

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.010

# 华蟾素胶囊联合 TP 方案对晚期卵巢癌患者 Th1/Th2 细胞因子、血管生长因子及细胞凋亡调控因子的影响\*

陈颖<sup>1</sup> 丁妍<sup>1Δ</sup> 初晓玲<sup>1</sup> 李薛梅<sup>1</sup> 蓝晓红<sup>1</sup> 苏方成<sup>2</sup>

(1 中国人民解放军东部战区总医院药剂科 江苏南京 210000; 2 中国人民解放军东部战区总医院妇科 江苏南京 210000)

**摘要 目的:** 观察华蟾素胶囊联合紫杉醇联合铂类药物(TP)方案对晚期卵巢癌患者辅助 T 细胞(Th)/Th2 细胞因子、血管生长因子及细胞凋亡调控因子的影响。**方法:** 按照随机数字表法将 102 例晚期卵巢癌患者分为研究组 51 例(华蟾素胶囊联合 TP 方案化疗)和对照组 51 例(TP 方案化疗)。对比两组临床总有效率、血管生长因子、血清 Th1/Th2 细胞因子、细胞凋亡调控因子。**结果:** 与对照组相比,研究组的临床总有效率更高(86.27% vs 62.75%,  $P < 0.05$ )。治疗后,研究组  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)较对照组更高,白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-4(IL-4)较对照组更低( $P < 0.05$ )。治疗后,研究组血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、血管生成素-2(Ang-2)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、生存素(Survivin)、Bcl-2 结合抗凋亡基因-1(Bag-1)较对照组更低( $P < 0.05$ )。**结论:** 华蟾素胶囊联合 TP 方案治疗可通过抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡、调节免疫功能等方面来阻止晚期卵巢癌患者的疾病进展。

**关键词:** 华蟾素胶囊; 化疗; 晚期卵巢癌; Th1/Th2 细胞因子; 血管生长因子; 细胞凋亡

**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)20-3851-03

## Effect of Huachansu Capsule Combined with TP Regimen on Th1/Th2 Cytokines, Vascular Growth Factor and Apoptosis Regulatory Factors in Patients with Advanced Ovarian Cancer\*

CHEN Ying<sup>1</sup>, DING Yan<sup>1Δ</sup>, CHU Xiao-ling<sup>1</sup>, LI Xue-mei<sup>1</sup>, LAN Xiao-hong<sup>1</sup>, SU Fang-cheng<sup>2</sup>

(1 Department of Pharmacy, Eastern Theater Command General Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Department of Gynaecology, Eastern Theater Command General Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of huachansu capsule combined with paclitaxel and platinum drugs (TP) regimen on T helper cell (Th)/Th2 cytokines, vascular growth factor and apoptosis regulatory factors in patients with advanced ovarian cancer. **Methods:** According to the random number table method, 102 patients with advanced ovarian cancer were divided into study group of 51 cases (huachansu capsule combined with TP regimen chemotherapy) and control group of 51 cases (TP regimen chemotherapy). The total clinical effective rate, vascular growth factor, serum Th1/Th2 cytokines, and apoptosis regulatory factors were compared between two groups. **Results:** Compared with the total clinical effective rate in control group, the total effective rate in study group was higher (86.27% vs 62.75%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2) and Bcl-2 related X protein (Bax) in study group were higher than those in control group, and the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (bFGF), endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), angiopoietin-2 (Ang-2), B cell lymphoma-2 (Bcl-2), survivin and Bcl-2 binding anti-apoptotic gene-1 (Bag-1) in study group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Huachansu capsule combined with TP regimen can prevent the disease progression of patients with advanced ovarian cancer by inhibiting tumor angiogenesis, promoting tumor cell apoptosis and regulating immune function.

