

升血方剂对结直肠癌化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响

姚媚方,李风云,刘志,符中柱,刘华蓉

(贵州省中医院/贵阳中医学院第一附属医院肛肠科,贵阳 550001)

[摘要] **目的** 探讨升血方剂对结直肠癌化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响。**方法** 以 2011 年 2 月至 2015 年 6 月在贵州省中医院肛肠科住院治疗的 94 例转移性结直肠癌患者为研究对象,根据治疗方案的不同分成观察组和对照组,每组各 47 例,对照组采用常规的 XELON 方案进行化疗,观察组在对照组化疗方案的基础上给予升血方剂治疗,治疗两个周期后检测两组治疗后的免疫功能及骨髓抑制情况。**结果** 观察组治疗后稳定率为 63.83%,明显高于对照组 42.55% ($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞活性明显高于对照组 ($P < 0.05$),而对照组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞活性于治疗前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞活性明显高于对照组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞活性 ($P < 0.05$);观察组治疗后白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白减少的发生率分别是 70.21%、70.21%、17.02%、14.89%,低于对照组对照组白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白减少的发生率,分别是 85.11%、87.23%、25.53%、23.40%,观察组白细胞、中性粒细胞减少发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组和对照组治疗后生活质量 KPS 评分均高于治疗前 ($P < 0.05$);观察组治疗后生活质量 KPS 评分明显高于对照组治疗后 ($P < 0.05$),观察组 G-CSF 使用率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 升血方剂能有效提高晚期转移性结直肠癌患者的免疫功能,减轻骨髓抑制作用,提高生活质量。

[关键词] 结直肠肿瘤;药物疗法;中草药;免疫功能;升血方剂;骨髓抑制**[中图分类号]** R574.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)27-3799-03**Effect of ascending blood formula on immune function and bone marrow suppression in patients with colon cancer chemotherapy**

Yao Meifang, Li Fengyun, Liu Zhi, Fu Zhongzhu, Liu Huarong

(Department of Anorectal Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guizhou/the First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of the old Chinese national match the experience of haplostele liters of blood prescription of chemotherapy for colorectal cancer patients with immune function and bone marrow suppression. **Methods** 94 cases of metastatic nodes in patients with rectal cancer treated in our hospital from February 2011 to June 2015 were selected as the research object, and were randomly divided into observation group and control group according to different regimen in the treatment, with 47 cases in each group. Patients in control group was treated with conventional XELON chemotherapy, and patients in the observation group received rise blood prescription treatment based on the chemotherapy in the control group. The immune function and bone marrow suppression situation in both groups were observed after two treatment cycles. **Results** The stable rate of the observation group was 42.55%, significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); the $CD4^+$ /, $CD8^+$ $CD8^+$ and NK cells were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while those of the control group was significantly higher than that in control group ($P > 0.05$); the $CD4^+$ /, $CD8^+$ $CD8^+$ and $CD4^+$ / cells were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$); The incidence rate of KPS in the observation group and control group was 70.21%, 70.21%, 17.02%, 14.89%, 87.23%, 25.53% and 23.40% respectively. The KPS score of the observation group and the control group were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), and the G-CSF in the observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of advanced metastatic colorectal cancer patients in the course of chemotherapy to give rise to blood formula can effectively improve the patient's immune function, reduce the bone marrow suppression effect, improve the quality of life, and it is worthy of clinical application.

[Key words] colorectal neoplasms; drug therapy; drugs, chinese herbal; immune function; blood prescription; bone marrow suppression

结直肠癌是一种常见的消化系统肿瘤,具有发病率高、病死率高的特点,尤其是对于晚期结直肠癌,化疗是主要的治疗手段,化疗能够有效地延长患者的生存期;但是化疗严重影响了患者的生存质量,不同程度上抑制患者的骨髓功能及免疫功能,化疗药物对骨髓抑制剂免疫功能的影响是目前限制化疗药物使用剂量及治疗疗程的重要因素。因此,在化疗的过程中采用何种方式减少化疗造成的不良反应、提高免疫功能,从而有效提高化学治疗效果是提高结直肠癌患者生存质量及延长生

