

大蒜素对前列腺癌患者细胞免疫功能的影响

杨庆辉 路平 姬颖华

(新乡医学院第一附属医院肿瘤科,新乡,453100)

摘要 目的:观察大蒜素注射液对于治疗前列腺癌的临临床效果,进一步探讨其对于前列腺癌患者机体免疫功能的影响及其作用机制。方法:选取2016年7月至2017年2月新乡医学院第一附属医院住院治疗的前列腺癌患者92例,随机平均分成对照组和观察组,每组46例。2组均采用急诊治疗,观察组在此基础上使用生理盐水与大蒜素注射液配制后静脉推注,2周为1个疗程,在治疗3个疗程再观察2组患者在临床疗效、临床功能评分、免疫水平以及前列腺液 COX-2、p38MAPK、血浆 TNF- α 以及 IL-6 方面的变化。结果:1) 治疗后观察组的有效率 84.78%, 对照组的有效率为 67.39%, 2 组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$); 2) 2 组患者治疗前各评分差异无统计学意义, 治疗后 QOL 均较治疗前降低, IIEF-5 均升高, 但观察组的 QOL 评分及 IIEF-5 评分的变化差异有统计学意义($P < 0.05$); 3) 在治疗前, 2 组前列腺癌患者免疫功能的水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 与治疗前比较, 对照组在治疗前后无显著变化, 观察组免疫功能指标均有显著的提高; 4) 治疗前, 观察组与对照组前列腺液的 COX-2、p38MAPK 及血浆 TNF- α 、IL-6 差异无统计学意义($P > 0.05$), 在经过治疗后, 观察组及对对照组的上述指标均下降, 且观察组的上述指标降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:大蒜素注射液在治疗前列腺癌方面有显著的临床效果, 该药可改善患者免疫功能, 降低其前列腺炎症反应程度, 值得推广。

关键词 大蒜素; 前列腺癌; 前列腺液; 免疫功能

Effect of Allicin on Cellular Immune Function in Patients with Prostate Cancer

Yang Qinghui, Lu Ping, Ji Yinghua

(Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of allicin injection in the treatment of prostate cancer, and to explore the effects of the injection on the immune function and its mechanism. **Methods:** A total of 90 patients with prostate cancer who were admitted to our department from July 2016 to February 2017 were randomly divided into control group and observation group. The two groups were treated with rapid treatment, and the observation group was received allicin injection with saline intravenous injection based on that. 2 weeks for a course of treatment. After 3 courses of treatment, the clinical efficacy, the clinical function score, immune level and prostatic fluid p3.8MAPK, COX-2 and plasma IL-6, TNF- α levels and other changes of two groups were observed. **Results:** 1) The effective rate was .86.67% in the observation group and 6.8.89% in the control group. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). 2) There was no significant difference between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of QOL were lower than those before treatment, while IIEF-5 was increased. The changes of observation groups were more significant, and but the changes were statistically significant ($P < 0.05$). 3) There was no statistically significant difference in immune function in both groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the immunological kinetic energy of the observation group was slightly higher than that before treatment, but there was no significant difference in control group. 4) There was no significant difference in the levels of p3.8MAPK, COX-2 and plasma IL-6 and TNF- α between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the above indexes were lower than those before treatment, but the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Allicin injection in the treatment of prostate cancer has a significant clinical effect, and the drug can improve the immune function, reduce the degree of prostatitis inflammation, which is worthy of promotion.

Key Words Allicin; Prostate cancer; Prostatic fluid; Immune function

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.014

前列腺癌是泌尿系统恶性程度最高的肿瘤,在近年来的一项来自美国 NIH 的流行调查报告指出其发病率高达 45%^[1], 该病发患者群以老年男性居

多。前列腺癌的发病原因一般可分为:遗传因素、环境因素、饮食因素和前列腺疾病(比如前列腺炎等)。前列腺癌没有典型临床症状,一般可能出现前

基金项目:新乡医学院基金项目(142102310D45)

作者简介:杨庆辉(1980.03—),男,本科,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病,E-mail:652658596@qq.com

通信作者:路平(1969.11—),女,博士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病,Tel:(0373)4403114,E-mail:914253@qq.com

列腺癌痛(如骨盆区、会阴部疼痛、膀胱、尿道不适),排尿困难,尿急、尿频、尿不尽等,其中最影响日常生活的症状是前列腺痛^[2],不仅给患者的生活带来巨大不便和困扰以及沉重的经济负担,同时,也影响疾病预后。前列腺癌痛呈慢性、持续性、难治性、反复发作、疼痛定位不清晰等,但是,当其出现前列腺痛时,提示已经是疾病晚期,给该病的诊断带来难题。故缓解前裂腺癌痛是前列腺癌治疗的主要环节。因此,早期诊断和治疗前列腺癌,尤其是前列腺痛,尤为重要。

