

鸦胆子油注射液对Ⅲ期胃癌的疗效及对机体免疫功能的影响

谭宝利 张进儒

(陕西省宝鸡解放军三医院肿瘤科, 宝鸡, 721004)

摘要 目的:探讨鸦胆子油注射液对Ⅲ期胃癌的疗效,并观察其对患者免疫功能的影响。方法:选取 2011 年 1 月至 2012 年 1 月宝鸡解放军三医院收治的Ⅲ期胃癌患者 40 例,随机分为对照组和观察组,每组 20 例,2 组胃癌患者均接受胃癌外科根治术,术后常规接受化疗治疗,观察组在上述基础治疗上加用鸦胆子注射液治疗,2 组均接受为期 6 周的治疗,比较 2 组患者生命质量、生存率、不良反应的差别,同时比较 2 组免疫功能的变化。结果:1)2 组治疗 Karnofsky 评分均升高,其中观察组升高的幅度高于对照组,差异有统计学意义,且观察组中位生存期明显高于对照组。2)治疗后 2 组 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 及 $CD3^-CD16^+CD56^+$ 水平均低于治疗前($t=4.25, P=0.002$),其中对照组降低得更为明显,与观察组比差异有统计学意义($t=3.66, P=0.01$)。且治疗后 $CD4^+/CD8^+$ 较治疗前显著升高($t=2.73, P=0.004$),对照组升高幅度更大($t=4.22, P=0.03$)。3)2 组患者均存在一定的不良反应,主要表现为白细胞减少、胃肠道反应、肝功能损害及脱发,其中 2 组胃肠道反应、肝功能损害及脱发发生率差异无统计学意义($P>0.05$),而白细胞减少发生率 2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.14, P<0.05$)。结论:鸦胆子油注射液可通过提高Ⅲ期胃癌患者免疫功能而达到提高患者生命质量和生存率的目的。

关键词 胃癌;免疫;鸦胆子油;生命质量;生存率

Clinical Efficacy of Brucea Javanica Oil Injection in the Treatment of Stage Ⅲ Gastric Carcinoma and the Effects on the Immunological Function of the Organism

Tan Baoli, Zhang Jinru

(Department of Oncology, Baoji People's Liberation Army (PLA) Third Hospital, Baoji 721004, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of brucea javanica oil injection in the treatment of stage Ⅲ gastric carcinoma, and observe its effects on the immune function of patients. **Methods:** A total of 40 cases of patients with stage Ⅲ gastric cancer in our hospital from January 2011 to January 2012 were included in this study, and randomly divided into control group and observation group, 20 cases in each group. Both of the groups of cases received radical excision of gastric carcinoma and postoperative chemotherapy treatment routinely. The observation group was additionally treated with brucea javanica oil injection on the basis of treatment above-mentioned. Both groups were treated for 6 weeks and the differences of the quality of life, survival rate, toxicity reaction as well as the changes of immune function in the two groups of patients were compared. **Results:** 1) The Karnofsky scores of the two groups both rose after treatment, and the rising range of the observation group was higher than the control group, and the differences were statistically significant. The median survival time of the observation group was obviously higher than that of the control group. 2) The level of $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ and $CD3^-CD16^+CD56^+$ in the two groups after treatment were lower than before ($P=0.002, t=4.25$), and the control group lowered more obviously, and the difference was statistically significant compared with the observation group ($P=0.01, t=3.66$). And $CD4^+/CD8^+$ level significantly increased after treatment than before ($P=0.004, t=2.73$), the ascending range of the control group was greater ($P=0.03, t=4.22$). 3) Toxicity reactions existed in both groups and mainly showed leukopenia, gastrointestinal reaction, liver function damage and alopecia. The differences of gastrointestinal reaction, liver function damage and the incidence of alopecia of both groups had no statistical significance ($P>0.05$), but the differences of the incidence of leukopenia between the two groups were statistically significant (chi-square = 4.14, $P<0.05$). **Conclusion:** Brucea javanica oil injection can reach the purpose of improving the quality of life and survival rate of patients with stage Ⅲ gastric carcinoma by improving their immune function.