存期的关键因素。本研究探讨升血方剂对结直肠癌化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 2 月至 2015 年 6 月在本院肛肠科住院治疗的 94 例转移性结直肠癌患者为研究对象,所有入选对象病理结果均提示晚期结直肠癌。其中男 56 例,女 38 例,年龄 22~74 岁,平均(59.32±6.38)岁;根据疾病种类,结肠癌患者 63 例,直肠癌患者 31 例;根据病理分型,高分化腺癌 26

例,中分化腺癌 31 例,低分化腺癌 37 例;根据化疗次数,首次化疗的患者 39 例,多程化疗者 55 例;根据转移部位,肺转移者 26 例,肝转移者 47 例,腹腔淋巴结转移者 39 例,骨转移者 10 例,锁骨上淋巴结转移者 25 例;两组患者年龄、性别构成比、病理分型、化疗次数、癌转移情况及免疫功能等相比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 结直肠癌诊断标准 根据第 5 版临床肿瘤内科手册对转移性结直肠癌的诊断标准^[1]进行诊断,患者均为有明确病理学诊断的,IV 期的结直肠癌患者。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:所有入选研究对象均经过本院伦理委员会同意并由患者签字同意;年龄 18~75 岁;病理类型为腺癌;临床分期在 IV 期,且能看到病灶作为评价标准;所有入选研究对象半年内未接受过放疗或化疗治疗者;生命体征平稳,卡氏评分(karnofsky performance status, KPS)在 60 分以上;心功能、肝肾功能能够耐受化疗,预计生存期在 3 个月以上。排除标准:半年内接受过化疗、放疗及其他治疗方式者;心功能、肝肾功能不能耐受化疗者;排除孕期及哺乳期妇女。

1.4 方法 在治疗前后抽取患者外周血评价血清 T 细胞亚群、自然杀伤细胞(NK 细胞)变化,检测血常规评价骨髓抑制情况。两组患者均采用 XELOX 化疗方案进行治疗,具体方法为第 1 天,奥沙利铂(商品名:奥正南,50 mg,国药准字 H20064296,江苏奥赛康药业有限公司)130 mg/m²,静脉滴注,2 h 滴完;第 1~14 天,卡培他滨片(商品名:希罗达,0.5 g,国药准字 H20073024,上海罗氏制药有限公司)1 000 mg/m²,每天 2 次口服。21 d 后继续第 2 个疗程治疗。观察组在 XELOX 化疗方案治疗的基础上给予升血方剂治疗,该方剂主要由太子参 20 g,生黄芪 30 g,鸡血藤 30 g,炒白术 10 g,怀牛膝 15 g,西洋参 20 g,鹿角胶 20 g 组成,具有健脾益气,补肝肾的作用,具体方法为该中药方剂统一由本院中药房进行煎制,从开始化疗时开始口服,每天口服 1 剂,连续口服 6 周,每次 200 mL。在进行化学治疗的过程中,若患者骨髓抑制严重,可根据病情给予重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)肌内注射,并记录两组使用 G-CSF 的情况。两个疗程后评价治疗效果。

1.5 监测指标 疗效评价:通过 X 射线、CT 等对患者治疗的近期疗效进行评价;免疫相关指标,测定治疗前后患者血清

NK 细胞、T 细胞亚群变化。骨髓抑制情况:在进行化疗的过程中每周检测 1 次血常规,取每位入选研究对象的血常规中白细胞、中性粒细胞、血小板及血红蛋白最低值进行统计分析。生活质量监测:治疗前后检测 KPS 评分并进行评价分析。G-CSF 使用例数:对比分析两组研究对象 G-CSF 的使用例数。

1.6 疗效评价标准 近期疗效评价标准^[2]:完全缓解、部分缓解、无变化、进展,有效=完全缓解+部分缓解,稳定=完全缓解+部分缓解+无变化;骨髓抑制评价标准^[3]:根据 WHO 骨髓抑制的分度标准对骨髓抑制的毒性进行评价;生活质量评价标准^[1]:采用 KPS 百分评定法进行评价。

