

扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响

刘 声 王笑民 杨国旺 王 皓

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010)

摘要 目的:观察扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响。方法:将符合入选标准的 66 例患者随机分为治疗组和对照组,对照组给予 FOLFOX4 方案化疗和对症支持治疗,治疗组在上述治疗的基础上使用 FZFA,比较 2 组患者近期客观有效率、稳定率和生活质量;2 组患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 Th17/Treg 细胞百分比及比值;以及 2 组入血液炎症细胞因子表达水平。结果:2 组患者近期客观有效率、稳定率和生活质量改变,患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 Th17/Treg 细胞百分比及比值,以及外周血以及炎症细胞因子表达水平均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:扶正防癌方联合化疗药物和单纯化疗药物对晚期结肠癌患者均可改善免疫功能,减轻不良反应,提高生活质量,但前者明显优于后者。

关键词 晚期结肠癌;调节性 T 细胞;辅助性 T 细胞 17;扶正防癌方;临床实验

Effects of Fuzhengfangai Decoction (FZFA) Combined with Chemotherapy on Quality of Life and Immune Function of Advanced Colorectal Cancer Patients

Liu Shen, Wang Xiaomin, Yang Guowang, Wang Hao

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the effect of FZFA combined with chemotherapy on life quality and immune function of advanced colorectal cancer patients. **Methods:** Sixty six patients were randomly divided into treatment group and control group. Patients in the control group were given FOLFOX4 chemotherapy and supportive treatment, and the treatment group using FZFA based on the above treatment. We compared two groups of patients with recent objective efficient and stable rate and quality of life; the percentage of Th17/Treg cells and the ratio of CD4⁺T lymphocyte and inflammatory cytokines expression levels in blood of the two groups.

Results: The objective response and stable rate and quality of life changes, the percentage of Th17/Treg cells and the ratio of CD4⁺T lymphocytes in peripheral blood of the two groups, and the expression of peripheral blood and inflammatory cytokine levels had significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** FZFA combined with chemotherapy and chemotherapy for advanced colorectal cancer patients can improve immune function, alleviate the adverse reaction, improve the quality of life, but the former is obviously better than the latter.

Key Words Colon cancer; Regulatory T cell; The helper 17 cells; Fuzhengfangai decoction; Clinical trials

中图分类号:R273;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.015

肿瘤炎症内环境是肿瘤发生的背景和土壤^[1-2],其中又与免疫调节性 T 细胞(Regulatory T-cells, Treg)和辅助性 T 细胞 17 (Thelper17 cells, Th17)失衡存在着密切关系。Th17 和 Treg 均来源于初始 T 细胞,两者相互制约共同维持机体免疫内环境的稳定^[3]。在肿瘤进程中, Treg 与 Th17 之间受免疫细胞因子的影响会发生分化上的比例失衡,最终导致疾病恶化。本实验从肿瘤转移过程中重塑免疫细胞 Treg/Th17 动态平衡的新视角,深入研究扶正

防癌方(FZFA)联合化疗对 Treg/Th17 动态平衡以及细胞因子的影响,并对患者的疗效、生活质量变化以及远期疗效进行比较观察,揭示 FZFA 联合化疗药物调节肿瘤炎症微环境的分子机制,为临床治疗晚期结肠癌提供新的科学依据。为此,自 2012 年至 2014 年期间,选取我院确诊的晚期结肠癌 66 例,进行了观察和分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

基金项目:国家自然科学基金“基于‘肺与大肠相表里’理论的肺肠同源发生的分子生物学机制研究”(编号:81273614)

作者简介:刘声(1975—),男,博士,讲师,主治医师, E-mail: liusheng4377@163.com;电话: (010)52176673,通信地址:北京市东城区美术馆后街 23 号,首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,邮编:100010

通信作者:王皓(1983—),女,主治医师,硕士,研究方向:中医肿瘤学, E-mail: 13810406962@163.com,通信地址:北京市东城区美术馆后街 23 号,首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,邮编:100010

