

红归胶囊联合化疗改善恶性肿瘤患者免疫功能的疗效观察

王彬, 张凤云, 李小园, 王靖, 刘洋

牡丹江医学院第二附属医院 医保科, 黑龙江 牡丹江 157015

摘要: **目的** 观察红归胶囊联合化疗改善恶性肿瘤患者免疫功能的临床疗效。**方法** 选取2013年12月—2014年12月牡丹江医学院第二附属医院恶性肿瘤患者180例, 随机分为对照组和治疗组, 每组90例。对照组单纯化疗。治疗组在对照组治疗基础上口服红归胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组21d为1个疗程, 共治疗3个疗程。两组患者在治疗前后测定OT皮试反应能力及巨噬细胞吞噬率。**结果** 治疗组OT皮试反应能力增强5~10倍、10~20倍、20倍以上的患者例数明显多于对照组, 无变化和下降病例数低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。巨噬细胞吞噬率增强10%~20%、20%~30%、30%以上的患者例数明显多于对照组, 无变化和下降病例数低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 红归胶囊在对提高肿瘤患者的细胞免疫功能具有显著疗效, 具有一定的临床价值。

关键词: 红归胶囊; 恶性肿瘤; OT皮试反应能力; 巨噬细胞吞噬率

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0696-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.020

Clinical observation of Honggui Capsules combined with chemotherapy in improvement of immune function in patients with malignant tumor

WANG Bin, ZHANG Feng-yun, Li Xiao-yuan, WANG Jing, LIU Yang

Department of Health Care, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157015, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Honggui Capsules combined with chemotherapy in improvement of immune function in patients with malignant tumor. **Methods** Patients (180 cases) with malignant tumor in the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University from December 2013 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 90 cases. Patients in control group were given chemotherapy only. Patients in treatment group were administered with Honggui Capsules on the basis of control group, 4 grains/time, three times daily. One course of treatment was 21 days, and two groups were treated for three courses of chemotherapy. Skin reaction ability about OT test and macrophage phagocytosis rates in two groups was conducted. **Results** The patients of skin reaction ability about OT test enhancing 5 — 10 times, 10 — 20 times, more than 20 times in the treatment group were significantly more than those in the control group, while the patients of no changing and falling were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The patients of macrophage phagocytosis rate increasing 10% — 20%, 20% — 30%, more than 20% were significantly more than those in the control group, while the patients of no change and falling were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Honggui Capsules has the good clinical effect in improvement of immune function in patients with malignant tumor, which has certain clinical value.

Key words: Honggui Capsules; malignant tumor; skin reaction ability about OT test; macrophage phagocytosis rates

红归胶囊主要成分为红参、冬虫夏草、熟地黄、当归、肉桂、刺五加浸膏、薏苡仁、猪苓、黄芪、茯苓、白术、白芍、川芎、甘草。经试验证实, 红归胶囊有效成分虫草素、虫草多糖、人参皂苷Rg₃、

人参皂苷Rh₂、刺五加皂苷、薏苡仁脂等, 不但能够直接切断肿瘤血管、抑制癌细胞生长, 而且在协同作用时, 效果远远超过单方使用, 其抗癌机制可能与抑制环氧酶-2 (COX-2)、血管内皮生长因子

收稿日期: 2015-03-17

基金项目: 牡丹江市科学技术计划项目 (Z2014S085)

作者简介: 王彬 (1973—), 副主任药师, 研究方向是抗肿瘤药物的应用。Tel: (0453)8927631 E-mail: 455393595@qq.com

(VEGF)的表达有关^[1]。红归胶囊作为抗肿瘤新药,目前临床积累经验较少,随机对照试验资料极少,疗效难以评价。牡丹江医学院第二附属医院采用OT皮试反应能力试验和巨噬细胞吞噬功能试验的方法,对红归胶囊联合化疗增强患者免疫功能机制方面做了相关研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

180例恶性肿瘤患者来源于牡丹江医学院第二附属医院2013年12月—2014年12月肿瘤内科病区收治的住院患者,其中男84例,女96例,患者年龄39~62岁,平均年龄(50.5±11.5)岁,中位年龄51岁。所有病例均为初治疗实体瘤患者,有明确的相关影像学检查及病理诊断,临床病程26~55d,平均(35.5±7.8)d。肿瘤原发部位:肝癌20例、肺癌36例、乳腺癌56例、肠癌48例、胃癌20例,病情均符合化疗治疗适应症。实验开始前,患者均对治疗方案明确,本研究经医院伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。

病例纳入标准 所有病例均经彩超、CT、核磁和细胞及病理学检查诊断为各实体瘤。且各项肿瘤患者均经肿瘤根治术治疗,肿瘤无转移。所有患者Karnofsky评分≥60分,预计生存时间>3个月,血常规及肝、肾功能、心电图基本正常。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

