

参附注射液联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者造血功能及机体免疫功能的影响

杨静¹ 李栋²

(1 江苏省徐州市中医院, 徐州, 221003; 2 江苏省徐州市中心医院, 徐州, 221009)

摘要 目的:探讨参附注射液联合化疗对中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者造血功能及免疫功能的影响。方法:选取中晚期 NSCLC 患者 92 例,随机分为对照组与观察组,每组 46 例。对照组采用顺铂联合紫杉醇(TP)方案进行化疗,观察组在对照组的基础上联合静脉滴注参附注射液 60 mL/d,2 组均进行 4 个周期的化疗。化疗后检测并比较 2 组造血功能、体液免疫及细胞免疫功能指标的变化情况。结果:与化疗前比较,化疗结束时至化疗后 1 周,2 组患者外周血白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)及血小板(PLT)水平先降低后升高,且观察组外周血 WBC 水平显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 Hb 及 PLT 水平与对照组无统计学意义,但仍与化疗前差异显著($P < 0.05$);化疗后对照组血清 IgG、IgA 及 IgM 水平,CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 均降低,CD8⁺T 细胞比例升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而观察组血清 IgG、IgA 及 IgM 水平,CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,CD8⁺T 细胞比例显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);此外,观察组白细胞减少、恶心呕吐等不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.01$)。结论:参附注射液可有效减轻化疗药物对 NSCLC 患者的骨髓抑制及免疫抑制作用,恢复机体造血功能,并有效改善机体体液免疫及细胞免疫功能。

关键词 参附注射液;非小细胞肺癌;化疗;造血功能;免疫功能

Effects of Shen Fu Injection Combined with Chemotherapy on Hematopoietic and Immune Function in Patients with Middle and Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Yang Jing¹, Li Dong²

(1 Xuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou 221003, China;

2 Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221009, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Shen Fu injection combined with chemotherapy on hematopoietic and immune function in patients with middle and advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Totally 92 patients with middle and advanced NSCLC were randomly divided into the control group and the observation group, 46 cases in each. The control group was treated with cisplatin combined with paclitaxel (TP) chemotherapy, and the observation group was with the combination of intravenous infusion of 60 mL/d. Both of the 2 groups were carried out for 4 cycles of chemotherapy. The changes of hematopoietic function, humoral immunity and cellular immune function in 2 groups were detected and compared after chemotherapy. **Results:** Compared with those before chemotherapy, levels of peripheral white blood cell (WBC), hemoglobin (Hb) and platelet (PLT) of both groups increased firstly and then decreased after 1 week of chemotherapy till the end. And for the observation group, the level of WBC in peripheral blood was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and Hb and PLT level compared with the level of control group had no significant difference, but there was still significant difference with those before chemotherapy ($P < 0.05$); in control group, the levels of serum IgG, IgA and IgM after chemotherapy and CD3⁺, CD4⁺T cell ratio and CD4⁺/CD8⁺ all decreased, and the percentage of T cells in CD8⁺ increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); while in the observation group, levels of serum IgG, IgA and IgM, CD3⁺, CD4⁺T cell ratio and CD4⁺/CD8⁺ ratio increased significantly, and the proportion of CD8⁺T cells decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); in addition, the observation group had less rate of leukopenia, nausea and vomiting and other adverse reaction than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shen Fu injection can effectively reduce the bone marrow suppression and immune suppression in NSCLC patients with chemotherapy drugs, restore the body's hematopoietic function, and effectively improve the body's humoral and cellular immune function.

Key Words Shen Fu Injection; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Hematopoietic function; Immune function

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.041

肺癌是发病率和致死率均比较高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总量的80%。化疗是对NSCLC进行综合治疗重要方法,但不良反应大,严重影响患者免疫功能。此外,化疗过程中常易引发骨髓造血功能抑制、全血细胞减少等严重并发症^[1]。中医药也是治疗中晚期NSCLC常用的方法之一,为有效减轻化疗的不良反应,可将化疗与中医药有机结合,提高中晚期NSCLC的综合治疗效果^[2]。本研究采用参附注射液联合化疗治疗NSCLC,旨在探讨参附注射液对改善NSCLC患者化疗后造血功能及机体免疫状态的应用效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年12月至2015年8月于本院住院治疗的NSCLC患者92例,所有患者均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中的相关诊断标准^[3],经相关病理学检查及手术探查等确诊为原发性支气管NSCLC。

纳入标准:病理诊断确诊;预计生存期6个月以上;骨髓、肝、脑、肾等功能正常者;患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:合并脑转移者;精神病患者;对本研究所用药物过敏者;依从性较差患者;合并其他严重感染性疾病患者或造血功能异常患者等。

