

白龙灵沙汤对非小细胞肺癌免疫功能的影响

胡志萍*, 甘宁, 张光顺, 陈焕朝, 李泽浩, 江建平, 付浩云
(湖北省肿瘤医院 中西医结合科, 武汉 430079)

[摘要] **目的:**探讨中药白龙灵沙汤对非小细胞肺癌免疫功能的影响。**方法:**观察非小细胞肺癌60例,治疗组30例,对照组30例,治疗2个周期后进行比较。**结果:**与对照组比较,治疗组能够提高CD3⁺T细胞,CD4⁺T细胞百分比及CD4⁺/CD8⁺,降低CD8⁺T细胞百分比,提高NK细胞百分比,降低CD19⁺B淋巴细胞百分比。两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。临床症状改善率治疗组为86.70%,而对照组为56.70%。两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。治疗组与对照组相比能够显著提高行为状况评分,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。**结论:**中药白龙灵沙汤配合化疗能改善临床症状、提高生活质量,提高机体免疫功能。

[关键词] 非小细胞肺癌;白龙灵沙汤;细胞免疫功能;化学治疗

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0182-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040182

Clinical Efficacy of Bailong Lingsha Tang on Cellular Immune Function in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer HU Zhi-ping*, GAN Ning, ZHANG Guang-shun, CHEN Huan-chao, LI Ze-hao, JIANG Jian-ping, FU Hao-yun (Department of Traditional Chinese Medicine and West Medicine, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Bailong Lingsha Tang (BLLST) on cellular immune function in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Method:** Totally 60 patients with advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into the control group and the treatment group of 30 patients each. Patients in the control group were treated by routine chemotherapy, while patients in the treatment group were treated by combination of BLLST and routine chemotherapy. Changes of KPS and symptom scores were observed in both groups. **Result:** Compared with the control group, percentage levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells increased, percentage levels of CD8⁺, CD19⁺ decreased in the treatment group with significant difference ($P < 0.05$) after 2-cycle chemotherapy. Improvement of symptoms in the treatment group (86.70%) was higher than that in the control group (56.70%) with significant difference ($P < 0.05$). Improvement of KPS, quality of life in the treated group after treatment was superior to those in the control group with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combination of BLLST and chemotherapy could increase the cellular immune function, improve and relax lesions symptoms, and improve the quality of life.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; Bailong Lingsha Tang; cellular immune function; chemotherapy

肺癌是当今对人类健康与生命威胁最大的恶性肿瘤,原发性非小细胞肺癌占有所有肺癌病例的80%~85%,确诊时约有80%的患者失去手术根治的机会。患者的存活期较其他恶性肿瘤短,愈率及

治疗有效率也低,综合治疗颇为重要,目的是改善其生活质量和延长生存期。中西医结合治疗有着较好的优势,白龙灵沙汤是湖北知名中医陈焕朝二级主任医师治疗肺癌的经验方,在临床中应用多年,对非

[收稿日期] 20140707(018)

[基金项目] 湖北省卫生厅中西医结合科研基金项目(2012Z-B07)

[通讯作者] *胡志萍,医学硕士,主治医师,从事中西医结合防治肿瘤临床与基础研究, Tel: 027-876700032, 15509096563, E-mail: 847517879@qq.com

小细胞肺癌的有效方剂,前期实验表明白龙灵沙汤可抑制肿瘤血管生成,降低肿瘤微血管密度(MVD)密切^[1]。为了进一步探讨白龙灵沙汤对免疫功能的影响,本科采用白龙灵沙汤联合化疗治疗30例晚期非小细胞肺癌,观察其对于免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 全部病例均为本院2011年11月—2013年4月的住院患者;①所有病例年龄18~69岁;②所有病例均经病理学诊断,组织学分型明确;③按TNM国际分期标准(UICC 1997分期系统)均为Ⅲ~Ⅳ期者;④卡氏评分(Karnofsky)在60分以上者;⑤无严重的心、肝、脑、肾等重要脏器病变和骨髓造血功能障碍者;⑥预计生存期>3个月者。

1.2 一般资料 全部病例共60例,其中男性41例,女性19例,年龄18~69岁,平均年龄61.5岁。将全部病例随机分为治疗组和对照组。治疗组30例,男性21例,女性9例;平均年龄62.1岁;病理及细胞学类型:腺癌17例,鳞癌10例,腺鳞癌3例;Ⅲ期21例,Ⅳ期9例。对照组30例,男性20例,女性10例,平均年龄60.9岁;病理及细胞学类型:腺癌19例,鳞癌9例,腺鳞癌2例;Ⅲ期19例,Ⅳ期11例。两组性别、年龄、病理分型、临床分期等方面经统计学处理,有可比性。

