

# 参芪扶正注射液联合三参芪口服液对宫颈癌术后放疗患者细胞免疫功能的影响

黄燕\*

(海口市第三人民医院,海口 571100)

**[摘要]** **目的:**观察参芪扶正注射液联合三参芪口服液对宫颈癌术后放疗患者T淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞(NK)细胞及Th1/Th2细胞的影响。**方法:**将78例患者随机按数字表法分为观察组和对照组各39例。对照组患者进行广泛性全子宫切除术,术后给予患者放疗,钴60机全盆外照射5000 CGy/25次,共5周;铱192腔内照射“A”点,600~700 CGy次/周,共4周。观察组在对照组治疗的基础上加用参芪扶正注射液,250 mL/次,静脉滴注,连续21 d为1个疗程,休息7 d后再继续下1个疗程,连续使用3个疗程。三参芪口服液,20 mL/次,2次/d,连续使用12周。两组疗程均为12周。检测治疗前后外周血T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)和NK水平;检测治疗前后干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-10(IL-10)水平;进行治疗前后生活质量(KPS)评分。**结果:**治疗后观察组CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和NK细胞水平较治疗前上升( $P < 0.01$ ),并高于对照组( $P < 0.01$ ),CD8<sup>+</sup>水平较治疗前下降( $P < 0.01$ ),并低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组IFN- $\gamma$ 和IL-2水平高于对照组( $P < 0.01$ );观察组IL-4, IL-6和IL-10水平低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组KPS评分为(76.4  $\pm$  7.6),对照组为(70.5  $\pm$  6.8),观察组高于对照组( $P < 0.01$ );观察组生活质量评价有效率为87.2%高于对照组的64.1%( $P < 0.05$ )。**结论:**参芪扶正注射液联合三参芪口服液能提高宫颈癌术后放疗患者的生存质量,改善患者免疫功能,对宫颈癌治疗具有一定的优势。

**[关键词]** 宫颈癌;参芪扶正注射液;三参芪口服液;T淋巴细胞亚群;自然杀伤细胞

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0209-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230209

## Influence of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Sanshenqi Oral Liquid on Cellular Immunity Function in Cervical Cancer Patients with Postoperative Radiotherapy

HUANG Yan\*

(The Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the influence of Shenqi Fuzheng injection combined with Sanshenqi oral liquid on patients' T lymphocyte subsets, natural killer (NK) cells and T helper type 1 (Th1)/T helper type 2 (Th2) cells in patients with radiotherapy after cervical cancer operation. **Method:** Seventy-eight patients were randomly divided into control group (39 cases) and observation group (39 cases) by random number table. Patients in control group received universality hysterectomy operation, then received drill<sup>60</sup> for entire pelvic external radiotherapy (5000 CGy/25 times for 5 weeks) plus iridium<sup>192</sup> for intracavitary radiotherapy to point A (600-700 CGy time/week for 4 weeks). Based on the treatment of control group, patients in observation group added Shenqi Fuzheng injection by intravenous drip (250 mL/time for 21 day periods of treatment separated by 7 days without treatment) and Sanshenqi oral liquid (20 mL/time, twice daily). All patients received 12 week period of treatment. Levels of T-lymphocyte subsets of peripheral blood (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) and NK cells, and levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6),

**[收稿日期]** 20140520(164)

**[通讯作者]** \*黄燕,主治医师,从事妇科临床研究, Tel:13907545110, E-mail:1603216072@qq.com

interleukin-10 (IL-10) were detected before and after the treatment. Scores of qualities of lives were graded by Karnofsky Performance Status (KPS) scale. **Result:** After treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and NK cells in observation group were increased ( $P < 0.01$ ), and which were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). The level of CD8<sup>+</sup> in observation group was decreased ( $P < 0.01$ ), and which was lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of IFN- $\gamma$ , IL-2 in observation group were higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of IL-4, IL-6 and IL-10 in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). KPS score in observation group was ( $76.4 \pm 7.6$ ), which was superior to that in control group ( $70.5 \pm 6.8$ ) ( $P < 0.01$ ). The effective rate of life quality in observation group was 87.2%, which was higher than that in control group 64.1%, ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shenqi Fuzheng injection combined with Sanshenqi oral liquid can improve the life qualities of patients with radiotherapy after cervical cancer operation. Moreover, it can improve patients' immune function and there was a certain advantage in treating cancer treatment.

