

# 养阴解毒法对肺癌患者放疗后免疫功能干预的临床研究

★ 章继民 赵瑛 (浙江省绍兴县中医院 绍兴 312065)

**摘要:**目的:观察养阴解毒法对肺癌患者放疗后免疫功能的影响。方法:设立单纯放疗组(简称对照组)53例,放疗加养阴解毒法组(以下简称治疗组)55例。以放疗后 T 细胞亚群(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)、NK 细胞、外用血免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、TGF-β<sub>1</sub>、IL-2、LI-10、肺癌特异性量表为指标进行临床疗效观察。结果:治疗组治疗后 T 细胞因子中 CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 升高,CD<sub>8</sub> 下降;NK 细胞升高;外周血免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 升高;LI-2 活性增高,TGF-β<sub>1</sub>、LI-10 的表达下调。治疗组肺癌特异性量表积分低于对照组( $P < 0.05$ )。结论:养阴解毒法可一定程度减轻放疗引起的免疫损伤。

**关键词:**养阴解毒法;肺癌;放疗;免疫功能

**中图分类号:**R 730.55 **文献标识码:**B

临床实验和研究表明养阴解毒法有一定的防治放射性肺损伤的作用<sup>[1]</sup>,在此基础上我们进一步观察了其对放疗后免疫功能干预的影响,现总结如下。

## 1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准 所有纳入试验的患者均须符合以下标准<sup>[2]</sup>:(1)病理学或细胞学确认为胸部恶性肿瘤,需要行胸部放射治疗。(2)观察病变大小可作为疗效评价。(3)状态评分(KPS) > 60分。(4)预期生存期 > 3个月。(5)初次放疗。(6)无严重肝肾功能损害。(7)愿意加入研究者。

1.2 排除标准 (1)伴有严重的并发症。(2)伴有其他系统严重疾病需要专科治疗者。(3)患有精神系统疾病。(4)合并肺结核及其他感染性疾病。(5)依从性差。

1.3 剔除标准 有以下情况之一者应退出:(1)实验过程中出现其他严重并发症或病情急剧恶化需采取紧急处理措施。(2)因病情需要暂停放疗和(或)转做其他治疗、未完成治疗的。(3)因各种原因未完成量表填写。

1.4 一般资料 所有患者均为 2006 年 1 月~2008 年 12 月在浙江省绍兴县中医院肿瘤科住院的患者。按随机数字表将患者分为两组。在入组本实验前均签有知情同意书。其中单纯放疗组(对照组)53例,男 35 例,女 18 例;年龄 42~75 岁,平均年龄(57.3 ± 5.7)岁;病程 1~5 个月,平均(2.8 ± 0.7)个月;小细胞未分化癌 18 例,腺癌 14 例,鳞癌 21 例;II 期 11 例,III 期 29 例,IV 期 13 例;中央型肺癌 38 例,周围型肺癌 15 例;有吸烟史 42 例,无吸烟史 11 例(吸烟量 200~1200 支/年,平均 527.9 支/年。合并慢性阻塞性肺疾病 31 例,平均病程 13.7 年);放疗前接受手术 22 例,接受化疗 26 例,平均化疗 2.3 次。放疗加养阴解毒法组(治疗组)55 例,男 39 例,女 16 例;年龄 45~73 岁,平均年龄(58.8 ± 6.3)岁;病程 1~6 个月,平均(2.9 ± 0.8)个月;小细胞未分化癌

18 例,腺癌 13 例,鳞癌 24 例;II 期 11 例,III 期 30 例,IV 期 14 例;中央型肺癌 39 例,周围型肺癌 16 例;有吸烟史 39 例,无吸烟史 16 例(吸烟量 250~1 100 支/年,平均 534.3 支/年。合并慢性阻塞性肺疾病 34 例,平均病程 14.3 年);放疗前接受手术 20 例,接受化疗 27 例,平均化疗 2.4 次。两组患者一般资料及血象、肝肾功能、免疫功能、中医症状评分等无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 方法

