

加味当归补血汤对结直肠癌术后化疗患者免疫功能和骨髓抑制的干预作用研究

王玉¹ 江滨¹ 方明治¹ 王水明¹ 肖遥² 马森¹ 高昂¹

(1. 南京市中医院, 江苏南京 210001; 2. 泰兴市人民医院, 江苏泰兴 225400)

摘要 目的:探讨加味当归补血汤对结直肠癌术后化疗患者的免疫功能、骨髓功能及生存质量的影响。方法:将符合标准的64例结直肠癌术后患者随机分为治疗组与对照组,每组32例。对照组仅采用FOLFOX方案化疗,治疗组在此基础上联合加味当归补血汤进行干预,2组均于完成6个化疗周期后评价疗效。观察并比较2组患者治疗前后外周血、骨髓抑制、免疫功能和生活质量指标。结果:化疗6个周期后,治疗组外周血白细胞、红细胞与血红蛋白含量均明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),但仍明显低于化疗前($P<0.01$);血小板治疗前后组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均明显高于治疗前和对照组治疗后($P<0.01$),CD8+明显低于治疗前和对照组治疗后($P<0.01$)。治疗组骨髓抑制发生率为53.1%,明显低于对照组的75.0%($P<0.01$)。治疗组治疗后KPS评分明显高于治疗前($P<0.05$),对照组治疗后KPS评分明显低于治疗前($P<0.05$),组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:加味当归补血汤能够显著提高结直肠癌术后患者的免疫功能,并明显减轻骨髓抑制,减轻化疗引起的外周血指标下降,改善患者的临床症状,提高化疗患者的生活质量。

关键词 结直肠癌术后 当归补血汤 免疫功能 骨髓功能 生活质量 抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号 R735.37 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)12-0033-03

基金项目 2015年度南京市医学科技发展项目(南京市卫生局重点资助项目,ZKX15040)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一,主要治疗手段包括手术、化疗及免疫相关治疗。尽管化疗在结直肠癌治疗中发挥着重要的作用,但化疗的副反应却不容忽视,其主要副反应包括骨髓抑制(白细胞、血小板、血红蛋白不同程度的下降)、免疫功能下降(CD3+、CD4+、CD4+/CD8+不同程度的下降,CD8+升高)、心肝肾功能损伤、外周神经毒性累积、胃肠道副反应等。中医药治疗在减轻化疗毒副反应,调节免疫功能,以及增强化疗疗效方面发挥着越来越重要的作用。前期临床发现一些经方在减轻化疗副反应方面具有明显作用^[1]。我们又在当归补血汤原方基础上加阿胶、川芎、党参、甘草,形成加味当归补血汤,临床用于化疗后患者可提高其免疫功能。本研究观察了加味当归补血汤对结直肠癌术后化疗患者免疫功能、骨髓造血功能、生活质量等指标的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年7月至2017年12月南京市中医院肿瘤科收治的结直肠癌根治术后患者64例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组32

例。治疗组男18例,女14例;年龄48~81岁,平均年龄(61.3 ± 5.4)岁;结肠癌13例,直肠癌19例;Ⅱ期4例,Ⅲ期28例;直肠癌经腹会阴联合切除术(Miles术)8例,直肠癌前切除术(Dixon术)11例,左半结肠癌根治术5例,右半结肠癌根治术8例;病程3~20个月,平均病程(16.2 ± 4.7)个月。对照组男17例,女15例;年龄46~79岁,平均年龄(60.8 ± 6.1)岁;结肠癌15例,直肠癌17例;Ⅱ期7例,Ⅲ期25例;Miles术10例,Dixon术7例,左半结肠癌根治术7例,右半结肠癌根治术8例;病程3~20个月,平均病程(16.6 ± 5.2)个月。2组患者性别、年龄、病程、术后病理分期、手术方式等一般情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得南京市中医院伦理委员会批准,且入组患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断及分期标准按照《中国结直肠癌诊疗规范》^[2]。中医诊断标准参照《中医肿瘤学》^[3],属脾虚证,伴有纳呆、面色无华、气短乏力、倦怠懒言、语声低微、头晕、心悸、脉细等临床特征,伴或不伴有舌质淡红、苔薄白、脉细弱等舌苔脉象。

1.3 纳入标准 符合中西医诊断标准,经病理或细胞学检查确诊者;病理分期为Ⅱ~Ⅲ期,且Ⅱ期患者有高危因素者;性别不限,年龄46~79岁;学历、文化社会背景、职业等均无特殊限制。

1.4 排除标准 有严重肝、肾功能障碍者;有严重心脑血管疾病者;有血液系统疾病或自身免疫系统疾病者;既往对多种药物过敏或中药过敏者;既往接受过放疗、中医药抗肿瘤治疗或其他免疫治疗者;白细胞(WBC) $<4.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HB) $<80g/L$, 血小板(PLT) $<60 \times 10^9/L$ 者;Karnofsky (KPS)评分^[4] <60 分者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用FOLFOX6方案:奥沙利铂(Oxaliplatin) $85mg/m^2$, 静滴,第1天;亚叶酸钙(Leucovorin, CF) $400mg/m^2$, 静滴2h,第1天;氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU) $400mg/m^2$, 静脉注射,第1天;5-FU $2400mg/m^2$, 46h持续静滴,第1~2天。以14d为1个化疗周期,共12个周期,本研究于第6周期结束后评价疗效。

