

痰热清注射液治疗肺腺癌化疗后并发的肺部感染

马鸣, 邢亚威, 陈俊卓, 刘丽华, 杨兴肖, 单保恩*
(河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)

[摘要] **目的:**观察痰热清注射液对肺腺癌化疗后并发肺部感染患者的疗效及其对患者机体免疫功能的影响。**方法:**临床选取肺腺癌化疗后并发肺部感染患者70例,其中35例为痰热清治疗组,应用痰热清注射液联合抗生素治疗;35例为对照组,单纯注射抗生素治疗。分别对两组病人进行临床观察,并进行相关实验室检查。同时,在用药前后,通过流式细胞术检测患者的外周血T淋巴细胞亚群,并通过银染色法检测患者淋巴细胞中核仁形成区嗜银蛋白含量(AgNORs)的相对含量(I.S)。ELISA法检测患者血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的含量。**结果:**痰热清治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$),且患者外周血T细胞亚群、TGF- β_1 含量及淋巴细胞I.S值较对照组改善更为明显($P < 0.05$)。**结论:**痰热清注射液联合抗生素治疗肺腺癌化疗后并发肺部感染较单独使用抗生素更为有效,同时该药还对患者具有一定的免疫调节作用。

[关键词] 肺腺癌; 痰热清注射液; 化疗; 肺部感染; 免疫调节

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0228-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130228

Effect of Tanreqing Injection on Incurrening Infection after Chemotherapy in Lung Adenocarcinoma Patients

MA Ming, XING Ya-wei, CHEN Jun-zhuo, LIU Li-hua, YANG Xing-xiao, SHAN Bao-en*
(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of herbal Tanreqing injection on infection and the immunoregulation function in lung adenocarcinoma patients of after chemotherapy. **Method:** Seventy lung adenocarcinoma cases suffered from incurrening infectious pneumonia after chemotherapy were divided into 2 groups: control group treated by, test group antibiotics, test group, treated by Tanreqing-injection combined with antibiotics. The clinical symptoms were observed, and the peripheral blood T lymphocytes were detected their before or after administration by flow cytometry (FCM). The ordinary silver staining technology was used used to measure the relative content (I.S) of argyrophil nucleolar organizer region (AgNORs) in lymphocytes, and level of transforming growth factor (TGF- β_1) in the serum was detected by ELISA. **Result:** Therapeutic effects of treat group were better than control group ($P < 0.05$). Meanwhile, improvement situations in peripheral-blood T lymphocytes subset, TGF- β_1 content and I.S value of Tanreqing injection treated group group were more notable than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Herbal Tanreqing injection with antibiotics is more effective than antibiotics. Meanwhile, it also displayed certain immunoregulation functionsonia.

[Key words] adenocarcinoma of lung; Tanreqing injection; chemotherapy; pulmonary infection; immunoloregulation

肺部感染是肺腺癌患者常见的并发症及死亡原因,这主要是由于肿瘤患者自身免疫力低下,且化疗

[收稿日期] 20130708(009)

[基金项目] 河北省中医药管理局指令性课题项目(2013018)

[第一作者] 马鸣, 硕士, 主管技师, 从事肿瘤分子诊断学研究, Tel:13933199370, E-mail: yangxingxiao2007@sina.com

[通讯作者] *单保恩, 博士, 教授, 博士生导师, 从事肿瘤免疫学研究, Tel:0311-86095283, E-mail: baoenshan@yahoo.com.cn

后免疫系统受损,致使机体抗感染能力下降所致。痰热清注射液由黄芩、金银花、熊胆粉等提取精制而成,是一种具有清热解毒、驱邪扶正等作用的中药制剂。本文对2011-2012年来本院就诊的肺腺癌化疗后并发肺部感染患者使用痰热清注射液治疗后的临床效果及其免疫调节功能作一临床研究。

1 资料及方法

1.1 一般资料 临床选取经病理证实Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌化疗后并发肺部感染患者70例作为观察对象,其中对照组35例(男性患者20例、女性患者15例),年龄在44~79岁,中位年龄64岁。痰热清治疗组35例(男性患者19例、女性患者16例),年龄在42~75岁,中位年龄62岁。两组一般资料比较无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入标准 ①经病理检查证实为Ⅲ~Ⅳ期腺癌患者,且化疗后经X射线胸片或痰培养确诊合并肺部感染的患者。②化疗后一般状况较好,KPS \geq 60,且预计生存期在3个月以上的患者。③能够予以配合,自觉按医生要求用药的患者。