所有患者随机分为对照组与观察组,每组46例,对照组患者中男24例,女22例;年龄31~67岁,平均年龄(49.76±10.21)岁;鳞癌13例,腺癌25例,腺鳞癌8例。对照组患者中男21例,女25例;年龄30~69岁,平均年龄(50.23±10.36)岁;鳞癌17例,腺癌24例,腺鳞癌5例。2组在男女比例、平均年龄和肿瘤的病理分型等基线资料方面的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用顺铂联合紫杉醇(TP)方案进行化疗:紫杉醇75 mg/m²溶于500 mL生理盐水中,前1~3 d,静脉滴注3 h/d;注射用顺铂80 mg/m²溶于250 mL生理盐水中,前1~3 d,静脉滴注,同时进行水化治疗。治疗组在化疗前2 d加用

参附注射液60 mL加入到250 mL生理盐水中,静脉滴注,1次/d,疗程与化疗同步,21 d为1个治疗周期,连续治疗2个周期。

1.3 观察指标 1)治疗前后分别采集2组患者空腹静脉血,参照WHO急性亚急性不良反应分度标准,采用全血液分析仪检测患者白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)及血小板(PLT)水平;采用酶联免疫吸附试验检测2组血清中免疫球蛋白水平;采用流式细胞仪检测2组患者T淋巴细胞亚群及NK细胞的比例。2)检测并比较2组患者外周血中WBC、Hb及PLT水平,评价化疗前后2组患者造血功能的变化;比较2组血清免疫球蛋白水平及T淋巴细胞、NK细胞比例;评价2组患者化疗前后免疫功能的变化;依据WHO制定的抗癌药物急性及亚急性不良反应的表现及分级标准^[4]评价2组患者化疗过程的不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件对本研究的相关数据进行统计学处理,其中外周血WBC、Hb及PLT水平,免疫球蛋白水平,T淋巴细胞亚群及NK细胞水平,患者年龄等数据均为计量资料,以($\bar{x}\pm s$)表示,组内和组间比较采用 t 检验;性别构成、不良反应发生例数的比较,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后2组患者外周血WBC、Hb及PLT比较 化疗前2组患者外周血WBC、Hb及PLT水平差异无统计学意义($P>0.05$);与化疗前比较,化疗结束时2组外周血WBC、Hb及PLT水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与化疗结束时比较,化疗后1周,2组外周血WBC、Hb及PLT水平均有不同程度地升高,且观察组外周血WBC水平显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而Hb及PLT水平与对照组比较差异无统计学意义,但与化疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 化疗前后2组免疫球蛋白水平比较 化疗前2组血清免疫球蛋白水平差异均无统计学意义($P>0.05$);与化疗前比较,化疗后对照组血清IgG、IgA

表1 2组化疗前后外周血WBC、Hb及PLT比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=46$)			观察组($n=46$)		
	化疗前	化疗结束时	化疗后1周	化疗前	化疗结束时	化疗后1周
WBC/($\times 10^9/L$)	5.47±2.13	1.77±0.26*	1.84±0.25*	5.57±2.38	1.83±0.39*	2.61±0.61**△▲
Hb/(g/L)	68.53±4.02	47.22±4.37**	60.35±7.32*△	68.72±5.99	58.11±6.01**	63.43±7.75**△△
PLT/($\times 10^9/L$)	70.89±10.13	22.56±11.23**	26.07±11.92**	70.97±11.68	24.24±11.03**	28.27±11.59**△△

注:与化疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与化疗结束时比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

及 IgM 水平明显降低,而观察组血清 IgG、IgA 及 IgM 水平升高,且化疗后 2 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=46$)		观察组($n=46$)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
IgG	11.97 ± 1.03	10.12 ± 0.79**	12.06 ± 1.01	13.15 ± 1.12** $\Delta\Delta$
IgA	2.68 ± 0.24	1.77 ± 0.24**	2.69 ± 0.31	2.83 ± 0.26** $\Delta\Delta$
IgM	1.33 ± 0.17	1.03 ± 0.16**	1.35 ± 0.12	1.44 ± 0.14** $\Delta\Delta$

注:与化疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.3 治疗前后 2 组患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比例比较 化疗前 2 组 T 淋巴细胞亚群比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与化疗前比较,对照组 CD3⁺、CD4⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 降低,CD8⁺T 细胞比例升高 ($P < 0.01$);而观察组 CD3⁺、CD4⁺T 细

表 4 2 组不良反应比较 [$n(\%)$]

