

· 临床 ·

芩黄合剂治疗虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤的临床疗效评价

张洪, 吕玲玲, 朱伟嵘*, 赵夏, 王黎, 赵维莅, 阮铭, 张惟郁, 陈敬贤, 郑岚, 沈小珩
(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

[摘要] **目的:**探讨中药小复方芩黄合剂对虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤患者生活质量及免疫功能的影响。**方法:**根据真实世界研究方法,由患者自愿选择入组,收集上海交通大学医学院附属瑞金医院2015年1月—2016年12月治疗或随访的非霍奇金淋巴瘤患者,分为观察组和对照组,观察组患者在常规化疗或随访期间服用芩黄合剂。对照组患者在常规化疗和随访期间不服用芩黄合剂。观察期为6个月,全部患者到达研究终点后比较两组患者卡氏评分(Kanofsky score, KPS)、生活质量评分(EORTC-QLQ-C30)、外周血细胞免疫、体液免疫及免疫相关细胞因子水平。**结果:**共收集有效病例222例,观察组74例,其中20例处于化疗期,54例处于随访期;对照组148例,其中87例处于化疗期,61例处于随访期。治疗后观察组KPS评分好转率明显优于对照组($P < 0.05$),生活质量(EORTC-QLQ-C30)评分中观察组治疗后疲乏、便秘、腹泻症状评分低于对照组($P < 0.05$),躯体、情绪功能及总体健康状况评分高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组外周血T淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平, $CD4^+/CD8^+$, 免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG), 免疫球蛋白M(IgM), 白细胞介素(interleukin, IL)-2, 补体C3水平高于对照组($P < 0.05$), IL-6, IL-8, IL-10水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**芩黄合剂能有效地改善虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤患者的生活质量及免疫功能。

[关键词] 芩黄合剂; 淋巴瘤; 生活质量; 免疫功能

[中图分类号] R24; R733.1; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0167-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040167

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0932.038.html>

[网络出版时间] 2017-11-27 9:32

Clinical Efficacy of Qinhuang Mixture in Treating Non-Hodgkin Lymphoma with Syndrome of Intermingled Deficiency and Excess

ZHANG Hong, LYU Ling-ling, ZHU Wei-rong*, ZHAO Xia, WANG Li, ZHAO Wei-li, RUAN Ming, ZHANG Wei-yu, CHEN Jing-xian, ZHENG Lan, SHEN Xiao-heng
(Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Qinhuang mixture on the life quality and immune function of patients with non-Hodgkin lymphoma with syndrome of intermingled deficiency and excess. **Method:** By the Real World Study method, patients were divided into observation group and control group according to their own willing. All patients received routine chemotherapy and followed up at Ruijin Hospital during January 2015 and December 2016. Patients in observation group took Qinhuang mixture during routine chemotherapy and follow-up period, while patients in control group did not take Qinhuang mixture. The observation period was 6 months. Kanofsky score (KPS), quality of life score (EORTC-QLQ-C30), peripheral blood cell immunity, humoral immunity and immune-related cytokine levels were compared between two groups after all patients reached the end of the study. **Result:** A total of 222 valid cases were collected. Specifically, 74 cases were in the observation group, including

[收稿日期] 20170913(010)

[基金项目] 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-3042)

[第一作者] 张洪,在读硕士,从事中西医结合防治肿瘤研究工作, Tel:021-64370045-680502, E-mail:Edwardzh@sjtu.edu.cn

[通信作者] *朱伟嵘,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中西医结合防治肿瘤临床及研究工作, Tel:021-64370045-680502, E-mail:willonzhu@163.com

20 cases in chemotherapy and 54 cases in the follow-up period; and 148 cases were in control group, including 87 cases in the chemotherapy period and 61 cases in the follow-up period. The improvement rate of KPS score in observation group was significantly superior to that in control group ($P < 0.05$). Scores of fatigue, constipation and diarrhea in EORTC-QLQ-C30 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Physical, emotional function and overall health status scores of observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), interleukin (IL) -2 and alexin C3 in peripheral blood of the observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$), whereas IL-6, IL-8 and IL-10 were lower than those in control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Qinhuang mixture can effectively improve the quality of life and immune function of patients with non-Hodgkin lymphoma with syndrome of intermingled deficiency and excess.