1.7 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计学分析,计量资料两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后近期疗效比较 观察组治疗后稳定率为 63.83%,明显高于对照组 42.55%,相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后相关免疫指标比较 观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞活性明显高于对照组,相比差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞活性于治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞活性明显高于对照组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞活性,相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗后骨髓抑制程度比较 观察组治疗后白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白减少的发生率分别是 70.21%、70.21%、17.02%、14.89%,低于对照组白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白减少的发生率,分别是 85.11%、87.23%、25.53%、23.40%,统计学分析显示观察组白细胞、中性粒细胞减少发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗前后生活质量 KPS 评分比较 观察组和对照组治疗后生活质量 KPS 评分均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后生活质量 KPS 评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组治疗后近期疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无变化	进展	有效率	稳定率
观察组	47	0	11(23.40)	19(40.43)	17(36.17)	11(23.40)	30(63.83)
对照组	47	0	7(14.89)	13(27.66)	26(55.32)	7(14.89)	20(42.55)
χ^2			1.091	1.167	3.472	1.099	4.273
P			0.292	0.279	0.062	0.294	0.038

表 2 两组治疗前后相关免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n		CD4 ⁺ (/mm ³)	CD8 ⁺ (/mm ³)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞活性(%)
观察组	47	治疗前	33.23±9.13	25.26±6.39	1.43±0.65	26.50±9.82
		治疗后	38.62±7.61 ^{ab}	24.49±6.81	1.71±0.60 ^{ab}	29.13±8.45 ^{ab}
对照组	47	治疗前	34.26±9.31	24.53±5.46	1.53±0.71	27.33±7.28
		治疗后	33.11±8.07	25.74±5.78	1.39±0.63	23.65±6.76

^a: $P<0.05$,与观察组治疗前相比;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后相比。

表 3 两组治疗后骨髓抑制程度比较[n(%)]

组别	n	血常规项目	I	II	III	IV	合计
观察组	47	白细胞	15(31.91)	13(27.66)	5(10.64)	0	33(70.21) ^a
		中性粒细胞	14(29.79)	12(25.53)	7(14.89)	0	33(70.21) ^a
		血小板	5(10.64)	2(4.26)	1(2.13)	0	8(17.02)
		血红蛋白	4(8.51)	2(4.26)	1(2.13)	0	7(14.89)
对照组	47	白细胞	16(34.04)	16(34.04)	7(14.89)	1(2.13)	40(85.11)
		中性粒细胞	15(31.91)	20(42.56)	5(10.64)	1(2.13)	41(87.23)
		血小板	8(17.02)	3(6.38)	1(2.13)	0	12(25.53)
		血红蛋白	6(12.77)	3(6.38)	2(4.26)	0	11(23.40)

^a: P<0.05, 与对照组治疗后血常规项目相比。

表 4 两组治疗前后生活质量 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	47	74.26±8.78	79.35±7.98	-2.941	0.005
对照组	47	73.29±8.51	75.82±7.45	-2.139	0.037
t		0.544	2.218		
P		0.589	0.032		

2.5 两组在化疗过程中 G-CSF 使用情况相比 观察组有 18 例在进行化疗过程中使用 G-CSF, 占 38.29%, 对照组有 26 例在进行化疗的过程中使用 G-CSF, 占 55.32%, 相比差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

结直肠癌的发病年龄多在 40 岁以后, 男性发病率高于女性^[4]。目前, 对于晚期结直肠癌化疗是最主要的治疗方式, 能够有效地提高患者的生存率, 但化疗不良反应大, 对患者的生活质量、骨髓功能及免疫功能造成的影响相对较大。有众多学者研究中药对大肠癌手术后化疗过程中免疫功能的影响^[5-6], 但较少针对晚期大肠癌患者, 因此, 本研究探讨中药在晚期结直肠癌化疗的过程中对患者免疫功能及骨髓抑制的影响。