1.3 治疗

1.3.1 对照组 根据肺癌的病理类型及分期采用相应的化疗方案。非小细胞肺癌化疗方案为长春瑞滨[齐鲁制药(济南)有限公司,国药准字H20093078]25 mg·m⁻²或吉西他滨(GEM,江苏豪森药业股份有限公司国药准字H20030105)1 000 mg·m⁻²于第1,8天静脉滴注,顺铂(DDP,锦州九泰药业有限责任公司,国药准字H20120751)60 mg·m⁻²分3~5 d静脉滴注,21 d为1周期。化疗2个周期后评价疗效。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用白龙灵沙汤中药口服,中药组成为:白英30 g,龙葵30 g,灵芝10 g,沙参15 g为基本方。根据肺癌的中医分型,在基本方的基础上辨证加减,热盛阴虚型加地黄15 g,玉竹15 g,炒黄芩10 g;气阴两虚型加太子参30 g,天麦冬各10 g,五味子6 g;脾虚痰浊型加生半夏、陈皮各10 g,茯苓18 g;气滞血瘀型加赤芍15 g,王不留行15 g,丹参12 g;痰中带血加炒白及10 g,仙鹤草20 g;胸闷憋气加瓜蒌皮15 g,桔梗10 g,枳壳15 g,杏仁10 g;胸腔积液加葶苈子、赤小豆各30 g。

每日1剂,浓煎2次后分3次温服,21 d为1个疗程。2个疗程后评价疗效。

1.4 观察指标 ①治疗后主要症状的变化;②治疗后生活状态的卡氏评分(Karnofsky)的变化;③免疫功能的变化。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 症状改善评分标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)主要症状有咳嗽、咳痰或痰中带血、胸痛、憋喘、发热、纳差,将临床症状分级量化,评分方法:无(-)为0分,轻(+)为1分,中(++)为2分,重(+++)为3分;疗效标准:根据尼莫地平法:即治疗后临床证候积分值比治疗前积分值下降≥70%为显著改善,积分值下降≥30%为部分改善,积分无变化者为无改善。

1.5.2 生活状态评价 行为状况评分标准以Karnofsky行为状况评分标准为指标进行评定,治疗后较治疗前评分增加>10分者为提高,减少≥10分者为降低,增加或减少不及10分者为稳定。

1.5.3 免疫功能检测 治疗前、化疗2周期后抽取静脉血以流式细胞仪检测免疫功能CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD16⁺CD56⁺, CD19⁺。

1.6 统计学处理方法 采用SPSS 11.5软件包进行处理,计数资料采用率表示,率的检验采取χ²检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,等级资料采用秩和检验,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床证候积分值的变化比较 治疗组治疗前后临床证候积分改善率较对照组有显著性差异。治疗组能够明显改善临床症状。见表1。

表1 两组患者治疗前后临床证候改善的变化比较

Table 1 Variation of symptoms after cure in both groups

组别	显著改善 /例	部分改善 /例	无改善 /例	改善率 /例(%)
治疗	14	12	4	26(86.70) ¹⁾
对照	8	9	13	17(56.70)

注:与对照组比较¹⁾P<0.05(表2同)。

2.2 两组患者治疗前后行为状况评分的变化情况比较 治疗组治疗前后行为状况评分较对照组有显著性差异,治疗组能够明显改善病人生活质量。见表2。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能的变化比较 两

表 2 两组患者治疗前后行为状况评分的变化情况比较 例(%)

组别	升高	稳定	降低	升高 + 稳定
治疗	15(50.00)	10(33.33)	5(16.67)	25(83.33) ¹⁾
对照	10(33.33)	9(30.00)	11(36.67)	19(63.33)

表 3 两组治疗前后患者 T 细胞亚群的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗	治疗前	60.35 ± 7.96	26.47 ± 4.81	37.08 ± 8.42	0.87 ± 0.36
	治疗后	69.08 ± 9.69 ^{1,2)}	35.16 ± 8.15 ^{1,2)}	27.08 ± 7.21 ^{1,2)}	1.58 ± 0.48 ^{1,2)}
对照	治疗前	59.78 ± 8.92	27.96 ± 5.09	36.93 ± 5.12	0.81 ± 0.50
	治疗后	53.27 ± 3.69 ¹⁾	23.53 ± 5.04 ¹⁾	39.03 ± 6.94	0.61 ± 0.39 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾P < 0.05(表 4 同)。

