

中晚期胃癌患者术后化疗联合黄芪颗粒治疗 对生活质量及免疫功能的影响

汪正广¹, 齐东江¹, 李嘉嘉¹, 徐阿曼¹, 孟翔凌¹, 李卫平²

摘要 目的 观察中晚期胃癌患者术后化疗联合黄芪颗粒治疗对其生活质量和免疫功能的影响。方法 将 67 例中晚期胃癌患者随机分为联合化疗组($n=37$)和单纯化疗组($n=30$)。对两组中晚期胃癌患者术后治疗的疗效、生活质量、毒副作用和免疫功能等进行比较。结果 临床研究结果显示,联合化疗组胃癌患者总有效率显著高于单纯化疗组($P<0.05$),且联合化疗组胃癌患者其生活质量明显优于单纯化疗组($P<0.05$)。另外,联合化疗组胃癌患者消化道反应和骨髓抑制作用的毒副作用的发生率低,且毒副作用程度轻,同时联合化疗组胃癌患者免疫功能较单纯化疗组明显改善($P<0.05$)。结论 胃癌患者化疗联合黄芪颗粒治疗可明显提高临床疗效和患者生活质量,同时改善患者免疫功能,减轻化疗的毒副作用。

关键词 胃癌;化疗;T 细胞亚群;黄芪颗粒

中图分类号 R 735.2; R 656.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)12-1771-04

胃癌是我国临床上最常见的消化道恶性肿瘤,死亡率居恶性肿瘤首位,每年因胃癌导致死亡的患者约有 20 万^[1-2]。目前临床上胃癌患者的治疗方法仍然是早期手术和放化疗治疗为主,免疫功能降低是临床上胃癌患者术后化疗常见的毒副反应,如何在化疗期间提高患者免疫功能同时增强疗效是临床医师面临的迫切课题。中药联合常规化疗在临床上越来越受到重视^[3]。该研究拟应用黄芪颗粒配合常规化疗治疗中晚期胃癌并与单纯化疗比较,以了解中晚期胃癌患者术后化疗联合黄芪颗粒治疗对生活质量及免疫功能的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2010 年 2 月~2012 年 10 月间安徽医科大学第一附属医院干部外科收治的 71 例胃癌患者,所有患者行胃癌根治手术,均经术后病

理组织学检查证实为胃癌。上述胃癌患者中术后有 67 例患者来我院进行化疗,其中男 39 例,女 28 例,年龄 20~79 岁,中位年龄为 58 岁;其中早期胃癌 6 例、进展期胃癌 65 例,伴淋巴结转移 63 例,伴远处转移 8 例。胃癌按组织分化程度分为分化较好组(中分化、高分化管状腺癌及乳头状腺癌)和分化较差组(低分化腺癌、未分化癌、黏液腺癌、印戒细胞癌)。将 67 例胃癌患者随机分为两组。联合化疗组 37 例,其中男 26 例,女 11 例;单纯化疗组 30 例,其中男 17 例,女 13 例。两组胃癌患者一般资料比较差异无统计学意义。所有胃癌患者术前未进行放疗或化疗,患者临床资料完整。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器 黄芪颗粒(贵州汉方制药有限公司),批准文号:国药准字 Z19993254,性状:淡黄色颗粒,规格:15 g/袋;FC500 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司);TDZ4-WS 低速普通离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);Heal Force NW 超纯水系统(力康生物医疗科技控股有限公司);超低温冰箱(-80℃)、低温冰箱(-25℃)(中国海尔电器公司)。

1.2.2 治疗方法 单纯化疗组:化疗方案为 FOL-FOX4 方案。联合化疗组:常规化疗+黄芪颗粒,化疗开始服用黄芪颗粒,15 g/次,1 d 2 次,21 d 为 1 个周期,共进行 4 个周期化疗,其他治疗与单纯化疗相同;两组胃癌患者在手术治疗期间均未使用其他任何生物反应调节剂或者对免疫功能有影响的药物,术后化疗期间两组胃癌患者均给予对症治疗及支持治疗。所有胃癌患者于化疗 4 个周期后评价治疗效果。

1.2.3 观察指标 治疗期间观察患者一般情况和肿瘤病灶变化;生活质量按卡氏(Karnofsky, KPS)评分法:评为降低、稳定、提高 3 级。不良反应按照 NCI-CTCAE 3.0 版评定;免疫功能指标:T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤(nature kill, NK)细胞分别在治疗前和 4 个周期化疗结束后各检查 1 次。

