

龟鹿二仙汤对非小细胞肺癌患者化疗后外周血白细胞与细胞免疫功能的影响研究

钱 钧¹ 林胜友²

(1.南京军区杭州疗养院,浙江杭州 310007; 2.浙江省中医院,浙江杭州 310006)

摘 要 目的:观察龟鹿二仙汤对非小细胞肺癌患者化疗后外周血白细胞和细胞免疫功能的影响。方法:将非小细胞肺癌患者 60 例随机分为治疗组和对照组,治疗组在化疗的同时服用龟鹿二仙汤,疗程 14d;对照组给予单纯化疗。观察 2 组患者治疗前后外周血白细胞计数、T 细胞亚群以及中性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的使用率。结果:化疗后第 2 周,治疗组外周血白细胞、中性粒细胞明显高于对照组;治疗组 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 较对照组有明显升高, CD_8^+ 明显降低;治疗组中因白细胞过低而使用 G-CSF 者少于对照组,但差异无统计学意义。结论:龟鹿二仙汤能有效减少化疗对白细胞(尤其是中性粒细胞)的损伤,保护化疗后机体的细胞免疫功能,保证化疗顺利完成,因此具有广泛的临床应用前景。

关键词 非小细胞肺癌 龟鹿二仙汤 中西医结合疗法 白细胞计数 细胞免疫指标 G-CSF
中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号 1672-397X(2014)04-0035-03

目前在非小细胞肺癌的治疗中化疗是重要手段,但化疗在抑制或杀伤癌细胞的同时对机体正常细胞同样有毒害作用,导致患者出现近期或远期毒副反应,其常见的毒副作用为骨髓抑制,表现为血三系尤其是白细胞的减少,免疫功能低下等,影响患者的生存质量,降低生存期。中医中药对于化疗所引起的白细胞减少和免疫功能抑制具有较好的治疗作用。我们通过对龟鹿二仙汤的临床研究,发现其有明显的抗毒升白细胞,提高免疫功能等作

用,现将临床报道如下。

1 临床资料

所有患者均来源于 2007 年 5 月~2012 年 5 月南京军区杭州疗养院心肺康复科病房和浙江省中医院肿瘤科病房,均符合非小细胞肺癌诊断标准,共 60 例,全部病例均由病理检查确诊,按随机数字表法分为治疗组与对照组。治疗组 30 例:男 20 例,女 10 例;年龄 36~74 岁,平均年龄(57.7±11.1)岁;其中Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 13 例。对照组 30

赋感,易于清洗,透皮吸收好等特点,适用于皮肤、黏膜及腔道,同时具有使用方便、舒适、生物相容性好等多种优点,可容纳中药复方的极细药粉、提取药等,工艺条件不苛刻,适合中药复方制剂的生产现状,便于推广应用。且凝胶剂具有较好的生物黏附性,能够较长时间与作用部位紧密黏附。

本临床观察证实,活血散凝胶剂治疗急性闭合性软组织损伤疗效明显,不良反应发生率低,优于活血膏剂型,值得进一步研究开发。当然,本组实验样本量较小,而且损伤的程度及部位无法统一,虽然在计分评价上已经只由一名医师以统一标准评分,但仍存在评分标准主观化。以上种种均可能造成偏差,从而影响实验数据,以后当扩大样本量,寻

求更客观的指标参与评价,实现随机双盲,进一步研究其疗效及作用靶点。实验中有 1 例在实验结束后仍未使用完的凝胶剂中发现少量霉变现象,不排除保管不当的可能,但是凝胶剂型仍可进一步完善。

5 参考文献

- [1] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002
- [2] 王和鸣.中医伤科学.北京:中国中医药出版社,2002:52
第一作者:孙欣(1979-),男,硕士研究生,主治中医师,主要从事中西医结合骨伤科疾病的临床及研究工作。