[**Key words**] cervical cancer; Shenqi Fuzheng injection; Sanshenqi oral liquid; T-lymphocyte subsets; natural killer cell

宫颈癌(CC)是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌。WHO 的数据显示全世界每年有近 50 万新增病例,其中约半数因此而死亡,严重威胁广大妇女的健康。我国每年有 13 万的新发宫颈癌患者,几乎占到世界的 1/3,发病率呈上升的趋势<sup>[1]</sup>。肿瘤的发生发展与肿瘤宿主的免疫状态密切相关,T 淋巴细胞介导的细胞免疫在机体的抗肿瘤免疫中占主导地位,研究发现肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞存在数量和功能的变化与肿瘤的进展和预后相关<sup>[2]</sup>。目前对于 CC 的治疗包括手术治疗和放射治疗外,还有同步放化疗、新辅助治疗以及手术联合放疗、化疗等综合治疗手段,这些措施均会不同程度对患者的免疫系统造成损害,造成机体免疫功能的进一步失衡<sup>[3]</sup>。研究显示宫颈浸润癌患者 Th1/Th2 细胞比例失衡,机体免疫功能低下并处于免疫抑制状态,机体的抗肿瘤免疫受到损害,这为肿瘤逃避免疫攻击提供有利了条件<sup>[4]</sup>。

中医学认为肿瘤的病机为正气虚弱而后邪气踞之所致,正气虚伴随在肿瘤的发生发展及治疗预后的全过程,扶正固本是中医防治肿瘤的根本大法<sup>[5]</sup>。参芪扶正注射液益气扶正,用于肺脾气虚诸证;三参芪口服液健脾补肾、益气养血,用于脾肾两虚之证。本研究笔者观察了参芪扶正注射液联合三参芪口服液对宫颈癌术后放化疗患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 Th1/Th2 细胞比例的影响,从细胞免疫的角度探讨了其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择海口市第三人民医院妇产科 2011 年 6 月—2013 年 10 月 78 例患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 39

例。观察组年龄 45~68 岁,平均( $51.8 \pm 5.6$ )岁,鳞癌 35 例,腺癌 4 例;其中 I 期 22 例,II a 期 8 例,II b 期 9 例;生存质量 KPS 评分( $66.3 \pm 5.5$ )。对照组年龄 45~70 岁,平均( $52.3 \pm 5.1$ )岁,鳞癌 36 例,腺癌 3 例;其中 I 期 23 例,II a 期 9 例,II b 期 7 例;KPS 评分( $65.9 \pm 5.2$ )。两组年龄、肿瘤类型、分期及 KPS 评分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《妇产科学》<sup>[6]</sup>宫颈癌诊断标准,所有患者均经病理组织学检查后确诊。临床分期参照国际妇产科联盟 2000 年修订的宫颈癌分期标准<sup>[6]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①患者均经病理学证实的宫颈癌,鳞癌或腺癌;②临床分期为 I 期或 II 期者;③KPS 评分 > 60 分,预计生存时间为 3 个月以上;④均取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①合并严重心、肝、肾等系统功能异常或精神障碍疾病;②病危或临终患者或有明显恶液质者;③合并全身感染和严重贫血等并发症者;④长期服用皮质类固醇激素者或长期服用免疫抑制剂和免疫增强剂的患者。

**1.5 治疗方法** 对照组进行广泛性全子宫切除术,术后给予患者放化疗,钴 60 全盆外照射 5 000 CGy/25 次,共 5 周;铯 192 腔内照射“A”点,600~700 CGy 次/周,共 4 周。同时并给予相应的对症支持处理。观察组在对照组治疗的基础上采用,①参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,国药准字 Z19990065),250 mL/次,静脉滴注,连续 21 d 为 1 个疗程。休息 7 d 后再继续下 1 个疗程,连续使用 3 个疗程。②三参芪口服液(广西玉林方特药业有限责任

公司,国药准字 B20020972), 20 mL/次, 2 次/d, 连续使用 12 周。两组疗程均为 12 周。

**1.6 观察指标** ①T 淋巴细胞亚群、NK 细胞采用流式细胞仪法检测治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群 (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) 和自然杀伤细胞 (NK) 水平, 美国 BD 公司流式细胞仪; ②Th1/Th2 细胞相关因子, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法检测治疗前后干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10), 试剂盒购自武汉博生物科技公司, 批号分别为 20120344, 20121026。③治疗前后 KPS 评分<sup>[7]</sup>。

