栏目特约 博士达药业

中西医对围手术期大肠癌免疫影响的治疗近况

★ 彭成 指导:李夏鲁 (广西中医学院 2006 级硕士研究生 南宁 530001)

关键词:大肠癌围手术期;免疫;中西医疗法;综述
中图分类号:R 273 **文献标识码**:A

大肠癌是包括自盲肠至直肠的整个肠段的癌肿,是常见的恶性肿瘤,在古代中医典籍描述中,类似于"肠覃"、"脏毒"、"锁肛痔"、"下血"、"下痢"、"滞下"等疾病。大肠癌由于早期临床症状不明显,早期诊断率较低,到临床症状明显时,已多属中晚期。大肠癌的治疗,目前仍以手术切除为首选和化疗、放疗、生物治疗。大肠癌手术切除率和治愈率有了一定的提高,但还是有 50% 患者发生转移和复发,术后发生肝转移率为 50%,死于肝转移者达 60% ~90%。美国癌症联合会(AJCC)根据第 5 版结肠癌分期标准,统计 119363 例结肠癌Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期 5 年生存率分别为 93.2%、82.5%、59.5%、8.1%。由于手术及麻醉均能引起机体的免疫功能紊乱,出现免疫功能抑制[1]。手术打击可以加深免疫抑制,所以围手术期提高患者免疫力可以尽快解除免疫抑制。尽早实行化疗、放疗等其他治疗希望有助于减少转移和复发,延长患者生存期。笔者复习相关文献,探讨当前中西医治疗提高大肠癌免疫力的现状和研究思路。

1 影响围手术期大肠癌免疫的因素

3.13%。

2.9 回收率试验 见表 1。

表 1 已知含量样品的回收试验 /mg

编号	样品含量	加入量	测得量	回收率 %	平均值 %	RSD %
1	0.234	0.4	0.6294	0.9886		
2	0.228	0.4	0.627 5	0.998 8		
3	0.234	0.4	0.647 9	1.0348	99.92	2.17
4	0.234	0.4	0.624 7	0.976 8		
5	0.233	0.4	0.631 9	0.997 3		

2.10 样品的测定 取不同产地的药材,按照供试品液制备项下方法操作,得供试品溶液,分别精密吸取供试品溶液 2 μl,按照上述条件分析测定,结果见表 2。

表 2 不同产地黄芪样品中黄芪甲苷的含量(n =3)

编号	样品来源	品种	产地	黄芪甲苷含量 mg/g
1	成都荷花池药材市场	膜荚黄芪	甘肃	1.23
2	河北安国药材市场	膜荚黄芪	甘肃	1.35
3	安徽亳州药材市场	膜荚黄芪	甘肃	1.58
4	河北安国药材市场	蒙古黄芪	内蒙古	1.43
5	成都荷花池药材市场	蒙古黄芪	内蒙古	0.63
6	安徽亳州药材市场	膜荚黄芪	山西	1.14
7	台州某大药房	膜荚黄芪	山西	0.54
8	台州某大药房	膜荚黄芪	河北	1.26

3 讨论

笔者曾经按《中国药典》2005 年版中黄芪药材中黄芪甲苷的提取、纯化方法,但比较繁琐[3],用 HPLC 的方法进行了黄芪甲苷的含量测定,结果噪声比较大,测出的结果重现性差,因此本研究对样品制备方法进行了改进,不使用 D101 大孔树脂进行分离,反而黄芪甲苷的含量要高出 10% 左右,说明用大孔树脂进行分离过程中会使一部分有效成分损失。因此本研究采用改进后方法对不同产地的黄芪进行考察,简化了药材的前处理过程,使得药材的分析速度加快,同时也减少黄芪甲苷的损失。通过对不同产地黄芪中黄芪甲苷的含量进行比较,结果表明不同产地黄芪中黄芪甲苷的含量有一定的差异,其中甘肃产黄芪平均质量较优。

参考文献

[1]中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科技出版社,1999.
[2]刘艳,付超美,王世宇,等. 薄层扫描法测定强骨颗粒中黄芪甲苷的含量[J]. 成都中医药大学学报,2008,27(2):102 - 104.
[3]国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京:化学工业出版社,2005:212.

