

· 临床 ·

养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者细胞免疫功能及血管形成的影响

张剑*, 吴敏, 张自森, 王利娟, 张红巧, 师广勇, 巴楠, 闫琳, 郑晓珂, 邢鑫
(郑州大学第五附属医院肿瘤科, 郑州 450052)

[摘要] **目的:**探讨养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞(TACE)术后患者无进展生存期(PFS)的影响及作用机制。**方法:**将97例患者随机按住院顺序分为对照组47例和观察组50例。对照组服用复方斑蝥胶囊,3粒/次,2次/d。观察组服用养正消积胶囊,4粒/次,2次/d。疗程:直到疾病出现进展。记录无进展生存期;治疗前及治疗后3个月进行KPS评分及外周血T淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK)水平检测;检测治疗前及治疗后3个月血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和血甲胎蛋白(AFP)水平。**结果:**对照组PFS时间为(17.5±6.2)周,观察组为(21.3±6.9)周,观察组PFS长于对照组($P < 0.01$);治疗后3个月对照组T淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)和NK与治疗前比较变化不明显;观察组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK均比治疗前上升($P < 0.01$),治疗后3个月观察组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK高于对照组($P < 0.01$), CD8⁺低于对照组($P < 0.01$);治疗后3个月两组血清VEGF, bFGF和AFP水平较治疗前下降($P < 0.01$),观察组血清VEGF, bFGF和AFP水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**养正消积胶囊能延长原发性肝癌TACE术后患者无进展生存期,稳定了患者的生活质量,其作用机制可能与提高患者细胞免疫功能,抑制血管形成有关。

[关键词] 原发性肝癌; 养正消积胶囊; 无进展生存期; T细胞亚群; 自然杀伤细胞; 血管内皮生长因子; 成纤维细胞生长因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0189-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130189

Influence of Yangzheng Xiaoji Capsule Cellular Immune Function and Angiogenesis in Treating Primary Liver Cancer after Arterial Chemoembolization

ZHANG Jian*, WU Min, ZHANG Zi-sen, WANG Li-juan, ZHANG Hong-qiao,
SHI Guang-yong, BA Nan, YAN Lin, ZHENG Xiao-ke, XING Xin

(Tumour Department Fifth Affiliated Hospital Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective:** Discuss the influence and mechanism of action of Yangzheng Xiaoji capsule to patients' progression free survival (PFS) in treating primary liver cancer after arterial chemoembolization. **Method:** Ninety-seven patients were randomly divided into control group (47 cases) and observation group (50 cases) by random number table. Patients in the control group received Fufang Banmao capsules, 3 grains/time, 2 times/day. Patients in the observation group received Yangzheng Xiaoji capsule, 4 grains/time, 2 times/day. Treatment was ending when progression of ill appeared. Progression free survival was recorded. Before treatment and at the third month after treatment, KPS was graded and level of T lymphocyte subpopulation of peripheral blood and natural killer cell (NK) were detected. vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor

[收稿日期] 20140306(127)

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(83200450350)

[通讯作者] *张剑, 硕士, 从事肿瘤内科临床工作, Tel: 13203861176, E-mail: Bluemoon630@163.com

(FGF) and alpha fetal protein (AFP) were also detected. **Result:** PFS in control group were (17.5 ± 6.2) weeks which were (21.3 ± 6.9) weeks in observation group, which meat PFS in observation group was longer than in control group ($P < 0.01$). Treatment 3 months after the control group T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and NK in control group changed indistinctively. But $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK in observation group increased ($P < 0.01$), and which in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$), $CD8^+$ in observation group was lower than in control group ($P < 0.01$). After 3 mouths of treatment, compared with the time before treatment, level of serous VEGF, bFGF and AFP decreased ($P < 0.01$), which in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yangzheng Xiaoji capsule can prolong patients' progression free survival in treating primary liver cancer after arterial chemoembolization, it stabilized patients' quality of lives, and its improving patients' cellular immune function and restraining angiogenesis.