通讯作者:俞宁,yuning1601@sina.com

收稿日期:2013-12-27

编辑:韦 杭 吴 宁

例:男19例,女11例;年龄45~75岁,平均年龄(59.3±9.5)岁;其中Ⅱ期5例,Ⅲ期13例,Ⅳ期12例。2组患者在本研究开始时距上次化疗间隔周期均在2周以上,经齐同性检验,2组病例在性别、年龄、肿瘤分期等方面,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 化疗方案 化疗方案主要包括两大类,即含铂类的化疗方案和含紫杉醇的化疗方案。(1)GP方案:顺铂(DDP)30mg/m²,d₁₋₃;健择(GEM)1000mg/m²,d_{1,8};每3周为1个周期。(2)TP方案:顺铂(DDP)30mg/m²,d₁₋₃;紫杉醇(TAXOL)175mg/m²,d₁₋₃;每3周为1个周期。

2.2 治疗组 从化疗第1日开始服用中药龟鹿二仙汤。方药组成:龟板9g,鹿角片9g,生晒参6g,枸杞12g。加水浓煎成100mL,每日2次,以治疗14d为1个疗程。

2.3 对照组 单纯化疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察2组患者治疗前后外周血白细胞计数(第1周、第2周)、细胞免疫功能、中性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的使用率。

3.2 统计学方法 全部数据采用SPSS16.0统计软件包进行统计分析,计量资料平均值采用($\bar{x} \pm s$),治疗前后及组间计量资料比较应用 t 检验。计数资料比较应用 χ^2 检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组化疗前后外周血白

细胞总数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数变化情况 2组化疗前外周血白细胞总数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数均无显著性差异($P>0.05$)。化疗后第1周,治疗组与对照组外周血白细胞总数、中性粒细胞计数较化疗前均有明显下降($P<0.05$),而淋巴细胞计数下降不明显($P>0.05$);组间比较均无显著性差异($P>0.05$)。化疗后第2周,治疗组白细胞总数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数均略低于化疗前,但无显著性差异($P>0.05$),略高于化疗后第1周,亦无显著性差异($P>0.05$);而对照组外周血白细胞总数、中性粒细胞计数仍略低于化疗后第1周,且明显低于化疗前($P<0.05$),而淋巴细胞计数变化不明显($P>0.05$);治疗组外周血白细胞总数和中性粒细胞计数要明显高于对照组($P<0.05$),但2组淋巴细胞计数无明显差异($P>0.05$)。见表1、表2、表3。

表1 治疗组与对照组化疗前后外周血白细胞变化情况($\bar{x} \pm s$) $\times 10^9/L$

组别	例数	化疗前	化疗后第1周	化疗后第2周
治疗组	27	5.84±1.68	4.43±1.78*	4.99±1.40 [△]
对照组	25	5.36±1.34	3.73±1.30*	3.58±1.17*

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组化疗前后外周血中性粒细胞变化情况($\bar{x} \pm s$) $\times 10^9/L$

组别	例数	化疗前	化疗后第1周	化疗后第2周
治疗组	27	3.82±1.63	2.72±1.56*	3.12±2.27 [△]
对照组	25	3.54±1.89	2.14±1.47*	2.04±1.27*

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组化疗前后外周血淋巴细胞变化情况($\bar{x} \pm s$) $\times 10^9/L$

组别	例数	化疗前	化疗后第1周	化疗后第2周
治疗组	27	1.37±0.60	1.27±0.58	1.33±0.54
对照组	25	1.49±0.73	1.15±0.56	1.30±0.57

3.3.2 2组化疗前后细胞免疫指标变化情况 2组化疗前各项免疫指标(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、NK细胞)均基本正常,组间比较无显著性差异($P>0.05$)。化疗后第2周,治疗组CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺较对照组有明显升高,CD₈⁺明显降低,组间比较均有显著性差异($P<0.05$);而CD₃⁺、NK较对照组略有升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 治疗组与对照组化疗前后免疫指标变化情况($\bar{x} \pm s$) %