2.2 治疗组 化疗方案同对照组,在化疗同时给予加味当归补血汤治疗,药物组成:黄芪30g,当归6g,阿胶(烊化)12g,川芎15g,党参12g,甘草6g。每日1剂,水煎为200mL,早晚各服100mL,连续服用12周后评价疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 外周血细胞 化疗前与化疗6个周期后分别抽取2组患者清晨空腹静脉血2mL,应用3K15台式冷冻离心机,贝克曼库尔特(Beckman Coulter)全自动细胞计数及活力分析系统进行分析。

3.1.2 骨髓抑制分度 依据患者化疗6个周期后WBC、HB和PLT指标下降程度,按照世界卫生组织抗肿瘤药物的不良反应分级标准^[5]对患者的每项指标进行骨髓抑制分度,以同一患者各项指标中骨髓抑制程度最严重的分度确定为该患者的骨髓抑制分度。

3.1.3 免疫功能 化疗前与化疗6个周期后分别抽取2组患者清晨空腹静脉血4mL,应用美国BD公司生产的FasScan流式细胞仪,测定T淋巴细胞亚群水平。

3.1.4 生活质量 化疗前与化疗6个周期后参照卡劳夫斯基(Karnofsky)行为状况评分(卡氏评分)标准^[4]对2组患者进行评分。

3.2 统计学方法 采用软件SPSS 20.0版进行统计数据的分析与处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,表示为($\bar{x} \pm s$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组化疗前后外周血细胞变化及骨髓抑制程度比较 治疗前2组患者外周血白细胞、红细胞(RBC)、血红蛋白、血小板含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表1。2组患者化疗后骨髓抑制程度比较见表2。

3.3.2 2组患者化疗前后免疫功能比较 见表3。

表1 治疗组与对照组化疗前后外周血指标比较

组别	例数	时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗组	32	治疗前	4.03±0.26	4.91±0.25	127.45±20.12	193.23±52.93
	32	治疗后	3.88±0.27**▲▲	4.34±0.30**▲	119.06±14.72**▲	188.77±60.70
对照组	32	治疗前	4.08±0.25	4.85±0.26	129.87±18.40	188.23±53.38
	32	治疗后	3.27±0.36**	4.15±0.28**	110.00±13.86**	189.03±49.12

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$ 。

表2 治疗组与对照组化疗后骨髓抑制程度比较

组别	例数	0度	I度	II度	III度	IV度	发生率(%)
治疗组	32	15	10	5	2	0	53.1**▲▲
对照组	32	8	11	7	6	0	75.0

注:与对照组比较,▲▲ $P < 0.01$ 。

表3 治疗组与对照组化疗前后T细胞亚群比较

组别	例数	时间	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD4+/CD8+
治疗组	32	治疗前	66.26±9.02	35.20±6.35	24.35±4.25	1.46±0.21
	32	治疗后	73.02±5.85**▲▲	41.39±7.05**▲▲	21.41±2.80**▲▲	1.94±0.32**▲▲
对照组	32	治疗前	68.70±9.10	36.23±7.30	24.50±4.98	1.50±0.27
	32	治疗后	62.81±8.51**	32.56±6.16**	29.09±4.02**	1.12±0.19**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,▲▲ $P < 0.01$ 。

3.3.3 2组患者化疗前后KPS评分比较 治疗组化疗前KPS评分为(74.89±5.28)分,化疗后为(77.92±4.73)分,化疗后明显高于化疗前($P < 0.05$);对照组化疗前KPS评分为(75.27±4.74)分,化疗后为(73.16±3.17)分,化疗后明显低于化疗前($P < 0.05$)。治疗组化疗后KPS评分明显高于对照组化疗后($P < 0.01$)。

4 讨论

结直肠癌是一种好发于乙状结肠和直肠的下消化道恶性肿瘤,是肠黏膜上皮在遗传或环境等多种致癌因素作用下发生的恶性病变,发病率和死亡率较高,严重危害人类健康。对于具有高危因素的Ⅱ期及Ⅲ~Ⅳ期肠癌术后患者,化疗仍是NCCN指南^[6]及中国结直肠癌诊疗规范中推荐的首选治疗手段,对于术前评估原发灶不可切除或潜在可切除的Ⅳ期患者,指南亦推荐姑息性化疗或新辅助化疗治疗。

