

· 临床研究 ·

复方苦参注射液对晚期肺癌患者T细胞亚群及细胞因子表达的影响

吴峥明 张奕

[摘要] **目的** 探究复方苦参注射液对晚期肺癌患者T细胞亚群及细胞因子表达的影响。**方法** 选择晚期肺癌患者120例为研究对象,根据随机数字表分为两组,各60例。对照组仅行常规化疗,研究组联合复方苦参注射液治疗。比较两组治疗前后T细胞亚群及细胞因子表达变化,并观察两组用药后毒副作用。**结果** 研究组患者治疗后的CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)水平明显高于治疗前(t 分别=5.14、8.20、4.66、4.05、6.43、3.19, P 均<0.05),对照组治疗后各因子水平与治疗前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.52、0.82、0.63、0.41、0.29、0.63, P 均>0.05)。研究组患者在治疗后CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、TNF- α 、IL-2、IFN- γ 明显高于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=5.39、9.06、5.10、4.19、7.15、3.23, P 均<0.05)。研究组不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.93$, $P<0.05$)。**结论** 复方苦参注射液可有效提高晚期肺癌患者细胞因子表达,改善T淋巴细胞免疫功能,降低化疗毒副作用。

[关键词] 晚期肺癌; 复方苦参注射液; T细胞亚群; 细胞因子; 毒副作用

Effect of compound Kushen injection on T cell subsets and cytokine expression in patients with advanced lung cancer WU Zhengming, ZHANG Yi. Department of Respiratory Medicine, Deqing People's Hospital, Deqing 313200, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of compound Kushen injection on T cell subsets and cytokine expression in patients with advanced lung cancer. **Methods** A total of 120 patients with advanced lung cancer were enrolled in the study. The control group received conventional chemotherapy only. The study group was treated with compound Kushen injection on basis of the conventional chemotherapy. The T cell subsets, the changes of cytokine expression before and after treatment were compared, and the toxic side effects of the two groups after administration were observed. **Results** The levels of CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, TNF- α , IL-2, and IFN- γ after treatment in the study group were significantly higher than before treatment ($t=5.14, 8.20, 4.66, 4.05, 6.43, 3.19, P<0.05$). There was no statistically significant difference in CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, TNF- α , IL-2, and IFN- γ levels before and after treatment in the control group ($t=0.52, 0.82, 0.63, 0.41, 0.29, 0.63, P>0.05$). After treatment, the levels of CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, TNF- α , IL-2, and IFN- γ in the study group were significantly higher than those in the control group ($t=5.39, 9.06, 5.10, 4.19, 7.15, 3.23, P<0.05$). The overall incidence of adverse reactions in the study group was lower than that in the control group ($\chi^2=4.93, P<0.05$). **Conclusion** Compound Kushen injection can effectively improve the expression of cytokines in patients with advanced lung cancer, improve the immune function of T lymphocytes, and reduce the side effects of chemotherapy.

[Key words] advanced lung cancer; compound Kushen injection; T cell subsets; cytokines; toxic and side effects

女性肺癌发病率死亡率仅次于乳腺癌,居第二位^[1,2],且肺癌病症早期并无特异性表现,大多患者确

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.08.013

作者单位:313200 浙江德清,德清县人民医院呼吸内科

诊时已至中晚期,难以根治,临床中主要借助化疗控制癌变病症恶化,延长患者生存时间,但化疗过程中患者极易出现多种不良反应,影响患者生存质量^[3]。本次研究旨在探讨复方苦参注射液对患者细

胞免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年2月至2019年2月德清县人民医院接收的120例晚期肺癌患者,其中男性78例、女性42例;年龄57~73岁,平均年龄(65.41±7.63)岁;所有患者均行病理检查及细胞学检查确诊,初诊为肺癌且生存周期≥6个月;TNM分期^[4]Ⅲb~Ⅳ期。排除:①小细胞癌患者以及合并其他严重恶性肿瘤或心脑血管疾病者;②入组前接收过手术、免疫调节、化疗等其他治疗者;③伴有严重肝肾功能障碍者;④因中途转院、放弃治疗等原因未能完成治疗者。所有患者均对本次研究知情同意,按照随机数字表法分为研究组和对照组。两组一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	平均 年龄/岁	TNM分期/例	
				Ⅲb期	Ⅳ期
研究组	60	38/22	65.82 ± 5.39	26	34
对照组	60	40/20	65.71 ± 5.12	23	37

1.2 方法 两组患者均行心电图、B超、血常规等常规检查,对照组予以NP化疗方案干预,治疗第1天、

第3天给予顺铂注射液(由江苏豪森药业集团有限公司生产)25 mg/m²静脉滴注,治疗第1天、第8天给予长春瑞滨注射液(由法国皮尔法伯 Pierre Fabre 公司生产)25 mg/m²静脉滴注;治疗周期为21 d,共用药2周期。研究组在化疗同时给予复方苦参注射液(由山西振东制药股份有限公司生产)20 ml加入250 ml 0.9%氯化钠溶液静脉滴注,每日一次,21 d为一个疗程,用药2疗程。两组患者用药期间予以止吐、护胃等对症干预。

