

紫龙金片对肺癌患者术后免疫功能的调节作用

黄争荣, 陈元美, 林浩, 林锦培, 陈乃杰*

福建省肿瘤医院, 福建医科大学附属肿瘤医院, 福建 福州 350014

摘要:目的 从体液免疫及细胞免疫角度探讨紫龙金片对肺癌患者术后免疫功能的调节作用。方法 将 60 例肺癌术后患者按数字随机表分为 2 组, 对照组及治疗组各 30 例。对照组术后给予常规支持治疗, 治疗组在术后常规支持治疗基础上第 3 天起口服紫龙金片(每次 4 片, 3 次/d)治疗, 比较两组患者的免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及 NK 细胞等指标。结果 术后第 2 天两组 IgA、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺与术前比较均下降, 差异显著($P < 0.05$), CD8⁺差异不显著($P > 0.05$); 术后第 14 天对照组及治疗组 IgA、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 与术后第 2 天比较均有上升, 对照组 NK 差异显著($P < 0.05$), 治疗组 IgA、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺差异显著($P < 0.05$); 术后第 14 天治疗组 IgA、IgG、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 与对照组比较, 均显著升高($P < 0.05$)。结论 肺癌患者手术后早期存在免疫功能抑制状态, 紫龙金片可以改善肺癌患者术后体液免疫和细胞免疫功能, 促进机体免疫功能恢复, 增强机体抗肿瘤能力。

关键词: 紫龙金片; 肺癌; 手术; 体液免疫; 细胞免疫

中图分类号: R287.91 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)12-2941-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.029

Effect of Zilongjin Tablets on immune function of patients with lung cancer after operation

HUANG Zheng-rong, CHEN Yuan-mei, LIN Hao, LIN Jin-pei, CHEN Nai-jie

Fujian Cancer Hospital & Affiliated Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

Abstract: Objective To explore the regulatory effect of Zilongjin Tablet on immune function of postoperative patients with lung cancer from humoral immunity and cellular immunity, and to seek an effective method for comprehensive treatment of lung cancer. **Methods** Sixty patients with lung cancer after operation were divided into two groups according to the digital random table, 30 in the control group and 30 in the treatment group. The control group was given routine supportive treatment after operation. The treatment group was given Zilongjin Tablets (4 tablets, 3 times/d) with routine supportive treatment on day 3 after operation. The indexes of immunoglobulin (IgA, IgG, IgM), T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), and NK cells were compared between the two groups. **Results** On day 2 after operation, IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the two groups decreased compared with those before operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference in CD8⁺ ($P > 0.05$). On day 14 after operation, the levels of IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK in the two groups increased, the NK of the control group and the IgA, IgG, IgM, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ of the treatment group were significant differences compared with the 2nd day after operation ($P < 0.05$). Moreover, there were significant differences in IgA, IgG, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK between the two groups on day 14 after operation ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with lung cancer have immunosuppressive status in the early postoperative period. Zilongjin Tablets can improve the postoperative humoral immunity and cellular immunity of patients with lung cancer, promote the recovery of immune function and enhance their anti-tumor ability.

Key words: Zilongjin Tablets; lung cancer; operation; humoral immunity; cellular immunity

原发性支气管癌(肺癌)是我国及世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率、死亡率均位居全部肿瘤第一位^[1]。手术是目前肺癌治愈的主要方法,但手术可降低机体免疫功能,术后常出现疲乏、纳少、

收稿日期: 2019-03-06

作者简介: 黄争荣(1977—), 博士, 副主任医师, 研究方向为恶性肿瘤中医药治疗及基础研究。

Tel: (0591)83660063 13635270234 E-mail: hzr1999@sohu.com

*通信作者 陈乃杰, 主任医师。E-mail: cnj5232@163.com

气短等症状,临床上多属于中医学气血亏虚证^[2],其恢复通常需要较长的时间。因此,如何预防手术所引起的免疫功能低下是预防、降低肿瘤复发与转移的关键。笔者在肺癌手术后即应用紫龙金片对患者进行综合治疗,探索其对机体免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 9 月福建省肿瘤医院胸外科肺癌手术患者 60 例,采用随机数字表法,随机分为对照组和治疗组,各 30 例。纳入标准:①

符合中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)^[3];②中医辨证分型为气血亏虚型:神疲乏力,面色无华,少气懒言,气短自汗,咳嗽,食欲不振,舌质淡红,苔薄白,脉细弱^[4];③术前未进行新辅助化疗或放疗;④未合并免疫性疾病;⑤术前未使用免疫调节剂、激素类药物;⑥血常规、肝肾功能等检查均正常。排除标准:①未进行手术切除;②依从性差,不能坚持用药。两组患者一般临床特征见表 1。两组患者年龄、性别、病理类型、切除部位、术式、临床分期等资料经统计学处理,差异无显著性,具有可比性($P>0.05$)。

