

扶正消瘤汤辅助细胞因子诱导杀伤细胞对晚期恶性肿瘤患者临床改善情况的影响

吴 亭 邱晓堂 陈学武

(广州中医药大学附属海南中医院/海南省中医院肿瘤科,海口,571100)

摘要 目的:探讨扶正消瘤汤联合细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞治疗对晚期恶性肿瘤患者的临床改善情况。方法:选取2016年1月至2017年6月广州中医药大学附属海南中医院收治的恶性肿瘤患者82例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组41例。对照组给予CIK细胞过继免疫治疗,观察组在对照组的基础上联合扶正消瘤汤治疗。治疗1个月后,统计2组近期临床疗效,评估2组中医证候积分变化,比较2组免疫指标水平变化,观察治疗期间2组不良反应发生情况。结果:治疗后观察组总缓解率为60.98%,显著高于对照组的34.15%,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组中医证候积分均显著下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组自然杀伤(NK)细胞、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T淋巴细胞比例和 $CD4^+/CD8^+$ 比值均显著升高,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),2组 $CD8^+$ T淋巴细胞比例明显降低,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间观察组总不良反应发生率为17.07%,对照组总不良反应发生率为19.51%,2组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:扶正消瘤汤联合CIK细胞治疗可明显提高晚期恶性肿瘤患者免疫功能,减轻其临床症状,疗效显著,安全可靠。

关键词 扶正消瘤汤;细胞因子诱导杀伤细胞;晚期;恶性肿瘤;免疫

Effects of Fuzheng Xiaoliu Decoction with CIK Cells on the Clinical Improvement in the Treatment of Patients with Advanced Malignant Tumor

Wu Ting, Qiu Xiaotang, Chen Xuewu

(Department of Oncology, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine/ Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Haikou 571100, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Fuzheng Xiaoliu decoction with CIK cells on the clinical improvement in the treatment of patients with advanced malignant tumor. **Methods:** A total of 82 cases patients with advanced malignant tumor in Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to June 2017 were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 41 cases in each group. The control group was treated with CIK cells adoptive immunotherapy, and the observation group was treated with Fuzheng Xiaoliu Decoction on the basis of the control group. One month after treatment, the recent clinical curative effect of 2 groups was statisticsed, and the TCM symptoms integral changes of the 2 groups were evaluated. The changes of immune index levels of 2 groups were compared, and the occurrence of adverse reactions of the 2 groups during the treatment was observed. **Results:** The total remission rate of the observation group was 60.98%, which was significantly higher than 34.15% of the control group ($P < 0.05$); Compared with before treatment, the TCM symptoms integral of the observation group after treatment significantly declined, and the observation group was significantly lower than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); Compared with before treatment, the ratio of NK cells, T lymphocytes of $CD3^+$, $CD4^+$ and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ significantly increased, and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The $CD8^+$ T lymphocytes levels of the 2 groups significantly reduced, and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 17.07%, and the total incidence of adverse reactions in the control group was 19.51%. There was no significant difference between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Xiaoliu Decoction with CIK cells can significantly improve the immune function of patients with advanced malignant tumors, reduce the clinical symptoms. The effect is significant, and it is safe and reliable.

Key Words Fuzheng xiaoliu Decoction; CIK cells; Advanced stage; Malignant tumor; Immune

基金项目:2017年海南省卫生厅项目(16036030A2001)

作者简介:吴亭(1983.07—),女,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤内科、中医临床,E-mail:610311026@qq.com