组别	例数	时间	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	NK
治疗组	27	化疗前	65.81±7.01	39.63±4.32	22.68±5.02	1.85±0.56	18.07±5.72
		化疗后	65.96±14.55	41.53±5.94 [△]	20.46±5.33 [△]	2.14±0.54 [△]	19.22±7.91
对照组	25	化疗前	65.05±10.33	34.84±11.09	26.76±10.44	1.65±0.65	18.50±11.64
		化疗后	65.83±9.51	32.72±8.21	26.26±6.88	1.34±0.56	18.25±6.36

注:与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.3.3 2组G-CSF使用情况比较 2组所有病例均完成化疗方案,共有8例患者因外周血白细胞计数低于 $2.0 \times 10^9/L$ 或中性粒白细胞低于 $1 \times 10^9/L$ 而接受G-CSF(瑞白)皮下注射治疗并终止观察,其中治疗组有3例,对照组有5例,治疗组中因白细胞过低而使用G-CSF者少于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

中医学认为,化疗药是一种峻毒之药,使人体正气受损^[1],脾胃运化功能失常,以致气阴两伤,气血亏虚,脾肾虚损,故化疗后患者往往存在肺、脾、肾等脏器功能损伤,精气血亏虚,阴阳皆虚的现象^[2-3]。肾藏先天之精髓,脾化后天之精微,互为资生,相辅为用。若肾精亏损,则骨髓不充则精血不能复生。若脾气虚弱则水谷不化气血,肾精化源不足,全身失

养,虚损衰竭皆至。

龟鹿二仙汤由龟鹿二仙胶改为汤剂,由鹿角、龟版、枸杞子、人参组成,其方首见于明代《医便》一书^[4]。方中鹿角补肾阳、生精血,龟版滋阴潜阳、补血,二者均归肝肾二经,为主药;人参大补元气而生津;枸杞子益精生血。四药合用,性味平和,入本方既补先天之肝肾,又顾后天之脾胃,而使精、气、血相依互用(精生气血,气生精血,血养精气),以奏填精补髓、益气养血、阴阳并补之功。

粒细胞与单核-巨噬细胞都起源于粒单系造血祖细胞(CFU-GM),CFU-GM膜表面有粒单系集落刺激因子(GM-CSF),机体的粒单系造血调控主要在此阶段进行。现代药理研究表明,人参总皂苷(TSPG)能促进小鼠造血干/祖细胞的增殖分化,增强造血干/祖细胞GM-CSFR α 的表达,还能通过促进淋巴细胞间接合成和分泌GM-CSF从而促进人粒单系造血^[5-6]。人参皂苷Rg1可直接作用于包括造血干细胞在内的骨髓干细胞,促进分泌G-CSF,提高骨髓细胞向白细胞的分化^[7]。枸杞多糖可能通过促进T淋巴细胞产生CSF,而间接影响白细胞水平^[8]。龟版胶提取物证实能促进鼠骨髓间质干细胞(MSCs)增殖分化,而MSCs的主要功能是参与造血干细胞生存和分化的微环境^[9]。本研究还可以看出,龟鹿二仙汤在缓解化疗病人白细胞减少(或提升白细胞)的过程中可能主要还是作用于中性粒细胞。虽然龟鹿二仙汤起效时间相对要缓慢,但维持时间比较长,G-CSF或GM-CSF注射后停用不久就会出现中性粒细胞回落现象,而龟鹿二仙汤组至少可以维持2周时间。我们设想或许它还可以维持更长的时间甚至不会出现中性粒细胞的回落,当然这有待于进一步的深入研究。