指标	对照组($n=46$)				发生率	观察组($n=46$)				P	
	I	II	III	IV		I	II	III	IV		发生率
白细胞减少	21	23	1	0	45(97.83)	13	17	0	0	30(65.22)	0.000
血小板减少	2	4	1	0	7(15.22)	1	2	0	0	3(6.52)	0.180
血红蛋白减少	8	9	0	0	17(36.96)	5	6	0	0	11(13.91)	0.174
恶心、呕吐	8	12	5	2	27(58.70)	5	7	2	0	14(43.48)	0.001
周围神经毒性	8	3	1	1	13(28.26)	7	3	1	0	11(23.91)	0.482

3 讨论

化疗是恶性肿瘤治疗的重要方法之一,TP 化疗方案具有明显的不良反应。化疗可抑制肿瘤细胞生长,但同时也会杀伤机体正常细胞,造成免疫抑制,还可引发恶心、呕吐及骨髓抑制等严重不良反应,影响 NSCLC 患者化疗效果及生活质量,因此化疗过程中保护机体免疫功能,减轻骨髓抑制等不良反应至关重要,增效减毒是目前化疗的研究热点。参附注射液是由红参、黑附片提取物组成,主要有效成分为人参皂苷及水溶性生物碱,具有温肾壮阳、健脾益气、生血通络等功效。依据“肾主骨生髓”及“脾主运化”等中医理论,补肾健脾益气对 TP 化疗方案具有减毒作用。研究显示,参附注射液可使化疗后骨髓抑制患者 Hb 及 PLT 水平升高,促进造血干细胞分化增殖,改善骨髓造血微环境;还可促进 NSCLC 患者抗体的生成,调节机体细胞免疫应答^[5-6]。

本研究结果显示,化疗结束时 2 组外周血 WBC、Hb 及 PLT 水平均降低,化疗后 1 周,2 组外周血 WBC、Hb 及 PLT 水平较化疗结束时不同程度地升高,提示参附注射液可显著改善 NSCLC 化疗患者骨髓造血功能,促进血细胞生成,与吴万垠等^[7]

胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,CD8⁺T 淋巴细胞显著降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组化疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=46$)		观察组($n=46$)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
CD3 ⁺ /%	53.69 ± 3.87	50.11 ± 3.84**	53.70 ± 4.12	62.23 ± 4.03** $\Delta\Delta$
CD4 ⁺ /%	36.81 ± 3.82	34.16 ± 3.22**	36.37 ± 3.35	39.74 ± 3.90** $\Delta\Delta$
CD8 ⁺ /%	32.44 ± 3.25	35.41 ± 3.33**	32.64 ± 3.14	29.60 ± 3.27** $\Delta\Delta$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.27 ± 0.17	0.93 ± 0.14**	1.26 ± 0.15	1.46 ± 0.18** $\Delta\Delta$

注:与化疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.4 不良反应 与对照组比较,观察组白细胞减少、恶心呕吐等不良反应发生率显著降低 ($P < 0.01$),Hb 减少、PLT 减少及周围神经毒性等不良反应发生率也有所降低,但 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

研究结果相似。其中观察组外周血 WBC 水平显著高于对照组,提示参附注射液对白细胞减少具有明显疗效,可能与其健脾补肾、补气生血功效相关;而 Hb 及 PLT 水平与对照组无统计学意义,可能与抗癌药物的骨髓抑制作用和血细胞的半寿期相关,由于红细胞与 PLT 半寿期较粒细胞长,故 Hb 和 PLT 没有粒细胞恢复快;此外,也可能与本研究观察周期短相关。

机体体液免疫是通过 IgA、IgG、IgM 等免疫球蛋白阻止病原体与细胞结合而实现。而 CD4⁺/CD8⁺ 是反映人体细胞免疫功能的重要指标,CD4⁺/CD8⁺ 越低,机体免疫应答的能力就越低^[8]。本研究结果中化疗后对照组血清 IgG、IgA 及 IgM 水平,CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 均降低,CD8⁺T 细胞比例升高;而观察组血清 IgG、IgA 及 IgM 水平,CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,CD8⁺T 细胞比例显著降低,与姜孝新等^[5] 报道一致,提示参附注射液可显著改善 NSCLC 患者体液免疫功能,对化疗导致的 T 淋巴细胞活性损害具有明显的保护作用。可能是由于参附注射液中红

(下接第 2688 页)