表 1 两组肺癌患者的一般资料

Table 1 General information of lung cancer patients in two groups

组别	例数	中位年龄(范围)/岁	性别/例		病理类型/例			
			男	女	腺癌	鳞癌	小细胞癌	其他
对照	30	56 (37~73)	18	12	16	11	0	3
治疗	30	58 (40~75)	21	9	14	14	1	1

组别	例数	切除部位/例		术式/例		临床分期/例		
		区段	肺叶	开放	胸腔镜	I 期	II 期	IIIA 期
对照	30	7	23	8	22	7	14	9
治疗	30	5	25	6	24	6	13	11

1.2 治疗方法

治疗组于术后第 3 天开始口服紫龙金片(天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂生产,生产批号 DK35616, 0.65 g/片),每次 4 片,每日 3 次,连续口服 12 d。对照组未服用紫龙金片。两组患者术后观察期间,进行相同的营养支持治疗,均不使用其他免疫调节剂。

1.3 检测方法

所有患者于术前、术后第 2 天及术后第 14 天清晨空腹肘静脉采集抗凝血,采用西门子 BNII 全自动蛋白分析仪检测体液免疫功能指标(IgA、IgG、IgM),采用 BD FACSCalibur 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及 NK 细胞。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用多个样本均数间的多重比较的方差分析。

2 结果

2.1 患者血浆免疫球蛋白水平的比较

两组术前比较,IgA、IgG、IgM 差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第 2 天对照组及治疗组 IgA、IgG、IgM 与术前比较均下降,差异显著($P<0.05$);术后第 14 天对照组及治疗组 IgA、IgG、IgM 与术后第 2 天比较均有上升,对照组 IgM 差异显著($P<0.05$),治疗组 IgA、IgG、IgM 差异均显著($P<0.01$)。治疗组与对照组比较,IgA、IgM 均显著升高($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 两组患者血浆免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on plasma immunoglobulin levels of patients between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	术前	2.78±0.91	13.77±2.54	1.35±0.42
	术后第 2 天	2.36±1.22*	12.18±2.35*	1.02±0.26*
	术后第 14 天	2.51±1.13	12.76±2.29	1.19±0.27 [#]
治疗	术前	2.84±1.01	14.05±2.03	1.42±0.45
	术后第 2 天	2.43±1.15*	12.52±2.38*	1.08±0.31*
	术后第 14 天	2.90±1.08 ^{#△}	13.80±1.92 ^{##}	1.32±0.25 ^{##△}

与本组术前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与本组术后第 2 天比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与对照组治疗同期比较: [△] $P<0.05$, 下同

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs preoperation of same group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs second day after operation of same group; [△] $P<0.05$ vs control group at same time, same as below

2.2 患者血浆 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平的比较

两组术前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后第 2 天对照组及治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 与术前比较均下降, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01)。术后第 14 天对照组及治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 与术后第 2 天比较均有上升,对照组 NK 差异显著 ($P<0.05$),治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01)。治疗组与对照组比较, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 显著升高 ($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 3 Comparison on levels of T lymphocyte subsets and NK cells of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)/%	NK/%
对照	术前	57.23 ± 13.52	34.75 ± 11.04	36.13 ± 9.31	1.12 ± 0.38	8.43 ± 2.57
	术后第 2 天	49.47 ± 12.60*	28.18 ± 9.85*	34.25 ± 10.48	0.95 ± 0.24*	7.15 ± 3.14*
	术后第 14 天	52.35 ± 13.78	30.06 ± 10.47	35.11 ± 10.62	1.03 ± 0.35	7.84 ± 3.09 [#]
治疗	术前	58.91 ± 14.03	35.30 ± 12.16	35.83 ± 11.27	1.15 ± 0.33	8.82 ± 2.53
	术后第 2 天	50.22 ± 12.94*	27.92 ± 11.54**	33.96 ± 9.51	0.92 ± 0.30*	7.57 ± 2.96*
	术后第 14 天	57.71 ± 13.67 [#]	34.25 ± 12.62 ^{##△}	35.04 ± 10.16	1.17 ± 0.29 ^{#△}	8.70 ± 3.62 ^{#△}

2.3 不良反应

治疗组 2 例病人出现轻度恶心、腹胀感,其余未出现明显不良反应。

3 讨论

机体的免疫功能与肿瘤的发生、发展密切相关^[5]。肿瘤患者的免疫功能状态是肿瘤综合治疗前机体抗肿瘤的主要力量,虽然不能直接反映肿瘤的侵袭能力,但与肿瘤的发展及预后有一定关系。手术可抑制机体术后的免疫功能^[6],如果术后免疫功能持续下降,可促进肿瘤复发和转移,降低患者的生活质量和生存率。已有资料表明^[7-8],运用中医药治疗可以明显改善肺癌患者的免疫功能,促进术后创伤的恢复。