(收稿日期:2009-05-22 责任编辑:查青林)

江西中医药 http://www.ajutcm.com

麻醉、手术、输血及轻度低温对肿瘤患者细胞免疫功能的影响。

1.1 麻醉对肿瘤细胞免疫功能的影响 有人在肿瘤小鼠中发现苯巴比妥、氯胺酮、氟烷、氟烷+氧化亚氮、异氟醚、安氟醚应用24小时后,T细胞亚群变化明显,T抑制细胞(TS)相对增多,辅助细胞(TH)相对减少,TH/TS比例变化与对照组差别明显,持续至麻醉后72小时。另有人观察了安氟醚静吸麻醉下围术期癌症和非癌症患者T细胞亚群变化差异,结果提示癌症患者免疫抑制时间长于非癌症患者,麻醉后1周2组T淋巴细胞亚群均上升至略高于麻醉前水平,认为麻醉对细胞免役的抑制是暂时的、可以逆转的。

1.2 手术创伤及其他因素对肿瘤细胞免役功能的影响 一般认为手术创伤对免疫影响较麻醉更大。创伤程度与淋巴细胞及其分类亚群改变存在相关性。恶性肿瘤患者在施行根治或切除手术中通常导致神经内分泌应激并释放免疫中介物。术后数天内小肠粘膜低灌注及营养不良会影响到小肠屏障功能,引起小肠内分泌及微器官功能的改变,影响肝细胞因子的产生并通过激活枯否细胞以及抑制前列腺素合成等来压抑细胞免疫反应。所有这些都是免疫功能进一步下降,可能出现术后感染、肿瘤扩散及多器官功能衰竭等。刘氏[2]等观察正常对照组与围手术期大肠癌组,发现大肠癌患者(Dukes A期除外)术前T细胞亚群CD_3、CD_4及CD_4/CD_8比值显著低于对照组,术后20天左右CD_3、CD_4、CD_8及CD_4/CD_8比值与对照组比较无明显差异,与术前比较CD_3、CD_4、CD_4/CD_8比值显著提高,CD_8下降明显。表明大肠癌患者随病情发展,T细胞免疫功能逐渐低下,手术切除肿瘤可不同程度地提高患者的细胞免疫功能。表明手术切除肿瘤可以阻断或减少体内的免疫抑制因子,提升机体的免疫功能。

1.3 输血对肿瘤细胞免役功能的影响 输入含白细胞的全血会导致围术期免疫抑制,可能增加肿瘤的复发,降低肿瘤患者生存率。输血亦可增加术后感染发生率及多器官功能衰竭的可能性。其次,输血可能导致NK细胞功能下降及IL-2生成减少,使输血后病毒感染机会增加,特别是巨细胞病毒和HIV病毒,崔氏[3]等采用间接免疫荧光法观察输血对120例大肠癌患者外周血T淋巴细胞亚群的影响,并随访3年。结果围手术期输血可延长大肠癌术后的免疫抑制时间,增加复发转移的机会,从而影响预后。

1.4 轻度低温对围手术期细胞免疫功能的影响 丁氏[4]等发现围手术期轻度低温对机体的免疫系统会产生许多不利影响,轻度低温对机体细胞免疫功能的影响,其通过对机体淋巴细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞及细胞因子等产生不同程度的抑制作用,从而抑制机体的细胞免疫功能,影响患者术后的恢复,焦氏[5]认为肿瘤患者术前存在免疫功能抑制,麻醉和手术等可不同程度加重这种抑制,其中手术创伤作用更强。选择恰当的麻醉方法和麻醉药物,限制手术创伤及其他因素对细胞免疫功能的影响,采取严密的免疫监控,对肿瘤患者的治疗和预后可发挥积极作用。