1.1.1 纳入标准 1) 病理诊断属大肠恶性肿瘤。2) 年龄在 48 ~ 65 岁。3) 临床分期为 II ~ IV 期。4) 首次拟接受至少 2 个周期 FOLFOX4 方案化疗者。5) Karnofsky 评分 ≥ 60 分。6) 心、肺、肝、肾、骨髓功能正常者,至少有 1 个可评价病灶。7) 签署知情同意书。8) 中医证候诊断标准,参照中华人民共和国卫生部 1997 年颁布的《中药新药治疗结直肠癌的临床研究指导原则》制定^[4]。

1.1.2 排除标准 1) 孕妇及妊娠患者;2) 合并活动性结核、严重感染或精神障碍性疾病患者;3) 合并未控制的其它恶性肿瘤者;4) 并发未控制的活动性脑转移者。

1.1.3 临床资料 66 例患者病程最短半年,最长 5 年。采用随机表法分为治疗组和对照组 2 组;其中治疗组 36 例,男 19 例,女 17 例;年龄为 34 ~ 78 岁;中位年龄 55.5 岁。升结肠癌 18 例,横结肠癌 9 例,乙状结肠癌 9 例;病理类型:管状腺癌 16 例,黏液腺癌 11 例,印戒细胞癌 5 例,未分化癌 4 例,治疗期间加用中医疗法。对照组 30 例,其中男 15 例,女 15 例,年龄 38 ~ 70 岁,平均 (47.4 ± 6.3) 岁;升结肠癌 19 例,横结肠癌 11 例;乙状结肠癌 15 例;病理类型:管状腺癌 14 例,黏液腺癌 9 例,印戒细胞癌 3 例,未分化癌 4 例,治疗期间不加中医疗法。2 组受试者在年龄、性别、病程病种等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予单纯的化疗和对症支持治疗;FOLFOX4 方案化疗:第 1 天,国产注射用奥沙利铂 $130 \text{ mg} / \text{m}^2$ 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中静脉滴注 2 h;第 1 ~ 2 天,注射用亚叶酸钙 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ 加入生理盐水注射液 500 mL 中静脉滴注 2 h;第 1 ~ 2 天,氟尿嘧啶注射液 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ 静脉注射;第 1 ~ 2 天,5-Fu $600 \text{ mg} / \text{m}^2$,请核对标注的单位。加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中持续微泵静脉滴注 22 h;2 周重复,每 28 d 为 1 个周期,连续用药至少 2 个周期后评价疗效。化疗前常规应用 5-HT₃ 拮抗剂盐酸格拉司琼 3 mg 静脉滴注,化疗前 30 min;第 1 ~ 2 天,预防呕吐。治疗期间如发生 III ~ IV 度骨髓抑制,立即给予重组人粒细胞集落刺激因子 $75 \sim 150 \text{ ug}$ 皮下注射,至白细胞升至 $10 \times 10^9 / \text{L}$ 以上。常规给予门冬酸钾镁防止神经毒性。化疗期间忌食冷饮,给予躯体保暖。治疗组在化疗和对症支持治疗的基础上使用 FZFA。

1.2.2 材料和药物 1) 试剂:FITCanti-humanCD4、

PEanti-mouseCD25、PEcy5anti-humanFoxp3、PEanti-humanIL-17、CD4⁺CD25⁺RegulatoryTcellIsolationKit。2) 仪器:FACS Calibur Flow Cytometer System (BD), SM800 解剖显微镜 (Nikon), VarioMACS 磁性细胞分选仪 (Miltenyi), ABI7500 荧光定量 PCR 仪 (ABI), DU-640 型紫外分光光度计 (Beckman) 等。3) 受试药物 FZFA 由党参 15 g、黄芪 30 g、枸杞子 12 g、何首乌 15 g、拳参 15 g、藤梨根 15 g 等药物组成。草药由首都医科大学附属北京中医医院中药房提供,由清水煎至 200 mL,早晚分 2 次服。28 d 为 1 个疗程,2 个疗程评价疗效,2 组患者在整个观察期间,均未使用其他任何生物反应调节剂或对免疫功能有影响的药物。