1.3 观察指标 分别于治疗前1天及治疗结束后比较两组患者T细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺)比例变化,以及血清白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2),肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)及干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子表达情况,观察患者用药中出现骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾毒性等不良反应情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后T细胞亚群和细胞因子水平比较结果见表2

表2 两组T细胞亚群及细胞因子水平比较

组别		CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	IL-2/pg/ml	TNF-α/pg/ml	IFN-γ/pg/ml
研究组	治疗前	61.52 ± 7.21	30.55 ± 3.25	1.56 ± 0.63	1.81 ± 0.39	1.79 ± 0.36	1.86 ± 0.53
	治疗后	65.36 ± 3.27* [#]	36.18 ± 2.66* [#]	2.19 ± 0.69* [#]	2.13 ± 0.36* [#]	2.38 ± 0.26* [#]	1.99 ± 0.31* [#]
对照组	治疗前	61.46 ± 7.16	30.24 ± 3.16	1.51 ± 0.52	1.82 ± 0.40	1.80 ± 0.41	1.84 ± 0.46
	治疗后	62.15 ± 3.20	31.20 ± 3.28	1.62 ± 0.51	1.90 ± 0.22	1.92 ± 0.42	1.82 ± 0.26

注: *: 同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,两组患者在治疗前CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、TNF-α、IL-2、IFN-γ比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.05、0.53、0.47、0.14、0.14、0.22, P 均>0.05);研究组治疗后各因子水平明显高于治疗前(t 分别=5.14、8.20、4.66、4.05、6.43、3.19, P 均<0.05),对照组治疗后各因子水平与治疗前比较,差异无统计学意义(t 分别=0.52、0.82、0.63、0.41、0.29、0.63, P 均>0.05)。研究组患者在治疗后CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、TNF-α、IL-2、IFN-γ明显高于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=5.39、9.06、5.10、4.19、7.15、3.23, P 均<0.05)。

2.2 两组患者不良反应比较见表3

表3 两组不良反应比较/例(%)

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	肝肾毒性	总发生率
研究组	60	2(3.33)	5(8.33)	1(1.67)	8(13.33)*
对照组	60	5(8.33)	8(13.33)	5(8.33)	18(30.00)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,研究组不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.93$, $P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌为常见恶性肿瘤,起病多受吸烟、肺部慢性疾病、家族遗传、接收过量放射线等综合因素影响;且随着生活环境变化,人口老龄化加剧等影响,

肺癌发病率进一步升高。据统计,近20年来我国肺癌发病率呈持续增长趋势,目前居男性恶性肿瘤发病率、死亡率首位。且肺癌临床症状较为复杂,症状表现多与肿瘤部位、病理类型等有着密切联系,且与患者自身耐受性及反应程度有关,大多患者病症早期症状极其轻微,无严重不适,难以诊断^[5];当肿瘤发展至中晚期则多以咳嗽、胸痛为首发症状,随着病症恶化,将伴有声音嘶哑、发热等症状,严重影响患者健康。

晚期肺癌患者受病症影响,通常已错失最佳治疗时机,此类患者通常需要受化疗、放疗方式控制癌细胞增殖,防止病症恶化,以提高生存周期。中医认为肺癌属“咳嗽”、“肺萎”、“肺壅”范畴,其病机以正虚为本,体内阴阳失调,外邪乘虚侵入,瘀滞于肺,使得患者肺腑功能失调,气机不利,血行受阻致病,加之津液失于输布,将致痰凝气滞,体内邪气淤毒胶结,形成肺部结块,需予以清热燥湿之法治之^[6,7]。本次研究中肺癌患者受癌变病症影响,其T细胞免疫功能严重下降,治疗前T细胞亚群水平均呈较低水平,通过复方苦参注射液联合现代化疗方式干预,患者T细胞亚群(CD⁴⁺、CD⁸⁺等)水平明显提高(P 均 <0.05),与李杰宝等^[8]、刘学军等^[9]研究相似,考虑为复方苦参注射液为中药制剂,主要由白土苓及苦参两味中药制成,其中白土苓具有祛风、解毒除湿功效,苦参具有清热燥湿功效,两者联用可发挥凉血解毒、清热利湿作用,可有效抑制肺癌肿瘤细胞分化增殖,并可诱导肿瘤细胞凋亡^[10,11],大大增强患者细胞免疫能力,有效提高T淋巴细胞活性,进而使得CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平升高,并可间接提高对肿瘤杀伤能力。徐燕等^[12]通过对74例晚期肺癌患者行复方苦参注射液治疗研究发现,用药后患者白细胞介素、肿瘤标志物等细胞因子水平均得到一定提高。本次研究还显示,患者联合复方苦参注射液治疗后的细胞因子(TNF- α 、IL-2等)水平明显较仅行化疗干预的肺癌患者更高(P 均 <0.05),说明患者经联合复方苦参注射液治疗后癌细胞杀灭效果更好。分析其原因为:复方苦参注射液中主要成分苦参中含有丰富苦参碱,据现代药理研究,苦参碱可通过影响肿瘤细胞分化周期,对癌细胞端粒酶活性有着极强抑制作用,并可使细胞DNA甲基化,进而抑制肿瘤细胞分化增殖,可降低细胞黏附因子黏附性,诱导癌细胞凋亡、分化,防止癌细胞转移,对肺癌、消化系统癌等癌性细胞具

