

桂枝茯苓汤对卵巢癌术后患者外周血 T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物及凝血水平变化的影响

王芳芳 李益萍 蒲腾达 王一尧

(海南省肿瘤医院,海口,570100)

摘要 目的:探究桂枝茯苓汤对卵巢癌术后患者外周血 T 淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物水平的影响。方法:选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月海南省肿瘤医院收治的卵巢癌术后患者 88 例作为研究对象,按照随机数字表分为对照组和观察组,每组 44 例,对照组肿瘤细胞减灭术并配合紫杉醇、卡铂化疗,化疗 6 个周期,观察组加用桂枝茯苓汤治疗 6 周期。观察 2 组治疗前、治疗后肿瘤标志物:人附睾分泌蛋白(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白含量,血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、全血高切黏度、全血低切黏度、SF-36 生命质量评分变化并比较;治疗过程中进行不良反应监测,包括胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、皮疹等;治疗后进行疗效比较。结果:治疗后 2 组 CA125、CA199、HE4 较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者以上指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前、治疗后 PLT、PT、APTT、TT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗后 PLT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度较治疗前显著下降,PT、APTT、TT 则显著升高,且 PT、APTT、TT 显著高于对照组,PLT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者生理职能、生理功能、社会功能、心理健康、情感职能、躯体疼痛、活力维度评分均较治疗前均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组各维度评分均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgA、IgM 较治疗前均显著升高, $CD8^+$ 较治疗前显著下降($P < 0.05$),且观察组 $CD8^+$ 显著低于对照组,余均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组药物不良反应率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桂枝茯苓汤能改善卵巢癌术后患者外周血 T 淋巴细胞亚群,提高免疫力,抑制肿瘤标志物,改善高凝状态,从而提高疗效,改善生命质量,不良反应发生率降低。

关键词 桂枝茯苓汤;卵巢癌术后;T 淋巴细胞亚群;肿瘤标志物;免疫球蛋白;血液流变学;生命质量;疗效

Effects of Guizhi Fuling Decoction on Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets, Serum Tumor Markers in Patients with Ovarian Cancer after Operation and Coagulation Level Change

Wang Fangfang, Li Yiping, Pu Tengda, Wang Yiyao

(Hainan Tumor Hospital, Haikou 570100, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Guizhi Fuling Decoction on T lymphocyte subsets and serum tumor markers in patients with ovarian cancer after operation. **Methods:** A total of 88 patients with ovarian cancer after operation were enrolled in Hainan Tumor Hospital from March 2017 to March 2018. They were randomly divided into a control group (44 cases) and an observation group (44 cases) according to random number table. The control group received cytoreductive surgery combined with paclitaxel and carboplatin chemotherapy for 6 cycles. The observation group was treated with Guizhi Fuling Decoction for 6 cycles. Tumor markers: human epididymal secretory protein (HE4), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), T lymphocyte subsets and immunoglobulin content platelet (PLT), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), whole blood high and low cutting viscosity, SF-36 life quality score changes were observed before and after treatment. In the course of treatment, adverse reactions were monitored, including gastrointestinal reactions, liver and kidney function damage, bone marrow suppression, rash, etc. The curative effects were compared after treatment. **Results:** After treatment, CA125, CA199 and HE4 in the 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). 2) There was no significant difference in PLT, PT, APTT, TT, FIB, whole blood high cutting viscosity and whole blood low cutting viscosity before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). PLT, FIB, whole blood high cutting viscosity and whole blood low cutting viscosity in the observation

group decreased significantly after treatment, while PT, APTT and TT increased significantly. PT, APTT and TT were significantly higher than those in the control group, PLT, FIB and whole blood low cutting viscosity were significantly higher than those before treatment. The high cutting viscosity and low cutting viscosity of whole blood were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). 3) After treatment, the scores of physiological function, physiological function, social function, mental health, emotional function, physical pain and vitality of the 2 groups were significantly increased than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of each dimension of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). 4) After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgA and IgM in the 2 groups were significantly increased than those before treatment, and the levels of CD8⁺ in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the rest were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). 5) The rate of adverse drug reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Fuling Decoction can improve T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with ovarian cancer after operation, improve immunity, inhibit tumor markers and improve hypercoagulable state, thereby improving curative effect, improving quality of life with low incidence of adverse reactions.