1.3 排除标准 ①化疗后体质极度虚弱或合并心、肾及造血系统等严重疾病的患者。②儿童、孕妇或精神病患者。③未规范用药者。④预计生存期 $<$ 3个月的患者。

1.4 治疗 对照组:单独使用抗生素治疗,主要根据药敏试验选择敏感抗生素,一般用第二代头孢菌素类抗生素进行治疗,抗生素剂量及疗程按照内科学(第六版)的推荐剂量进行;痰热清治疗组:在对照组治疗基础上加用20 mL痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司,批号Z20030054)+5%葡萄糖注射液250 mL进行治疗,每日1次,7 d为1个疗程。

1.5 临床观察指标 病情积分标准参考文献[1]并稍作改动,从发热、咳嗽、气喘、肺部啰音、痰液颜色和性质、X射线并结合血常规、痰液病原微生物学检查等方面对患者进行综合病情评分(见表1),积分越高,病情越严重。主要观察患者治疗前后的病情积分、临床疗效及相关实验室指标(血常规及痰培养等检查)。安全性指标:主要观察治疗前后临床症状,肝、肾功能及心电图改变。

1.6 临床疗效判断标准 临床控制:主要症状、体征完全或基本缓解,客观指标恢复正常,治疗前后总积分减少90%以上,即(治疗前-治疗后)/治疗前 \times 100%。显效:主要症状、体征明显缓解,客观指标接近正常,治疗前后总积分减少70%~90%。

有效:主要症状、体征好转,客观指标有所改善,治疗前后总积分减少30%~69%。无效:症状、体征无变化,客观指标变化不明显或加重,治疗前后总积分减少低于10%。

表1 病情积分标准

项目	标准	积分/分
发热	$>39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$	4
	$38.5\sim39.4\text{ }^{\circ}\text{C}$	3
	$37.1\sim38.4\text{ }^{\circ}\text{C}$	2
	$<37\text{ }^{\circ}\text{C}$	0
痰色及性质	咳痰黄稠或伴臭味或痰中带血	4
	咳痰或黄或白质黏	3
	咳痰色白质稀	2
	正常	0
咳嗽	昼夜咳嗽频繁或阵咳影响休息和睡眠	4
	咳嗽中等	3
	间断咳嗽	2
	咳嗽近平	0
气喘	气喘明显影响睡眠及活动	2
	气喘偶有发作,不影响睡眠及活动	1
	气喘近平	0
肺部啰音	肺部听诊干性或湿性啰音	2
	呼吸音低	1
	呼吸音正常	0
X射线	炎性病变	2
	炎性病变大部分或全部吸收	0
白细胞	$>10\times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞比例 $>75\%$	2
	正常	0
痰病原学检查	痰培养阳性	2
	痰培养阴性	0

1.7 患者免疫功能检测

1.7.1 外周血T淋巴细胞亚群分析 在治疗前及治疗结束后,分别取患者外周血2 mL,EDTA抗凝,采用流式细胞术分析患者外周血淋巴细胞中CD3⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞及CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的比例,并计算CD4/CD8。

1.7.2 外周血血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)含量检测 患者于清晨空腹条件下分别在治疗前、后,取外周血1 mL,置于EP管中,离心后吸取血清,ELISA法检测患者血清中TGF- β_1 的含量,操作步骤严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

1.7.3 外周血淋巴细胞核仁形成区嗜银蛋白(AgNORs)含量测定 参照文献[2]首先在用药前、后分别取患者外周血,用Ficoll淋巴细胞分离液分离患者外周血淋巴细胞,与植物血凝素(PHA)共培养72 h后,使淋巴细胞AgNORs表达增加,应用KL细胞形态图像仪,测定AgNORs区面积与所在核仁区总面积之比(I.S)。

1.8 统计学方法 采用SPSS 13.0统计学分析软

件进行统计分析,实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两样本之间比较采用配对 t 检验,计数资料两样本之间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、后临床观察指标评分及疗效比较 如表 2,3 所示,治疗前两组患者各项观察指

表 2 两组患者治疗前、后各症状评分($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	发热	咳嗽	咳痰	气喘	啰音
对照	治疗前	2.83 ± 0.75	2.60 ± 0.85	3.03 ± 0.66	1.26 ± 0.51	1.43 ± 0.61
	治疗后	0.77 ± 1.03 ³⁾	1.09 ± 1.10 ³⁾	1.29 ± 1.18 ³⁾	0.37 ± 0.49 ³⁾	0.91 ± 0.61 ³⁾
痰热清	治疗前	2.97 ± 0.86	2.49 ± 0.70	2.94 ± 0.80	1.17 ± 0.57	1.60 ± 0.60
	治疗后	0.34 ± 0.76 ^{1,3)}	0.51 ± 0.89 ^{2,3)}	0.36 ± 0.85 ^{2,3)}	0.17 ± 0.38 ^{1,3)}	0.57 ± 0.61 ^{1,3)}