而化疗往往可大规模杀伤T淋巴细胞,导致患者免疫功能下降,影响或中断化疗进程。

人体的T淋巴细胞(T lymphocyte)是负责机体免疫功能的最重要和数量最多的细胞,CD3+是成熟的T淋巴细胞,一般代表T淋巴细胞的总数,CD3+的减少反映机体免疫功能减弱。CD4+和CD8+属于T淋巴细胞中不同功能的亚群。CD4+为辅助性淋巴细胞,当外来病毒侵袭时,会对免疫系统发出对抗的信号^[7]。CD8+是抑制性淋巴细胞,在收到对抗信息后可抑制和杀伤病毒。若机体免疫机能下降,则CD4+数量减少,CD8+数量增多,CD4+/CD8+比值减小^[8]。

当归补血汤出自金元四大家之一李东垣的《内外伤辨惑论·暑伤胃气论》,此方药味精简,只有黄芪和当归两味,比例为5:1,旨在益气补血,多用于治疗气血不足引起的多种病症^[9]。我们在此方基础上加阿胶、川芎、党参、甘草,组成加味当归补血汤。方中重用黄芪为君,补一身脾肺之气,所谓“气中有血,血中有气,气与血不可须臾相离,乃阴阳互根,自然之理也”,取“有形之血,不能速生;无形之气,所当急固”之义;臣以当归,养血和营;阿胶乃血肉有情之品,可养血润燥,配以川芎活气行血共为佐药。全方共奏气血双补,提升一身正气之功。

现代药理研究表明,黄芪中的主要成分黄芪多糖(APS)可显著增强机体的抗肿瘤、抗氧化、非特异性免疫调节和体液免疫功能^[10-11]。在骨髓造血方面,Wang等^[12]观察了60名慢性再生障碍性贫血患者,显示给予黄芪注射液静滴后患者血红蛋白、白细胞、红细胞和血小板都不同程度地上升($P<0.05$)。Yang等^[13]研究表明,给予白血病毒模型小鼠不同浓度的当归多糖注射,其CD4+和CD4+/CD8+均明显升高($P<0.01$)。张珣等^[14]研究显示,对免疫低下模型小鼠大剂量应用阿胶可明显升高其胸腺指数、巨噬细胞吞噬能力和脾淋巴细胞增殖能力。

本研究结果表明,加味当归补血汤可明显改善结直肠癌术后化疗患者的免疫功能,减轻患者骨髓抑制程度,并减少化疗后外周血细胞的生成抑制,从而多方面调节肠癌患者的免疫失衡,改善患者生活质量。后期应进一步研究本方提高术后化疗患者免疫功能的机理,为临床应用奠定基石。

参考文献

- [1] 王玉,方明治.四逆汤加味治疗结直肠癌化疗后血小板减少30例临床研究[J].江苏中医药,2011,43(5):28.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学会分会.中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(6):506.
- [3] 周岱翰.中医肿瘤学[M].北京:中国中医药出版社,2011:242.
- [4] KAASA T, WESSEL J. The Edmonton Functional Assessment Tool: further development and validation for use in palliative care [J]. J Palliat Care, 2001, 17(1): 5.
- [5] 王冠军,赫捷.肿瘤学概论[M].北京:人民卫生出版社,2013:271.
- [6] ENGSTROM P F, ARNOLETTI J P, BENSON A B 3rd, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(8): 838.
- [7] JACKUTĖ J, ŽEMAITIS M, PRANYS D, et al. Distribution of CD4(+) and CD8(+) T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking [J]. Medicina (Kaunas), 2015, 51(5): 263.
- [8] SONG M M, FANG S, TANAKA S, et al. Effects of arsenic disulfide on proliferation, cytokine production, and frequencies of CD4(+), CD8(+), and regulatory T cells in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 832.
- [9] 李东垣.内外伤辨惑论[M].天津:天津科学技术出版社,2003:22.
- [10] CHEN H G, ZHO U X, ZHANG J Z. Optimization of enzyme assisted extraction of polysaccharides from Astragalus membranaceus [J]. Carbohydr Polym, 2014, 111(13): 567-575.
- [10] CHEN H G, ZHO U X, ZHANG J Z. Optimization of enzyme assisted extraction of polysaccharides from Astragalus membranaceus [J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 567.
- [11] 段萍,王再谟.黄芪在恶性肿瘤化疗中的增效减毒作用的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2002,22(7):515.
- [12] WANG M S, LI J, DI H X, et al. Clinical study on effect of Astragalus Injection and its immuno-regulation action in treating chronic aplastic anemia [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2007, 13(2): 98.
- [13] YANG T H, JIA M, ZHO U S Y, et al. Antivirus and immune enhancement activities of sulfated polysaccharide from Angelica sinensis [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 50(3): 768.
- [14] 张珣,王静凤,李冰,等.阿胶对小鼠免疫功能的影响[J].食品工业科技,2011,32(11):400.

第一作者:王玉(1986—),女,硕士,主治医师,从事结直肠癌的中西医结合诊疗研究。

通讯作者:江滨,博士,主任医师。jbfirsh@aliyun.com

收稿日期:2018-04-14

编辑:吴宁