[**Key words**] primary liver cancer; Yangzheng Xiaoji capsule; progression free survival; T lymphocyte subpopulation; natural killer cell; vascular endothelial growth factor; fibroblast growth factor

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,我国肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第二^[1]。由于其发病隐匿,很多肝癌患者明确诊断时已失去手术机会,肝动脉化疗栓塞术(TACE)成为此类患者局部非手术治疗的常用方法,能延长患者生存期、改善患者生活质量。但患者常需接受多次TACE治疗而易致肝功能损害、免疫功能下降,导致疾病进展而死亡^[2]。TACE治疗后的复发和转移仍然影响着5年生存率,因此抑制肿瘤细胞的复发、转移成为手术切除、肝移植、TACE等治疗手段后需要重点解决的问题。NK细胞和T细胞在抗肿瘤免疫监视过程起着重要作用,肿瘤的发生发展可抑制机体免疫系统功能,化疗、手术等治疗也可导致细胞免疫功能不同程度地下降,可见肿瘤发生、发展及预后与机体的免疫功能密切相关的^[3]。血管形成在肿瘤的起始到转移的过程中起重要作用,肿瘤组织中如果没有肿瘤相关血管的介入和支持,肿瘤则发生凋亡和坏死。肿瘤患者体内有多种血管生成因子,生成素及其受体等在肿瘤血管生成的过程中起到了诱导和促进的作用^[4]。因此干预血管生成相关因子,抑制肿瘤血管的生成可以防止肿瘤的转移和复发。

养正消积胶囊运用中医络病理论研制的治疗恶性肿瘤的中成药,具有脾肾健旺,祛瘀消痰,清热化毒,通络除积之功。临床研究显示养正消积胶囊辅助治疗原发性肝癌能缩小肿瘤,减轻临床症状和体征,提高生活质量,改善患者免疫功能^[5-6]。本研究笔者进一步观察了在原发性肝癌介入化疗术后采用养正消积胶囊持续维持治疗对患者细胞免疫功能和血管形成的影响,其在探讨对肿瘤复发或转移的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择97例TACE患者来自于2012年4月-2013年7月郑州大学第五附属医院肿瘤科住院部,随机按住院前后顺序分为对照组和观察组。对照组47例,男34例,女13例;年龄48~69岁,平均 (50.7 ± 11.3) 岁;生存质量Karnofsky评分(KPS评分) (67.5 ± 7.2) 分;临床分期:I期7例,II期28例,III期12例。观察组50例,男35例,女15例;年龄50~70岁,平均 (51.2 ± 10.7) 岁;KPS评分 (68.3 ± 6.8) 分;临床分期:I期9例,II期27例,III期14例。两组患者年龄、性别、生存质量评分及临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]制定:核磁共振成像(MRI)或CT影像学发现,血甲胎蛋白(AFP)显著升高,并诊断肝组织病理学或细胞学检查证实为原发性肝癌。

1.3 自拟纳入标准 ①明确诊断为原发性肝癌患者;②KPS评分 ≥ 60 分;③年龄 ≤ 70 岁;④已经采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗,且治疗后实体肿瘤近期疗效判达到稳定以上者;⑤预计生存期 > 3 个月者;⑥取得患者知情同意书。

1.4 排除标准 ①转移性肝癌患者;②合并严重的心、肾、造血系统疾患者;③有精神障碍疾病者;④合并其他肿瘤或严重感染性疾病者。

1.5 治疗方法 对照组服用复方斑蝥胶囊(贵州益佰制药股份有限公司生产,批号120516),3粒/次,2次/d。观察组服用养正消积胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号20121327),4粒/次,2次/d。两组疗程直到疾病出现进展。

1.6 观察指标 ①无进展生存期(PFS)患者在接受 TACE 治疗后,病情获得稳定至疾病进展或死亡的时间。②治疗前及治疗后 3 个月 KPS 评分:提高:较治疗前提高 ≥ 10 分;下降:较治疗前下降 ≥ 10 分;稳定:较治疗前变化不足 10 分。③采用流式细胞仪法检测治疗前及治疗后 3 个月外周血 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK)水平。④血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF),采用 ELISA 检测进行检测,南京建成生物科技公司试剂盒,批号 13052。⑤检测治疗前及治疗后 3 个月血甲胎蛋白(AFP)水平。