1.2.4 疗效判定标准 胃癌患者疗效评定按 WHO

2014-09-28 接收

基金项目:安徽省科技厅 2013-2014 年度科技攻关计划项目(编号:1301043054)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院干部外科,合肥 230022

²安徽医科大学基础医学院药理学教研室,合肥 230032

作者简介:汪正广,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: wangzg@ hotmail. com

的实体瘤疗效评定标准进行,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、无变化(stable disease, SD)和进展(progress disease, PD)。治疗有效率(therapeutic response rate, RR)(%) : $[(CR + PR) / \text{总病例数}] \times 100\%$; KPS 评分治疗后比治疗前减少 10 分以上者为降低,增加 10 分以上者为提高,无变化者为稳定。化疗期间的不良反应分级标准参考 NCI-CTCAE 3.0 版评定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用 t 检验;率的比较采用 χ^2 检验,计数资料中的有序变量采用秩和检验(Mann-whitney)。

2 结果

2.1 不同治疗后两组疗效比较 联合化疗组胃癌患者总有效率明显高于单纯化疗组($\chi^2 = 3.905, P < 0.05$) ,提示黄芪颗粒对中晚期胃癌术后化疗患者能增强化疗治疗实体瘤的效果。见表 1。

表 1 不同治疗后两组疗效比较(n)

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)
联合化疗	37	2	18	14	3	54.1*
单纯化疗	30	0	9	9	12	30.0

与单纯化疗组比较: * $P < 0.05$

2.2 不同治疗后两组患者生活质量比较 联合化疗组胃癌患者生活质量明显优于单纯化疗组($Z = -4.340, P < 0.05$) ,提示黄芪颗粒能显著减轻化疗后所造成的患者生活质量下降。见表 2。

表 2 不同治疗后两组患者生活质量比较(n)

组别	n	提高	稳定	下降
联合化疗	37	22	13	2
单纯化疗	30	6	7	17

2.3 不同治疗后两组毒副作用发生情况比较 与单纯化疗组相比,联合化疗组胃癌患者在消化道反应和骨髓抑制等毒副作用的发生率较低,而且其毒

副作用程度也较轻($Z = -2.800, P < 0.05$) ,提示黄芪颗粒能显著减轻化疗后患者的毒副作用。见表 3。

表 3 不同治疗后两组毒副作用发生情况比较(n)

组别	分级	消化道反应	白细胞下降	血小板下降
联合化疗	0	27	25	33
	I	6	7	4
	II	3	3	0
	III	1	2	0
	IV	0	0	0
单纯化疗	0	10	11	20
	I	17	10	8
	II	1	7	2
	III	2	2	0
	IV	0	0	0

2.4 不同治疗后两组化疗患者免疫功能的比较

单纯化疗组胃癌患者经 4 个周期化疗后,患者外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 NK 细胞比例均有一定程度的减少,可能与化疗药物对患者的免疫功能抑制有关;联合化疗组胃癌患者其外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 NK 细胞比例较单纯治疗组明显升高,且 $CD4^+ / CD8^+$ 比值增加($P < 0.05$)。见图 1、表 4。

3 讨论

目前临床上对于中晚期胃癌的治疗大多采用综合治疗,即手术治疗、化疗、生物治疗和中医治疗的有机结合。由于临床上化疗药物选择性差,胃癌患者在取得疗效的同时,常出现不同程度的毒副作用,如免疫功能低下体质虚弱等,并对患者长期生存质量产生了负面影响。本研究显示,单纯化疗组胃癌患者术后经 4 个周期化疗后机体内 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 细胞比例明显低于正常,导致 $CD4^+ / CD8^+$ 比值下降,且机体内 NK 细胞比例也显著降低,这与文献^[4]报道相一致。另外有研究^[5-6]显示,淋巴细胞亚群表达水平的不同对肿瘤患者生存率具有一定影响,患者 $CD4^+ / CD8^+$ 水平越低,其预后越差。

机体免疫功能与肿瘤的发生发展密切相关,机体免疫功能障碍是肿瘤发生的主要原因之一^[7],肿

表 4 不同治疗后两组化疗患者免疫功能的比较(% $\bar{x} \pm s$)