1.2.3 疗效评定 按 WHO 标准判定,分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (NC) 或者进展 (PD)。CR 为可见病变完全消失超过 1 个月;PR 为肿块缩小 $\geq 50\%$,时间不少于 4 周;NC 为肿块缩小 $< 50\%$ 或增大未 $> 25\%$;PD 为一个或多个病变增大 $> 25\%$ 以上或出现新病变。近期客观有效为 CR + PR,稳定为 CR + PR + NC,有效者应 1 个月后再检查确认。不良反应:按照 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准进行评价,分为 0 ~ IV[°],以 III[°] 或 IV[°] 视为严重反应。生活质量评价:按照卡氏评分 (Karnofsky) 标准,增加 ≥ 10 分为改善,减少 ≥ 10 分为下降,无变化者为稳定^[5]。

1.2.4 观察指标 1) a. 2 组近期客观有效率、稳定率。b. 治疗前后生活质量情况和体重情况。采用 Karnofsky 评分标准^[6],进行评定。Karnofsky 评分标准:若治疗后评分增加 10 分以上为提高,减少 10 分以上为下降,若治疗后评分变化 < 10 分为稳定, Karnofsky 评分越高表示生活质量越好。c. 病灶变化情况。d. 定期检查血常规、肝肾功能,及相关物理检查,如胸片、B 型超声或 CT,以便进行疗效评价。2) 流式细胞仪检测各组人血 CD4⁺T 淋巴细胞中 Th17/Treg 细胞百分比变化:采集患者血液,取 5×10^5 分选后 CD4⁺,CD25⁺T 淋巴细胞,按照试剂盒操作说明进行 PECy5-抗 CD4、APC-抗 CD25、PE-抗 IL-17 染色,之后流式细胞仪检测脾 Th17 细胞;FITC-抗 CD4、PE-抗 CD25、PEcy5-抗 Foxp3 染色,流式细胞仪检测脾 Treg 细胞;IL-17、IL-23、 γ -IFN γ lisa。试剂由北京赛百盛生物技术公司提供。3) Elisa 法检测各组患者外周血中 IL-17、IL-23、IFN- γ 水平:在酶标包被板待测样品孔中滴加样品稀释液 $40 \mu\text{L}$,之后加待测样品 $10 \mu\text{L}$;每孔加入酶标试剂 $50 \mu\text{L}$,空白孔

除外;显色;酶标仪 450~630 nm 处双波长测各孔吸光度(A)值,用标准品浓度及对应的 A 值,绘制标准曲线,从中求得各细胞因子的含量。

1.2.5 统计学处理 实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 统计软件分析,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较 治疗组 CR 2 例,PR 8 例,近期客观有效率 50.0%;对照组 CR 1 例,PR 5 例,近期客观有效率 30.0% ($P < 0.05$);2 组客观有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组稳定 17 例,稳定率 85.8%,对照组 12 例,稳定率 70.6%,2 组稳定率比较有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应:2 组均无Ⅲ°以上不良反应;治疗组与对照组转氨酶升高发生率分别为 9%、13%,白细胞下降发生率分别为 14.8%、23.6%,均 $P < 0.05$ 。三组恶心、呕吐、腹泻、口腔炎、周围神经毒性发生率差异无统计学意义。

2.2 2 组患者体质量和 Karnofsky 评分比较 如表 1 所示,治疗组治疗后体质量比治疗前显著增加($P < 0.05$);治疗组治疗后 Karnofsky 评分比治疗前显著增加($P < 0.05$),与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的预后好于对照组。

表 1 2 组患者治疗前后体质量和 Karnofsky 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别		体质量 / kg	Karnofsky 评分
(例数=30)	对照组 治疗前	50.06 ± 7.13	66.44 ± 4.91
	治疗后	51.73 ± 8.10	68.23 ± 0.88
(例数=36)	治疗组 治疗前	49.36 ± 7.13	67.00 ± 0.64
	治疗后	57.59 ± 9.11 ^{*△}	72.17 ± 0.10 [*]

注: * $P < 0.05$,与治疗前相比;与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者血液 CD4⁺ T 淋巴细胞中 Th17/Treg 细胞百分比及比值比较 如表 2 所示,两者患者治疗后 Th17 细胞和 Treg 细胞百分比及二者比值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗组 Th17 与 Treg 百分比及比值差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组上述指标无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后外周血中 Th17 与 Treg 百分比(%)及比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别		Th17 细胞	Treg 细胞	Th17/Treg
(例数=30)	对照组 治疗前	1.06 ± 0.13	9.44 ± 0.91	0.112
	治疗后	1.03 ± 0.10	9.23 ± 0.88	0.112
(例数=36)	治疗组 治疗前	1.11 ± 0.20	10.00 ± 0.64	0.111
	治疗后	0.59 ± 0.051 ^{*△}	5.17 ± 0.10 ^{*△}	0.115 ^{*△}