Key Words Guizhi Fuling Decoction; After ovarian cancer surgery; T lymphocyte subsets; Tumor markers; Immunoglobulin; Hemorheology; Quality of life; Therapeutic effect

中图分类号: R289.4; R711 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.030

卵巢癌是妇女生殖系统3大恶性肿瘤之一,因其位于盆腔深部,发病隐匿,早期临床症状不典型,病情进展迅速,当患者出现症状时有70%患者已处于中晚期,其5年生存率在25%~30%^[1],这严重影响妇女身体健康。手术是首选方法,能直接解除肿瘤病灶占位,延长生存时间。但临床上多数卵巢癌诊断时已出现转移,故化疗是卵巢癌术后常规治疗方案,化疗对肿瘤细胞增殖、浸润、转移的阻止上有确切疗效,能杀灭癌细胞、抑制肿瘤,但化疗药物不良反应如胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾损害等严重影响患者生命质量。而中医药在增强卵巢癌术后疗效、减轻不良反应上有重要价值。中医将此病归属为“癥瘕”,认为“正气存内,邪不可干”。“邪之所凑,其气必虚”。人体正气不足,正不敌邪,则发病,因素体虚弱或产后感邪,或情志抑郁、饮食不节均造成正气吸虚弱,进而影响脏腑生理功能发挥,冲任二脉亦受损,机体阴阳失衡,气血运行不畅,气血久滞机体凝聚而产生瘀血或痰湿,侵犯胞宫则最终形成癥瘕^[2]。而经金创后阳气虚耗,气机紊乱,不通则痛,气机升降失调,血虚瘀滞,故出现瘀血内停证。记载称“妇人素有癥病,经断三月,而得漏下不止,胎动在脐上者,下血者,其癥病不去故也,当下其癥,桂枝茯苓汤主之”。该方有桂枝、茯苓、牡丹皮、赤芍、桃仁等组成,具有活血通络、化瘀散结之功。基于

此,本研究采用桂枝茯苓汤治疗卵巢癌术后在提高机体免疫力,抑制肿瘤标志物,改善生命质量上取得较大效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年3月至2018年3月海南省肿瘤医院收治符合纳入条件的卵巢癌术后患者88例,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组44例。2组患者性别、年龄、病程、卡氏评分(KPS)、中医证候积分、TNM分期、病理类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表1。本方案经医院伦理委员会批准[伦理审批号:(2017)伦(审)第8号]。

1.2 诊断标准 卵巢癌西医诊断标准参考《妇科肿瘤手册》^[3],经组织病理学明确。中医诊断标准参考《中医妇科学》^[4],辨证为“癥瘕”,证型为血瘀气滞证。主症为下腹部疼痛或腰痛,固定不移,疼痛拒按,次症为肌肤少泽、口干不欲饮,月经延缓,面色晦暗,舌紫暗,苔干薄,脉涩沉。

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄40~75岁;3)患者签署知情同意书;4)预计生存时间>6个月;5)患者生命体征平稳,一般情况良好,KPS评分>60分;6)依从性好。

1.4 排除标准 1)无手术指征的卵巢癌患者;2)有酗酒史、镇痛类药物依赖史患者;3)不符合以上纳入

表1 2组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	KPS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	中医证候积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	TNF 分期(例)			病理类型(例)			
					I 期	II 期	III 期	浆液性囊腺癌	黏液性囊腺癌	子宫内膜样癌	其他
对照组($n=44$)	58.96 ± 8.46	6.78 ± 1.14	67.24 ± 8.92	31.45 ± 10.35	21	13	10	20	11	9	4
观察组($n=44$)	58.97 ± 8.45	6.79 ± 1.16	67.25 ± 8.91	31.43 ± 10.33	20	14	10	21	10	8	5