**1.7 生活质量疗效评价**<sup>[7]</sup> 按照 KPS 评分标准, 增加  $\geq 10$  分为改善; 无变化者为稳定; 减少  $\geq 10$  分

为下降。

$$\text{有效率} = (\text{增加} + \text{稳定} / \text{总例数}) \times 100\%$$

**1.8 统计学处理** 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  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较** 治疗后对照组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞水平与治疗前相比变化无统计学意义; 治疗后观察组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞水平较治疗前上升 ( $P < 0.01$ ), 并高于对照组 ( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup> 水平较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ), 并低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK
对照	治疗前	48.2 $\pm$ 6.72	32.4 $\pm$ 3.95	32.1 $\pm$ 4.19	1.01 $\pm$ 0.19	16.7 $\pm$ 2.87
	治疗后	50.3 $\pm$ 7.05	34.9 $\pm$ 4.78	29.1 $\pm$ 4.38	1.12 $\pm$ 0.27	18.2 $\pm$ 3.63
观察	治疗前	47.9 $\pm$ 6.84	32.6 $\pm$ 4.81	32.7 $\pm$ 4.26	0.98 $\pm$ 0.23	17.1 $\pm$ 3.14
	治疗后	55.5 $\pm$ 7.55 <sup>1,2)</sup>	40.6 $\pm$ 5.13 <sup>1,2)</sup>	25.3 $\pm$ 3.87 <sup>1,2)</sup>	1.60 $\pm$ 0.31 <sup>1,2)</sup>	23.9 $\pm$ 4.05 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.2 两组患者治疗前后两组血清 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 和 IL-10 水平比较** 治疗后两组血清 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平较治疗前升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 治疗后观察组 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平高于对

照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后两组血清 IL-4, IL-6 和 IL-10 水平均比治疗前下降 ( $P < 0.01$ ), 观察组 IL-4, IL-6 和 IL-10 水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 和 IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	时间	IFN- $\gamma$	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10
对照	治疗前	617.5 $\pm$ 66.4	9.4 $\pm$ 1.83	3.94 $\pm$ 1.12	4.14 $\pm$ 0.95	4.34 $\pm$ 1.25
	治疗后	642.3 $\pm$ 70.7 <sup>1)</sup>	10.7 $\pm$ 2.46 <sup>1)</sup>	3.07 $\pm$ 0.86 <sup>2)</sup>	3.27 $\pm$ 0.84 <sup>2)</sup>	3.17 $\pm$ 0.95 <sup>2)</sup>
观察	治疗前	622.5 $\pm$ 69.8	9.1 $\pm$ 1.92	4.09 $\pm$ 1.15	4.19 $\pm$ 1.04	4.25 $\pm$ 1.07
	治疗后	834.5 $\pm$ 97.3 <sup>2,3)</sup>	12.7 $\pm$ 2.45 <sup>2,3)</sup>	2.14 $\pm$ 0.78 <sup>2,3)</sup>	2.53 $\pm$ 0.75 <sup>2,3)</sup>	2.44 $\pm$ 0.98 <sup>2,3)</sup>

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

**2.3 两组治疗后生活质量评价比较** 治疗后观察组 KPS 评分为 (76.4  $\pm$  7.6), 对照组为 (70.5  $\pm$  6.8), 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。观察组有效率为 87.2%, 对照组为 64.1%, 观察组优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组治疗后生活质量评价比较

组别	增加/例	稳定/例	减少/例	有效率/%
对照	6	19	14	64.1
观察	14	20	5	87.2 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

免疫监视在抑制早期肿瘤生长中起积极作用, 但有肿瘤生长活跃阶段, 肿瘤激活免疫系统, 同时肿瘤细胞产生大量的免疫抑制因子 (TDSF), 可导致免疫缺陷或失衡, 因而肿瘤细胞可逃避机体的免疫识别和攻击, 从而可导致肿瘤的发生、发展、转移<sup>[8]</sup>。

机体可以通过天然和获得性免疫反应抵抗肿瘤, 其中细胞免疫特别是 T 淋巴细胞在机体抗肿瘤免疫系统发挥着重要的作用。CD3<sup>+</sup> 代表全部 T 细胞, CD4<sup>+</sup> 代表具有杀伤作用的 T 细胞 (Th), CD8<sup>+</sup>

代表具有抑制作用的 T 细胞 (Ts),  $CD4^+/CD8^+$  比值是反映机体免疫功能紊乱的敏感指标, 两者的比适当, 是发挥抗肿瘤作用的前提<sup>[5]</sup>。NK 细胞是机体固有免疫系统的重要组分, 能够杀伤肿瘤细胞和病毒感染的细胞, 是机体免疫监视的主要成分, 可以识别和杀伤突变细胞, 在机体的抗肿瘤免疫监视中起第一道防线的作用<sup>[9]</sup>。本研究显示治疗后观察组  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  和 NK 细胞水平较治疗前上升, 并高于对照组,  $CD8^+$  水平较治疗前下降, 并低于对照组, 提示了参芪扶正注射液和三参芪口服液改善了宫颈癌术后放疗化疗患者的 T 细胞和 NK 数量或功能, 从而有助于机体发挥清除肿瘤细胞的功能, 可能对患者的预后产生良好的影响。