恶性肿瘤患者尤其是晚期肿瘤患者,抗肿瘤免疫以细胞免疫为主^[10]。T淋巴细胞是免疫反应中抗原递呈的核心环节^[11],其中CD₃⁺代表成熟T细胞,反映免疫功能,按其表面标志和功能不同分为两个主要的亚群,即CD₄⁺(辅助性/诱导性T细胞:Th/Ti)和CD₈⁺(抑制性/细胞毒性T细胞:Ts/Tc),CD₄⁺/CD₈⁺比值是反映T淋巴细胞功能状态的主要指标。当机体接受化疗时,T细胞亚群中CD₄⁺亚群功能减弱,CD₈⁺亚群功能增强,引起亚群间比例混乱,免疫调节紊乱,宿主免疫功能低下或受抑制。有研究表明,龟鹿二仙汤中的鹿角提取物鹿茸多糖能够增强并调节免疫功能低下模型小鼠细胞免疫功能,激活免疫机制杀伤肿瘤细胞,促进抗肿瘤免疫应答^[12]。而人参皂苷Rg3也能够促进环磷酰胺化疗患者T淋巴细胞亚群CD₄⁺及CD₄⁺/CD₈⁺升高,提高其生存质量及生存

期^[13]。本研究发现,龟鹿二仙汤虽然不能明显提高CD₃⁺,但能有效升高CD₄⁺(辅助性T细胞Th),降低CD₈⁺(抑制性T细胞Ts),从而提高CD₄⁺/CD₈⁺的比值,使免疫功能对机体抗肿瘤作用处于更有利的状态。

综上,本临床研究初步显示龟鹿二仙汤能够减轻化疗对外周血白细胞的损伤和提高免疫功能,但目前还存在起效较慢、白细胞升幅较小、个体差异较大等缺点,接下来可以从增加样本量和观察时间,调整用药的时间和疗程,改变剂量和剂型等几个方面着手加以深入研究。

5 参考文献

- [1] 李霞,尹梅,胡春泉,等.肿瘤化疗后毒副反应的中药调理.安徽中医临床杂志,2002,14(2):98
- [2] 艾麦花,虞辉,徐永前,等.补肾培元汤治疗化疗所致白细胞减少症.中国中西医结合外科杂志,2003,9(1):18
- [3] 郁有贵,周建军,朱杰.参麦注射液治疗恶性肿瘤化疗后毒副反应效果观察.实用中医药杂志,2011,27(12):824
- [4] 洪宋贞,林毅,司徒红林,等.龟鹿二仙丹加味治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制的临床研究.新中医,2005,37(1):32
- [5] 陈笛,王莎莉,王亚平,等.人参总皂甙诱导淋巴细胞表达GM-CSF的实验研究.免疫学杂志,2003,19(6):411
- [6] 王莎莉,陈笛,王亚平,等.人参总皂甙对人GM-CSF和GM-CSFR表达的调控.生理学报,2003,55(4):487
- [7] 王宁元,吕传江,陈学海,等.人参皂甙Rg1诱导骨髓干细胞游走分化促进家兔心肌梗死后心肌血管内皮细胞再生的研究.中国中西医结合杂志,2005,25(10):916
- [8] 龚海洋,申萍,金莉,等.枸杞多糖对放疗及化疗引起的小鼠骨髓抑制的影响.中国中医药信息杂志,2005,12(7):26
- [9] 周健洪,陈东风,黎晖,等.龟版含药血清对大鼠骨髓间质干细胞体外增殖的影响.广州中医药大学学报,2005,22(1):35
- [10] 任秀红,刘莉,刘平平,等.恶性肿瘤患者T细胞亚群变化及其与肿瘤分期的关系.第三军医大学学报,2006,28(18):1906
- [11] 张宏伟,吴昊.外周血CD₄⁺CD₈⁺T细胞研究进展.北京医学,2006,28(2):108
- [12] 唐巍然,于晓红,闻杰,等.鹿茸多糖对免疫功能低下模型小鼠细胞免疫功能的影响.中国中医药科技,2000,7(4):234
- [13] 李洪滨,刘玮璐,张清媛,等.低剂量环磷酰胺联合人参皂甙Rg3治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析.实用肿瘤学杂志,2006,20(1):18

第一作者:钱钧(1977-),男,医学硕士,主治医师,从事中西医结合心肺及肿瘤康复研究。qianjun77@163.com

收稿日期:2013-09-10

编辑:韦杭吴宁