2 现代医学提高围手术期大肠癌免疫力

李氏等[6]将90例大肠癌患者随机分为试验组和对照组。实验组围手术期使用左旋咪唑,对照组不使用免疫调节剂。结果显示实验组IL-2,INF-γ活性以及辅助性T细胞(CD_4)/抑制性T细胞(CD_8)比值(CD_4/CD_8)均高于对照组及本组治疗前水平,且5年生存率明显高于对照组。表明围手术期使用左旋咪唑可以明显改善大肠癌患者的免疫抑制状态并且可以提术后5年生存率。恶性肿瘤病人不但多伴有营养不良,而且还存在免疫抑制,因此针对此类病人的营养支持最好既能达到纠正营养不良又能改善其免疫状态的目的。刘氏[7]等将40例结直肠癌病人随机分为肠内免疫营养组(EN组)及,传统方法组(对照组)。EN组用免疫营养剂作术前肠道准备,传统方法组采用禁食、机械灌肠和口服抗生素。结果发现采用肠内免疫营养剂作结直肠癌手术前准备可改善病人免疫功能,保证肠道良好的清洁度,并能加快术后肠功能恢复时间,手术后并发症少。徐氏[8]等将90例胃肠道恶性肿瘤随机分为免疫营养组、普通营养组和对照组,观察得出围手术期肠内免疫营养可在术后早期提高病人的免疫功能,减轻术后应激反应,降低术后并发症的发生率,并缩短平均住院时间。易氏[9]等将行大肠癌根治术的48例大肠癌患者随机分为实验组和对照组。实验组于术前1周~术后第10天每天静脉滴注高聚生;对照组以等量生理盐水静脉滴注。结果大肠癌患者术后早期免疫功能低下,应用高聚生可明显减轻大肠癌术后细胞免疫抑制程度,提高细胞免疫功能。表明高聚生可通过减少免疫抑制因子来进一步提高大肠癌术后细胞免疫功能。围手术期应用高聚生可以对抗肿瘤患者因手术创伤造成的免疫抑制效应,改善术后早期机体的细胞免疫功能。由于免疫功能的迅速改善,对于大肠癌患者术后康复和预防肿瘤术后早期复发、转移具有重要作用。冯氏[10]等观察