病例排除标准 凡不符合上述诊断标准;或合并严重心、脑血管疾病,全身情况差;或精神障碍等疾病;依从性差,不能坚持用药或研究资料不全;自行采取其他疗法者不作为观察病例。

1.2 药物

红归胶囊由黑龙江哈尔滨医大药业有限公司生产,规格0.4g/粒,产品批号20131001。

1.3 分组和治疗方法

全部病例采用信封法进行随机方案分为对照组和治疗组,每组90例,其中对照组男43例,女47例,平均年龄(49.6±10.8)岁,平均病程(38.6±10)d;肝癌9例,肺癌18例,乳腺癌29例,肠癌26例,胃癌8例。治疗组男41例,女49例,平均年龄(50.7±10.5),平均病程(36.2±11)d;肝癌11例,肺癌18例,乳腺癌27例,肠癌22例,胃癌12例。两组患者在性别组成、年龄、疾病组成方面差异无统计学意义,具有可比性。

对照组单纯化疗,采用NP、PC、CAP、MVP

等方案^[2-3],同时辅助止吐、利尿、对症治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服红归胶囊,4粒/次,3次/d。两组21d为1个疗程,共治疗3个疗程。全部病例在治疗前及进行3个化疗疗程结束后第10天测定OT皮试反应能力及巨噬细胞吞噬率。

1.4 观察指标^[4]

OT皮试 通常在前臂掌侧,皮内注射0.1mL不同稀释度(1:100~1:100000)的旧结核菌素,72h后测定皮试点皮肤的红肿、硬结的直径大小。

巨噬细胞吞噬功能试验 取1cm²大小的滤纸2张,蘸上10%中药斑蝥乙醇浸出液放置在前臂屈侧皮肤上,48h后前臂皮肤上形成一水泡,抽取水泡渗出液1~2mL,置入含有2片盖片的试管中,加入5%鸡红细胞悬液0.01mL混匀,在37℃水浴中加热30min,每隔10min摇动1次。取出双层盖片,生理盐水冲洗后以两外侧面平置载玻片,干燥后,固定,吉姆萨染色,在油镜下观察100个巨噬细胞吞有鸡红细胞的巨噬细胞数。

1.5 正常标准判断^[5]

OT反应若局部微红疹,无硬结或红疹、硬结直径<5mm为阴性;红疹、硬结直径≥5mm为阳性。巨噬细胞吞噬功能试验中巨噬细胞吞噬百分比正常值为(64.70±2.43)%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 12.0软件进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组OT皮试反应能力比较

观察稀释度1:100~1:100000的旧结核菌素0.1mL皮内注射引起的迟发型皮肤变态反应。同一病例治疗前后OT皮试反应能力的对比,以阳性OT稀释度增强的倍数表示,如治疗前是1:100,治疗后是1:500,则表示为5倍。治疗组OT皮试反应能力增强5~10倍、10~20倍、20倍以上的患者例数明显多于对照组,无变化和下降病例数低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组巨噬细胞吞噬率比较

增加10%为每例病例入组治疗前与入组治疗后巨噬细胞吞噬率的比值在1~10;增加20%为每例病例入组治疗前与入组治疗后巨噬细胞吞噬率的比值在10~20;增加30%为每例病例入组治疗前与入组治疗后巨噬细胞吞噬率的比值在20~30。巨噬细胞

胞吞噬率增强 10%~20%、20%~30%、30%以上的患者例数明显多于对照组，无变化和下降病例数低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组 OT 皮试反应能力变化比较

Table 1 Comparison on changes of skin reaction ability about OT test between two groups

| 组别 | n/例 | 增强/例 | | | 无变化/例 | 下降/例 |
|----|-----|--------|---------|--------|-------|------|
| | | 5~10 倍 | 10~20 倍 | 20 倍以上 | | |
| 对照 | 90 | 20 | 18 | 12 | 22 | 18 |
| 治疗 | 90 | 34* | 30* | 20* | 6* | 0* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组巨噬细胞吞噬率比较

Table 2 Comparison on macrophage phagocytosis rate between two groups

| 组别 | n/例 | 增强/例 | | | 无变化/例 | 下降/例 |
|----|-----|---------|---------|-------|-------|------|
| | | 10%~20% | 20%~30% | 30%以上 | | |
| 对照 | 90 | 20 | 20 | 8 | 28 | 14 |
| 治疗 | 90 | 32* | 38* | 16* | 2* | 2* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肿瘤的治疗方法不断改进，新药及新疗法层出不穷，采用手术、放疗、化疗及生物治疗等多种方法组成的综合治疗方案已成为目前公认的治疗模式^[6]。手术治疗损伤大且仅适合早、中期年轻患者；放化疗虽效果肯定，但毒副作用广泛且严重；中药在治疗上具有独特的疗效和不同的切入点^[7]，可以弥补手术和放化疗的不足之处。大量的临床及实验研究已显示，中药在肿瘤治疗中的疗效与以杀伤为目的建立的西医疗法疗效不同。在肿瘤免疫中细胞免疫对肿瘤排斥反应有极其重要的作用，其中又以 T 细胞和巨噬细胞作用重大。肿瘤生长过程对患者机体有一定消耗，加上肿瘤分泌毒素及免疫抑制因子，使机体免疫平衡被打破。