注: * $P < 0.05$,与治疗前相比;与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.05$ 。

2.4 2 组患者外周血细胞因子 IL-17、IL-23、IFN- γ 比较 如表 3 所示,2 组患者治疗后外周血中细胞因子 IL-17、IL-23 比较,有显著统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗组外周血中细胞因子 IL-17、IL-23 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组上述指标无显著变化($P > 0.05$)。

表 3 2 组患者外周血中细胞因子 IL-17、IL-23、IFN- γ 比较 (pg/mL) ($\bar{x} \pm s$)

组别		IL-17	IL-23	IFN- γ
(例数=30)	对照组 治疗前	0.18 ± 0.01	0.63 ± 0.14	2.72 ± 0.24
	治疗后	0.17 ± 0.03	0.59 ± 0.11	2.64 ± 0.32
(例数=36)	治疗组 治疗前	0.17 ± 0.02	0.60 ± 0.15	2.94 ± 0.40
	治疗后	0.11 ± 0.004 ^{*△}	0.38 ± 0.09 ^{*△}	2.84 ± 0.20 [*]

注: * $P < 0.05$,与治疗前相比;与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.05$ 。

3 讨论

结肠癌是一种常见的恶性消化道肿瘤,其发病率及病死率在我国乃至全世界有逐渐上升的趋势,是常见的十大恶性肿瘤之一。我国结肠癌发病率占全部恶性肿瘤第 4 位,占胃肠道恶性肿瘤的第 3 位,且有逐渐增加的趋势^[7-8]。结肠癌对人类的健康构成极大的威胁,严重影响着人们的生活质量及寿命,同时也造成了社会经济的巨大负担。

目前对结肠癌的治疗手段多种多样,采用了诸如手术、化疗、放疗以及免疫治疗等多种方法,但是结肠癌的预后仍不理想,因为在杀除肿瘤的同时,也对免疫功能造成进一步损害。而靶向治疗药物的治疗有效率偏低,原因是调控过程靶点环节的单一^[9-10]。中医药从整体观念出发,运用丰富的中药品种,积累了大量的临证治疗经验,并随着现代中医药研究广泛深入发展,在肿瘤防治中地位和作用已然突显,中医药治疗肿瘤的模式日渐完善^[11-12]。

中医学认为:恶性肿瘤发生的病机关键在于脏腑虚损,正气不足为本,邪毒内结,继而流散为标。其中正气不足之关键又在于脾虚、肾虚,是肿瘤发生的内因^[13]。现代医学研究发现^[14-15],肾对人体的免疫起着稳定调节作用,是免疫之本;脾则是免疫活动的物质基础,具有促进免疫功能的作用。同时体内癌毒的存在是肿瘤发生的外因,正邪盛衰决定了肿瘤发生与否。因此,防治肿瘤首应采取健脾益肾法以扶助正气,增强抗病力,同时抗癌解毒,驱除病邪。扶正防癌方是根据中医理论的治疗法则,研究拟定的临床抗胃肠癌具有确切疗效的复方制剂,方

(下接第 215 页)

降低肺血管的血液黏稠度,减少并溶解微血管血栓的形成,扩张血管,,扩张肺动脉、肾小动脉,降低肺动脉高压等作用来实现的。总之,丹红注射液能有效预防和治疗肺心病,改善预后,而且无明显不良反应,值得临床进一步观察应用^[13-14]。

参考文献

- [1]陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2013:1902-1906.
- [2]中华医学会呼吸病学.慢性肺源性心脏病临床诊断标准及疗效判断标准[J].中华结核与呼吸杂志,1980,3(2):23-25.
- [3]陈灏珠,钟南山,陆再英.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:110-115.
- [4]Yoshihiro Kobashi, Keiji Mouri, Yasushi Obase. Clinical Analysis of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Diagnosed as Coincidental Pulmonary Infection Due to Mycobacterium Species[J]. Open Journal of Respiratory Diseases, 2013, 3(2):107-112.
- [5]麻日虎,李莹,王玉璇.参附注射液后处理对肺缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国药物与临床,2013,13(4):437-439.
- [6]王桂英.丹红注射液临床应用研究现状[J].天津药学,2012,24(6):57-60.