[**Key words**] Qinhuang mixture; lymphoma; life quality; immune function

近年来,恶性淋巴瘤的发病率呈快速增长趋势,已经成为最常见的恶性肿瘤之一。国内每年非霍奇金淋巴瘤(NHL)新增病例数约88 000人^[1]。治疗方法主要局限在传统的手术、放疗、化疗和造血干细胞移植等,多数方法疗效有限,且常伴有较严重的毒副作用,如重度骨髓抑制、低免疫球蛋白血症等;近年,利妥昔单抗的临床应用已经大大提升了NHL患者的生存,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐利妥昔单抗联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案为针对CD20阳性的多种类型淋巴瘤的一线方案^[2]。但是,目前主流化疗方案均会导致不同程度的免疫功能紊乱^[3-4],进而使患者易于发生各类感染性疾病,影响最终疗效和患者生活质量。因此,寻求安全有效的药物来预防和治理淋巴瘤常规治疗所导致的免疫功能紊乱及提高患者生活质量成为临床工作的关注热点。王永敏等^[5-6]使用益髓补肾方改善淋巴瘤患者化疗相关贫血和免疫功能获得显著疗效,显示出中医药改善淋巴瘤常规治疗所导致的免疫功能紊乱具有很大潜力。

中医学认为淋巴瘤属于“痰核”、“失荣”、“石上疽”、“阴疽”等范畴,本病的病因病机与邪毒、痰凝、郁火等相关,气血瘀滞日久,痰毒固结不散,脏腑气血亏耗,积渐而成虚劳重证。因此,治法多从益气扶正、清热解毒、化痰散结、祛瘀消癥入手。但是目前缺乏中医针对淋巴瘤的规范辨证,刘平等^[7]检索近30年中国期刊全文数据库(CNKI)收录的中医诊治淋巴瘤相关文献,发现淋巴瘤证型多达14个,用方49首,用药265种。故在繁多的淋巴瘤证型中以虚实为纲的分型方法对淋巴瘤辨证分型有重要的指导意义^[8],本次研究纳入患者均为虚实夹杂证。芩黄合剂是以黄芩为君药的中药小复方制剂。本方源于

既往沈小珩教授辨证治疗淋巴瘤的中医临床经验总结,由清代医家吴谦所著《医宗金鉴》夏枯草膏化裁而来,考虑到淋巴瘤患者证型多虚实夹杂,且证候动态变化较大,故创制药味数量少且总体药性平和的小复方。在本课题组前期的研究中,芩黄合剂可以提高R-CHOP方案治疗初发中高危及弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的近期疗效,使患者更早取得完全缓解,减轻化疗毒副反应^[8]。

本次研究采用真实世界研究方法(RWS),探究芩黄合剂对虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤患者的生活质量及免疫功能的影响。真实世界研究方法是近年来提出的临床研究方法,旨在获得更加符合临床实际的证据,使研究结果更容易被应用到临床实践中^[9]。RWS在肿瘤等重大疾病研究中得到应用,对于解释中医的疗效问题具有重要意义^[10]。本次研究在启动时对患者仅设定宽泛入选和排除条件,不限制入组人数与组间平衡基线,更贴近临床实际工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察病例为本院2015年1月—2016年12月治疗或随访的虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤患者,共240例,脱落18例,其中15例因转院治疗失访,3例因不良事件终止试验(2例服药后胸闷,1例服药后腹泻),有效病例共222例。化疗期观察组20例,对照组87例,随访期观察组54例,对照组61例。关于性别,年龄,卡氏评分(Kanofsky score, KPS), Ann Arbor分期, IPI评分, 观察组与对照组比较, 差异均无显著性意义, 具有可比性(表1)。本研究获得瑞金医院医学伦理委员会批准, 编号(2015)临伦审第(91)号。所有患者及家属对本研究知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 非霍奇金淋巴瘤的诊断、

