瘤尚有残留。急性不良反应评价：所有患者在治疗过程中每周检查血常规，肝肾功能，治疗前、中、后各检查一次尿常规和心电图，每周观察评价恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道不良反应，均按 WHO 制定的不良反应标准评定。

1.5 统计学方法 2 组间有效率比较用 $\chi^2$ 检验，T 细胞亚群 2 组及多组间比较用 $t$ 检验和方差分析，检验水准为 $\alpha = 0.05$。

## 2 结果

2.1 临床疗效 CCRT + HAS 组局部控制率 92.8%(26/28)，3 年生存率为 78.6%(22/28)，CCRT 组局部控制率89.3%(25/28)，3 年生存率为 75%(21/28)，2 组局部控制率、生存率比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 急性不良反应 治疗组白细胞抑制Ⅰ～Ⅱ度 82.4%(23/28)，Ⅲ～Ⅳ度7.1%(2/28)，血小板抑制Ⅰ～Ⅱ度10.7%(3/28)，Ⅲ～Ⅳ3.6%(1/28)；对照组白细胞抑制Ⅰ～Ⅱ度 75%(21/28)，Ⅲ～Ⅳ度17.5%(5/28)，血小板抑制Ⅰ～Ⅱ度28.5%(8/28)，Ⅲ～Ⅳ7.1%(2/28)。Ⅲ～Ⅳ度白细胞下降及Ⅰ～Ⅱ度血小板抑制治疗组明显少于对照组，2 组比较差异有显著性，但治疗组出现中低度发热的患者多于对照组(17.8% vs 7.1%，$P<0.05$)，胃肠道反应 2 组比较差异无显著性。见表 1。

**表 1 2 组患者的主要急性毒副反应比较**

Tab 1 Comparison of acute toxicities between the two groups

| 分组 | 白细胞下降(度) | | | 血小板下降(度) | | | 胃肠道反应 | | | 发热 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | Ⅰ～Ⅱ | Ⅲ～Ⅳ | 0 | Ⅰ～Ⅱ | Ⅲ～Ⅳ | 0 | Ⅰ～Ⅱ | Ⅲ～Ⅳ | 无 | 中低热 | 高热 |
| 治疗组 | 4 | 23 | 2 | 24 | 3 | 1 | 4 | 23 | 1 | 22 | 5[a] | 1 |
| 对照组 | 1 | 21 | 5[a] | 18 | 8[a] | 2 | 2 | 24 | 2 | 25 | 2 | 1 |

注：与对照组比较，[a] $P<0.05$

2.3 T 细胞亚群及 NK 细胞变化 对照组治疗后 $CD^3$、$CD^4$、$CD^4$ / $CD^8$ 及 NK 细胞值明显降低，与治疗前比较差异有显著性。CCRT + HAS 组 $CD^3$、$CD^4$、$CD^4$ / $CD^8$ 及 $CD^8$ 均在治疗后也有不同程度

中国知网 https://www.cnki.net

降低，与治疗前比较差异无显著怀。但是，治疗后 2 组之间比较，CCRT ＋HAS 组 $CD^3$、$CD^4$ 较 CCRT 组升高，其中 N K 提高明显，见表 2。

**表 2　2 组患者治疗前后 T 细胞亚群及 NK 细胞检测结果比较**（%，$\bar{x}\pm s$，$n=28$）

Tab 2　Comparison of T cell subground and NK cell count in two groups（%，$\bar{x}\pm s$，$n=28$）

| 组别 | $CD_3^+$ | $CD_4^+$ | $CD_8^+$ | $CD_4^+/CD_8^+$ | NK |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | | | | | |
| 治疗前 | 68.4±11.6 | 38.2±11.7 | 29.0±9.2 | 1.6±0.6 | 18.4±9.8 |
| 治疗后 | 53.6±12.5[a] | 26.2±9.9[a] | 31.0±2.3 | 1.4±0.5 | 16.6±8.0 |
| 治疗组 | | | | | |
| 治疗前 | 68.1±13.6 | 40.2±12.9 | 29.0±8.3 | 1.6±0.5 | 19.6±12.0 |
| 治疗后 | 63.6±12.5[b] | 38.4±11.1[b] | 27.2±9.4 | 1.5±1.0 | 23.0±9.5[ab] |