中图分类号:R289.4;R730

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.045

晚期恶性肿瘤患者受疾病及前期治疗不良反应的影响,机体脏器衰弱、免疫功能低下,加之肿瘤复发或广泛转移,常规手术治疗或放化疗方案已不适用^[1]。近年来,有研究报道由细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞具有杀瘤活性高、杀瘤谱广等特点^[2],可调节晚期恶性肿瘤患者的免疫功能,改善其生命质量。中医强调“治病必求于本”,认为恶性肿瘤属于“癥瘕”“积聚”等范畴,其病机在于正气亏虚、阴阳失衡,致邪毒入侵,正不胜邪而邪毒积聚成瘤,故应以培扶正气、化瘤消毒为治则^[3]。周宇姝等^[4]研究指出中药联合 CIK 细胞治疗可在一定程度上改善中晚期肿瘤患者细胞免疫功能,提高其生命质量。本研究观察并探讨扶正消瘤汤联合 CIK 细胞治疗对晚期恶性肿瘤患者的临床改善情况。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月广州中医药大学附属海南中医院收治的恶性肿瘤患者 82 例,将其依据随机数字表法分为对照组和观察组,每组 41 例。对照组中男 28 例,女 13 例;年龄 32~75 岁,平均年龄(58.7±6.3)岁;Karnofsky 功能状态(KPS)评分 60~68 分,平均年龄(64.6±5.8)分;疾病类型:肺癌 11 例,胃癌 10 例,肝癌 13 例,肾癌 2 例,卵巢癌 5 例;TNM 分期:Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 20 例。观察组中男 26 例,女 15 例;年龄 35~76 岁,平均年龄(58.9±6.1)岁;KPS 评分 61~67 分,平均年龄(64.3±5.6)分;疾病类型:肺癌 13 例,胃癌 11 例,肝癌 10 例,肾癌 3 例,卵巢癌 4 例;TNM 分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 18 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 西医诊断符合中国抗癌协会编撰的《新编常见恶性肿瘤诊治规范(合订本)》^[5]中的相关诊断标准,并经组织学、细胞学等检查确诊。中医诊断符合《中医内科学》^[6]中气虚血瘀证的相关标准。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准者;年龄 18~80 岁;近 1 个月未经放疗、化疗或其他补益类中药治疗者;预计生存期>3 个月者;依从性良好者;患者及其家属均签署了知情同意书。

1.4 排除标准 伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器功能异常者;KPS 评分<60 分者;合并严重感染者;

合并自身免疫性疾病者;器官移植者;妊娠或哺乳期女性等。

1.5 脱落与剔除标准 未按规定方案治疗及复查者;因经济或其他原因放弃治疗者;治疗期间因不可抗力致重要器官衰竭或出现严重感染须终止治疗者等。

1.6 治疗方法 对照组给予单纯 CIK 细胞过继免疫治疗:1)制备 CIK 细胞:采集患者静脉血 60 mL,分离并洗涤单个核细胞,将其置于含 1 000 U/mL γ -干扰素的无血清培养基,调节细胞浓度至 $1\sim2\times10^6$ 个/mL,37℃、5% CO₂ 环境下悬浮培养,24 h 后加入 100 ng/mL 抗 CD3 单克隆抗体、1 000 U/mL 人重组白细胞介素-2(IL-2)继续培养,每 2 天更换新鲜培养基并补加 IL-2,培养 2~3 周后收集细胞。2)CIK 细胞回输:回输前,进行无菌检验,确认阴性。无菌过滤,收集并洗涤后,将 $1\sim2\times10^9$ 个 CIK 细胞悬浮于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中,回输给患者,输注时间<2 h,隔天输注 1 次,输注 5 次为 1 个疗程。

观察组在对照组的基础上给予扶正消瘤汤治疗,药方组成:生黄芪、白术、绞股蓝、生薏苡仁、白花蛇舌草、藤梨根、野葡萄根各 30 g,石斛、猪苓、八月札各 15 g,三七 5 g,鸡内金、生甘草各 10 g。恶心呕吐者加清半夏、淡竹茹;疼痛者加延胡、蜈蚣和鸡矢藤;心悸自汗者加制附子、丹参、山萸肉。每日 1 剂,分早晚 2 次服用,30 d 为 1 个疗程。治疗 1 个月后评估 2 组临床改善情况。

1.7 观察指标 1)统计 2 组近期临床疗效。2)比较治疗前后 2 组中医证候积分变化。依据《中药新药临床研究指导原则》^[7]将神疲乏力、少气懒言、疼痛拒按、心悸自汗、脉细无力等主证按无、轻、中、重程度分别记 0~3 分,分值越高,患者病情越严重。3)采集 2 组患者空腹外周静脉血,采用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 比例以及自然杀伤(NK)细胞比例,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。4)依据世界卫生组织制定的抗肿瘤药物急性与亚急性毒性反应分级标准观察 2 组治疗期间不良反应发生情况^[8]。

1.8 疗效判定标准 采用世界卫生组织实体瘤疗效评价标准评估近期疗效。完全缓解(CR):所有肿瘤全部坏死或消失,并维持>1 个月;部分缓解(PR):肿瘤缩小 $\geq 50\%$;疾病稳定(SD):肿瘤增大

<25%或缩小<50%;疾病进展(PD):肿瘤增大≥25%或出现新病灶。总缓解率(RR)=CR+PR。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0 统计软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期临床疗效比较 治疗后观察组RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者近期临床疗效比较