1.7 统计学处理 数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后无进展生存期比较 对照组 PFS 时间为(17.5 ± 6.2)周,观察组为(21.3 ± 6.9)周,观察组 PFS 长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 两组治疗后疗效 KPS 评分比较 治疗后对照

组 KPS 评分有效率为 72.3%,观察组为 90.2%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗后 KPS 评分疗效比较

组别	例数	提高/例	稳定/例	下降/例	有效率/%
对照	47	14	20	13	72.3
观察	50	19	26	5	90.2 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前及治疗后 3 个月 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 治疗后 3 个月对照组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 与治疗前比较变化不明显;观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK 均比治疗前上升($P < 0.01$);治疗后 3 个月观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK 高于对照组($P < 0.01$),CD8⁺ 低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组治疗前及治疗后 3 个月血清 VEGF 和 bFGF 水平比较 治疗后 3 个月两组血清 VEGF 和 bFGF 水平均比治疗前下降($P < 0.01$),观察组血清 VEGF 和 bFGF 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组治疗前及疗后 3 个月 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	NK
对照	47	治疗前	53.8 ± 6.75	30.4 ± 5.83	33.6 ± 5.13	0.93 ± 0.52	12.6 ± 2.05
		疗后 3 个月	57.3 ± 7.53	34.1 ± 6.27	36.1 ± 5.36	0.92 ± 0.48	13.9 ± 2.26
观察	50	治疗前	54.1 ± 7.13	31.5 ± 6.16	34.5 ± 4.87	0.91 ± 0.53	11.9 ± 1.93
		疗后 3 个月	66.5 ± 7.72 ^{1,2)}	39.5 ± 6.82 ^{1,2)}	32.2 ± 4.77 ²⁾	1.22 ± 0.49 ^{1,2)}	16.2 ± 2.18 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组治疗前和疗后 3 个月血清 VEGF, bFGF 及 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF/ng·L ⁻¹	bFGF/ng·L ⁻¹	AFP/μg·L ⁻¹
对照	47	治疗前	35.4 ± 10.3	44.6 ± 9.4	114.8 ± 23.5
		疗后 3 个月	28.3 ± 7.4 ¹⁾	36.4 ± 10.5 ¹⁾	82.3 ± 20.6 ¹⁾
观察	50	治疗前	38.1 ± 11.6	47.3 ± 11.3	121.6 ± 25.3
		疗后 3 个月	22.4 ± 9.5 ^{1,2)}	25.6 ± 10.1 ^{1,2)}	64.7 ± 18.2 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前及治疗后 3 个月 AFP 水平比较 两组治疗后 3 个月血清 AFP 水平均较治疗前下降($P < 0.01$),观察组血清 AFP 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

TACE 是中晚期肝癌非手术治疗的主要手段,但术后容易发生肿瘤的残存、复发和转移,中位稳定持续时间(即 PFS)约为 3 个月,5 年生存率仅 7% ~

10%^[7],远期疗效仍然不理想。

肝癌术后复发、转移患者机体的免疫状态有关,手术可以使肝癌患者的细胞免疫功能不同程度地下降^[8]。研究显示肝癌患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均低于正常人群,细胞免疫功能受到严重的抑制;NK 细胞水平也处于低水平。CD8⁺ 细胞增多是引起细胞免疫损害的基础,CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值是机体免疫状态的中心环节,CD4⁺ 细胞减少、CD4⁺/

CD8⁺下降可使肿瘤细胞发生免疫逃逸。可见T淋巴细胞亚群和NK细胞的功能下降,可能导致癌细胞逃避机体免疫系统的监控而得以存活^[9],肝癌的转移复发与免疫功能的抑制程度呈正相关^[10]。