组别	时间	X 射线	血象	痰培养	总分
对照	治疗前	2 ± 0.00	1.37 ± 0.94	1.43 ± 0.92	15.94 ± 1.66
	治疗后	2 ± 0.00	0.57 ± 0.92 ³⁾	0.46 ± 0.85 ³⁾	6.14 ± 3.48 ³⁾
痰热清	治疗前	0.69 ± 0.96 ³⁾	1.54 ± 0.85	1.49 ± 0.76	16.20 ± 1.73
	治疗后	0.23 ± 0.65 ^{2,3)}	0.40 ± 0.81 ³⁾	0.34 ± 0.77 ³⁾	3.03 ± 2.84 ^{2,3)}

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较³⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 痰热清组与对照组疗效($\bar{x} \pm s, n = 35$) %

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照	11.43	37.14	25.71	25.71	74.29
痰热清	34.29	45.71	11.43	8.57	91.43 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者外周血 T 细胞亚群的变化分析 如表 4 所示,与对照组相比,治疗前痰热清组 T 细胞各

表 4 两组治疗前、后外周血 T 细胞亚群变化情况($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD4/CD8	CD4 ⁺ CD25 ⁺
对照	治疗前	59.39 ± 5.38	26.49 ± 5.87	32.46 ± 5.55	0.86 ± 0.27	2.66 ± 1.02
	治疗后	65.85 ± 4.62 ⁴⁾	34.97 ± 4.47 ⁴⁾	29.30 ± 4.40 ³⁾	1.23 ± 0.26 ⁴⁾	2.12 ± 0.72 ³⁾
痰热清	治疗前	58.54 ± 4.79	25.42 ± 6.03	32.15 ± 6.16	0.85 ± 0.33	2.81 ± 0.93
	治疗后	70.36 ± 4.31 ^{2,4)}	39.94 ± 4.74 ^{2,4)}	27.76 ± 5.12 ^{1,4)}	1.45 ± 0.41 ^{2,4)}	1.31 ± 0.47 ^{2,4)}

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者外周血血清中 TGF- β_1 含量比较 如表 5 所示,与治疗前相比,治疗后两组患者血清中 TGF- β_1 含量均明显下降($P < 0.01$),但痰热清组患者血清 TGF- β_1 含量下降更为明显($P < 0.05$)。

2.4 两组患者外周血淋巴细胞 AgNORs 含量比较 如表 6 所示,经 PHA 刺激后,治疗前两组患者淋巴细胞 AgNORs 含量无明显差异,但治疗后,两组淋巴细胞 AgNORs 含量均明显增高($P < 0.01$),且痰热清组患者外周血淋巴细胞 AgNORs 含量显著高于对照组($P < 0.01$)。

3 讨论

痰热清注射液是国家中药二类新药,方中以黄

标积分没有明显差异,而治疗后两组患者各项积分均明显减低,但痰热清组患者的积分明显低于对照组($P < 0.05$),因此抗生素联合痰热清治疗肺腺癌化疗后并发肺部感染,患者症状改善更为显著,总有效率明显高于单独使用抗生素组($P < 0.05$)。而且治疗后,两组患者均未发生与用药有关的不良反应,肝、肾功能检测及心电图均未见明显异常。

亚群比例及 CD4/CD8 无明显差异。但治疗后,痰热清组 CD3⁺ 细胞、CD3⁺CD4⁺ 细胞比例,CD4/CD8 均明显高于对照组($P < 0.01$),而 CD3⁺CD8⁺ 细胞及 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞比例均明显低于对照组($P < 0.05$),这提示抗生素联合痰热清治疗后,患者淋巴细胞亚群比例的改变较对照组更为明显。

表 5 两组患者外周血血清中 TGF- β_1 含量比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	TGF- β_1 ng·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后
对照	39.72 ± 11.08	20.01 ± 5.67 ²⁾
痰热清	37.95 ± 13.03	15.83 ± 6.37 ^{1,2)}

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 6 两组患者外周血淋巴细胞 I.S 值($\bar{x} \pm s, n = 35$) %

组别	治疗前	治疗后
对照	3.95 ± 0.94	5.36 ± 0.70 ²⁾
痰热清	3.91 ± 0.72	5.91 ± 0.91 ^{2,4)}

芩为君药,熊胆粉、山羊角为臣药,金银花为佐药,连翘为使药,全方5味相互匹配,具有清热燥湿、泻火解毒、化痰解痉、驱邪扶正之功效^[2-3]。本组研究发现,与单独抗生素治疗组相比,联合痰热清组患者发热、咳嗽、气喘及肺部啰音等症状减轻更为显著。并且用药后未发生明显不良反应,肝、肾功能及心电图检测,也未见明显异常改变。这提示:痰热清注射液联合抗生素治疗肺腺癌化疗后并发肺部感染临床效果十分明显,该治疗方法不但能够提高疗效、缩短疗程,且具有安全可靠、并发症少等优点,应当在今后临床工作中予以推广。