江西中医药 http://www.ajutcm.com

脂肪乳剂对肿瘤病人围手术期细胞免疫功能的影响,将 14 名病理证实的进展期胃肠道癌症病人分为二组,TPN-力能组,力能提供 30% 非蛋白热卡,TPN-葡萄糖组,葡萄糖提供 100% 非蛋白热卡。结果表明 T 亚群中 CD_3,CD_4,CD_8,NK 细胞及 Il-2 分泌细胞在手术后明显下降,经 TPN 营养支持 4 天后回升。手术创伤降低机体细胞免疫功能。20% 力能提供 30% 非蛋白热卡可使手术创伤应激期机体免疫功能恢复。使创伤后免疫瘴碍病人,在 TPN 后细胞免疫恢复至术前水平,说明在创伤应激期脂肪乳剂的适量应用是有益的,并不产生细胞免疫抑制。马氏[11]等将 78 例围手术期患者随机分为全营养素 5-Fu 组:给予能全素 5-Fu 治疗;单纯化疗组:给予 5-Fu 治疗;对照组:围手术期内不予化疗与免疫治疗。结果各组治疗前 CD_3、CD_4、CD_4/CD_8、NKCC 值均有明显下降,应用全营养素 5-Fu 后,上述数值均明显升高,单纯化疗者则明显下降。全营养素 5-Fu 治疗既可抑制肿瘤的生长,又可改善患者的营养不良状况与免疫功能。李氏[12]将围手术期大肠癌 75 例患者,随机分为 3 组,对照组 25 例、常规肠外营养组 26 例、精氨酸强化肠外营养组 24 例,进行治疗。三组均于术前、术后第 8 天。检测 IgG、IgA、IgM、IgE,NK 细胞活性;T 淋巴细胞及亚群,包括 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8;血清 IL-2。结果显示,常规 PN 不能改善患者的免疫状态,而精 PN 组可明显改善患者的免疫抑制。徐氏[13]等将 90 例围手术期胃肠道恶性肿瘤患者随机分为免疫营养组(胃癌 5 例、结肠癌 11 例、直肠癌 14 例)、普通营养组(胃癌 4 例、结直肠癌各 13 例)和对照组(胃癌 3 例、结肠癌 13 例、直肠癌 14 例),对照组围手术期常规补液。普通营养组术前 5 天开始连续口服普通肠内营养制剂,术后连续 7 天滴注。免疫营养组术前 5 天开始连续口服额外添加了精氨酸的肠内营养制剂,,术后连续 7 天滴注加精氨酸肠内营养制剂。检测显示三组病人术后的 IgA、IgG、IgM、CD_3、CD_4、CD_4/CD_8、NK、淋巴细胞总数及比例等免疫指标均有下降,说明手术创伤所致的代谢变化可加重肿瘤病人本身就存在的免疫抑制。但术后 8 天,免疫营养组的上述指标明显回升(与普通营养组、对照组比较有统计学差异),表明围手术期肠内免疫营养支持能在术后早期达到改善免疫功能的作用,而普通肠内营养却不能。曹氏[14]等 60 例结直肠癌患者随机分为腹腔镜组和开腹组,各 30 例。分别于术前 1 天和术后第 3 天、1、2 周取外周静脉血,测定 C 反映蛋白、IL-6、免疫球蛋白及 NK 细胞活性进行比较。结果:术后第 3 天,两组患者外周血 CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 细胞活性比较无显著性差异($P>0.05$),开腹组患者术后第 1 周、2 周显著低于腹腔镜组($P<0.01$)。IL-6 术后第 1、3 天,开腹组明显高于腹腔镜组($P<0.01$)。CRP 术后第 3、7 天,开腹组明显高于腹腔镜组($P<0.01$,$P<0.05$)。IgM 术后第 3 天腹腔镜组高于开腹组($P<0.05$),IgA、IgG 两组间无统计学差异($P>0.05$)。结果:腹腔镜结直肠癌根治术比传统开腹手术对机体影响小、免疫抑制轻、恢复快的特在免疫功能保护上更具有优势。

3 中医药提高围手术期大肠癌免疫力

中医药治疗肿瘤及在肿瘤的辅助治疗中发挥了重要作用。目前,中药中能增强免疫功能的大多为补益类中药,治疗手段多为口服为主,而采用其他方法来增强大肠癌患者免疫功能的研究报道较少见。应该提倡多途径、多手段,并结合现代治疗技术来提高癌症患者的免疫功能,减少癌细胞的复发和转移[15]。

3.1 单味药的研究

黄氏等[16]发现人参、党参、枸杞子、参三七、冬虫夏草、刺五加等中药的煎剂及有效成分均有良好的促进 IL-2 的产生及提高 NKC、LAKC 的作用,起到发挥过继性抗肿瘤的作用。研究发现,黄芪提取物(AME)能促进人的外周血免疫细胞(PBIC)的增殖、提高 CTL 对肿瘤细胞的杀伤活性、增强 PBAM 对肿瘤细胞的吞噬和产生细胞因子的功能、促进 PBBC 产生 IgG[17]。焦氏等[18]研究黄芪茎叶总黄酮(FAM)的免疫调节作用,发现 FAM 能促进刀豆蛋白 A(ConA)诱导的淋巴细胞增殖,增加 T 细胞总数并调整 T 细胞亚群紊乱;提高 rIL-2 所诱导的 LAK 细胞活性。同时还发现某些中药有效成分还有调节红细胞免疫功能的作用[19]。

