

· 临床 ·

益元活血汤对恶性肿瘤患者免疫功能的影响

呼健,冯宇,曹科

(解放军总医院中医科,北京 100853)

[摘要] **目的:**观察益元活血汤对恶性肿瘤患者的治疗作用和化疗期间对免疫功能的影响。**方法:**采用完全随机设计方法,将恶性肿瘤患者分为益元活血汤配合化疗组(治疗组)29例和单纯化疗组(对照组)27例,在化疗前及化疗4周期后,以外周血分别测定患者CD3,CD4,CD8,淋巴细胞非组蛋白(Ag-Nors),免疫球蛋白,同时观察本时期内患者的中医证候表现。对比两组之间的差异及治疗前后的差异。**结果:**恶性肿瘤患者化疗期间的免疫紊乱主要表现为细胞免疫下降,其中CD3,CD4,CD4/CD8,Ag-Nors水平均有所减低,免疫球蛋白变化不明显。通过益元活血汤治疗,能够延缓化疗导致的细胞免疫功能下降,但对体液免疫无明显影响。**结论:**益元活血汤对与化疗导致的细胞免疫紊乱有调节作用。

[关键词] 恶性肿瘤;T淋巴细胞亚群;免疫球蛋白;Ag-Nors

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0245-03

Immunoregulation of Yiyuan Huoxue Tang in Malignant Tumor Patients

HU Jian, FENG Yu, CAO Ke

(Department of Traditional Chinese Medicine, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinic influence and corresponding immunological function changes in treating malignant tumor patients by Yiyuan Huoxue Tang. **Method:** Fifty-six malignant tumor patients in chemotherapy were randomly divided into two groups. Twenty-nine patients in treatment group were treated with Yiyuanhuoxue recipe, twenty-seven patients in control group were treated with chemotherapeutical agents. The expression of T lymphocyte subsets, immunoglobulins, Ag-nors observed before and after treatment in both groups. **Result:** Yiyuan Huoxue Tang had defend function for cellular immune of malignant tumor patients in chemotherapy, could elevate the level of CD3, CD4, CD4/CD8 and Ag-Nors. There was no significant influence in immunoglobulin. **Conclusion:** Yiyuan Huoxue Tang has good therapeutic effects on the cellular immune function.

[Key words] malignant tumor; Tlymphocyte subsets; immunoglobulins; Ag-Nors

益元活血汤是解放军总医院中医科的经验用方,主要作用益气补肾、活血化瘀、软坚散结,长期用于治疗各种恶性肿瘤,取得较好疗效。本研究通过测定恶性肿瘤患者化疗期间细胞、体液免疫功能的变化,探讨益元活血汤对恶性肿瘤的作用机制。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究入选恶性肿瘤病例共56例,治

疗组29例,对照组27例,均为2007年11月-2009年10月解放军总医院病房住院患者。其中男性37例、女性19例;年龄最小30岁、最大83岁,平均年龄(56.12±4.54)岁;包括肺癌22例,乳腺癌13例,结直肠癌17例,其他恶性肿瘤4例。两组患者比较无差异性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 年龄,性别不限;经病理确认符合恶性肿瘤诊断,肿瘤类型不限;需完成4周期以上化疗;能够坚持服用3个月以上中药治疗。

1.2.2 排除标准 不符合诊断标准;不能按要求服药、复诊并完成疗程者;有免疫系统疾病;合并肝肾、

[收稿日期] 20110420(008)

[基金项目] 解放军总医院药辅基金课题(07MP16)

[第一作者] 呼健,硕士,副主任医师,从事中老年病和恶性肿瘤的研究, Tel: 010-66939256, E-mail: hujian301@sohu.com

造血系统等严重原发性疾病及精神病;病情危重,难以对药物的有效性和安全性作出正确评价者。

1.3 分组及治疗方法 采用完全随机设计方法,分为益元活血汤配合化疗组(治疗组)29 例和单纯化疗组(对照组)27 例,在化疗前及化疗 4 周期(约 3 个月)后,以外周血分别测定患者 CD3,CD4,CD8,淋巴细胞非组蛋白(Ag-Nors),免疫球蛋白等指标。同时观察本时期内患者的中医证候表现,包括可能出现的神疲乏力、自汗、腰膝酸软及恶心呕吐、肢体麻木、疼痛等证候,按照证候表现程度计算积分,对比二组之间的差异及治疗前后的差异。