组别	n	$CD3^+$		$CD4^+$		$CD8^+$		$CD4^+ / CD8^+$		NK	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合化疗	37	56.3 ± 2.2	62.3 ± 3.4*	33.9 ± 3.7	39.8 ± 3.4*	23.7 ± 4.0	24.5 ± 4.2	1.43 ± 0.33	1.78 ± 0.25*	28.9 ± 3.2	33.3 ± 3.3*
单纯化疗	30	55.6 ± 3.1	54.1 ± 3.0	35.8 ± 3.9	32.3 ± 3.3	24.5 ± 3.6	23.4 ± 3.4	1.32 ± 0.21	1.24 ± 0.34	28.2 ± 3.8	26.6 ± 3.7

与单纯化疗组比较: * $P < 0.05$

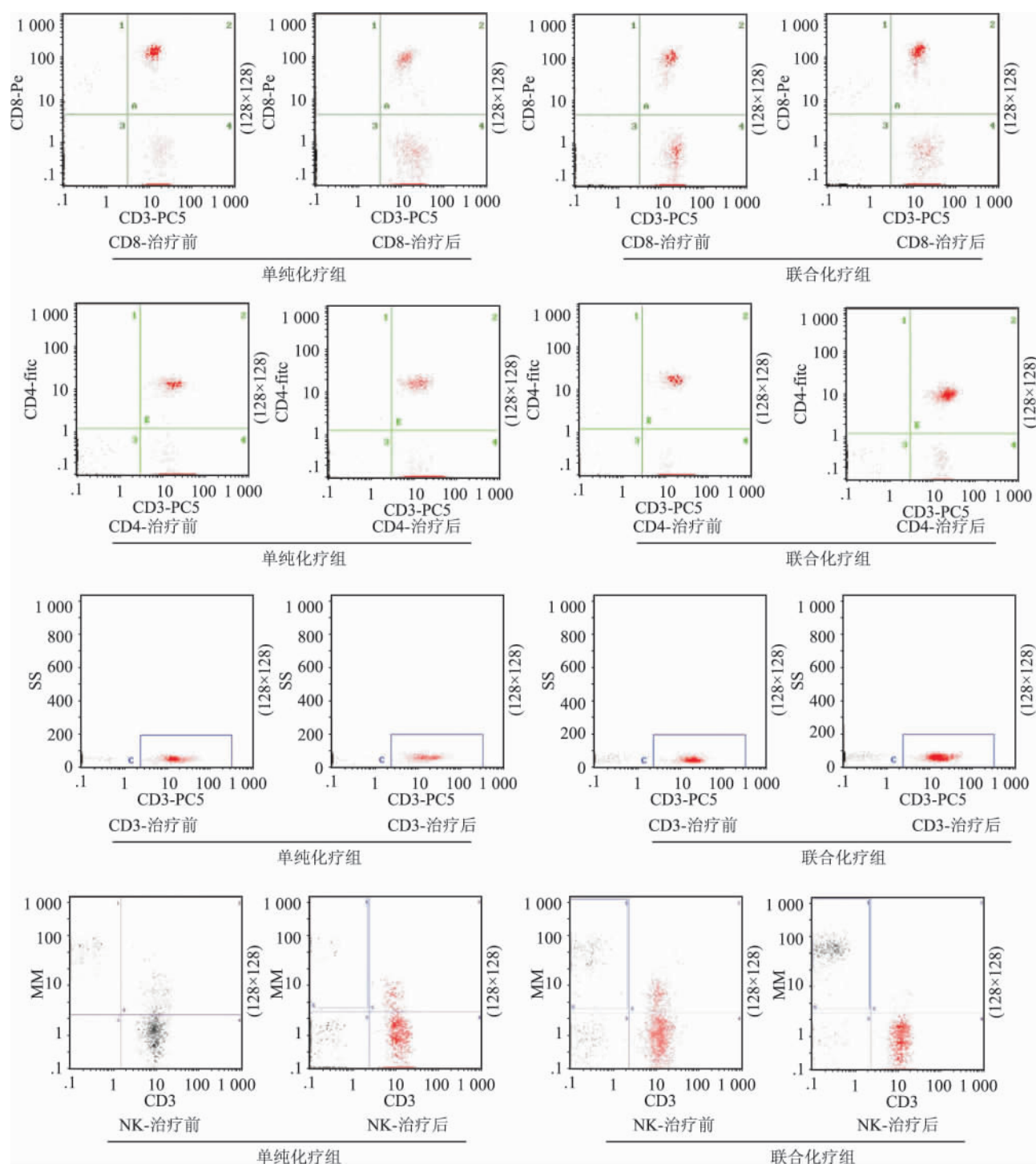


图1 胃癌患者 T 细胞亚群及 NK 细胞分析图

瘤形成后,会进一步对机体的免疫功能造成影响,然而在机体抗肿瘤方面起重要作用的是由 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞介导的细胞免疫。机体中 $CD4^+$ 、NK 细胞表达下降以及 $CD8^+$ 表达升高,提示免疫功能低下,由于 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞在机体免疫调节过程中相互作用,两者只有处于动态平衡状态才能使机体的免疫功能稳定,因此, $CD4^+$ / $CD8^+$ 比值更能