2.1 治疗方法 两组患者均采用放射治疗,自放疗开始均采用前后等中心对穿照射,体模固定,6 MV X 线,2 Gy/次,1 次/天,5 天/周。治疗靶区为病灶、纵隔、肺门,照射 DT:40 Gy 后改为前后斜野等中心避开脊髓,仅照射累及区,脊髓受量不超过 45 Gy,肿瘤量追加至 DT:60~70 Gy。对照组照射面积 120 cm<sup>2</sup> 以下 14 例,120 cm<sup>2</sup> 以上 29 例,平均照射面积 238.2 cm<sup>2</sup>,平均总剂量 6453.4 cGy,平均治疗 41.5 天。治疗组照射面积 120 cm<sup>2</sup> 以下 13 例,120 cm<sup>2</sup> 以上 32 例,平均照射面积 244.2 cm<sup>2</sup>,平均总剂量 6247.9 cGy,平均治疗 39.8 天。两组资料肿瘤治疗量、照射面积、平均照射面积、平均总剂量、平均治疗经统计学处理无显著性差异( $P > 0.05$ )。

治疗组在放疗的同时使用养阴解毒法治疗。方药组成:南北沙参、天麦冬、百合、石斛、山药、黄芩、三叶青、鱼腥草、白花蛇舌草、猫爪草、鸡内金、谷麦芽、生甘草(每剂中药用冷水 500 ml,浸泡 30 分钟,煎 30 分钟,取汁 150 ml。再加水 400 ml,煎 20 分钟,取汁 100 ml,混合后口服,每次 150 ml。由医院制剂室统一煎煮,真空包装,每日 2 次,于两餐之间温服,连续治疗 28 天为一个疗程)。

2.2 观察指标及方法 (1)放疗前 1 天,放疗结束后 4 周检测 T 细胞亚群(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)、NK 细胞等指标,采用流式细胞术测定,使用美国 Coulter 公司 EPICS-XL 流式

细胞仪。按临床标准执行。

(2)放疗前1天,放疗结束后4周采用放射免疫分机法检测外周血免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)。

(3)放疗前1天,放疗结束后4周采用美国Sigma公司ELISA试剂盒检测TGF- $\beta_1$ 、IL-2、LI-10。

(4)放疗前1天,放疗结束后4周,采用欧洲癌症研究与治疗协会(EORTC)LC13肺癌特异量表评价患者生活质量。分为4个量级,“没有”记为0分,“有一点”为1分,“有一些”为2分,“非常多”为3分。

(5)安全性评价:实验室检测指标与临床症状(包括血、尿、粪常规化验,肝、肾功能检查,电解质检查及心电图等)。按照《药品不良反应检测管理办法(试行)》<sup>[3]</sup>的要求观察和分析临床试验中所出现的任何不良事件/不良反应。

2.3 统计学方法 统计学处理采用SPSS11.5软件,计数资料用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用t检验分析。

### 3 结果

见表1~4。

表1 两组患者T细胞亚群、NK细胞比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	CD <sub>3</sub> (%)	CD <sub>4</sub> (%)	CD <sub>8</sub> (%)	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	NK细胞(%)
治疗组	55	疗前	58.2±10.7	45.5±8.3	25.5±4.3	1.74±0.4	22.6±1.6
		疗后	57.4±11.1*	47.5±9.2	23.3±4.2*	1.72±0.3*	21.2±1.5*
对照组	53	疗前	56.6±12.3	43.4±7.6	26.8±4.4	1.77±0.3	23.4±1.7
		疗后	46.2±9.2 $\Delta$	40.1±8.2 $\Delta$	28.1±4.3 $\Delta$	1.21±0.5 $\Delta$	16.6±2.3 $\Delta$

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

表2 两组患者外周血免疫球蛋白比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	IgA/g·L <sup>-1</sup>	IgG/g·L <sup>-1</sup>	IgM/g·L <sup>-1</sup>
治疗组	55	疗前	1.7±0.3	15.5±4.3	1.5±0.3
		疗后	1.6±0.3*	17.1±4.0*	1.4±0.2*
对照组	53	疗前	1.8±0.2	14.9±3.6	1.6±0.4
		疗后	1.5±0.4 $\Delta$	11.1±3.8 $\Delta$	1.1±0.3 $\Delta$