**Key words:** Huachansu capsule; Chemotherapy; Advanced ovarian cancer; Th1/Th2 cytokines; Vascular growth factor; Apoptosis regulatory factors

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.31 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3851-03

### 前言

卵巢癌早期诊断率较低,较多患者确诊时已为晚期,此时手术治疗效果一般,多选择化疗治疗以延长患者的生存期<sup>[1]</sup>。紫

\* 基金项目:江苏省医院药学基金项目(H202003)

作者简介:陈颖(1985-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学

Δ 通讯作者:丁妍(1982-),女,本科,副主任药师,研究方向:临床药学,E-mail: sunnyhanhan0804@163.com

(收稿日期:2024-03-21 接受日期:2024-04-16)

杉醇联合铂类药物(TP)方案化疗是治疗临床晚期卵巢癌公认的一线方案,但也存在毒性大的问题,导致部分患者治疗依从性较差,影响治疗效果<sup>[2]</sup>。华蟾素胶囊是一种中药抗肿瘤制剂,可通过化痰散结、消肿止痛的作用改善中、晚期肿瘤患者的临床症状<sup>[3]</sup>。目前有关其在晚期卵巢癌的应用报道较少。本研究观察华蟾素胶囊联合 TP 方案对晚期卵巢癌患者辅助 T 细胞(Th)/Th2 细胞因子、血管生长因子及细胞凋亡调控因子的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按照随机数字表法,将我院 2020 年 3 月~2022 年 5 月期间收治的 102 例晚期卵巢癌患者分为研究组 51 例(华蟾素胶囊联合 TP 方案化疗)和对照组 51 例(TP 方案化疗)。纳入标准:(1)经病理检查确诊为原发性卵巢癌;(2)国际妇产科联盟(FIGO)分期:III 期~IV 期;(3)卡氏功能状态(KPS)评分 >60 分;(4)签署相关同意书。排除标准:(1)非原发性卵巢癌;(2)造血系统疾病者;(3)对本次研究用药有禁忌证或过敏者;(4)严重内分泌系统疾病者。本研究经我院伦理学委员会批准。对照组年龄 34~78 岁,平均(63.94±6.51)岁;病理类型:透明细胞癌、子宫内膜样癌、黏液性腺癌、浆液性腺癌例数分别为 4 例、10 例、32 例、5 例。研究组年龄 37~77 岁,平均(63.15±6.94)岁;病理类型:透明细胞癌、子宫内膜样癌、黏液性腺癌、浆液性腺癌例数分别为 5 例、7 例、36 例、3 例。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ ),均衡可比。

### 1.2 方法

对照组接受 TP 化疗。口服地塞米松片(国药准字 H44021206,规格:0.75 mg)2 mg,化疗开始前 45 min 口服盐酸苯海拉明片(国药准字 H41021145,规格:25 mg)50 mg。化疗具体步骤:于治疗第 1 d,静脉滴注紫杉醇注射液(国药准字 H20065071,规格:5 mL:30 mg)135 mg/m<sup>2</sup>,滴注时间 3 h 以上;于治疗第 2 d,静脉滴注顺铂注射液(国药准字 H20040813,规

格:6 mL:30 mg)100 mg/m<sup>2</sup>。在对照组治疗基础上,研究组加以华蟾素胶囊(国药准字 Z20090944,规格:每粒装 0.3 g)口服治疗,2 粒/次,3 次/d。对照组和研究组均治疗 4 个周期(1 个治疗周期为 3 周)。

### 1.3 疗效判定依据<sup>[4]</sup>

疾病进展(PD)为出现新病灶,或可测量病灶长径总和增加≥ 30%。部分缓解(PR)为可测量肿瘤病灶长径总和缩小≥ 30%,维持时间≥ 4 周。疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间。完全缓解(CR):所有靶病灶和非靶病灶均消失,维持时间≥ 4 周。

### 1.4 观察指标

治疗前后留取两组患者清晨空腹静脉血 6 mL,离心处理后,采用化学发光免疫分析仪测定血清 Th1/Th2 细胞因子水平,Th2 细胞因子:白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)水平;Th1 细胞因子:白细胞介素-2(IL-2)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平。采用酶联免疫吸附法检测血管生长因子:血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、血管生成素-2(Ang-2)和细胞凋亡调控因子:B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、生存素(Survivin)、Bcl-2 结合抗凋亡基因-1(Bag-1)水平。

### 1.5 统计学方法

SPSS26.0 软件分析数据。以( $\bar{x}\pm s$ )表示正态分布的计量资料,采用 t 检验。以例(%)表示计数资料,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床总有效率比较