标准;4)合并其他恶性肿瘤者;5)参与其他临床试验;6)存在严重胃肠功能障碍,免疫系统功能障碍者;7)妊娠或哺乳期妇女,存在精神疾患者。

1.5 剔除与脱落标准 1)出现严重不良反应;2)依从性差,影响安全性评估;3)因其他原因退出试验、失访或死亡者。

1.6 治疗方法 2组患者均行手术治疗,术后均对症治疗。术后配合化疗,紫杉醇(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20059378),135 mg/m²溶于0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注,卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020180)AUC=5溶于5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注,化疗期间给予止吐、护胃、保肝等常规药物治疗,每3周为1周期,连续6次化疗。观察组在以上基础上加用桂枝茯苓汤加减治疗,药物组成有桂枝15 g、茯苓20 g、牡丹皮10 g、赤芍10 g、桃仁10 g、仙茅10 g、莪术10 g、白花蛇舌草15 g。以上取水800 mL煎煮成汁400 mL,分早晚2次温服,连续治疗6周期。另外随证加减:便秘者加肉苁蓉、火麻仁各10 g;胃寒肢冷加附子、肉桂各10 g;口干渴加北沙参、麦冬各10 g;食欲不振加鸡内金、麦芽各15 g;尿频加补骨脂、桑螵蛸、菟丝子各10 g;呕吐者加生姜、半夏各10 g;气虚无力加当归、黄芪、党参各10 g;汗出淋漓加牡蛎、浮小麦各30 g。

1.7 观察指标 观察2组治疗前、治疗后在肿瘤标志物人附睾分泌蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)、CA199变化并比较;观察2组治疗前、治疗后T淋巴细胞亚群和免疫球蛋白含量变化并比较;观察2组治疗前、治疗后在肿瘤标志物水平变化并比较;观察治疗前、治疗后在血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、全血高切黏度、全血低切黏度变化并比较;观察治疗前、治疗后在SF-36生命质量指标生理功能、生理功能、社会功能、心理健康、情感功能、躯体疼痛、活力变化并比较;治疗过程中进行不良反应监测,包括胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、皮疹等;治疗后进行疗效比较。

肿瘤标志物指标评价:观察治疗前、后肿瘤标志物糖类抗原125、糖类抗原199、人附睾分泌蛋白4变化并比较^[5]。空腹抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,提取血浆,采用酶联免疫吸附法检测以上指标,试剂均购自上海德生技术有限公司。

凝血和血液流变学指标评价:观察治疗前、治疗后血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活

酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、全血高切黏度、全血低切黏度和PLT、PT、APTT、TT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度指标变化并比较^[6]。空腹抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,提取血浆,采用酶联免疫吸附试验法进行检测。

T淋巴细胞和免疫球蛋白评价:观察治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM水平变化并比较。取外周静脉血4 mL,用生理盐水稀释后淋巴细胞分层液密度梯度离心,收集中层细胞,再次生理盐水冲洗,直接荧光染色后用FAS410流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群各指标水平。免疫球蛋白检测方法选择单向免疫扩散法,将载脂蛋白血清在琼脂糖凝胶内混合,打孔,加样,扩散后检测扩散环直径,和相应抗原对照载脂蛋白水平^[6-7]。

生命质量评价:采用健康测量量表SF-36进行生命质量评价,观察2组治疗前后在生理功能、生理功能、社会功能、心理健康、情感功能、躯体疼痛、活力变化并比较,得分越高则生命质量越好^[8]。

药物不良反应监测:治疗过程中进行血液指标和心电图、胸片等安全性指标观察,观察2组胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、皮疹、其他等发生情况。胃肠道反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、消化道出血、食欲减退、口腔溃疡。骨髓抑制包括血小板、白细胞减少,贫血和血小板降低出现皮肤和内脏出血;其他指的是除以上不良反应外的统称^[9]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计数资料用百分率表示,行 χ^2 检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者肿瘤标志物比较 治疗前2组CA125、CA199、HE4比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组CA125、CA199、HE4较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组患者以上指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 2组患者凝血和血液流变学指标比较 对照组治疗前、治疗后PLT、PT、APTT、TT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后PLT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度较治疗前显著下降,PT、APTT、TT则显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察