1.4 药物制备及给药方法

1.4.1 益元活血汤制备 由解放军总医院中药房提供中草药,药物组成为生黄芪、女贞子、肉苁蓉、黄精、地龙、水蛭、胆南星、片姜黄,按比例制成汤剂,150 mL/袋。

1.4.2 给药方法 所有观察病例保持西药治疗基本稳定,并于治疗前 1 个月停药一切治疗本病的其他中药。治疗期间除全身化疗外不进行放疗及介入治疗等治疗,主要应用的化疗药物有紫杉醇、铂类、阿霉素类、健择、5-Fu 等。治疗组服用益元活血汤,对照组不服用任何中药治疗(包括滋补保健性质的中药制剂)。治疗组每日早、晚 2 次空腹口服,每次 1 袋,疗程 90 d。

1.5 材料及方法

1.5.1 T 淋巴细胞亚群 美国 Becton Dickion 公司生产的 FACSsort Calibur 型流式细胞仪及试剂 IgG(1-FITC/IgG(2a-PE, CD3-FITC /CD4-PE, CD3-FITC /CD8-PE, CD3-FITC /CD19-PE, CD3-FITC /CD56 + 16-PE, FACS Lysing Solution 溶血素。将细胞染色 30 min,溶血 10 min,300 r·min⁻¹ 离心 5 min 弃上清, PBS 洗 2 次,上机检测。运行 Cellquest 软件,进行样品测定分析。

1.5.2 免疫球蛋白 应用免疫比浊法。用抗人免疫球蛋白抗体和样品中免疫球蛋白相结合,利用动

力学原理观察单位时间内抗原与抗体结合的量来测定其浓度。应用 Beckman 公司的 Immage 特种蛋白分析仪上机检测,运行软件进行样品测定分析。

1.5.3 Ag-Nors 应用北京健尔康公司生产的 KL 型肿瘤免疫图像分析仪及 RPMI 1640 培养液, Gibco 公司产品,银染液(5% 硝酸银)、固定液及其他配套试剂。计算 30 个 T 淋巴细胞核仁银染面积与细胞核面积比值。

1.6 统计学处理 数据采用 STATA 7.0 软件包进行统计分析。所有试验指标中的计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 益元活血汤对恶性肿瘤患者中医证候积分的影响 两组患者在化疗后均出现不同程度的神疲乏力、自汗、腰膝酸软、恶心呕吐、肢体麻木、疼痛等中医证候。通过证候积分评价,化疗后两组患者证候总积分均上升,但治疗组前后无显著差异,对照组前后有显著差异($P < 0.05$)。两组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后中医证候积分($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	证候积分
治疗	29	治疗前	16.33 ± 1.16
		治疗后	18.87 ± 1.19
对照	27	治疗前	16.79 ± 1.25
		治疗后	25.67 ± 1.82 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与治疗组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

2.2 益元活血汤对恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响 两组患者在化疗后均出现细胞免疫功能下降,治疗组治疗前后 CD3,CD4,CD4/CD8 表达无显著差异,对照组治疗后 CD3,CD4,CD4/CD8 表达下降有显著差异($P < 0.05$),与治疗组比较有显著差异($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群测定($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗	29	治疗前	0.58 ± 0.08	0.33 ± 0.06	0.25 ± 0.06	1.43 ± 0.53
		治疗后	0.55 ± 0.09	0.31 ± 0.11	0.22 ± 0.12	1.37 ± 0.73
对照	27	治疗前	0.56 ± 0.10	0.34 ± 0.07	0.27 ± 0.05	1.41 ± 0.42
		治疗后	0.45 ± 0.08 ^{1,2)}	0.22 ± 0.06 ^{1,2)}	0.18 ± 0.09	1.27 ± 0.63 ^{1,2)}

2.3 对恶性肿瘤患者 Ag-Nors 的影响 两组患者在化疗后均出现 Ag-Nors 表达下降,治疗组治疗前后无显著差异,对照组治疗后 Ag-Nors 表达有显著下降 ($P < 0.05$),与治疗组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 对恶性肿瘤患者体液免疫功能的影响 两组患者在化疗前后免疫球蛋白表达均无显著差异,组间比较亦无显著差异,见表 4。