T细胞是介导机体抗肿瘤及抗感染适应性免疫应答的重要效应细胞,该作用主要由 $CD3^+CD4^+$ 细胞和 $CD3^+CD8^+$ 细胞完成,它们在辅助信号的参与下,活化而发挥免疫效应^[4]。而 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞为一类具有免疫抑制作用的淋巴细胞,对维持机体免疫耐受极为重要^[5]。正常情况下,T细胞中各亚群比例保持在一定范围内,而恶性肿瘤患者T细胞各亚群比例明显异常^[6-7],主要表现为 $CD3^+$ 细胞、 $CD3^+CD4^+$ 细胞比例及 $CD4/CD8$ 的减低, $CD3^+CD8^+$ 细胞和 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞比例的增高,且并发感染可加剧该异常^[8-11]。而本研究发现,经治疗后,痰热清组与对照组患者的外周血淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 细胞、 $CD3^+CD4^+$ 细胞比例均有所增加,而 $CD3^+CD8^+$ 细胞和 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞的比例明显下降,且痰热清组改变更为显著,这说明抗生素联合痰热清注射液能够更显著的纠正患者淋巴细胞亚群紊乱。这提示,痰热清注射液不仅具有抗感染功能,还能够增强肿瘤患者淋巴细胞抗肿瘤免疫活性。

$TGF-\beta_1$ 是一类具有较强免疫抑制作用的多肽酶生长抑制因子,具有,大部分肺癌患者血清中 $TGF-\beta_1$ 含量明显增高,这是造成肺癌患者免疫功能低下的重要原因^[12]。同时,该因子也参与肺部感染的发展过程,并可作为肺部损伤严重程度的预测因子之一^[13]。笔者发现,治疗前两组患者血清中 $TGF-\beta_1$ 含量无明显差异,而治疗后抗生素联合痰热清注射液治疗组患者血清中 $TGF-\beta_1$ 含量明显低于对照组,这充分说明痰热清注射液能够通过限制 $TGF-\beta_1$ 表达降低炎症反应,从而对肺部发挥保护作用并改善机体的免疫抑制状态。

本研究通过对比用药前后患者的临床症状及免疫功能,发现痰热清注射液对肺腺癌化疗后合并肺部感染患者不仅疗效明显,而且对患者机体抗肿瘤

免疫力有增强作用,因而本文为拓展该药在肺腺癌化疗后合并感染治疗中的应用提供了新思路。

[参考文献]

- [1] 宋志香,李刘坤,李兴广.中药痰热清注射液治疗MRSA感染性肺炎的临床观察研究[J].中华医院感染学杂志,2010,20(11):1596.
- [2] 马鸣,刘丽华,杨兴肖,等.痰热清注射液对肺鳞状细胞癌患者放疗后淋巴细胞的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):291.
- [3] 吴银根,王豫,喻晓.痰热清注射液治疗呼吸系统疾病临床研究进展[J].中国中医急症,2012,21(10):1643.
- [4] 刘丽华,刘登湘,马鸣,等.五味子提取物预防辐射所致免疫损伤的实验研究[J].癌变·畸变·突变,2012,24(2):108.
- [5] 杨丽娟,单保恩.Th17细胞与Th1,Treg细胞关系的研究进展[J].免疫学杂志,2010,26(4):353.
- [6] Piero Dalerba, Cristina Maccalli, Chiara Casati, et al. Immunology and immune otherapy of colorectal cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol,2003,46(1):33.
- [7] Karakurt Z. Other causes of pulmonary arterial hypertension: pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary capillary hemangiomatosis, porto-pulmonary hypertension, HIV-associated pulmonary arterial hypertension [J]. Anadolu Kardiol Dreg, 2010, 10 (suppl1):63.
- [8] Lu A P, Zhang S S, Zha Q L, et al. Relationship among gastric mucosa CD4, CD8 cells infiltration, Hp infection and symptoms in patients with chronic gastritis [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(16):2486.
- [9] 冯湘平,赵辉,陆强,等.肺癌并发肺部感染患者外周血T淋巴细胞亚群水平研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(17):3600.
- [10] 金璋,沈洁.注射用黄芪多糖对II-III期非小细胞肺癌放疗患者免疫功能的影响[J].中草药,2009,40(4):611.
- [11] 肖寒,杨进.加味四君子汤对大肠癌化疗患者的免疫促进作用[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):164.
- [12] 王芙蓉,李云霞,秦毅强,等.肺癌患者血清 $TGF-\beta_1$ 水平的检测及临床意义[J].临床和实验医学杂志,2009,8(9):11.
- [13] 喻永龙,朱永东,朱西平,等.肺癌患者化疗前后血清 $TGF-\alpha$, $TGF-\beta_1$ 和VEGF测定的临床意义[J].放射免疫学杂志,2010,23(2):140.

[责任编辑 邹晓翠]