与对照组的临床总有效率 62.75%相比,研究组的临床总有效率 86.27%更高( $P<0.05$ )。

### 2.2 血清 Th1/Th2 细胞因子对比

治疗后,两组 IL-4、IL-6 较治疗前下降,IFN- $\gamma$ 、IL-2 较治疗前升高,且研究组 IL-4、IL-6 较对照组更低,IFN- $\gamma$ 、IL-2 较对照组更高( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 血清 Th1/Th2 细胞因子对比(pg/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum Th1/Th2 cytokines(pg/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	IFN- $\gamma$	IL-2	IL-4	IL-6
Control group(n=51)	Before treatment	3.82±0.57	3.35±0.57 <sup>a</sup>	9.32±1.14	14.27±2.65
	After treatment	5.16±0.61*	5.24±0.93*	7.35±0.97*	10.92±2.32*
Study group(n=51)	Before treatment	3.78±0.62	3.41±0.73	9.18±1.32	14.42±3.15
	After treatment	6.41±0.75* <sup>¥</sup>	6.84±0.83* <sup>¥</sup>	5.02±0.84* <sup>¥</sup>	7.81±2.73* <sup>¥</sup>

Note: Compared with same group,\* $P<0.05$ . Compared with between groups after treatment,<sup>¥</sup> $P<0.05$ .

### 2.3 血清血管生长因子及细胞凋亡调控因子对比

治疗后,两组 VEGF、bFGF、ESM-1、Ang-2、Bcl-2、Survivin、Bag-1 较治疗前均下降,且研究组较对照组更低( $P<0.05$ )。治疗后,两组 Bax 较治疗前升高,且研究组 Bax 较对照组更高( $P<0.05$ ),见表 2、表 3。

## 3 讨论

卵巢癌的发病机制可能与免疫功能紊乱和血管因子水平

异常有关,同时疾病的发生、发展过程还伴随着细胞凋亡调控因子分泌紊乱<sup>[5]</sup>。TP 化疗是公认的晚期卵巢癌患者的一线化疗方法,但 TP 化疗常引起毒副作用,对患者预后造成不良影响<sup>[6]</sup>。华蟾素胶囊可消肿、止痛、解毒,在多种中、晚期肿瘤的治疗中应用广泛<sup>[7]</sup>。

本次研究结果显示,华蟾素胶囊联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌患者,可提高临床治疗效果。华蟾素胶囊具有抗病毒、抗肿瘤的效果,联合 TP 方案可显著提高化疗效果,改善患者免疫功

表 2 血清血管生长因子对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 2 Comparison of serum vascular growth factor( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	VEGF(pg/mL)	bFGF(ng/L)	ESM-1( $\mu$ g/L)	Ang-2(mg/L)
Control group(n=51)	Before treatment	36.13 $\pm$ 6.68	55.27 $\pm$ 6.01	1.79 $\pm$ 0.44	5.51 $\pm$ 0.63
	After treatment	24.94 $\pm$ 4.57*	42.02 $\pm$ 4.29*	1.35 $\pm$ 0.36*	4.16 $\pm$ 0.58*
Study group(n=51)	Before treatment	36.08 $\pm$ 6.79	54.95 $\pm$ 4.87	1.75 $\pm$ 0.35	5.48 $\pm$ 0.57
	After treatment	17.73 $\pm$ 4.46* <sup>¥</sup>	31.64 $\pm$ 4.36* <sup>¥</sup>	1.16 $\pm$ 0.22* <sup>¥</sup>	3.62 $\pm$ 0.64* <sup>¥</sup>

Note: same with Table 1.

表 3 细胞凋亡调控因子对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of apoptosis regulatory factors( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time point	Bcl-2(ng/mL)	Bax(ng/mL)	Survivin(ng/mL)	Bag-1( $\mu$ g/mL)
Control group(n=51)	Before treatment	2.73 $\pm$ 0.81	6.07 $\pm$ 0.91	4.56 $\pm$ 0.75	36.13 $\pm$ 4.38
	After treatment	2.08 $\pm$ 0.67*	10.39 $\pm$ 1.42*	3.21 $\pm$ 0.42*	29.68 $\pm$ 4.36*
Study group(n=51)	Before treatment	2.79 $\pm$ 0.73	6.03 $\pm$ 0.84	4.29 $\pm$ 0.67	35.83 $\pm$ 5.24
	After treatment	1.52 $\pm$ 0.45* <sup>¥</sup>	15.12 $\pm$ 2.36* <sup>¥</sup>	2.31 $\pm$ 0.52* <sup>¥</sup>	21.32 $\pm$ 3.51* <sup>¥</sup>

Note: same with Table 1.