化疗药物并非是杀伤癌细胞的特效性药物, 它在治疗癌症的过程中, 也将机体正常细胞一并杀死, 导致机体免疫功能降低。有学者研究认为, 对转移性晚期结直肠癌患者进行化学治疗能够强力地抑制其免疫功能, 造成 NK 细胞活性下降、CD8⁺ 比例升高及 CD4⁺/CD8⁺ 倒置^[7]。本研究结果也显示, 化疗后 NK 细胞活性明显下降。本研究对象均为转移性晚期结直肠癌患者, 经 XELON 化疗方案治疗后, 联合升血方剂治疗的观察组治疗后患者稳定率明显高于对照组, 病灶相对稳定时, 化学治疗对患者的免疫功能抑制作用相对较小。

另外, 骨髓抑制也是肿瘤患者化疗最常见的不良反应, 主要表现在白细胞、中性粒细胞、血小板及血红蛋白不同程度减少^[8]。故在结直肠癌患者化疗的过程中如何降低骨髓抑制, 减轻免疫抑制, 顺利有效地完成化疗疗程对于晚期转移性结直肠癌患者意义重大。

中医对肿瘤的形成是这样描述的, 认为导致形成肿瘤的原因是由于“正气不足而后邪气踞之”造成的。病性为标实本虚。对于结直肠癌, 患者体现在正气之本为虚衰, 标为湿热、气滞、血癖、邪毒内蕴。癌症患者手术后、放疗化疗后及癌症晚期患者在临床主要表现为虚证。从病机上来看, 晚期转移性结直肠癌患者在进行化学治疗后多表现为脾胃受损, 肝肾亏虚。升血方剂是本院在大肠癌患者化疗过程的常用方剂, 此方剂主要的作用是健脾益气, 补肝肾, 太子参、生黄芪能够补脾气, 黄芪甘温扶中、补气固表, 在进行补气的同时还能有效地“通经络, 调调血脉”, 太子参则主要为益气健脾, 中医认为气旺则血充, 有利于恢复骨髓造血功能。中焦对于脾胃正常运转有重要作用,

中焦健则脾胃运化正常, 黄芪长于补中焦, 联合应用对于机体恢复有重要意义。方剂中含有鹿角胶, 其被称之为血肉有情之品, 具有补肾生精血作用, 另鸡血藤补血活血, 怀牛膝补肝肾, 整个方剂为补肝肾、健脾益气生血之作用。现代药理学研究认为, 黄芪中含有的黄芪多糖成分能够有效地提高处于免疫抑制状态小鼠 NK 细胞活性, 同时, 外周血中 IL-2、IL-4、IL-10 等细胞因子的水平也提高^[9]。另有学者研究认为黄芪多糖能够有效地调节内毒素诱导的人体多种炎症因子的表达, 从而有效的调节免疫作用^[10]。

综上所述, 晚期转移性结直肠癌患者在进行化疗的过程中给予升血方剂能够有效地提高患者的免疫功能, 减轻骨髓抑制作用, 提高生活质量, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 494-496.
- [2] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 29.
- [4] 丁哲, 张锦辉, 李小寒. 社区居民结直肠癌知识现状的调查研究[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(11): 1039-1042.
- [5] 卢艳琳, 沈克平, 何萍. 胃肠安方对大肠癌术后化疗患者生存质量及免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1101-1104.
- [6] 燕飞, 周雍明, 简鹏. 参芪扶正注射液联合化疗对结肠癌患者术后机体免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(16): 72-74.
- [7] Caserta S, Alessi P, Guarnerio J, et al. Synthetic CD4⁺ T cell-targeted antigen-presenting cells elicit protective anti-tumor responses[J]. Cancer Res, 2008, 68(8): 3010-3018.
- [8] 陈敬贤, 沈小珩. 芪升合剂对大肠癌患者化疗致骨髓抑制的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1161-1165.
- [9] 颜爱, 李波, 李润成, 等. 香菇多糖和黄芪多糖对免疫抑制小鼠免疫功能调节的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 11(11): 999-1001, 1005.
- [10] 景晓平, 表明, 何丽. 基于抗体芯片技术的黄芪多糖及板蓝根多糖免疫调节机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3420-3423.