表 1 两组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

| 组别 | 性别/例 | | 年龄 ($\bar{x} \pm s$) /岁 | Ann Arbor 分期/例 | | | IPI 评分/例 | | | | KPS 评分/例 | |
|----|------|----|------------------------------|----------------|----|-----|----------|----|----|----|----------|-----|
| | 男 | 女 | | I | II | III | 1 | 2 | 3 | 4 | 80 | 90 |
| 对照 | 85 | 63 | 50.57 ± 10.85 | 43 | 95 | 10 | 14 | 68 | 55 | 11 | 42 | 106 |
| 观察 | 42 | 32 | 51.62 ± 9.91 | 25 | 42 | 7 | 6 | 32 | 34 | 2 | 23 | 51 |

分型和分期依据《血液病诊断和疗效标准》^[11]及 2008 年 WHO 分型标准^[12]进行。淋巴瘤诊断与分类, 主要根据细胞形态学、免疫表型与基因遗传学改变明确病理分型。霍奇金淋巴瘤与非霍奇金淋巴瘤的鉴别主要依据组织病理学检查, 如涂片是否发现 Reed-Sternberg 细胞。淋巴瘤的病变范围采用 Ann Arbor 分期系统。

1.2.2 中医诊断标准 中医证候判定依据国家标准 GB/T16751.2-1997《中医临床诊疗术语——证候部分》^[13]进行。虚实夹杂证主要包含气虚夹实证、血虚夹实证、阴虚夹实证、阳虚夹实证, 其证除有气虚、血虚、阴虚、阳虚表现外, 兼夹痰湿、水饮、瘀血等邪气。

1.3 纳入标准 ①符合 NHL 的诊断标准, 包括按 2008 年 WHO 分型标准淋巴瘤分型, Ann Arbor 分期, 组织病理切片进行免疫组织化学分析明确诊断的患者; ②符合中医诊断标准; ③年龄 ≥ 18 岁; ④KPS 评分 > 60 分; ⑤患者知情并签订知情同意书。

1.4 排除标准 ①曾确诊过非霍奇金淋巴瘤以外的恶性肿瘤者; ②肝肾功能异常者 (按《WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准》, 1 项指标大于正常值上限的 2.5 倍); ③严重的重要脏器功能不全者 (NYHA 心功能分级 3 ~ 4 级; 肺功能减退 3 ~ 4 级; 肝功能 Child-Pugh 分级 C 级; 肾功能 CKD 分级 3 ~ 5 级); ④近 1 个月使用过其他免疫调节剂者; ⑤意识与精神障碍, 缺乏独立判断能力者; ⑥妊娠期或哺乳期女性, 未采取避孕措施的育龄期妇女。

1.5 治疗方法

1.5.1 常规综合方案 根据实际病情由专科医生依据相关临床指南决定西医综合治疗方案, 并治疗相关不良反应和并发症。化疗方案为 CHOP 方案, 环磷酰胺 (德国 Baxter Oncology GmbH 公司, 国药准字 H20110407) 750 mg · m⁻², 第 1 天静脉滴注 (*ivgtt*), 表阿霉素 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20000496) 70 mg · m⁻², 第 1 天 *ivgtt*, 长春地辛 (杭州民生药业有限公司, 国药准字 H20057028) 4 mg, 第 1 天 *ivgtt*, 强的松 (上海信谊药厂有限公司, 国药

准字 H31020675) 60 mg · m⁻², 第 1 ~ 5 天口服; 或 RCHOP 方案, CHOP 方案基础上加用 CD20 单抗, 利妥昔单抗 (Roche Pharma Ltd., 国药准字 J20080054) 375 mg · m⁻², 第 0 天 *ivgtt*, 21 d 为 1 个疗程, 共 4 ~ 8 个疗程。服用强的松期间加用奥美拉唑 (常州四药制药有限公司, 国药准字 H10950086) 20 mg, 第 1 ~ 7 天口服, 2 次/d, 化疗后粒细胞缺乏患者必要时使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF, 齐鲁制药有限公司, 国药准字 S20123001) 100 μg 皮下注射处理。

1.5.2 中医治疗方案 苓黄合剂 (黄芩、黄芪、姜黄、夏枯草), 中药饮片由江阴天江药业有限公司质量控制首席专家李松主任中药师鉴定为正品, 由江阴天江药业有限公司委托加工为苓黄颗粒苓黄颗粒, 批号 1512334, 1 包/次, 2 次/d, 餐后半小时口服。观察 6 个月。在化疗出现 3 ~ 4 度消化道反应时, 允许患者暂时停药。