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	RR(%)
对照组($n=41$)	3	1	7	20	34.15
观察组($n=41$)	7	18	6	10	60.98*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组患者中医证候积分比较 与治疗前比较,治疗后观察组神疲乏力、少气懒言、疼痛拒按、心悸自汗、脉细无力等中医证候积分均显著下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组患者免疫指标水平比较 与治疗前比较,治疗后2组NK细胞及CD3⁺、CD4⁺等T淋巴细胞比例和CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),CD8⁺T淋巴细胞比例明显降低,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组患者治疗期间不良反应情况比较 治疗期间,2组血常规、肝肾功能检查无明显异常,均未

出现严重心、脑、肺等脏器毒性反应。观察组出现恶心2例,低热1例,皮疹2例,一过性高热1例,总不良反应发生率为17.07%(6/41);对照组出现恶心3例,低热2例,皮疹1例,一过性高热2例,总不良反应发生率为19.51%(8/41),2组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

CIK细胞是人体外周血单个核细胞在IFN- γ 、抗CD3单克隆抗体、IL-2等多种细胞因子诱导下于体外增殖培养后形成的高溶瘤活性的异质细胞群,可激活肿瘤细胞凋亡因子促使其凋亡,释放穿孔素、颗粒酶B及多种细胞因子裂解肿瘤细胞或抑制其增殖^[9-10]。CIK细胞疗法不良反应小,可清除手术或化疗后的残余病灶,有效预防肿瘤复发及转移^[11]。有研究显示,对晚期恶性肿瘤患者应用CIK细胞治疗能够有效缓解其临床症状,改善免疫功能,提高患者生命质量^[12]。目前CIK细胞疗法已广泛应用于消化系统恶性肿瘤、肺癌、卵巢癌等治疗中。

中医理论中“正气”一词即指保护机体免受“邪气”侵扰而致病的能力,《医宗必读·积聚篇》曰“积之成也,正气不足,后邪气踞之”^[13],明确指出机体正气虚损是癌瘤形成的内因。依据“虚者补之”“损者益之”的中医理论^[14],本研究所用扶正消瘤汤在“扶正培本”的基础上增加了“消瘤散结”的功效,其中生黄芪、白术、绞股蓝益气、扶正、培本,为君药;石斛、白花蛇舌草、藤梨根、野葡萄根、八月札、三七滋阴清热、理气化瘀、消瘤散结,为臣药;生薏苡仁、猪苓、鸡内金扶脾健胃、化浊抑癌,为佐药;以生甘草为

表2 2组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	神疲乏力	少气懒言	疼痛拒按	心悸自汗	脉细无力
对照组($n=41$)					
治疗前	2.52±1.22	2.48±1.21	2.56±1.19	2.62±1.24	2.49±1.14
治疗后	2.05±1.00	2.15±1.05	2.11±1.06	2.38±1.10	2.26±1.01
观察组($n=41$)					
治疗前	2.55±1.23	2.50±1.20	2.54±1.21	2.65±1.22	2.47±1.11
治疗后	1.65±0.80* Δ	1.52±0.85* Δ	1.65±0.86* Δ	1.88±0.82* Δ	1.84±0.87* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者免疫指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK细胞(%)
对照组($n=41$)					
治疗前	60.16±6.11	29.87±5.00	30.58±5.06	0.98±0.15	11.56±3.21
治疗后	62.89±6.12*	34.88±5.64*	27.92±4.07*	1.26±0.27*	13.33±3.57*
观察组($n=41$)					
治疗前	60.99±6.07	31.05±5.27	30.85±5.13	1.01±0.17	11.61±3.27
治疗后	65.67±6.33* Δ	38.99±5.77* Δ	26.13±4.02* Δ	1.48±0.30* Δ	15.41±4.03* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

使,清热和中,调合诸药,全方共奏益气养阴,培本扶正,化瘤散结之功。本研究结果显示,治疗后观察组总有效率显著高于对照组,且与治疗前比较,治疗后观察组神疲乏力、少气懒言、疼痛拒按、心悸自汗、脉细无力等中医证候积分均显著下降,且观察组均显著低于对照组,提示扶正消瘤汤辅助 CIK 细胞治疗恶性肿瘤疗效显著,有助于缓解患者各种临床不适症状,与相关研究结果相似^[15-16]。