组 PT、APTT、TT 显著高于对照组, PLT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者 T 淋巴细胞和免疫球蛋白比较 治疗前 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM 较治疗前均显著升高, CD8⁺ 较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后观察组 CD8⁺ 显著低于对照组, 余均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者生命质量比较 治疗前 2 组生理职能、生理功能、社会功能、心理健康、情感职能、躯体疼痛、活力比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组以上各指标较治疗前均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后观察组以上指标显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 2 组患者不良反应比较 观察组在胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、皮疹、其他等不良反应发生率上显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 2 组患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	HE4 (pmol/L)
对照组 ($n=44$)			
治疗前	367.35 ± 78.35	132.52 ± 78.11	234.56 ± 94.63
治疗后	144.23 ± 54.24*	75.88 ± 45.14*	99.57 ± 43.12*
观察组 ($n=44$)			
治疗前	367.36 ± 78.37	131.68 ± 72.13	234.61 ± 94.65
治疗后	54.22 ± 32.56* [△]	44.11 ± 34.65* [△]	50.57 ± 32.68* [△]

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

表 3 2 组患者凝血和血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (S)	APTT (S)	TT (S)	FIB (g/L)	全血高切黏度 (mPa·s)	全血低切黏度 (mPa·s)
对照组 ($n=44$)							
治疗前	329.45 ± 32.56	10.67 ± 1.45	29.45 ± 4.24	8.99 ± 1.23	3.55 ± 0.61	8.99 ± 1.34	9.93 ± 2.15
治疗后	319.45 ± 31.22	10.78 ± 1.51	29.48 ± 4.26	9.01 ± 1.25	3.57 ± 0.63	9.02 ± 1.36	9.95 ± 2.17
观察组 ($n=44$)							
治疗前	329.47 ± 32.58	10.68 ± 1.44	29.47 ± 4.26	8.97 ± 1.22	3.57 ± 0.62	8.96 ± 1.32	9.95 ± 2.14
治疗后	288.35 ± 25.67* [△]	13.42 ± 1.96* [△]	33.24 ± 4.84* [△]	10.14 ± 1.33* [△]	1.78 ± 0.42* [△]	5.46 ± 1.01* [△]	4.75 ± 1.21* [△]

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

表 4 2 组患者 T 淋巴细胞、免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA (g/L)	IgM (g/L)
对照组 ($n=44$)						
治疗前	46.24 ± 4.67	30.31 ± 2.67	27.92 ± 2.91	1.21 ± 0.91	1.04 ± 0.34	1.12 ± 0.28
治疗后	50.57 ± 5.11*	33.14 ± 3.13*	25.11 ± 2.34*	1.54 ± 1.24*	1.51 ± 0.38*	1.29 ± 0.31*
观察组 ($n=44$)						
治疗前	46.25 ± 4.68	30.33 ± 2.68	27.94 ± 2.94	1.22 ± 0.93	1.05 ± 0.35	1.13 ± 0.29
治疗后	53.66 ± 5.45* [△]	37.78 ± 3.78* [△]	21.55 ± 2.12* [△]	1.89 ± 1.47* [△]	1.99 ± 0.41* [△]	1.96 ± 0.47* [△]

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

表 5 2 组患者生命质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	生理职能	生理功能	社会功能	心理健康	情感职能	躯体疼痛	活力
对照组 ($n=44$)							
治疗前	60.12 ± 5.77	61.23 ± 4.98	61.57 ± 5.14	60.69 ± 5.25	59.94 ± 4.89	15.67 ± 2.14	59.95 ± 4.78
治疗后	69.94 ± 6.44*	71.23 ± 5.61*	72.57 ± 5.97*	71.23 ± 6.13*	70.23 ± 5.16*	18.95 ± 2.35*	70.45 ± 5.12*
观察组 ($n=44$)							
治疗前	60.13 ± 5.78	61.25 ± 4.97	61.55 ± 5.12	60.65 ± 5.23	59.96 ± 4.91	15.69 ± 2.15	59.97 ± 4.81
治疗后	80.12 ± 6.88* [△]	82.14 ± 5.88* [△]	81.67 ± 6.34* [△]	82.14 ± 6.97* [△]	80.22 ± 6.12* [△]	22.22 ± 1.46* [△]	80.46 ± 5.69* [△]