1.6 检测指标

1.6.1 卡氏评分^[14] 根据患者的体力状态、有无临床症状和体征、是否需要他人帮助或照料、是否需要治疗等因素进行评分, 0 分为死亡, 100 分为体力正常。KPS 评分增加 10 分者或 10 分以上为好转, 减少 10 分或 10 分以上为恶化, 增加或减少均 < 10 分为稳定。

1.6.2 生活质量评分^[15] 采用中文版欧洲癌症研究与治疗协会生活质量调查问卷 (EORTC-QLQ-C30), 依据实际情况, 动态观察并记录患者疾病治疗期间症状及生活质量重要参数, 并发症和不良反应。每例调查 2 次, 分别于入组当天和 6 个月后。为了便于分析, 采用极差化方法将 EORTC-QLQ-C30 量表中的各领域得分进行线性变换, 将粗分 (RC) 转化为 0 ~ 100 内的标准化分值。在总体健康状况领域和功能领域, 得分越高表示生命质量和人体功能状况越好; 在症状领域, 得分越高表示生活质量越差。

1.6.3 细胞、体液免疫及免疫相关细胞因子检测 研究起点和终点采集患者 10 mL 外周血用于检测,

CD3-FITC(异硫氰酸荧光素), CD4-APC(别藻蓝蛋白), CD8-PE(藻红蛋白) 荧光标记单克隆抗体, 流式细胞术检测荧光抗体染色阳性的 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 细胞比率。采用 FACS Canto™ II 型流式细胞仪(美国 BD 公司), BD Multitest™ CD3/CD8/CD4 系列试剂购自美国 BD 公司, 批号均为 56946。免疫球蛋白(Ig) G, IgA, IgM 及补体 C3, C4 通过散射比浊法检测, 采用 IMMAGE® 800 免疫化学系统特定蛋白分析仪(美国贝克曼公司), 试剂盒(美国贝克曼公司, 批号均为 M701031)。IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 通过化学发光法检测, 采用 IMMULITE 2000 型全自动化学发光免疫分析仪(西门子公司), 试剂盒(西门子公司, 批号均为 10381416)。

1.6.4 不良反应及安全性检测 治疗后对患者血、尿、粪常规和肝肾功能水平进行检测; 观察患者发生发热、头晕头痛、胸闷、恶心、呕吐、腹泻、便秘等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间采用独立样本 *t* 检验, 根据方差齐性结果选择 *P* 值, 不符合正态分布者采用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 有序等级资料采用秩和检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组患者 KPS 评分比较 治疗后观察组与对照组比较, 观察组好转率为 31.1%, 高于对照组的 18.2% (*P* < 0.05), 恶化率 4.1%, 低于对照组的 13.5% (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者 KPS 评分比较

Table 2 Comparison of KPS scores between two groups

| 组别 | 好转/例 | 稳定/例 | 恶化/例 | 好转率/% | 恶化率/% |
|----|------|------|------|--------------------|-------------------|
| 对照 | 27 | 101 | 20 | 18.2 | 13.5 |
| 观察 | 23 | 48 | 3 | 31.1 ¹⁾ | 4.1 ¹⁾ |

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05。

2.2 两组患者 EORTC-QLQ-C30 评分比较 与本组治疗前比较, 两组治疗后疲乏、疼痛、失眠症状、食欲不振评分降低 (*P* < 0.05), 经济困难评分升高 (*P* < 0.05), 躯体、情绪功能及总体健康状况评分升高 (*P* < 0.05)。另外, 观察组便秘、腹泻症状评分降低 (*P* < 0.05), 角色功能评分升高 (*P* < 0.05)。治疗后与对照组比较, 观察组疲乏、便秘、腹泻症状评分降低 (*P* < 0.05), 躯体、情绪功能及总体健康状况评分升高 (*P* < 0.05), 见表 3, 4。