表 3 两组治疗前后 Ag-Nors 测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Ag-Nors
治疗	29	治疗前	0.067 ± 0.004
		治疗后	0.072 ± 0.005
对照	27	治疗前	0.068 ± 0.004
		治疗后	0.056 ± 0.004 ^{1,2)}

表 4 两组治疗前后免疫球蛋白 IgA, IgG, IgM 测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IgA	IgG	IgM
治疗	29	治疗前	2.477 ± 0.778	12.881 ± 3.038	0.789 ± 0.387
		治疗后	2.371 ± 0.452	12.333 ± 3.035	0.754 ± 0.397
对照	27	治疗前	2.561 ± 0.623	12.762 ± 3.108	0.824 ± 0.358
		治疗后	2.613 ± 0.677	12.697 ± 3.082	0.848 ± 0.342

3 讨论

恶性肿瘤的发病率和死亡率逐年增加,但其治疗仍是目前医学面临的难题,手术、放疗、化疗、靶向治疗各有其局限性。中西医结合防治恶性肿瘤已被广泛接受,中医学普遍认为,恶性肿瘤的发病是由于机体的正气不足,导致邪毒留聚而成,而正气不足是发病的根本原因。“壮人无积,虚人则有之”,而疾病的最终转归亦由正邪之间的交争结果而决定。扶正培本、活血化瘀、化痰散结是目前治疗肿瘤的基本原则。通过临床验证,我们认为人的五脏功能随肿瘤病情的产生、进展及治疗逐渐虚减,导致后天脏腑之精不断虚衰,其基本病理特征为气血不足、脾肾两虚、痰瘀互结。^[1-2]

益元活血汤是解放军总医院中医科长期应用于临床的经验用方,由生黄芪、女贞子、肉苁蓉、黄精、地龙、水蛭、胆南星、片姜黄组成,组方颇具特色,补气药、补肾药、虫类通络药与活血化瘀类药物合并应用,全方共奏补气益肾、化痰散瘀之功。T 淋巴细胞是最重要的免疫细胞,主要介导细胞免疫。外周血 T 淋巴细胞核仁区酸性非组蛋白 (Ag-Nors) 的转录活性,是机体细胞免疫水平的重要标志。免疫球蛋白有结合抗原的共性,介导体液免疫,是主要的抗感染抗体,具有抗菌、抗病毒、中和毒素及免疫调节作用^[3-4]。

两组患者在化疗后均出现不同程度的神疲乏力、自汗、腰膝酸软、恶心呕吐及肢体麻木、疼痛等中

医证候,表现为脾肾两虚、痰凝血瘀之证。益元活血汤主要功能健脾补肾、化痰散瘀,经过临床验证,配合中药治疗后,治疗组患者各项主证发生时间及程度均较对照组减轻,有显著性差异 ($P < 0.05$),说明了中医辨证论治、证候相符的重要性,体现了中药治疗的作用优势。研究证实两组患者在化疗后均出现细胞免疫功能下降,治疗组治疗前后 CD3, CD4, CD4/CD8, Ag-Nors 表达无显著差异,对照组治疗后 CD3, CD4, CD4/CD8, Ag-Nors 表达下降有显著差异 ($P < 0.05$),两组患者在化疗前后体液免疫表达均无显著差异,组间比较亦无显著差异,提示中药益元活血汤对化疗引起的细胞免疫功能下降有保护作用,而对体液免疫功能无影响,阐明抗肿瘤作用的部分机制,更深层次的研究有待于进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 呼健,杨明会. 中医药在恶性肿瘤综合治疗中的作用和发展思路[J]. 中国基层医药, 2010, 17(3): 415.
- [2] 杨明会. 生脉散的活用[J]. 军医进修学院学报, 2000, 21(2): 101.
- [3] 呼健,杨明会. 路军章. 益气补肾方对老年气虚肾虚证患者免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(5): 584.
- [4] 邹雄,张利宁. 分子免疫学与临床[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003: 23.

[责任编辑 邹晓翠]