3.2 对复方的研究

经典方对肿瘤免疫的调节作用的研究表明,四君子汤能促进 IL-2 的生成,还能促进 IL-1 的生存并通过 NK、IFN 和 IL-2 网络提高机体的免疫功能。另外,四君子汤对正常小鼠 NK 细胞毒性影响不大,但能增强 ADCC 活性,当 NK 及 K 细胞活性被 Cy 所抑制时,四君子汤能显著恢复这两类细胞的细胞毒活性。刘氏[20]等发现四妙解毒汤有诱导干扰素、肿瘤坏死因子、白介素-2 的产生、增强 LAK 细胞活性等调节宿主免疫功能的作用。

3.3 其他

崔进平[30]将 60 例胃肠道肿瘤患者随机分成参麦组和对照组。参麦组于术前 1 天至术后第 7 天,每天静滴参麦注射液。对照组于术前 1 天至术后第 7 天,每天单纯静滴葡萄糖。于术前 1 天及术后第

江西中医药 http://www.ajutcm.com

2、7 天分别抽取外周静脉血，检测 T 细胞亚群及 NK 细胞 CD_{56}^{+}的数目。结果：术后第 2 天，两组 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+、CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 细胞 CD_{56}^{+}与术前相比均显著下降（$P<0.05$），但下降的幅度不同，参麦组下降的幅度大，组间比较有显著差异（$P<0.05$）；术后第 7 天，两组各项指标恢复至术前水平，组间比较无显著差异（$P>0.05$）；两组 CD8 + 变化不明显。说明：中药参麦注射液可以改善因麻醉和手术造成的机体免疫功能抑制状态，促进患者免疫功能的恢复。汪氏[22]等取双侧足三里、三阴交、合谷、内关穴，观察电针对消化道肿瘤患者围手术期及围化疗期 T 淋巴细胞亚群和淋巴细胞转化功能的影响，结果发现电针对恶性肿瘤患者围手术期及围化疗期的细胞免疫功能有明显改善作用。郭氏等[23]报道艾灸关元、神阙可促进或增强机体的各种特异性和非特异性免疫功能，提高吞噬细胞的吞噬功能，提高血清中 CD_3、CDs 和自然杀伤（NK）细胞含量，升高免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 的含量，增强红细胞免疫及调节功能，提高脾、胸腺重量及脾指数和胸指数，延缓胸腺的萎缩程度，对免疫调节网具有正向调节作用。饶氏[24]等将 40 例大肠癌患者随机分成针刺组和对照组，针刺组按循经取穴原则取穴，选取 8 ~ 10 对穴位（足三里、膈俞、脾俞、肾俞、胃俞、合谷、肝俞、内关等），检测手术前后 T 淋巴细胞 rDNA 转录活性，即核仁形成区嗜银蛋白（Ag-NORs）定量测定（以 I. S% 表示），结果针刺组手术当天及术后第 1、7 天外周血 I. S% 值均高于对照组，说明针刺有提升外周血 T 淋巴细胞 Ag-NORs 的作用，亦即能提高患者 T 淋巴细胞 rDNA 转录活性，从而提高患者免疫力。

3 结语

中医药抗肿瘤是具有传统中医特色治疗方式，中药及中西医结合在大肠癌的治疗中已显示了独特的优势。中药在改善患者的生活质量、减轻放、化疗术后的不良反应等方面有着独特的优势，是现代医学不具备的，目前研究甚多，但多数仍停留在疗效及结果的研究，尚缺乏理论及系统化的研究，对相关药理的研究仍显不足。同时缺乏一个完善的疗效指标，对肿瘤及宿主两个变量进行评估，并反映患者生存质和量的变化，抗肿瘤的中药虽多，但单味药物的有效成分研究较少，用药缺乏筛选；对中药抗肿瘤机制的分子水平研究尚未广泛开展，应努力寻找和筛选更为有效的多靶点、多作用机制的中药及复方制剂。相信随着各种先进研究手段在中医药抗肿瘤领域的广泛应用和深入。中西结合在大肠癌的治疗中将会发挥更重大的作用。

●文献综述●

参考文献

[1] John FH Edward MB, Ramon ZS, etal. Teredhel rSuppressorl phocyte puladoninsurgiealpatlents: Measure of posto rativeimmun uPPression [J]. AnJSurg, 1984, 148, 303.