- [7]陈星海,吕晓红,裴永学.丹红注射液对慢性肺心病急性加重期的治疗作用[J].山东医药,2010,50(8):98-99.
- [8]莫晓能,陈文彬.丹参防治肺动脉高压的研究[J].中国中西医结合杂志,1999,19(1):252-255.
- [9]王士旗,陈晓香,邵国庆.复方丹参注射液抗40例血小板聚集试验的研究[J].中医研究,2006,19(1):29-31.
- [10]刘振威,高风英,汤罗嘉,等.红花注射液治疗慢性肺源性心脏病急性加重期的疗效及机制[J].中国临床医学,2006,13(6):915-918.
- [11]韩晓霞.丹红注射液对慢性肺源性心脏病患者肺动脉压力血液流变学及血栓素B2的影响[J].中国药物与临床,2012,12(4):503-505.
- [12]杜梅英,姚敏,魏小斌,等.中西医结合治疗肺心病急性期45例[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(17):186-189.
- [13]李素引,张菊香,高秀玲.丹红注射液治疗慢性肺源性心脏病的临床观察[J].临床肺科杂志,2012,17(4):650-651.
- [14]董芳,杨钦清,马瑞斌,等.丹红硫酸镁注射液联用治疗慢性肺心病急性加重期疗效观察[J].中国医药导报,2011,8(34):87-88.

(2014-03-26 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第211页)

中党参、黄芪健脾益气,枸杞子、何首乌滋补肝肾,拳参、藤梨根解毒抗癌,诸药合力,以扶正祛邪为治则,既平衡阴阳、调补气血,又在扶正同时增强祛邪效力。本次实验从2组患者近期客观有效率、稳定率和生活质量;2组患者外周血CD4⁺T淋巴细胞中Th17/Treg细胞百分比及比值;以及2组人血液炎症细胞因子表达水平来看,FZFA配合化疗药物明显优于单纯化疗药物。

参考文献

- [1]刘鲁明,陈震,陈培丰.对活血化痰中药治疗恶性肿瘤的思考[J].中医杂志,2007,48(9):776-779.
- [2]于明薇,孙桂芝,李道睿,等.苏木、苏木+黄芪对Lewis肺癌荷瘤鼠脾树突细胞的干预作用[J].中华中医药学刊,2009,27(11):2284-2287.
- [3]王伟伟,沈茜.Th17细胞及其与肿瘤发生发展的关系[J].肿瘤,2009,29(7):700-703.
- [4]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则:第一辑[S].北京:人民卫生出版社,1993:91-109.
- [5]孙燕.内科肿瘤学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2001:90-92.
- [6]中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范(合

订本)[S].2版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:58-60.

- [7]Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2):71-96.
- [8]Erridge SC, Moller H, Price A, et al. International comparisons of survival from lung cancer: pitfalls and warnings[J]. Nat Clin Pract oncol, 2007, 4(10):570-577.
- [9]孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2010:388-340.
- [10]王伟伟,沈茜.Th17细胞及其与肿瘤发生发展的关系[J].肿瘤,2009,29(7):700-703.
- [11]Infante Duarte C, Horton HF, Byrne MC, et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells[J]. J Immunol, 2000, 165(11):6107-6110.
- [12]曹月娇,包素珍,翟海龙.扶正固本类药物抗肿瘤转移作用机制的研究进展[J].浙江中医杂志,2010,2(45):151-152.
- [13]余桂清.历代中医肿瘤案论选粹[M].北京:北京出版社,1988:145-148.
- [14]骆学新,李志丹.化痰软坚散结法在恶性肿瘤治疗中的运用近况[J].浙江中医杂志,2009,10(44):145-148.
- [15]常敏毅.小柴胡汤加味治疗原发性肝癌15例[J].实用中医药杂志,1995,14(1):14-16.

(2014-08-16 收稿 责任编辑:徐颖)