有较强杀灭效果,可有效控制患者癌变病症恶化发展程度。但晚期肺癌患者在接受化疗时,化疗过程虽对癌细胞具有较强杀灭作用,同时也将对患者局部正常细胞造成损伤,使得患者极易出现骨髓抑制,恶心、呕吐等胃肠道反应等不良反应,影响患者化疗效果及生存质量。本次研究通过复方苦参注射液联合化疗干预后,患者骨髓抑制等不良反应也得到有效控制,发生率明显降低($P<0.05$),考虑为复方苦参注射液为纯中药制剂,药剂本身对人体造成毒副作用较小,且复方苦参注射液可进一步加强对癌细胞杀灭效果,有效增强患者机体免疫功能,可提高患者对化疗毒性作用的抵抗能力,进而降低毒副作用发生率。

综上所述,晚期癌症患者联合行复方苦参注射液治疗,可有效调节患者T细胞亚群,增强细胞免疫功能,提升TNF- α 、IL-2、IFN- γ 细胞因子表达水平,提高临床疗效,并可显著降低毒性反应发生率,提高患者生存质量。

参考文献

- 田述梅, 吴吉进, 吴远鹏. 复方苦参注射液联合TP方案对晚期肺癌患者临床症状、毒副反应及生活质量的影响[J]. 四川中医, 2018, 85(2): 213-215.
- 段哲萍, 于新江, 吕艳玲, 等. 复方苦参注射液对非小细胞肺癌放疗患者放射性肺损伤及骨髓抑制的防治作用及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(32): 81-83.
- Zhao ZQ, Liao HH, Ju Y. Effect of compound Kushen injection on T-cell subgroups and natural killer cells in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with concomitant radiochemotherapy[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(1): 14-18.
- 陕飞, 李子禹, 张连海, 等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌TNM分期系统(第8版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(1): 20-22.
- Wang X, Jie L, Lin H, et al. A multicenter randomized controlled open-label trial to assess the efficacy of compound kushen injection in combination with single-agent chemotherapy in treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: study protocol for a randomize[J]. Trials, 2016, 17(1): 1-10.
- 刘畅, 李枫, 王莉, 等. 复方苦参注射液辅助GP方案治疗老年晚期非小细胞肺癌近期疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 37(15): 2144-2147.
- Riley CH, Brimnes MK, Hansen M, et al. Interferon- α induces marked alterations in circulating regulatory T

- cells, NK cell subsets, and dendritic cells in patients with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia and polycythemia vera[J]. Eur J Haematol, 2016, 97(1): 83-92.
- 8 李杰宝, 张家衡. 复方苦参注射液治疗乳腺癌术后化疗患者的临床疗效及其对外周血T细胞亚群的影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(21): 1945-1949.
- 9 刘学军, 许金伟. 洛铂与复方苦参注射液联合应用治疗晚期肺癌恶性胸腔积液的效果及机制[J]. 河北医药, 2016, 38(10): 1461-1464.
- 10 刘春秋, 李国欢, 刘卫东. 复方苦参注射液在晚期肺癌恶性胸腔积液患者姑息治疗中的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 91(1): 74-75.
- 11 Clingen PH, Berneburg M, Petit-Frère C, et al. Contrasting effects of an ultraviolet B and an ultraviolet A tanning lamp on interleukin-6, tumour necrosis factor- α and intercellular adhesion molecule-1 expression[J]. British J Dermatol, 2015, 145(1): 54-62.
- 12 徐燕, 李玉芳. 复方苦参注射液联合化疗对晚期NSCLC患者外周血调节性T、B淋巴细胞的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(11): 2192-2194.

(收稿日期 2019-05-24)

(本文编辑 蔡华波)

· 消息 ·

《全科医学临床与教育》杂志社微信公众号开通通知

2019年8月起,《全科医学临床与教育》杂志社全面开通“全科医学临床与教育杂志社”微信公众号,实现与在线投稿系统同步,主要包括投稿审稿(我要投稿、专家审稿、稿件追踪、投稿指南、缴费指南)、期刊在线(当期目录、过刊浏览、总目录)、本刊资讯(期刊介绍、编委会、期刊动态、关于我们)。欢迎广大医务人员、教育学者关注并投稿!



《全科医学临床与教育》编辑部
2019年8月