表 3 两组患者 EORTC-QLQ-C30 量表症状领域评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of EORTC-QLQ-C30 scale between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 疲乏 | 疼痛 | 恶心呕吐 | 气促 | 失眠 | 食欲不振 | 便秘 | 腹泻 | 经济困难 |
|----|-----|-----|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 148 | 治疗前 | 25.11 ± 10.63 | 3.38 ± 6.72 | 1.01 ± 4.00 | 7.66 ± 14.07 | 22.07 ± 20.04 | 7.66 ± 14.07 | 22.30 ± 23.45 | 12.84 ± 16.28 | 34.91 ± 16.19 |
| | | 治疗后 | 14.70 ± 8.48 ¹⁾ | 0.90 ± 3.78 ¹⁾ | 0.34 ± 2.36 | 5.00 ± 11.90 | 9.01 ± 14.85 ¹⁾ | 4.28 ± 11.19 ¹⁾ | 15.32 ± 16.67 | 11.94 ± 16.04 | 46.85 ± 16.88 ¹⁾ |
| 观察 | 74 | 治疗前 | 33.36 ± 13.90 | 4.05 ± 7.20 | 2.25 ± 5.74 | 9.46 ± 15.13 | 24.32 ± 21.58 | 6.76 ± 13.49 | 20.72 ± 23.86 | 17.57 ± 18.48 | 32.88 ± 17.00 |
| | | 治疗后 | 10.62 ± 7.49 ^{1,2)} | 0.68 ± 3.30 ¹⁾ | 0.00 ± 0.00 ¹⁾ | 3.15 ± 9.82 ¹⁾ | 5.41 ± 12.37 ¹⁾ | 2.70 ± 9.16 ¹⁾ | 5.41 ± 12.37 ^{1,2)} | 4.96 ± 11.94 ^{1,2)} | 46.40 ± 18.15 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 ~ 7 同)。

表 4 两组患者 EORTC-QLQ-C30 量表功能领域评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of EORTC-QLQ-C30 scale between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | EORTC-QLQ-C30 评分 | | | | | 总体健康状况评分 |
|----|-----|-----|------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | | | 社会功能 | 认知功能 | 情绪功能 | 躯体功能 | 角色功能 | |
| 对照 | 148 | 治疗前 | 65.43 ± 18.35 | 96.17 ± 7.03 | 76.41 ± 12.12 | 81.08 ± 7.93 | 96.62 ± 6.72 | 55.29 ± 13.05 |
| | | 治疗后 | 64.86 ± 16.40 | 96.73 ± 7.69 | 84.91 ± 11.80 ¹⁾ | 87.83 ± 8.40 ¹⁾ | 97.75 ± 5.72 | 71.85 ± 10.80 ¹⁾ |
| 观察 | 74 | 治疗前 | 63.96 ± 21.55 | 97.07 ± 6.39 | 78.04 ± 13.34 | 80.99 ± 9.08 | 95.50 ± 7.45 | 54.05 ± 12.58 |
| | | 治疗后 | 65.09 ± 21.40 | 97.97 ± 5.48 | 89.86 ± 8.64 ^{1,2)} | 92.34 ± 6.40 ^{1,2)} | 97.97 ± 5.48 ¹⁾ | 77.25 ± 8.08 ^{1,2)} |

2.3 两组患者治疗前后细胞免疫指标变化比较 与本组治疗前比较, 观察组 CD3⁺, CD4⁺ 比率及 CD4⁺/CD8⁺ 升高 (*P* < 0.05), 对照组治疗后 CD3⁺,

CD4⁺, CD8⁺ 比率降低 (*P* < 0.05)。治疗后与对照组比较, 观察组 CD3⁺, CD4⁺ 比率, CD4⁺/CD8⁺ 升高 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in T cell subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | CD3 ⁺ /% | CD4 ⁺ /% | CD8 ⁺ /% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|----|-----|-----|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| 对照 | 148 | 治疗前 | 58.93 ± 12.73 | 28.39 ± 9.43 | 27.57 ± 4.20 | 1.03 ± 0.29 |
| | | 治疗后 | 54.84 ± 12.42 ¹⁾ | 26.36 ± 10.17 ¹⁾ | 25.97 ± 3.38 ¹⁾ | 1.01 ± 0.36 |
| 观察 | 74 | 治疗前 | 58.33 ± 16.49 | 28.54 ± 13.93 | 26.89 ± 3.81 | 1.06 ± 0.48 |
| | | 治疗后 | 70.77 ± 18.33 ^{1,2)} | 41.88 ± 14.87 ^{1,2)} | 26.24 ± 3.55 | 1.59 ± 0.52 ^{1,2)} |