国内外不少研究指出,前列腺癌的发病机制多与免疫功能降低有关,其前列腺癌痛则由神经方面的机制所致^[3]。该病的前列腺液培养发现并无细菌生长,因此针对该病所致疼痛,目前镇痛药效果不佳,近年来大蒜素的综合功效成为广大学者的研究热点^[4]。大蒜不仅促进代谢、改善癌痛症状、增强患者免疫力,且不良反应较小,故本研究采用大蒜素注射液为治疗方案,以90例前列腺癌男性患者为研究对象,对其疗效和安全性、作用机制进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年7月至2017年7月新乡医学院第一附属医院收治的前列腺癌患者92例,纳入对象年龄范围为40~70岁,平均年龄(49.1±5.1)岁,住院时间5~16d,平均住院时间(8.3±2.1)d。所选取的患者随机分2组,分别对照组及观察组,每组46例。2组研究对象在年龄、病程方面进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。医院伦理委员会已对本研究进行审查并批准。

表1 2组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	病程
观察组	48.9±3.4	8.4±1.2
对照组	50.7±3.6	8.3±2.4
χ^2	3.36	3.06
P	0.291	0.744

1.2 诊断标准 1)西医诊断前列腺癌依照《前列腺癌诊断治疗指南》中的诊断标准^[5];2)中医诊断则依照“精浊”的气滞湿热血瘀证型的标准,其症候为:腹股沟、会阴、阴茎及睾丸等部位出现明显的胀痛,脉细缓急,肛门指诊偶可触及前列腺肿物^[6]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)本研究所需个人信息、临床资料等齐全,无丢失;3)对中药耐受者;4)入组患者及家属均知情同意,并签署文书。

1.4 排除标准 1)严重心、肝、肾脏功能异常者;2)

近3个月内有使用抗血小板药物或大动脉出血无法短时间止血者;3)恶性肿瘤及严重感染者;4)接受本研究治疗时接受其他相关治疗者;5)不予签署知情同意书患者;6)精神障碍或语言沟通不畅者;7)中药不耐受者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中依从性差者;2)随访中脱落者;3)同时参与多个研究项目者。

1.6 治疗方法 2组患者均接受常规治疗:抗生素抗感染、低分子肝素抗凝、营养支持治疗、纠正水、电解质紊乱等;若前列腺痛者,采用非甾体类抗炎药塞来昔布片(上海同济大学药品制作有限公司,国药准字H39749576)的方法,剂量0.2g/次,2次/d,连服1周,温水送服。观察组在此基础上予大蒜素注射液(天津中医药股份有限公司,国药准字H37492691,规格:5mL/支,含大蒜素20mg)2支,加入0.9%氯化钠注射液1000mL,采用静滴方式,3次/d,餐后静脉滴注,2周为1个疗程,治疗3个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 其他评分内容 1)生命质量评分(Quality of Life Score, QOL)^[9]是用来评估患者的生命质量:向患者介绍该评分的具体内容和注意事项,并签署同意书,遵照实事求是的原则,治疗前后均采用问卷方式。该问卷表的内容包括5项生活项目和8项症状项目^[9]。2个项目的分数跨度都是0~100分。生活项目的数值越高则生命质量越好,症状量表反之。5~10分:指微小改变,10~20分:中度,超过20分:显著改变。2)国际勃起功能指数评分(IEEF-5)是用来评估勃起的状况^[8]:若IEEF-5评分<23分则可判断勃起功能障碍(ED),并且对其细分,12~22分则判定为轻度ED,7~12分判定为中度ED,4~6分判定为重度ED。

1.7.2 胞环氧化酶2(COX-2)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)对胞环氧化酶采用免疫组化染色,统计显微镜中度倍数视野下阳性细胞的数目,并计算其中的阳性率^[10];对予前列腺液p38MAPK水平,采用上海生物工程有限公司的仪器进行检测。

1.7.3 机体免疫功能的综合评估 1)使用苏州工厂生物工程有限公司所提供的流式细胞仪测定血浆中总T淋巴细胞及各T淋巴亚型,包括抑制/细胞毒T淋巴细胞、辅助T淋巴细胞以及自然杀伤细胞^[11]。2)炎症反应因子白介素-6及肿瘤坏死因子- α 。专业研究人员严格按照试剂盒(南京生物技术中心及江苏生化技术研究所提供)的说明书在2组