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

表6 2组患者不良反应比较[例(%)]

组别	胃肠道反应	肝肾功能损害	骨髓抑制	皮疹	其他
对照组(n=44)	27(61.36)	16(36.36)	14(31.82)	9(20.45)	10(22.73)
观察组(n=44)	11(25.00)*	7(15.91)*	5(11.36)*	3(6.82)*	4(9.09)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

中医认为,卵巢癌正气不足,感受邪毒,邪毒内蕴,阻隔经络气血,血行不畅,血液瘀结;外邪客于人体,或内邪导致气血不通,气滞血瘀,湿热瘀毒,寒凝内结,痰凝血瘀等留滞成积,迁延不愈日久则成为癥瘕。加上金创术后加重此病情,瘀血不去滞于冲任,冲任不畅则胞脉停瘀,瘀积日久,则渐成癥疾。而瘀血不去,新血不生,气血运动失调,脏器组织失去濡养,功能失常,新血不生,脏器失养加重血瘀,而因虚致瘀、因虚致瘀等形成恶性循环,故在治疗上要益气养血、扶正祛邪^[10-11]。

在桂枝茯苓汤中,以桂枝、茯苓为君药,桂枝解表散寒、温经通阳,能治疗经闭痛经,癥瘕结块;茯苓能利水渗湿、取其温阳利水功效。以牡丹皮、桃仁、赤芍为臣药,牡丹皮清热凉血、活血化瘀,可治血滞经闭,痛经癥瘕;赤芍能清热祛瘀、活血凉血,主治痛经、闭经;桃仁活血祛瘀、润肠通便,主治血滞经闭、产后瘀滞腹痛^[12]。仙茅、莪术、白花蛇舌草为佐使药,仙茅温阳通脉、莪术破血散结、行气止痛,“主破积消坚,去积聚癖块,经闭血瘀,扑损疼痛”。白花蛇舌草解毒抗癌^[13]。现代药理学认为,茯苓多糖能改善免疫力低下,激活免疫监视系统,能抑制肿瘤细胞DNA和RNA,能清除自由基作用;牡丹皮中的牡丹酚、挥发油等可增强机体非特异性免疫功能,逆转肿瘤多耐药性,对肿瘤细胞增殖侵袭和转移均有抑制作用,能诱导肿瘤细胞凋亡^[14];桃仁中的氨基酸、蛋白质等可纠正 $CD4^+/CD8^+$ 免疫细胞失衡,调节机体免疫低下状态,能抑制肿瘤细胞增殖、浸润、转移,诱导肿瘤细胞凋亡等;芍药有明显抗炎、免疫调节和抗肿瘤作用。仙茅丁醇提取物能显著抗凝血、抗血栓和镇痛作用^[15];白花蛇舌草能通过对免疫系统双向调节作用实现增强机体免疫力作用,能显著降低全血黏度和血浆黏度,延长PT、APTT、TT等,改善血液流变学;莪术能增强纤维蛋白亲和力,能快速降解从而发挥降低血液中纤维蛋白水平作用,能降低血液黏稠度,改善血液循环,可抑制IGF-1、AKt表达,从而发挥抑制肿瘤细胞生长和诱导凋亡^[16]。

CA125来源于上皮性卵巢癌抗原糖蛋白,对卵巢癌诊断有重要价值,敏感性达80%;CA199对卵

巢癌术后复发转移,预测化疗药物敏感性有较大临床价值^[17];HE4是近些年发现的肿瘤标志物,联合CA125能提高卵巢癌诊断率,对治疗疗效评估很大作用^[18]。结果显示,运用桂枝茯苓汤后CA125、CA199、HE4均显著下降,可见该汤剂能抑制肿瘤细胞增殖。

卵巢癌患者本身正气虚弱,机体免疫力低下,外邪内扰,手术后伤机体,化疗药物等西药伤津液,损伤脾胃,进一步损害则会出现骨髓抑制、肝肾功能损害等^[19],这降低患者生命质量,影响治疗依从性,细胞免疫作为肿瘤免疫效应关键部分,T淋巴细胞能调节和辅助参与体液免疫B淋巴细胞,对恶性肿瘤有监视作用,故桂枝茯苓汤能降低不良反应发生率。