2.4 两组患者治疗前后免疫球蛋白指标变化比较
与本组治疗前比较,观察组和对照组 IgG, IgA 指标均升高 ($P < 0.05$), 观察组 IgA, IgM 指标升高

($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组 IgA, IgG, IgM 指标升高 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后免疫球蛋白指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes in immunoglobulin index between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | IgG | IgA | IgM |
|----|-----|-----|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 148 | 治疗前 | 8.98 ± 2.57 | 1.61 ± 0.75 | 0.78 ± 0.17 |
| | | 治疗后 | 9.79 ± 1.82 ¹⁾ | 2.03 ± 0.93 ¹⁾ | 0.71 ± 0.19 ¹⁾ |
| 观察 | 74 | 治疗前 | 9.10 ± 1.74 | 1.83 ± 0.76 | 0.80 ± 0.72 |
| | | 治疗后 | 11.15 ± 2.04 ^{1,2)} | 2.31 ± 0.84 ^{1,2)} | 0.96 ± 0.55 ^{1,2)} |

化比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后 IL-6, IL-8, IL-10 指标降低 ($P < 0.05$), IL-2, 补体 C3, C4 指标升高 ($P < 0.05$); 对照组补体 C3, C4 指标降低

($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组 IL-2, 补体 C3 指标升高 ($P < 0.05$), IL-6, IL-8, IL-10 指标降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后免疫相关细胞因子指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of changes in immune-related cytokine markers between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | IL-2/ng·L ⁻¹ | IL-6/ng·L ⁻¹ | IL-8/ng·L ⁻¹ | IL-10/ng·L ⁻¹ | C3/g·L ⁻¹ | C4/g·L ⁻¹ |
|----|-----|-----|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 对照 | 148 | 治疗前 | 883.47 ± 473.21 | 10.00 ± 14.96 | 68.40 ± 75.07 | 6.90 ± 3.65 | 0.92 ± 0.15 | 0.22 ± 0.05 |
| | | 治疗后 | 827.03 ± 340.09 | 7.70 ± 5.31 | 85.83 ± 95.56 | 6.12 ± 2.02 | 0.83 ± 0.13 ¹⁾ | 0.20 ± 0.05 ¹⁾ |
| 观察 | 74 | 治疗前 | 811.28 ± 516.01 | 10.04 ± 9.91 | 68.09 ± 68.67 | 6.83 ± 3.97 | 0.83 ± 0.09 | 0.19 ± 0.05 |
| | | 治疗后 | 1 007.68 ± 380.60 ^{1,2)} | 5.20 ± 4.04 ^{1,2)} | 50.66 ± 62.04 ^{1,2)} | 5.08 ± 0.34 ^{1,2)} | 0.87 ± 0.12 ^{1,2)} | 0.21 ± 0.05 ¹⁾ |

2.6 不良反应及安全性评价 共脱落病例 18 例, 观察组中 3 例因不良事件终止试验(2 例服药后胸闷, 1 例服药后腹泻), 对照组中 15 例患者因转院治疗失访脱落, 两组均未出现严重不良反应。观察组出现胸闷 2 例, 腹泻 2 例, 便秘 1 例, 脱发 1 例, 共 6 例; 对照组出现腹泻 19 例, 胸闷 2 例, 便秘 2 例, 脱发 2 例, 发热 1 例, 共 26 例。经对症治疗后症状缓解, 未对研究造成影响, 观察组不良反应发生率低于对照组, 但无统计学差异。

3 讨论

本次研究的主要药物芩黄合剂, 功效清热解毒、化痰散结、益气扶正。黄芩功在清热燥湿、泻火解毒, 夏枯草清热泻火、散结消肿, 姜黄破血行气, 并柔缓黄芩、夏枯草之寒, 三药合用功主清热燥湿、行气