能。晚期卵巢癌患者受疾病的影响,导致其免疫力下降;Th 临床根据其功能分成 Th1、Th2 等类细胞因子,其中 Th1 可以分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2,参与细胞免疫;Th2 分泌 IL-4、IL-6,参与体液免疫<sup>[8]</sup>。本次研究结果显示,联合治疗方案应用于晚期卵巢癌患者,可改善患者 Th1/Th2 细胞因子,并有效调节血管生长因子。药理研究发现,蟾毒内酯类具有增强巨噬细胞吞噬能力的作用,可显著改善免疫功能紊乱状态<sup>[9]</sup>。而华蟾素胶囊中蟾蜍甙元、华蟾蜍精等能抑制 VEGF、bFGF 的表达;华蟾内酯类、吡啶生物碱类也有抑制肿瘤血管生成的功效<sup>[10]</sup>。肿瘤细胞的促凋亡和抗凋亡失衡可导致晚期卵巢癌细胞的增殖,Bcl-2 和 Bax 同属一个家族,Bcl-2 对肿瘤细胞的凋亡具有抑制作用;而 Bax 主要是促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖,二者相互制约,处于动态平衡状态<sup>[11]</sup>。Bag-1 在肿瘤细胞中呈高表达,可抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[12]</sup>。Survivin 具有促进肿瘤细胞的增殖并抑制其凋亡的作用<sup>[13]</sup>。本次研究结果显示,联合治疗方案应用于晚期卵巢癌患者,可有效调节细胞凋亡调控因子。分析原因可能与华蟾素胶囊联合 TP 方案治疗更为有效地抑制肿瘤作用有关,进而对于凋亡促进因子及抑制因子均有更好的调控作用。

综上所述,在 TP 方案治疗的基础上,加用华蟾素胶囊治疗晚期卵巢癌患者,可有效调节 Th1/Th2 细胞因子、血管生长因子及细胞凋亡调控因子水平,延缓疾病进展,疗效较好。

#### 参考文献(References)

- [1] Morand S, Devanaboyina M, Staats H, et al. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6532.
- [2] Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, et al. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 12041.
- [3] 姚忠强,李炜,王娟毅,等.华蟾素胶囊联合阿帕替尼对二线治疗失败后晚期胃癌患者的免疫细胞及预后影响 [J].世界中医药, 2023, 18(5): 654-657.
- [4] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J].循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [5] Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, et al. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 12041.
- [6] 邵美丽,王少丽,王林林,等. TP 化疗后奥拉帕利维持治疗对晚期卵巢癌患者近远期疗效、安全性和血清肿瘤标志物的影响[J].现代生物医学进展, 2023, 23(24): 4710-4714, 4724.
- [7] 李要轩,梁惠.华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J].现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3): 380-382.
- [8] Charley KR, Ramstead AG, Matous JG, et al. Effector-Phase IL-2 Signals Drive Th1 Effector and Memory Responses Dependently and Independently of TCF-1[J]. J Immunol, 2024, 212(4): 586-595.
- [9] 李淑贤,王白燕,李瑞琴,等.华蟾素抗肿瘤机制研究进展[J].现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2461-2464.
- [10] 笪海涛,陈磊.华蟾素胶囊联合化疗对气阴两虚型中晚期胃癌患者细胞免疫功能及血管生长因子的影响 [J].河北中医, 2023, 45(12): 2021-2025.
- [11] 胡慧彩,张丽,胡少华,等.卵巢癌组织 TRAIL、Bcl-2 表达和 HPV16/18 感染与患者临床病理特征的关系 [J].中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 243-246.
- [12] Yang C, Wang ZQ, Zhang ZC, et al. CBL0137 activates ROS/BAX signaling to promote caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis in ovarian cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114529.
- [13] 邱华娟,纪燕琴,梁朵献. REG4、survivin 在卵巢癌组织中的表达及与临床病理特征的关系[J].中国妇幼保健, 2020, 35(17): 3286-3289.