祖国医学认为肺癌发生、发展的基本病机是本虚标实^[9]。由于正气亏虚,阴阳失衡,邪毒乘虚入肺,邪滞于肺,导致肺脏功能失调,肺气宣肃失职,气机不利,血行淤阻,津液不布,津聚为痰,痰凝气滞,瘀阻脉络,瘀毒互结,日久发展成肺癌。肺癌在手术切除病灶后,表现为邪毒祛除,但正气已伤,继而出现相应的气血两虚证的临床表现。因此,肺癌的主要治则是扶正祛邪。紫龙金片是一种口服中成药制剂,该方以黄芪、当归并用,益气补血,为君药;丹参、白英、龙葵、半枝莲清热解毒,化痰消肿,为臣药;蛇莓、郁金化痰祛瘀而为佐药;此外,黄芪具有引诸药入肺而兼具使药之意。诸药合用,共奏益气养血、清热解毒、理气化痰之功效。多项研究表明^[10-12],紫龙金片能够提高肺癌化疗近

期疗效,减轻化疗毒副反应,改善患者的生存质量。

机体对肺癌的免疫应答主要包括体液免疫和细胞免疫。体液免疫是通过效应 B 淋巴细胞产生抗体以达到保护机体的免疫机制,抗原进入机体后被吞噬细胞摄取和处理,吞噬细胞再将抗原呈递给 T 淋巴细胞产生淋巴因子, B 淋巴细胞受淋巴因子刺激进一步增殖分化成浆细胞和记忆细胞。浆细胞可以产生免疫球蛋白,临床上检测血清免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 是评估机体体液免疫水平的重要方法。本研究结果显示,两组肺癌患者术前 IgA、IgG、IgM 水平比较无差异,术后第 2 天均呈下降趋势 ($P<0.05$),表明手术降低了两组患者的体液免疫功能,其原因可能与手术创伤应激消耗过多免疫球蛋白或术后营养状况差免疫球蛋白产生不足有关。术后第 14 天两组 IgA、IgG、IgM 均较术后第 2 天上升,且治疗组 IgA、IgM 水平明显高于对照组 ($P<0.05$),提示紫龙金片可以明显改善肺癌患者术后体液免疫功能。

目前细胞免疫被认为是机体抗肿瘤的重要机制^[13],发挥免疫效应的细胞主要是 T 淋巴细胞、NK 细胞等。T 淋巴细胞亚群包括 CD4⁺辅助性 T 细胞和 CD8⁺抑制性 T 细胞, CD4⁺细胞协助细胞免疫应答和体液免疫, CD8⁺细胞主要抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞增殖, CD4⁺、CD8⁺细胞相对分布及其比值的动态平衡反映机体的抗肿瘤免疫状态。NK 细胞具有免疫监视和分泌细胞因子直接杀伤肿瘤细胞的作用。因此,检测 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) 及 NK 细胞是评估机体细胞免疫水平的重要指标。本研究发现, 两组肺癌患者术后第 2 天 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著低于术前, 说明肺癌患者术后免疫功能受到明显抑制。术后第 14 天两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均较术后第 2 天上升, 提示术后免疫功能可缓慢恢复。治疗组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平与对照组比较明显升高 ($P < 0.05$), 表明紫龙金片能够迅速纠正肺癌患者术后 T 细胞功能抑制状态, 增强机体早期自身抗肿瘤能力。

本研究显示, 肺癌患者手术后早期存在免疫功能抑制状态, 紫龙金片能够显著提高肺癌患者术后机体体液免疫和细胞免疫功能, 增强机体抗肿瘤能力, 值得临床运用。但能否减少肺癌术后复发率和转移率, 还需要更长时间的随访观察。

参考文献

- [1] 廉政军, 黄建国. 晚期非小细胞肺癌预后相关因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 95-97.
- [2] 周舟, 侯炜, 董军. 非小细胞肺癌术后中医证型与病理类型及分期、分化之间的关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1126-1128.
- [3] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [4] 马科, 马玲, 施志明. 原发性支气管肺癌中医证型规范化研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(4): 421-422.
- [5] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13): 876-879.
- [6] 喻光懋, 崔健, 周伟军, 等. 肺癌术后早期营养支持对机体免疫功能影响 [J]. 中国肿瘤, 2004, 13(2): 109-111.
- [7] 郑佳彬, 李冰雪, 程倩雯. 非小细胞肺癌患者术后中医药治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1): 125-128.
- [8] 杨忠明, 曾瑞, 王杰, 等. 加味六君子汤对肺癌术后化疗免疫功能的影响 [J]. 成都医学院学报, 2017, 12(2): 166-169.
- [9] 关念波, 刘浩, 林洪生. 肺癌中医药治疗的研究进展及展望 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(3): 264-267.
- [10] 尚瑞国. 紫龙金片联合多西他赛加顺铂方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(10): 45-46.
- [11] 马惠文, 方骏, 王思雄. 紫龙金片联合化疗对晚期肺癌的临床疗效 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3318-3320.
- [12] 杨爱莲, 林锦培, 林浩, 等. 紫龙金片治疗晚期恶性肿瘤临床观察 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3882-3884.
- [13] 章梁君, 钟锦莎, 钟辉秀, 等. 恶性肿瘤患者外周血淋巴细胞免疫表型检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(24): 3565-3567.