T淋巴细胞亚群是反映机体免疫功能重要指标, $CD3^+$ 代表整体免疫水平, $CD4^+$ 通过释放多种细胞因子,能促进B淋巴细胞增殖而杀伤肿瘤细胞,而 $CD8^+$ 则具有细胞毒活性,能分泌多种细胞因子杀伤并诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。而当比率失衡则细胞免疫被抑制,监视肿瘤细胞作用下降或消失,从而引起肿瘤细胞增殖。IgA、IgM是人体质量要免疫球蛋白,其含量高则代表机体免疫功能稳定,患者手术后创伤会加重免疫力下降,而经桂枝茯苓汤治疗后能改善T淋巴细胞和免疫球蛋白,可见其能提高免疫功能,故能提高生命质量。

在临床上,恶性肿瘤患者其血液常处于高凝状态,这是由于肿瘤引发的微炎性反应状态导致了巨噬细胞及单核细胞大量生成白细胞介素-6等炎症反应递质,刺激肝细胞产生大量显微蛋白原,使血液处于高凝状态,而卵巢癌细胞可直接分泌白细胞介素-6以诱导肝细胞分泌大量的血小板生成素,导致继发血小板增多症,加剧血液高凝状态,且肿瘤细胞与凝血物质结合成瘤栓后甚至可抵御人体免疫杀伤^[22]。因而,评估卵巢癌患者的凝血状态,可以间接性地评价患者的肿瘤负荷,因而卵巢癌凝血功能指标的变化可以从另一角度揭示患者的预后。其中APTT能反映内源性凝血系统,TT反映凝血共同途径,能反映是否出现纤维蛋白原异常、纤溶等;PT能反映凝血因子II、IV等总体活动情况。FIB、全血高切、低切黏度能反映红细胞聚集能力和变形性

等^[21]。本研究结果显示,加用桂枝茯苓汤后在 PT、APTT、TT 显著升高,PLT、FIB、全血高切黏度、全血低切黏度显著下降,这说明该方能显著改善高凝状态,从而提高疗效,优化患者临床预后。

参考文献

[1] 陈浩方. 裴氏扶正固肾汤治疗卵巢癌术后的临床研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2018.

[2] 夏霁. 理冲生髓饮对卵巢癌术后化疗患者减毒作用的疗效分析[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.

[3] 魏丽惠,钱和年. 妇科肿瘤手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:317-319.

[4] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:232-233.

[5] 林蔚,肖平,吴祖常. 肿瘤标志物联合检测对妇科肿瘤的诊断价值[J]. 现代医院,2018,18(9):1385-1387.

[6] 郭洁群,邢艳霞,李富娟,等. DC-CIK 治疗对晚期卵巢癌患者肿瘤标志物和 T 细胞亚群的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(20):2451-2454.

[7] 张志恒,刘玲,孙长侠. 补中扶正汤对卵巢癌术后患者胃肠功能、免疫功能的影响[J]. 医学综述,2018,24(15):3117-3120,封3.

[8] 李鲁,王红妹,沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志,2002,36(2):109-113.

[9] 周文静. 理冲生髓饮对上皮性卵巢癌术后化疗后骨髓抑制的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[10] 郭晓娟,韩立,杨雷,等. 桂枝茯苓丸联用顺铂紫杉醇化疗提高卵巢癌多药耐药模型裸鼠生存率[J]. 科学技术与工程,2016,16(20):120-124.

[11] 赵磊. 桂枝茯苓胶囊加地龙联合化疗对血瘀型卵巢癌血液流变学的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.

[12] 李金荣. 桂枝茯苓胶囊加地龙联合 TC 方案对血瘀型卵巢癌 CA125 及生存质量的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.

[13] 夏雷达,蒋时红. 桂枝茯苓丸治疗妇科肿瘤的研究概况[J]. 中医研究,2016,29(5):78,封3-3封4.

[14] 黄相艳. 桂枝茯苓丸加减配合西药治疗晚期卵巢癌患者临床疗效[J]. 陕西中医,2017,38(5):643-645.