TACE是中晚期肝癌非手术治疗的主要手段,成效显著,但TACE术后残存的肿瘤细胞因为缺血缺氧,分泌一些血管生成因子促使新生血管的生长,新生血管是促进肝癌生长的重要因素,与肿瘤的生长代谢、浸润转移和复发密切相关^[11]。VEGF被认为是体内最强、最特异的一种血管生成因子。肝癌患者血清中VEGF的高表达与肝组织的VEGF表达相一致,血清VEGF的高浓度和肿瘤包膜不完整、肝内转移、静脉侵袭、肿瘤晚期明显相关,血清VEGF高浓度还是原发性肝癌发生静脉侵袭的一个预测指标^[4]。bFGF的主要功能是刺激内皮细胞增生和迁移,促进脉管形成、使内皮细胞向细胞间质侵入。bFGF对许多正常组织和肿瘤组织都有强大的促血管形成的作用,bFGF还与VEGF具有协同作用,可见bFGF对肿瘤生长、转移、预后起着重要作用^[4]。

原发性肝癌属于“癥瘕”、“积聚”“肝积”等病证范畴,病机呈虚实夹杂特点,脾气虚,肝肾阴虚不足是其本虚,气滞、血瘀、痰凝、热毒为标实,因此,临床施以攻补兼施的治疗原则^[12]。养正消积胶囊由16味中药组成,方中黄芪能补五脏之虚,人参、白术、茯苓、绞股蓝健脾益气,女贞子补肝益肾,灵芝补益肺气、补肝气,以上7味为扶正而设,养正积自除。莪术行气、破瘀、消积,土鳖虫破血逐瘀,白花蛇舌草、半枝莲、白英、茵陈、蛇莓解毒化湿、散结消肿,鸡内金健胃消积,徐长卿通络止痛,全方以补为本,通、补、消兼施,共奏脾肾健旺,瘀祛痰消,热清毒化,络通积除之功^[5-6]。药理研究显示养正消积胶囊提取物DME25能抑制肿瘤细胞黏附、迁移,抑制血管形成,具有抑制肿瘤腹腔播散转移的效果^[13]。

本组资料显示TACE术后采用养正消积胶囊维持治疗能提高原发性肝癌细胞免疫功能,从而增强机体自身抗肿瘤能力。养正消积胶囊能下调患者血清VEGF和bFGF水平,提示了本品可能具有抑制血管形成的作用,与动物试验结果相一致,从而达到预防肿瘤细胞转移的作用。观察组中位PFS为

21.3周,对照组为17.5周,平均延长了约4周;观察组KPS评分有效率为90.2%,优于对照组的72.3%,提示了养正消积胶囊稳定了TACE术后患者,稳定了患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组.原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J].肝脏,2009,14(3):237.
- [2] 王文海,周荣耀,颜志平等.补肾健脾方对原发性肝癌介入术后患者细胞免疫功能的调节作用[J].中国中西医结合杂志,2008,28(7):583.
- [3] 马良,钟鉴宏,黎乐群.肝细胞性肝癌根治性治疗后过继免疫治疗效果的Meta分析[J].中华肿瘤防治杂志,2012,18(19):1551.
- [4] 何志伟,冯英明.肝细胞癌血管形成的研究进展[J].现代肿瘤医学,2008,15(9):1359.
- [5] 张水艳,谷春华,高学东,等.养正消积胶囊辅助介入化疗治疗原发性肝癌的随机双盲多中心临床研究[J].疑难病杂志,2009,8(8):461.
- [6] 孙利,任君霞,田野,等.养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌随机双盲多中心临床研究[J].世界中医药,2013,8(6):688.
- [7] 杨柳青,秦叔逵,龚新雷,等.索拉非尼治疗国人中晚期原发性肝癌的临床研究[J].中国新药杂志,2013,22(17):2053.
- [8] 覃英蓉,林源,莫显伟,等.原发性肝癌患者术后细胞免疫功能状况与复发的相关性[J].中国癌症防治杂志,2013,5(3):235.
- [9] 莫世发,贾乾斌.细胞免疫功能变化与肝癌的关系研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(4):456.
- [10] 樊永丽,任秀宝.调节性T细胞与肝细胞肝癌免疫的研究进展[J].国际免疫学杂志,2011,34(2):127.
- [11] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine[J]. Nature,2005,438(7070):932.
- [12] 周滢,周萍.邓中甲教授治疗肝癌经验分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):260.
- [13] 贾永宁,季科,叶林,等.养正消积抗肿瘤作用的机制[J].肿瘤药理学,2013,3(5):322.

[责任编辑 李玉洁]