红归胶囊有效成分中含有虫草素及虫草多糖，能抑制结肠癌细胞质中 VEGF 的表达，这可能与其抑瘤作用有关^[8-9]；人参皂苷 Rg₃ 和 Rh₂ 可显著增加脾脏 CD⁴⁺、CD⁸⁺ T 细胞阳性率并促进肿瘤特异性 CTL 细胞诱生^[10]；冬虫夏草和红参中含有的各种药效成分，也能够迅速解决肿瘤病人治疗中的各种恶性症状，也能够改善免疫功能。体外实验证明，红参、黄芪、白术、灸甘草、茯苓、薏苡仁、白芍等不仅具有抗癌、抑癌的作用，还能增强机体的免疫功能^[11]。冬虫夏草具有益气补肾功能，是可用作扶

持正气、培本固元的良药。它可以改善机体代谢，抑制肿瘤浸润与转移。特别是晚期癌症，用后可迅速提高食欲，改善症状、延长存活期。对于正在放化疗的患者，可明显减轻放化疗的副作用。临床观察中药抗肿瘤治疗总结起来可以收到以下疗效：患者症状减轻、体质改善、提高对治疗的耐受性，使患者顺利接受各种治疗；提高患者免疫功能，增效减毒；与放化疗结合治疗肿瘤病人，明显减少其毒副作用发生率；其他如调节机体功能，缓解发热、减轻疼痛等，部分病人生存期得到延长^[12]。但对于中药在肿瘤患者疗效方面的表述也仅限于此，不能用明确数据说话，这也是中药在抗肿瘤研究领域处境尴尬的根本原因之一，是中医药研究者需要直面并加以解决的一个重大课题^[13]。

本研究通过 OT 皮试反应能力试验和巨噬细胞吞噬功能试验，客观的反映了红归胶囊这一抗肿瘤中药在提高患者免疫功能方面的作用，为评价该药品临床药效提供了新的依据。OT 皮试测定细胞免疫功能活性是具有代表性的客观指标，巨噬细胞是细胞免疫力的重要组成部分。实验表明，红归胶囊联合化疗方案治疗恶性肿瘤对比单纯化疗治疗，患者 OT 皮试反应能力和巨噬细胞吞噬率均有明显提高。提示红归胶囊在对提高肿瘤患者的细胞免疫功能具有显著意义，具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 徐 俭, 魏广田. 红归胶囊治疗鼻咽癌的离体实验 [J]. 中国药物评价, 2012, 1(9): 21-24.
- [2] 罗光华, 郭莉莉, 刘丽华. 紫杉醇与肿瘤免疫的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 2(20): 251-254.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 343-347, 551-552.
- [4] 沈连法, 章 颖, 林 岩. 恶性肿瘤患者细胞免疫功能测定的临床意义 [J]. 中国厂矿医学, 2000, 4: 8-9.
- [5] 章 颖. 胸腺肽对乳腺癌病人免疫功能的影响 [J]. 中国厂矿医学, 2001, 14(2): 60-61.
- [6] 苏胜发, 卢 冰, 胡银祥. NSCLC 单器官转移化疗同期原发及转移灶放疗的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 14(20): 1102-1105.
- [7] 成海燕. 中药抗肿瘤机制的研究现状 [J]. 药物与人, 2014, 27(6): 58.
- [8] 蔡 伟, 叶 青, 唐 亮, 等. 虫草素及虫草多糖对结直肠癌转移的预防作用和调控血管内皮生长因子表达的研究 [J]. 上海医学, 2011, 34(8): 624-628.
- [9] 陈家念, 张 璇, 蔡豪斌, 等. 冬虫夏草菌丝体水提醇沉物体外抗肿瘤活性研究 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 108-112.
- [10] 柯仕忠, 刘 瑶, 金浩杰, 等. 人参皂甙 Rg₃ 抗小鼠 Lewis 肺癌的机制研究 [J]. 免疫学杂志, 2012, 28(5): 389-393.
- [11] 王 艳, 陈 新, 高旭灵. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 65-69.
- [12] 吕 贺, 朴成国, 李香丹. 中药抗肿瘤机制的研究现状 [J]. 医学综述, 2011, 19(17): 3004-3006.
- [13] 张秀云, 周凤琴. 中药抗肿瘤研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 11: 142-144.