患者治疗前后抽取清晨空腹状态的肘静脉血 20 mL,待室温中凝固(约 30 min)后,以 3 500 r/min 高速离心,持续时间为 15 min,取上清液置于 -70 ℃ 冰箱中,随后采用酶联合免疫双抗夹心方法来检测炎性反应因子 TNF- α 、IL-6^[12]。

1.8 疗效判定标准 临床痊愈:睾丸、阴茎、会阴部、骶骺部疼痛和(或)是小便、勃起癌痛感等症状大部分缓解,并且前列腺按摩液中的常规癌细胞数目 <15 个/HP;显效:睾丸、阴茎、会阴部、骶骺部疼痛和(或)是小便、勃起癌痛感等临床症状明显缓解,前列腺按摩液中常规癌细胞数目 <20 个/HP;有效:睾丸、阴茎、会阴部、骶骺部疼痛和(或)是小便、勃起癌痛感等明显缓解,并且前列腺按摩液中常规癌细胞数目 <30 个/HP;无效:睾丸、阴茎、会阴部、骶骺部疼痛和(或)是小便、勃起癌痛感等临床症状几乎完全缓解,前列腺按摩液中常规癌细胞数目无减少^[7]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析数据分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,并予 *t* 检验,计数资料的组间比较采用卡方检验的方法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象在治疗前后功能评分的比较

在治疗前,2 组患者的 IIEF-5 及 QOL 评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。在治疗后,2 组 QOL 评分较治疗前均显著降低,且观察组较对照组降低更为明显;2 组 IIEF-5 评分均升高,且观察组较对照组升高更为显著,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者在治疗前后功能评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IIEF-5	QOL
观察组(<i>n</i> = 46)		
治疗前	12.1 ± 0.23	4.5 ± 0.07
治疗后	19.2 ± 1.03* Δ	2.4 ± 0.17* Δ
对照组(<i>n</i> = 46)		
治疗前	12.2 ± 1.03	4.5 ± 0.27
治疗后	16.2 ± 1.84*	3.3 ± 0.37*

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与同期对照组比较, Δ *P* < 0.05

2.2 2 组研究对象疗效比较 在经过治疗后,对照组有效率为 67.39%,观察组的有效率为 84.78%,2 组总有效率差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 2 组研究对象治疗前后免疫功能比较 对 2 组研究对象治疗前的免疫功能进行比较,2 组间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,观察组的各免疫功能较治疗前均提高,而对照组则无显著变化,2 组间比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 2 组患者疗效比较

组别	临床痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 46)	11	13	15	7	84.78
对照组(<i>n</i> = 46)	8	9	14	15	67.39

表 4 2 组患者治疗前后各免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
对照组(<i>n</i> = 46)					
治疗前	62.5 ± 8.61	62.7 ± 7.61	24.9 ± 4.83	1.5 ± 0.89	22.1 ± 7.61
治疗后	62.1 ± 6.32	61.8 ± 7.42	24.0 ± 6.12	1.6 ± 1.25	21.9 ± 6.29
观察组(<i>n</i> = 46)					
治疗前	63.3 ± 6.41	63.1 ± 7.16	24.8 ± 8.14	1.5 ± 0.61	21.5 ± 7.52
治疗后	66.6 ± 7.51* Δ	66.8 ± 4.44* Δ	29.4 ± 7.31* Δ	2.3 ± 0.14* Δ	25.8 ± 8.71* Δ

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与同期对照组比较, Δ *P* < 0.05

表 5 2 组患者血浆 IL-6 及 MMP-9 水平的变化($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	p38MAPK	COX-2	IL-6	TNF- α
对照组(<i>n</i> = 46)				
治疗前	3.3 ± 0.31	3.6 ± 1.21	212.8 ± 60.21	129.7 ± 51.11
治疗后	1.5 ± 0.45*	1.3 ± 0.59*	185.4 ± 60.39*	98.1 ± 67.78*
观察组(<i>n</i> = 46)				
治疗前	3.3 ± 0.54	3.1 ± 0.31	211.7 ± 51.17	131.5 ± 58.33
治疗后	0.5 ± 0.18* Δ	0.4 ± 0.19* Δ	165.6 ± 59.19* Δ	82.5 ± 57.09* Δ

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与同期对照组比较, Δ *P* < 0.05

2.4 2组研究对象前列腺液 COX-2、p38MAPK 及血浆 TNF- α 、IL-6 水平的变化 在治疗前,2组间前列血浆 IL-6、TNF- α 以及前列腺液 COX-2、p38MAPK 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗后观察组与对照组的血浆及前列腺液上的述指标均显著的下降,且与对照组比较,观察组下降更为显著 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