消肿散结, 黄芪辅以益气扶正。黄芩的主要成分为黄芩苷和黄芩素, 是重要的黄酮类化合物, 通过口服增加黄酮类化合物摄入量能够降低恶性肿瘤和心血管疾病死亡率^[16]。有很多研究显示黄芩提取物具有良好的抗肿瘤作用, 黄芩苷可以诱导 Burkitt 和 T 细胞淋巴瘤细胞凋亡^[17-18]。汉黄芩素不仅具有广泛的抗肿瘤作用, 还可以通过增加免疫细胞浸润、调节免疫细胞表型、促进相关细胞因子的分泌增强免疫功能^[19]。另外, 黄芩的提取物黄芩素、姜黄的提取物姜黄素均可以抑制化疗耐药的白血病干细胞^[20]。黄芪甲苷可以抑制肺癌 SPC-A-1 细胞增殖^[21], 当联合姜黄素时可以显著抑制人卵巢癌 HO-8910 细胞原位移植瘤发生转移^[22]。夏枯草粗提取物可以抑制淋巴瘤、肺癌、子宫内膜癌细胞增殖,

其中通过诱导凋亡抑制 T, B 淋巴瘤细胞^[23-24], 并且在淋巴瘤动物实验和初治惰性淋巴瘤的临床试验中显示出治疗效果^[25-26]。黄芪多糖可以有效减轻蒽环类药物的心脏毒性^[27], 这对于接受包含多柔比星的 R-CHOP 化疗方案的淋巴瘤患者来说, 黄芪的应用很有意义。而且黄芪含量最高的活性成分黄芪多糖具有较强增强肿瘤免疫、抗病毒免疫作用^[28]。

相关研究发现淋巴瘤化疗后出现细胞免疫紊乱, CD4⁺/CD8⁺ 下降, 体液免疫相关免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM 水平下降, 机体免疫功能受损^[3-4]。本研究中对照组的细胞及体液免疫状况与此相符。IL-2 是由激活的 T 细胞分泌的增强免疫的重要的细胞因子, 淋巴瘤化疗后行 IL-2 注射治疗可以提高患者免疫功能, 减少复发率, 延长生存期^[29]。本研究中患者血浆 IL-2 基线水平处于较低状态。相关发现 IL-6, IL-8 在淋巴瘤患者血浆表达水平高于正常人, 在胃肠道低度恶性淋巴瘤中 IL-8 的血浆表达水平显著增高^[30-31]。IL-6, IL-10 在淋巴瘤患者血浆表达水平会随着 IPI 危险指数与 Ann Arbor 分期加重而升高^[32]。本次研究中, 芩黄合剂的干预显著提升了患者细胞免疫水平及体液免疫相关 IgG, IgA, IgM, IL-2, 补体 C3, C4 的水平, 以增强免疫, 并显著降低淋巴瘤相关危险因素 IL-6, IL-8, IL-10 水平。

本研究采用了针对肿瘤患者的 EORTC-QLQ-C30 量表, 该量表应用于肿瘤领域信度和效度都较高^[33]。本研究中, 观察组的疲乏、便秘、腹泻症状较对照组显著改善, 躯体、情绪功能及总体健康状况也优于对照组。

总之, 芩黄合剂对虚实夹杂型非霍奇金淋巴瘤患者的生活质量及免疫功能具有改善作用, 对中医药干预治疗非霍奇金淋巴瘤有指导意义, 有助于淋巴瘤的中西医结合诊疗路径的形成, 值得推广。

[参考文献]

[1] CHEN W, ZHENG R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[2] Michallet A S, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood Rev, 2009, 23(1): 11-23.

[3] 杨少江, 徐理华, 曾萍, 等. R-CHOP 方案对淋巴瘤患者免疫球蛋白及 T 细胞亚群的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(4): 577-580.

[4] Battella S, Cox M C, La Scaleia R, et al. Peripheral blood T cell alterations in newly diagnosed diffuse large

B cell lymphoma patients and their long-term dynamics upon rituximab-based chemoimmunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, doi: 10.1007/s00262-017-2026-7.

[5] 王永敏, 郑雪梅, 刘英, 等. 益髓补肾方对恶性淋巴瘤化疗后免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(27): 3014-3016.