正常情况下机体的  $CD4^+$  的 Th1 和 Th2 细胞处于相对平衡状态。研究表明许多恶性肿瘤患者体内 Th1 或 Th2 处于漂移状态。研究显示宫颈癌患者 Th1 型反应模式处于弱势状态, Th2 型反应模式处于优势状态, Th1/Th2 平衡向 Th2 方向漂移, 从而使肿瘤细胞发生免疫逃逸, 导致肿瘤的发生或者转移的原因之一<sup>[10]</sup>。Th1 细胞主要分泌 IFN- $\gamma$ , IL-2 细胞因子, 可增强杀伤细胞的细胞毒性, 介导细胞免疫应答。宫颈癌患者 Th1 处于抑制, IFN- $\gamma$ , IL-2 水平低下, 细胞免疫功能不能有效地激活, 机体免疫功能处于抑制状态, 从而有利于肿瘤的发生及发展<sup>[11]</sup>。Th2 细胞主要表达 IL-4, IL-6 和 IL-10 等细胞因子, 在宫颈癌患者呈高表达状态。IL-4 是诱导 Th2 分化的关键细胞因子, 能抑制 FN- $\gamma$  和 IL-12 的产生, 抑制巨噬细胞炎症反应和 T 细胞增殖能力, 以减少肿瘤细胞抗原的表达方式保护肿瘤细胞免受特异性细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤<sup>[12]</sup>。IL-6 可介导血管形成, 新血管的形成作为促进剂利于肿瘤生长和转移<sup>[10]</sup>。IL-10 可抑制 Th1 类细胞因子的合成, 阻抑抗原递呈细胞在肿瘤组织的浸润、分化、成熟及对抗原的趋化反应<sup>[8]</sup>。本研究显示治疗后观察组 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平高于对照组, IL-4, IL-6 和 IL-10 水平低于对照组, 提示了参芪扶正注射液和三参芪口服液能提高宫颈癌术后放疗化疗患者 Th1 细胞功能, 抑制 Th2 细胞因子, 促进 Th1/Th2 平衡并向 Th1 偏移, 从而发挥抗肿瘤的作用。

参芪扶正注射液由黄芪与党参组成, 黄芪固表托毒益卫, 党参益气健脾。三参芪口服液由人参、黄芪、三七、当归、淫羊藿、肉苁蓉、麦冬、猪血等组成,

方中以人参和黄芪大补元气, 扶正祛邪; 三七、当归、猪血生血补血; 淫羊藿补肾壮阳, 肉苁蓉补肾益精, 肉苁蓉配麦冬还能滋阴润燥。本研究显示参芪扶正注射液和三参芪口服液能提高宫颈癌术后放疗化疗患者生存质量, 改善患者免疫功能, 发挥机体的抗肿瘤本能, 对宫颈癌治疗具有一定的优势。

### [参考文献]

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004:75.
- [2] Shen Z, Zhou S, Wang Y, et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3<sup>+</sup> Treg numbers and Foxp3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2010, 11(10):1.
- [3] 周艳芳, 杨心凤. 参麦对早期宫颈癌术后放疗患者免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2013, 24(4):489.
- [4] 陈琬玲, 杨承刚, 杨宏英, 等. 宫颈癌患者外周血中 T 细胞亚群数量变化及临床意义[J]. 武警医学院学报, 2011, 20(9):694.
- [5] 祁元刚, 孟庆常. 扶正固本与肿瘤患者的免疫[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(16):1823.
- [6] 乐杰, 谢幸, 林仲秋. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:265.
- [7] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:401.
- [8] 张银粉, 周航. 肿瘤的免疫逃逸机制研究进展[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(4):346.
- [9] Farag S S, Fehniger T A, Ruggeri L, et al. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect [J]. Blood, 2002, 100(6):1935.
- [10] 武燕. 宫颈癌患者 Th1/Th2 细胞因子表达水平的研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(5):310.
- [11] Kikuchi T, Uehara S, Ariga H, et al. Augmented induction of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell response and antitumour resistance by T helper type 1-inducing peptide[J]. Immunology, 2006, 117(1):47.
- [12] 杨红娟, 戴淑真, 王而, 等. IL-4 和 IL-12 在宫颈癌的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(2):128.
- [13] 梁芳, 张青松, 张丽娟, 等. 参芪扶正注射液联合化疗治疗乳腺癌的 meta 分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(3):175.

[责任编辑 何希荣]