[15] 常忠莲,盛晓滨,石新兰,等. 桂枝茯苓汤辨证加味对晚期宫颈癌化学药物治疗患者的增效减毒作用[J]. 首都医科大学学报,2018,39(4):596-601.

[16] 王国华,于广勤,刘春洪,等. 桂枝茯苓汤加减联合化瘤固经散治疗子宫肌瘤合并卵巢囊肿的疗效观察[J]. 河北中医,2018,40(8):1171-1175.

[17] 段德敏,高绍凤,赵颖. 卵巢癌手术患者围术期血清 CA199、AFP 和 CA125 水平变化及意义[J]. 河北医药,2018,40(20):3144-3147.

[18] 范婵,肖光军,胥国强,等. 肿瘤标志物 HE4、CA125、CA199、CA153、AFP 在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(19):2718-2719,2722.

[19] 林兰娟,曾勇梅,李水云. 黄芪扶正汤对卵巢癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 陕西中医,2017,38(2):217-219.

[20] 苏丽. 恶性肿瘤患者外周血中 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平检测价值[J]. 安徽医药,2018,22(7):1354-1356.

[21] 武加利,方延宁,李红. DC-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对复发女性卵巢癌患者免疫功能、凝血功能及肿瘤干细胞标志物的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(23):3282-3285,3289.

[22] 冯征,温灏,吴小华. 卵巢癌患者血液高凝状态临床研究进展[J]. 中国癌症杂志,2015,25(3):231-234.

(2019-02-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2066 页)

[10] 高建东,周家俊,何立群,等. 固本通络冲剂对实验性 IgA 肾病肾组织 6K-PGF1 α 、TXB₂ 的调节作用[J]. 中国中医药科技,2003,10(2):76-77.

[11] Amos LA, Ma FY, Tesch GH, et al. ASK1 inhibitor treatment suppresses p38/JNK signalling with reduced kidney inflammation and fibrosis in rat crescentic glomerulonephritis[J]. J Cell Mol Med, 2018,22(9):4522-4533.

[12] Bideak A, Blaut A, Hoppe JM, et al. The atypical chemokine receptor 2 limits renal inflammation and fibrosis in murine progressive immune complex glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2018,93(4):826-841.

[13] Conlin CC, Huang Y, BAJ G, et al. Quantitative characterization of glomerular fibrosis with magnetic resonance imaging: a feasibility study in a rat glomerulonephritis model[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018,314(5):F747-F752.

[14] 聂东红. IgA 肾病肾间质纤维化患者血清胶原蛋白 I、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β_1 水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(2):63-66.

[15] 朱泽林. 糖尿病肾病患者血清 CysC 含量与氧化应激、肾间质纤

维化的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(19):2631-2634.

[16] Shuai Z, Huijun S, Weizhong G, et al. Evaluation of TGF- β_1 and MCP-1 expression and tubulointerstitial fibrosis in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: A clinical correlation[J]. Clinics(Sao Paulo), 2017,72(2):95-102.

[17] Xiao J, Wang M, Xiong D, et al. TGF- β_1 mimics the effect of IL-4 on the glycosylation of IgA1 by downregulating core 1 β_1 , 3-galactosyltransferase and Cosmc[J]. Mol Med Rep, 2017,15(2):969-974.

[18] van Dijk CG, Oosterhuis NR, Xu YJ, et al. Distinct Endothelial Cell Responses in the Heart and Kidney Microvasculature Characterize the Progression of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Obese ZSF1 Rat With Cardiorenal Metabolic Syndrome[J]. Circ Heart Fail, 2016,9(4):e002760.

[19] 徐翠姣,陈国祥,余亮,等. 附子黄芪胶囊治疗慢性肾小球肾炎脾肾阳虚型临床研究[J]. 内蒙古中医药,2014,33(22):1-2.

[20] 魏明刚,孙伟,程宗琦,等. 加味当归补血清瘀抑制微炎症与慢性肾小球肾炎临床疗效的研究[J]. 中成药,2014,36(1):48-51.

(2018-12-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)