中医学认为,前列腺癌多属于“前列腺积”的范畴。该病的发生机制与生活习惯,生活环境如:射线、有害毒物关系及遗传密切相关,在不同遗传基因下,由多因素作用导致的细胞过度增殖、凋亡受到抑制多形成^[13]。而由前列腺癌所致的前列腺癌痛是“精浊”的范畴,肝经主前列腺,并且与肾脏甚为紧密,是“奇恒之腑”,因其隐秘又液体外排而得显“泄”,对于男性的排尿和射精均有不同程度的影响^[14]。疼痛范围较广泛,多为慢性起病,持续时间不等,因气滞引起的疼痛^[14]。大蒜性温,味辛,具有通畅经络,活血化痰,气达五脏等功效,古医记有大蒜榨汁食用具有治下痛之功能,基于此本研究使用大蒜素注射液治疗前列腺癌。

本研究发现,使用大蒜素治疗的前列腺癌患者,其癌痛明显缓解,证明该药确实对前列腺癌患者有一定疗效。此外,癌症是一种无法治愈的疾病,但癌症引起的疼痛严重影响患者的生活,故如何延缓癌症扩散、缓解症状及提高其生命质量是首要解决的问题。基于此,如何提高癌症患者的免疫功能是十分重要环节。血清 T 淋巴细胞水平是最能体现人体细胞免疫功能的指标,在人体免疫系统中具有重要的地位^[15]。故本研究通过对 T、B 淋巴细胞、NK 细胞以及肿瘤坏死因子、白介素在治疗前后水平变化的检测,从而探讨大蒜素对前列腺癌患者免疫功能的影响。

中医学研制的药物对于提高免疫方面的效果具有独特的功能,其认为免疫功能低下与中医学中的“虚证”如出一辙;整体角度而言,调整体内的阴阳平衡,可提高机体的免疫功能^[4]。前列腺癌以“虚实夹杂”为主,提高免疫力应采用“补虚扶正”的方法治疗,《景岳全书》已经多次提到大蒜素可靠的疗效,本研究发现,治疗后,患者免疫水平明显提高。

此外,本研究还发现而 p38MAPK、COX-2 在治疗后有所改变,该指标为哺乳动物应激与炎性反应激活重要指标,可反应机体炎性反应尤其是前列腺炎的调控;故本研究采用前列腺液的 p38MAPK 及

COX-2 的指标以评价疗效。研究发现,大蒜素对前列腺癌免疫功能影响的机制可能与该指标有关。

综上所述,大蒜素对前列腺癌的治疗效果显著,可明显提高患者生命质量,此外,其作用机制可能与介导 p38MAPK/COX-2 信号通路的标志性蛋白表达水平有关。但由于本研究样本量相对小,且随访时间不足,在后续进一步的研究中尽可能采用大样本量并增加随访时间,进一步证实大蒜素的明确机制,以指导临床用药。

参考文献

- [1] Stamatiou KN, Moschouris H. A prospective interventional study in chronic prostatitis with emphasis to clinical features[J]. Urol J, 2014, 11(4): 1829-1833.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌死亡现状及流行趋势分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(11): 836-839.
- [3] 杨士勇, 江晓春. miRNA 与恶性肿瘤关系研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(6): 438-441.
- [4] 唐志柳, 白洁, 顾丽娜, 等. 2000~2010 年我国前列腺癌和乳腺癌流行状况的系统性综述[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(4): 260-265.
- [5] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 61-89.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48.
- [7] 吴阶平, 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 112-124.
- [8] Probert KJ, Litwin MS, Wang Y, et al. Responsiveness of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) [J]. Qual Life Res, 2006, 15(2): 299-305.
- [9] Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, et al. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 2002, 14(4): 245-50.
- [10] 何东林, 林川, 谢辉. 慢性前列腺炎患者生命质量调查及其影响因素分析[J]. 中国男科学杂志, 2012, 26(1): 32-36.
- [11] Feller JA, Bartlett RJ, Lang DM. Patellar resurfacing versus retention in total knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Br, 1996, 78(21): 226-228.
- [12] 赵志庆, 叶志鹏, 燕太强, 等. 骨转移瘤患者生命质量评估的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(18): 1177-1184.
- [13] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334.
- [14] Tao M, Gao L, Pan J, et al. Study on the inhibitory effect of allicin on human gastric cancer cell line SGC-7901 and its mechanism [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(1): 176-179.
- [15] Zhou Y, Wang Y, Wang J, et al. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation [J]. Prog Neurobiol, 2014, 115: 25-44.
- [16] 彭亮, 张瑞, 赵晶, 等. 不同结构形式的 HBX 蛋白对其在肝细胞癌 HepG2 中分布的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(6): 611-614.