肿瘤免疫学研究发现,恶性肿瘤的发生、发展与机体免疫状态密切相关,机体免疫功能低下时,不能有效识别并清除发生恶性转化的细胞,致使肿瘤形成^[17-18];肿瘤细胞分泌多种免疫抑制性因子进一步抑制机体抗肿瘤免疫反应,由此形成恶性循环^[19]。NK 细胞和 T 淋巴细胞是机体抗肿瘤免疫的重要效应细胞,测定其在外周血中的水平可反映恶性肿瘤患者体内抗肿瘤免疫水平。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组 NK 细胞及 CD3⁺、CD4⁺ 等 T 淋巴细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高,观察组显著高于对照组,CD8⁺ 水平明显降低,且观察组明显低于对照组,提示扶正消瘤汤辅助 CIK 细胞治疗比较单纯 CIK 细胞疗法可更好地调节晚期恶性肿瘤患者的免疫功能,可能是由于扶正消瘤汤中所含的猪苓多糖、黄芪多糖等中药活性成分有助于促进抗肿瘤效应细胞的增殖,激活其抗肿瘤活性^[20]。此外,治疗期间 2 组均出现恶心、皮疹、低热、一过性高热等轻微不良反应,但 2 组总不良反应发生率比较无明显差异,表明扶正消瘤汤辅助 CIK 细胞治疗对恶性肿瘤患者安全、可靠。

综上所述,扶正消瘤汤联合 CIK 细胞治疗可明显提高晚期恶性肿瘤患者免疫功能,减轻其临床不适症状,疗效显著,安全可靠。

参考文献

- [1] 顾筱莉,成文武. 晚期恶性肿瘤患者生存期影响因素的相关性分析[J]. 中国癌症杂志,2013,23(9):759-764.
- [2] 王志华,陆宝石,焦义恒,等. 自体 CIK 细胞治疗中晚期消化道恶

- 性肿瘤临床疗效评估[J]. 中国医药导报,2013,10(21):86-89.
- [3] 贺凡,王雄文. 论“治病求本”对肿瘤综合治疗的指导作用[J]. 陕西中医,2016,37(6):717-718.
- [4] 周宇姝,龙顺钦,吴万垠,等. 中药联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗对中晚期肿瘤患者免疫状态和临床症状的影响[J]. 广东医学,2013,34(8):1285-1286.
- [5] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(合订本)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:46.
- [6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社. 2007:446.
- [7] 国家食品药品管理总局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:209-211.
- [8] 张晶晶. 沙利度胺治疗晚期原发性肝癌的临床观察[D]. 承德:承德医学院,2013:42-43.
- [9] 聂晓红,熊曙光,何瀚夫,等. CIK 细胞自体回输治疗 IV 期非小细胞肺癌临床观察[J]. 山东医药,2015,55(33):58-60.
- [10] Introna M, Golay J, Rambaldi A. Cytokine Induced Killer (CIK) cells for the treatment of haematological neoplasms[J]. Immunol Lett, 2013,155(1-2):27-30.
- [11] 梁顺嗣,姜世锋,罗云. 细胞因子诱导的杀伤细胞体外研究及临床应用进展[J]. 检验医学与临床,2012,9(14):1757-1759.
- [12] 慕竹青,鲁一,韩丽娟,等. CIK 细胞治疗对晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 临床医学,2015,35(5):5-7.
- [13] 张娟,王鹏,刘鲁明. 李中梓治积聚方法探究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(5):967-968.
- [14] 叶燕妮. 中医抗癌扶正法治疗晚期恶性肿瘤的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(8):38-40.
- [15] 杨孝华. 扶正消瘤汤联合 CIK 细胞对晚期恶性肿瘤患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 河北医学,2015,21(8):1474-1476.
- [16] 顾春林. 扶正消瘤汤联合化疗治疗消化道恶性肿瘤临床研究[J]. 中医学报,2017,32(4):510-512.
- [17] 李杰,郭秋均,林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. 世界中医药,2014,9(7):845-850,856.
- [18] Wu AA, Drake V, Huang HS, et al. Reprogramming the tumor micro-environment; tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells[J]. Oncoimmunology, 2015,4(7):e1016700.
- [19] 陈海,毛建平. 肿瘤免疫逃逸与 T 淋巴细胞关系的研究进展[J]. 中国生物工程杂志,2012,32(10):86-92.
- [20] 阿地拉·艾皮热,张富春,李金耀. 中草药免疫增强功能的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2016,32(3):423-426.

(2018-12-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)