增加胃肠蠕动,刺激肠黏膜分泌水和电解质。NPY 是含有 36 个氨基酸的神经肽类物质,能引起血管收缩,对于胃肠道而言,其主要通过抑制肠道平滑肌收缩和体液的分泌,进而抑制胃肠道运动。有研究表明 5-HT、CGRP、SP、NPY 与肝郁脾虚证密切相关,因此本研究选择这 4 个指标来探讨其对疏肝健脾法治疗 IBS-D 肝郁脾虚证的作用机制。研究结果表明,观察组患者血清 5-HT、CGRP、SP、NPY 水平治疗后明显降低,分析患者血清 5-HT、CGRP、SP、NPY 含量的改变改善了肠道动力紊乱的现象,使患者肠道高反应性降低,增加了肠道微循环血流,从而减轻肠道黏膜的炎性反应,因此各种临床症状也随之缓解。

综上所述,临床实践中可将 5-HT、CGRP 等各种脑肠肽水平与 IBS-D 的诊断与治疗结合,建立新型诊疗判别模式,运用计量诊断学的方法,使中医诊断更加客观化,为中西医结合治疗 IBS-D 提供评价依据。

(上接第 2684 页)

参提取物具有抗肿瘤、清除自由基、增强 NK 细胞活力并促进抗原结合细胞增多,明显调节机体免疫力;而方中附子的散寒作用也可间接增强患者免疫功能。不良反应方面,与对照组比较,观察组白细胞减少、恶心呕吐等不良反应发生率显著降低,Hb 减少、PLT 减少及周围神经毒性等不良反应发生率也有所降低,但 2 组间无统计学意义,提示参附注射液具有益气健脾及促进运化等功效,可减轻 NSCLC 化疗患者呕吐、腹泻、等消化道不良反应,与任乐^[9] 报道相似。

综上所述,参附注射液可有效减轻化疗对 NSCLC 患者骨髓造血功能的抑制,并促进骨髓造血功能的恢复,提高患者体液免疫及细胞免疫功能,减轻化疗的不良反应。但由于本研究观察周期比较短,其远期疗效尚需进一步研究。

参考文献

[1] 朱远东,李丽,赵永娟,等.非小细胞肺癌化疗后脱氧核苷酸注射液干预对骨髓抑制的临床应用价值的随机对照研究[J].中国实用医药,2014,9(34):4-6.
 [2] 王恒进,李楠,刘金春,等.多项生物学标志物联合检测对心脏术

参考文献

[1] 沈雁鹏.疏肝健脾方治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效观察[J].北京中医药,2015,34(7):569-571.
 [2] 丁冰,毛水泉,谢瑛.肠安逍遥汤治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对血清 5-HT 的影响[J].中国中医药科技,2015,22(4):436-437.
 [3] 黄适,梁健,邓天好,等.安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床观察[J].湖南中医杂志,2015,31(12):11-13.
 [4] 刘新光.肠易激综合征与罗马Ⅲ诊断标准[J].胃肠病学,2006,11(12):736-738.
 [5] 张声声,汪红兵,李乾构.功能性消化不良中医诊疗规范(草案)[S].中国中西医结合消化杂志,2002,10(4):194.
 [6] 李佳泽.晁继武教授应用柴胡桂枝汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床经验[J].中医药学报,2012,40(3):128-129.
 [7] 李冀,李奇玮,朱明雪,等.四君子汤、四物汤、八珍汤的药理作用及其作用机制的比较研究进展[J].中医药学报,2016,44(1):77-78.
 [8] 曾秋红,叶启文,田华,等.肠易激综合征焦虑抑郁状态与降钙素基因相关肽及血管活性肠肽表达水平关系[J].黑龙江医学,2016,40(3):283-284.

(2016-09-28 收稿 责任编辑:王明)

后急性肾损伤早期诊断的价值[J].中国医药,2015,10(11):1613-1617.

[3] 全国肿瘤防治办公室.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社,1990.
 [4] 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(第 6,9 分册)[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:1-34.
 [5] 陆新岸,杨泽江,邓朝明.参附注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].中医学报,2010,25(6):1049-1051.
 [6] 苏同义,朱铁年,高冬梅,等.不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2014,14(21):4067-4070.
 [7] 吴万垠,王斌,张海波,等.参附注射液对 TP 方案治疗非小细胞肺癌减毒作用的研究[J].广州中医药大学学报,2006,23(5):387-390.
 [8] 王友于,曾富春,丛伟,等.全胸腔镜与后外侧开胸手术对非小细胞肺癌患者炎症因子及免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3484-3486,3491.
 [9] 任乐.参芪扶正注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者造血功能和免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(4):463-465.

(2016-10-21 收稿 责任编辑:王明)