上升,CD4⁺/CD8⁺较治疗前下降,差异有统计学意义(P < 0.05)。且治疗组与对照组比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

两组治疗后 NK 细胞免疫功能及 CD19⁺B 淋巴细胞比较见表 4。由表 4 可以看出,治疗组治疗后 NK 细胞百分比较治疗前上升,而对照组治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义(P < 0.05);治疗组治疗后 CD19⁺B 淋巴细胞百分比较治疗前下降,而对照组治疗后较治疗前上升,差异有统计学意义(P < 0.05)。且治疗组与对照组比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 4 治疗前后两组 NK 细胞及 B 淋巴细胞的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	NK 细胞	CD19 ⁺
治疗	治疗前	11.15 ± 5.73	20.27 ± 3.86
	治疗后	15.73 ± 7.09 ^{1,2)}	11.31 ± 4.28 ^{1,2)}
对照	治疗前	10.93 ± 5.37	19.53 ± 4.73
	治疗后	9.87 ± 4.28 ¹⁾	23.07 ± 5.39 ¹⁾

3 讨论

中医认为,肺癌的发生发展就是正与邪斗争的必然结果,“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”。肺癌患者机体的细胞免疫功能与正气密切相关,机体的细胞免疫功能状况是影响肿瘤发生、发展与转归的重要因素。陈焕朝二级主任医师是湖北知名中医,长期从事中医肿瘤临床工作,认为肺癌的中医病理特点是正虚邪实,治疗宜清热解毒,扶正祛邪。白龙灵沙汤是陈老治疗肺癌的经验方,其组成

组治疗后 T 细胞亚群比较见表 3。由表 3 可以看出,治疗组治疗后 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞百分比均较治疗前增加,CD8⁺T 细胞较前治疗前下降,CD4⁺/CD8⁺较治疗前上升,差异有统计学意义(P < 0.05)。对照组治疗后 CD3⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞百分比均较治疗前下降,CD8⁺T 细胞较前治疗前

是白英、龙葵、灵芝、沙参等。白英味甘、苦,性寒,具有清热解毒、祛风除湿、利水消肿之功效,是君药。药理学研究显示白英中的抗肿瘤成分 β-苦茄碱具有抑瘤作用,澳洲茄边碱在体外试验中能够阻止癌细胞增殖的作用。任靖等^[2]研究认为白英总苷体内外有一定的抗肿瘤作用。龙葵味苦性寒,具有清热解毒、活血消肿的功效;灵芝味甘,性平,具有补气安神、止咳平喘的功效。二药为臣药,龙葵协助白英清热解毒,灵芝益气扶正,扶助正气。现代药理研究表明龙葵中的抗肿瘤成分龙葵碱、龙葵总碱具有抗肿瘤作用。灵芝中的抗肿瘤成分灵芝多糖具有广谱抑瘤作用及增强免疫的作用。沙参味甘微苦,性微寒,具有养阴清肺、益胃生津的功效,为佐药既清肺养阴,又防药物伤胃以顾护胃气。药理研究沙参中的抗肿瘤成分具有抗突变作用和增强巨嗜细胞吞噬功能的作用。四药合用达到攻毒不伤正,扶正不留邪而起标本兼治目的。同时,陈老强调辨病与辨证相结合,根据兼夹证随证加减,以增强疗效。

肿瘤的发生、发展与人体的免疫功能密切相关,特别是与 T 淋巴细胞功能的关系更密切^[3]。T 细胞是机体发挥抗肿瘤免疫的重要效应细胞,T 细胞的数量和功能异常可使肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视。T 淋巴细胞中 CD4⁺/CD8⁺的稳定比例维持着细胞免疫反应的平衡,只有在 CD4⁺/CD8⁺正常时才能发挥抗肿瘤作用。有研究发现^[5-6],恶性肿瘤患者的外周血 T 淋巴细胞亚群发生改变,主要表现为 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺均明显低于对照组,CD8⁺T 细胞明显高于对照组,说明肿瘤患者普遍存在免疫功能低下,免疫细胞不能有效