反映机体免疫功能水平^[7-9]。本研究显示联合化疗组胃癌患者其外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 NK 细胞比例明显升高, $CD4^+$ / $CD8^+$ 比值增加,表明胃癌患者化疗联合黄芪颗粒治疗可以显著提高化疗后患者的免疫功能,间接发挥了对胃癌细胞的抑制和杀伤作用。研究^[10-11]显示,黄芪可刺激小鼠脾细胞增殖,对人 T 淋巴细胞有刺激增殖效应,且能提高荷瘤鼠

和环磷酸胺免疫抑制鼠的免疫功能。

从临床疗效上看,常规化疗联合黄芪颗粒对胃癌患者可增加化疗治疗的有效率,能提高胃癌患者的生存质量,减少和减轻化疗在消化道及骨髓抑制等化疗的毒副作用。同时现代药理学研究^[12]表明,黄芪含有黄芪总苷、黄芪多糖、黄酮类、氨基酸和微量元素等物质,具有免疫调节和抗肿瘤作用。这说明黄芪颗粒对胃癌化疗具有增强免疫力和抗肿瘤的作用,值得临床推广应用。综上所述黄芪具有广泛的免疫增强作用,这可能是黄芪抗肿瘤作用的机制之一。

参考文献

- [1] 何裕隆. 胃癌病理分型研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(7): 438-40.
- [2] Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan [J]. *Gastric Cancer* 2002, 5(1): 1-5.
- [3] 徐丽, 丁秀芹. 胃癌患者化疗期应用黄芪联合丹参注射液疗效分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(2): 21-2.
- [4] 刘昕, 花宝金. 中医药治疗对进展期胃癌患者生活质量和生存期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 105-7.
- [5] 袁嘉敏, 余齐鸣, 凌志强. 胃癌外周血淋巴细胞亚群表达水平对患者生存率的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(10): 796-8.
- [6] 陈国健, 程霞, 李坊铭, 等. T淋巴细胞亚群测定与鼻咽癌预后关系的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(8): 627-8.
- [7] 陈智敏, 侯轶. 胃癌患者外周血淋巴细胞免疫功能分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(4): 30-3.
- [8] D'Acquisto F, Crompton T. CD3 + D4 - CD8 - (double negative) T cells: saviours or villains of the immune response [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(4): 333-40.
- [9] Kim E Y, Juvet S C, Zhang L. Regulatory CD4(-) CD8(-) double negative T cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 677: 85-98.
- [10] Cho W C, Leung K N. *In vitro* and *in vivo* immunomodulating and immunorestorative effects of astragalus membranaceus [J]. *J Ethnopharmacol* 2007, 113(1): 132-41.
- [11] Cho W C, Leung K N. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor effects of Astragalus membranaceus [J]. *Cancer Lett*, 2007, 252(1): 43-54.
- [12] 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪多糖的抑瘤作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(10): 923-5.

Effect of a combination of Huangqikeli and chemotherapy on quality of life and immune function in postoperative patients with gastric cancer

Wang Zhengguang, Qi Dongjiang, Li Jiajia, et al

(Dept of Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the effect of a combination of Huangqikeli and chemotherapy on the quality of life and immune function in postoperative patients with gastric cancer. **Methods** 67 cases of gastric cancer patients were randomly assigned into Huangqikeli group ($n=37$, FOLFOX4 regimen + Huangqikeli) and control group ($n=30$, FOLFOX4 regimen alone). The recent effect, life quality, toxic reaction and immune function were observed. **Results** Huangqikeli potentiated the therapeutic effect of chemotherapy on alleviation of postoperative symptoms and improvement of the quality of life in patients with gastric cancer. Addition of Huangqikeli also increased the counts of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells and NK cells, suggesting an improvement in immune function. **Conclusion** Addition of Huangqikeli in postoperative patients with gastric cancer receiving chemotherapy can reduce the toxicity of chemotherapy and improve immune function.

Key words gastric cancer; chemotherapy; T lymphocyte subsets; Huangqikeli