[6] 王永敏, 郑雪梅, 刘英, 等. 益髓补肾方改善恶性淋巴瘤化疗患者相关性贫血及对免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 180-185.

[7] 刘平, 司富春, 刘紫阳, 等. 近 30 年来临床淋巴瘤中医证型和用药规律分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(10): 829-831.

[8] 朱伟嵘, 赵夏, 吕玲玲, 等. 芩黄合剂治疗中高危弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的随机对照临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(12): 1688-1693.

[9] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world Evidence—what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.

[10] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.

[11] 张之南, 沈悌. 血液病诊断和疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 308-360.

[12] Jaffe E S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, doi: 10.1182/asheducation-2009.1.523.

[13] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语—证候部分 [S]. GB/T16751.2-1997, 1997-10-01.

[14] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 996.

[15] 王建平, 陈仲庚, 林文娟, 等. 中国癌症病人生活质量的测定——EORTC + QLQ—C30 在中国的试用 [J]. 心理学报, 2000, 32(4): 438-442.

[16] Ivey K L, Jensen M K, Hodgson J M, et al. Association of flavonoid-rich foods and flavonoids with risk of all-cause mortality [J]. Br J Nutr, 2017, 117(10): 1470-1477.

[17] 肖丹, 朱伟嵘, 赵维莅, 等. 黄芩苷诱导 Burkitt 淋巴瘤细胞凋亡的初步研究 [J]. 内科理论与实践, 2011, 6(1): 52-55.

[18] 熊杰, 朱伟嵘, 钱樱, 等. 黄芩苷诱导 T 细胞淋巴瘤凋亡的初步研究 [J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(4): 398-402.

[19] 肖炜明, 卜平, 龚卫娟, 等. 汉黄芩素抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3004-3009.

[20] Owen H C, Appiah S, Hasan N, et al. Phytochemical

- modulation of apoptosis and autophagy; strategies to overcome chemoresistance in leukemic stem cells in the bone marrow microenvironment[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, doi: 10.1016/bs.irm.2017.02.012.
- [21] 杨晶源,王立宏,王利,等. 黄芪甲苷抗人肺癌 SPC-A-1 细胞增殖作用及其机制[J]. *中成药*, 2016, 38(8):1818-1820.
- [22] 杨苏钰,唐德才,曹子丰,等. 黄芪甲苷配伍姜黄素对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤转移的抑瘤作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6):155-160.
- [23] 付晓瑞,孙振昌,张明智,等. 夏枯草提取物诱导 B、T 淋巴瘤细胞凋亡的实验研究[J]. *中药材*, 2012, 35(3):433-438.
- [24] 沈亚芬,丁勤霞,宋利斌,等. 夏枯草对 3 种肿瘤细胞抑制作用的实验研究[J]. *新中医*, 2015, 47(5):273-275.
- [25] 张明智,南飞飞,付晓瑞,等. 夏枯草辅助治疗初治惰性淋巴瘤临床疗效分析[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(3):723-724.
- [26] 章红燕,姜建伟,何福根,等. 夏枯草提取物对 T 淋巴瘤模型小鼠免疫机制的调控效果[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(4):811-813.
- [27] 孔嘉欣,苏旭春,闫冰川,等. 黄芪多糖注射液防治蒽环类药物心脏毒性临床观察[J]. *新中医*, 2013, 45(7):109-111.
- [28] 李钦,胡继宏,高博,等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(2):199-206.
- [29] 刘昊,郭智. 淋巴瘤化疗后行大剂量 IL-2 免疫治疗对长期生存的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26(2):190-192.
- [30] Miyata-Takata T, Takata K, Toji T, et al. Elevation of serum interleukins 8, 4, and 1beta levels in patients with gastrointestinal low-grade B-cell lymphoma [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep18434.
- [31] Paradisi R, Vicenti R, Macciocca M, et al. High cytokine expression and reduced ovarian reserve in patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(5):1176-1182.
- [32] 张飞飞,赵兰,韩秀华,等. 淋巴瘤患者血液和瘤组织白介素-6、白介素-10 的表达及意义[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(12):1260-1262, 1265.
- [33] Hjerstad M J, Fossa S D, Bjordal K, et al. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(5):1249-1254.

[责任编辑 张丰丰]