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

表3 两组患者TGF- $\beta_1$ 、IL-2、LI-10比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	TGF- $\beta$ (ng/L)	IL-2 (ng/L)	LI-10 (ng/L)
治疗组	55	疗前	81.7±7.3	12.1±3.3	211.5±30.3
		疗后	73.9±7.1*	15.1±4.0*	198.1±28.1*
对照组	53	疗前	79.3±6.7	13.9±3.6	208.6±26.8
		疗后	86.5±8.1 $\Delta$	11.1±3.4 $\Delta$	237.4±29.2 $\Delta$

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

表4 两组患者肺癌特异性量表积分比较(项)( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	积分	
治疗组	55	疗前	21.8±5.2
		疗后	23.3±4.7*
对照组	53	疗前	22.6±6.4
		疗后	31.3±4.8 $\Delta$

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ 。

在本临床试验中,未见因服中药引起的血、尿、粪常规及肝、肾功能、心电图等方面的异常,也无过敏现象发生。治疗组患者有1例出现恶心呕吐,未经临床处理,症状自行缓解,

随访无异常。

### 4 讨论

放疗作为肺癌的主要治疗手段之一,为了提高疗效,必须加大放射治疗剂量来提高射线对肿瘤细胞的杀伤。而由于大多有邻近的转移与浸润,需要进行大野放射治疗,也增加了正常组织损伤的可能性,其毒副作用对机体免疫功能造成了较为严重的打击,直接导致患者生活质量降低,免疫监视功能下降,造成病情反复。如何有效减轻放疗带来的免疫损伤,是提高肺癌患者生活质量,延缓病程进展,提高生存率的关键之一。

中医学认为放射线为热毒之外邪,热毒攻伐人体主要造成气阴耗损、甚至气血瘀阻。正虚邪入,热邪袭肺,灼津成痰,导致痰热内壅,久病成瘀,络脉瘀阻而正气不足,在整体表现为免疫功能下降。热毒犯肺,致肺失清肃,见咳、喘、胸闷、气短、口干咽燥、舌红脉细等主症。本病以毒瘀胶结、津枯液涸为本,久病不愈,则病邪深入脏腑、经络,暗耗阴津,闭阻经脉,五脏气机紊乱,升降无序,津液运行失调,敷布失常,脏腑诸窍失于濡润。针对患者热毒攻伐、经络阻滞之特点,使用养阴解毒法减轻其毒副作用。方中南北沙参、天麦冬、百合、石斛、山药养阴生津以润肺,炒黄芩、三叶青、鱼腥草、白花蛇舌草、猫爪草清热解毒散瘀结,鸡内金、谷麦芽、生甘草和胃健脾促运化。

现代医学证实,细胞免疫功能受抑是肺癌发生、发展、转移、复发的重要原因。机体的体液、细胞免疫是抗恶性肿瘤免疫监视系统中的主要功能细胞。肺癌细胞常分泌一些体液性或可溶性因子,故在肺癌病程中,常表现出免疫抑制<sup>[4]</sup>。TGF- $\beta_1$ 是最有效的免疫抑制因子,它能参与天然免疫、获得性免疫的免疫细胞增殖、活化与分化,能封闭由细胞因子启动的信号传导途径。最近研究发现:它可阻止肿瘤浸润向引流淋巴结迁移,影响其抗原呈递作用,使肿瘤细胞发生免疫逃逸。LI-10也是一种免疫抑制因子,可阻止抗原呈递细胞在肿瘤组织的浸润、分化、成熟及对抗原的趋化反应,加重免疫抑制状态。IL-2是体内最重要的最强有力的T细胞生长因子,是保障机体正常免疫功能的关键环节,是机体免疫调节的网络中心。

观察结果显示:养阴解毒法多途径地干预了患者免疫功能,部分恢复了免疫监视作用,说明该方法有较确切的、良好的免疫增强作用,值得进一步充分观察并详细探讨其机理。

### 参考文献

- [1]章继民,马高祥,赵瑛.吴良村诊治原发性肺癌经验[J].江西中医药,2007,8:6-7.
- [2]卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范(第六分册)[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:25-36.
- [3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].中国医药科技出版社,2000:192-199.
- [4]林丽珠.生存质量在肿瘤学综合疗效评价中的作用[J].中国肿瘤,2007,(10):80-82.

(收稿日期:2009-04-01 责任编辑:周茂福)