识别、排斥和杀灭肿瘤细胞。CD16⁺/CD56⁺自然杀伤细胞(NK细胞)是机体防御肿瘤的天然屏障,它能分泌细胞毒因子而杀伤肿瘤细胞,其活性降低是肿瘤发展和发生远处转移的重要原因。研究发现^[4-6]恶性肿瘤患者NK细胞百分比明显降低,说明肿瘤患者NK细胞免疫功能明显受损,恶性肿瘤患者外周血CD19⁺B淋巴细胞百分比高于对照组,其机制可能为肿瘤患者CD3⁺,CD4⁺细胞及CD4⁺/CD8⁺的降低可以刺激B淋巴细胞增生、分泌活跃,使体液免疫功能亢进,从而造成机体的免疫损伤。

机体免疫状态取决于细胞免疫和体液免疫,T淋巴细胞介导的特异性免疫反应在抗肿瘤机制中起重要作用,特别是CD4⁺/CD8⁺2个亚群,CD4⁺为辅助性T淋巴细胞,在免疫监视方面发挥重要作用;它调节免疫反应的活性,辅助B细胞产生抗体,产生白介素激活NK细胞发挥强大的杀瘤作用^[7]。CD8⁺为抑制性T淋巴细胞,可对靶细胞发生细胞介导细胞毒作用,抑制免疫反应,两者在正常情况下保持一定比例,两者的比值反应了机体免疫内环境是否稳定,是维持体内正常细胞免疫的重要因素^[8-9]。

本实验研究表明应用中药白龙灵沙汤配合化疗,能增加对肿瘤的攻击力量,达到标本兼顾扶正不留邪毒之目的,较单用中药能缩短疗程。相反,单用化疗药治疗毒副反应较重,体弱者难以接受,同时也损伤机体的正气,导致免疫功能低下。故对晚期肺癌病人治疗的目的主要是延长生存期及提高生存质量,治疗宜用中医药治疗为主。对体质好的患者加用化疗,以增加对肿瘤细胞的杀伤力,提高近期有效率^[10]。从表1,2可以看出中药配合化疗可以改善临床症状、提高生活质量较单纯化疗组效果明显提高,与国内文献报道基本一致^[11]。从表3可以看出单纯化疗后机体的免疫功能降低,与文献[12-13]报道类似,而运用中药白龙灵沙汤后机体的免疫功能显著改善,值得进一步研究。

[参考文献]

[1] 胡志萍,陈焕朝,甘宁,等. 白龙灵沙汤对S180瘤小

鼠血管内皮生长因子影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(33):4261-4263.

- [2] 任靖,冯国楠,王敏伟,等. 白英总苷抗肿瘤作用初步研究[J]. 肿瘤防治研究,2006,33(4):262-264.
- [3] Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4⁺ T cells in antitumor immune responses [J]. Immunol Rev, 2008, 222(13):129-144.
- [4] 陆春伟,佟海侠,王秋实. 恶性肿瘤患者外周血淋巴细胞亚群和调节性T细胞的检测及临床意义[J]. 医学临床研究,2011,28(1):17-19.
- [5] 陆春伟,佟海侠,陆美言. 急性白血病患者外周血淋巴细胞亚群和调节性T细胞的检测及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(11):2230-2233.
- [6] 夏瑾玮,王蓓芸,刘一雯,等. 原发性肺部恶性肿瘤与COPD患者外周血淋巴细胞亚群和NK细胞水平测定的临床探讨[J]. 中国医师杂志,2004,6(8):1012-1013.
- [7] 张青,梁扩寰,张锦坤. 消化系统恶性肿瘤病人LAK细胞和NK细胞功能与表型的变化[J]. 临床消化病杂志,1995,7(2):57-59.
- [8] 陈立武,杜建,英铭涵,等. III期胃肠道肿瘤患者围手术期细胞免疫功能的动态观察[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(6):813-815.
- [9] 吴发伟,冯雷,党亚正,等. 高强度聚焦超声对转移性肝癌患者机体免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(3):517-519.
- [10] 刘秀芳,王炳胜,付显成,等. 中药配合化疗对晚期非小细胞肺癌的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2000,26(16):427-429.
- [11] 李佩文,张代钊,郝迎旭,等. 平肺方治疗非小细胞肺癌109例临床观察[J]. 中医杂志,1995,36(2):87-88.
- [12] 施靖华,陈腾,连兆瑞. 手术及化疗对胃癌患者免疫功能的影响[J]. 第二军医大学学报,1995,16(5):454-456.
- [13] 胡觉文,王晓玲. 肺癌患者化疗前后的T细胞亚群及SIL-2R动态观察[J]. 中国肿瘤临床,1995,22(11):768-770.

[责任编辑 邹晓翠]