[2] 刘全达. 现代医学对围手术期大肠癌免疫影响[J]. 免疫学杂志 2000, 16(1): 2, 58 - 60.

[3] 崔明, 杨彦, 王相田. 围手术期输血对大肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群分布及预后的影响[J]. 临床外科杂志, 2003, 11(增刊): 3, 48 - 49.

[4] 丁素春, 张倩, 孙艳. 围手术期轻度低温对细胞免疫功能的影响[J].《国外医学》麻醉学与复苏分册, 2004, 25(6): 351 - 352.

[5] 焦志华. 麻醉、手术对肿瘤患者细胞免疫的影响[J]. 焦志华《国外医学》麻醉学与复苏分册, 2002, 23(5): 303 - 305.

[6] 李智, 庄竞, 韩广森, 等. 左旋咪唑对大肠癌患者围手术期的免疫状态的影响[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(10): 1 098 - 1 099.

[7] 刘少杰, 刘建伟, 杨小红. 肠内免疫营养作大肠癌术前肠道准备对病人免疫功能的影响[J]. 广州医药, 2004, 35(2): 25 - 27.

[8] 徐亮, 姚晖, 庞明辉, 等. 肠内免疫营养对胃肠道恶性肿瘤围手术期免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(18): 2 856 - 2 858.

[9] 易彤波, 田小林, 戴凌. 高聚生对大肠癌根治术后患者早期免疫功能的影响[J]. 实用临床医学, 2003, 4(4): 18 - 20.

[10] 冯毓灵, 顾悼云. 脂肪乳剂对围手术期胃肠道肿瘤病人细胞免疫功能的影响[J]. 中国临床营养杂志, 1998, 6(1): 7 - 10.

[11] 马利林, 沈洪薰, 陈玉泉, 等. 全营养素 - 5Fu 对胃肠道恶性肿瘤患者围手术期免疫状态的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(4): 36 - 38.

[12] 李林浩. 精氨酸对围手术期大肠癌患者免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2002, 42(17): 48.

[13] 徐亮, 姚晖, 庞明辉, 等. 肠内免疫营养对胃肠道恶性肿瘤围手术期免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(18): 2 856 - 2 858.

[14] 曹其彬, 胡三元. 腹腔镜下结直肠癌手术对机体免疫功能的影响[J]. 结直肠肛门外科, 2006, 12(5): 278 - 281.

[15] 柴可群, 林胜友. 中药对肿瘤免疫调节的实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(8): 81 - 82.

[16] 黄海茵, 于尔辛. 中药对 NKC、LAKC 细胞及 IL - 2 活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(5): 253.

[17] 王润田, 单保恩, 李巧霞, 等. 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 453.

[18] 焦艳, 闻杰, 于晓红. 膜荚黄芪茎叶总黄酮对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(6): 356.

[19] 张慧, 韩志红. 黄芪注射液对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(3): 132.

[20] 刘明, 赵绚德. 四妙解毒汤免疫调节及保护血管作用实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2001, 25(2): 125.

[21] 崔进平. 参麦注射液对胃肠道肿瘤患者围手术期细胞免疫功能的影响[J]. 实用临床医学, 2007, 8(2): 39 - 41.

[22] 汪军, 姜建伟, 蔡三军, 等. 电针对消化道肿瘤患者围手术及围化疗期 T 淋巴细胞亚群和淋巴细胞转化功能的影响[J]. 上海针灸杂志, 2004, 23(11): 5.

[23] 郭燕, 钱宝延. 艾灸治疗艾滋病腹泻 60 例临床观察[J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(4): 6.

[24] 饶本强, 涂小煌, 戴西湖. 针刺治疗对大肠癌患者 T-淋巴细胞 rDNA 转录活性的影响[J]. 实用中医药杂志, 2000, 16(6): 35.

（收稿日期：2009-03-07　责任编辑：曹征）

江西中医药 http://www.ajutcm.com