注：与治疗前比较，[a] $P<0.05$；与对照组比较，[b] $P<0.05$

## 3　讨论

2001 年美国 NCI 基于 5 个大样本的国际多中心合作的前瞻性随机对照研究结果，建议以铂类为基础的同步放化疗作为局部晚期宫颈癌的标准治疗方案。Green[4] 等对 1981－2000 年发表的同步放化疗随机对照研究进进行了分析，病例数达到 4 580 例。分析结果显示，同步放化疗明显提高总生存率和肿瘤无进展生存率，且显著降低局部和远处复发率，使宫颈癌死亡风险降低 50%，总生存率提高 9%～18%。然而，同步放化疗也使治疗的不良反应明显增加，尤其是白细胞下降及胃肠道反应增加（Ⅲ＋Ⅳ反应分别为18.3%及10.5%）[5]，从而使这部分患者总的治疗时间延长或不能完成治疗。

高聚金葡素是从金葡菌的代谢产物中提取的生物反应调节剂，具有抗肿瘤及免疫调节的双重作用，高聚金葡素能激活巨噬细胞和中性粒细胞，诱导 N K 细胞活化，诱导 T 细胞的分化增殖，显著提高机体免疫力；能诱导产生大量细胞因子（IL 、IFN、TNF、G-CSF），升高白细胞，减轻放化疗的毒副反应[6-7]。故我们在研究中选择高聚金葡素注射液与同步放化疗联合使用与单独同步放化疗对比，观察治疗的疗效及不良反应情况，并同时观测其对 T 细胞亚群及 NK 细胞活性的影响。

本研究结果显示，2 组均有较好的局控率及 3 年生存率。高聚金葡素注射液对放化疗患者骨髓的保护有一定作用，Ⅲ～Ⅳ度白细胞下降及Ⅰ～Ⅱ度血小板下降，治疗组明显低于对照组。而高聚金葡素的主要不良反应是发热和静脉滴注血管的局部反应。其中Ⅰ、Ⅱ度发热占17.6%，大多数是一过性发热，无需治疗，3～4 h 后能自行缓解。放化疗时合并应用地塞米松或提前使用解热镇痛药（如消炎痛栓或新癀片）后能减少发热的发生或降低发热的程度。

研究发现，对照组患者 $CD4^+$ 值及 $CD4^+/CD8^+$ 比值较化疗前明显降低，说明放化疗对免疫功能有明显的抑制作用。而 CRT ＋HAS 组患者放化疗前后的 $CD3^+$、$CD4^+$ 值及 $CD4^+/CD8^+$ 比值无显著差异，说明 CRT ＋HAS 组患者细胞免疫功能均较 CCRT 组有不同程度提高，其中 N K 细胞升高明显。在肿瘤的发生、发展过程中，机体的免疫系统发挥着重要的免疫监视功能，其中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫起关键作用，T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞变化可直接反映机体抗肿瘤状态。肿瘤及放化疗可导致免疫抑制，$CD^+$、$CD4^+/CD8^+$ 下降，而免疫抑制又可导致肿瘤加速扩散[8]。晚期肿瘤患者 $CD3^+$、$CD4^+$、NK 细胞数量明显下降，成为肿瘤生长、转移的主要原因。本高聚金葡素能使宫颈癌患者放化疗后细胞免疫功能增强，对防止肿瘤的转移扩散有重要意义。

因此，我们认为高聚金葡素注射液减轻放化疗血液毒性不良反应，提高患者的细胞免疫功能，与放化疗合用有相加、协同作用，对局部晚期子宫颈癌的同步放化疗具有较好的增效，减毒作用。

**参考文献：**


[1] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, *et al*. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage ⅡB～ⅣA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study[J]. J Clin Oncol, 1999, 17: 1399-1348.

[2] Thomas G, Dembo A, Ackenman I, *et al*. A randomized trail of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in local advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 1998, 69: 137-145.

[3] Pearcey R, Brundage M, Drouin P, *et al*. Phase Ⅲ trial comparing radical radiotherapy with or without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of cervix [J]. J Clinc Oncol, 2002, 20: 966-972.

[4] Green JA, Kirwan JM, Herney JF, *et al*. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. Ancet, 2001, 358: 781-786.

[5] Shang-Wen Chen, Ji-An Liang, *et al*. Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: A control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. International Journal of Radiation[J]. Oncology Biology Physics, 2006, 66, (5,): 1370-1377.

[6] 朱正中. 高聚金葡素的免疫增强及抗肿瘤作用[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17 (6): 477-481.

[7] 王蓝田. 世界上第一个超抗原抗癌生物制剂－高聚金葡素的临床效果[J]. 中国肿瘤, 1998, 9(1)2-5.

[8] Dudley M E, Wunderlich J R, Robbins P F, *et al*. Cancer regression and autommunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes [J]. Science, 2002, 298(5594): 850.


[收稿日期]2008-05-16

中国知网 https://www.cnki.net