Key Words Gastric carcinoma; Immune; Brucea javanica oil; Quality of life; Survival rate

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.027

有报道胃癌早期患者接受手术治疗后 5 年生存率近 90%^[1],但大部分胃癌患者发现病情时已至中晚期,化学措施综合治疗已然成为目前临床共识,然后多数化疗药物具有严重的不良反应而导致患者放弃治疗,或因患者本身功能状态不佳经化疗后导致加速死亡。因此探索一种安全、有效的抗癌方案是目前研究热点^[2-3]。近年来中医药因其有抗癌性强、不良反应小而逐渐受到临床工作者重视。鸦胆子油提炼自中药鸦胆子,据目前已知资料证实鸦胆子油有明显抗癌效应^[4-6],但其作用机制尚无统一定论。化疗措施在清除术后残余肿瘤细胞的同时对患者自身免疫功能亦有明显的影响,因此我们认为某种药物措施若可提高肿瘤患者免疫功能,则可提高化疗效果,延长患者的生存时限。因此我们设想:鸦胆子油抗癌效应是否通过提升癌症患者免疫功能进行介导?为了证实这一观点我们进行一系列研究,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2012 年 1 月在我院收治的Ⅲ期胃癌患者 40 例,随机分为对照组和观察组,每组 20 例。所有患者均接受常规胃癌胃大部分切除术,且进行病理检查证实病情。观察组 20 例,其中男 11 例,女 9 例,年龄 40~65 岁,平均年龄(51.53 ± 2.98)岁;肠型胃癌 12 例,弥漫性胃癌 8 例。对照组 20 例,其中男 12 例,女 8 例,年龄 42~68 岁,平均年龄(53.42 ± 3.22)岁;肠型胃癌 11 例,弥漫性胃癌 9 例。2 组患者在年龄、性别、病理分类等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合 WHO 关于Ⅲ期胃癌的诊断标准,参照第七版 TNM 进行分期。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者;2)预期生存时间超过 3 个月者;3)初次接受治疗者;4)愿意配合治疗,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)预期生存时间短于 3 个月者;2)其他癌症患者;3)有免疫系统疾病者;4)不予签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者;2)患者自行退出本研究;3)出现严重并发症或并发症者;4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的 80%~120% 范围内;5)泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法 所有患者均接受胃大部分切除术,术后接受常规化疗,具体如下:多西他赛(浙江海正药业股份有限公司生产,国药准字 H20093092), 75 mg/m^2 ,静脉滴注 1 h,重复 1 次/3 周。顺铂(齐鲁制

药有限公司生产,国药准字 H37021358), 20 mg/m^2 ,1 次/d,静脉滴注,连用 5 d。化疗前预防性口服地塞米松(广东三才石岐制药有限公司生产,国药准字 H44024276) 8 mg/次 ,2 次/d,连用 3 d。以 3 周为 1 个疗程,共化疗 2 个疗程。观察组在上述治疗基础上加用鸦胆子油注射液(浙江九旭药业有限公司生产,国药准字 Z20044247), $20 \text{ mL} + 250 \text{ mL } 0.9\% \text{ NaCl}$ 静脉滴注,1 次/d,连续治疗 6 周。

1.7 观察指标 观察 2 组患者治疗前后 Karnofsky 评分变化、累计生存率、不良反应, $\text{CD3}^+ \text{CD4}^+$ 、 $\text{CD3}^+ \text{CD8}^+$ 及 $\text{CD3}^- \text{CD16}^+ \text{CD56}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平变化。

1.8 免疫指标检测方法 所有检测者均用 EDTA-K2 抗凝管空腹静脉抽血 1.8 mL,用人淋巴细胞分离液提取外周单核细胞 $200 \mu\text{L}$,培养和细胞收集后,经相应的 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 CD56^+ 荧光标记单克隆抗体染色,避光室温孵育 20 min,用 FACSLysing solution 溶血处理,流式细胞仪测定,所有操作流程均严格按照说明书进行。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据的统计学分析处理,计量资料均以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较中当方差齐时采用方差分析或采用 t 检验,方差不齐用秩和检验;组内比较采用配对 t 检验。计数资料都采用非参数卡方等检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 Karnofsky 评分变化 观察组治疗前 Karnofsky 评分是(61.48 ± 3.19)分,与对照组(62.13 ± 2.42)分比较,差异无统计学意义($t = 3.23, P = 0.24 > 0.05$)。观察组治疗后 Karnofsky 评分是(82.52 ± 6.24)分,与治疗前比较差异有统计学意义($t = 2.34, P = 0.02 < 0.05$)。对照组治疗后评分(70.26 ± 4.11)分,与治疗前比较差异有统计学意义($t = 3.02, P = 0.03 < 0.05$)。2 组治疗后评分比较差异有统计学意义($t = 2.52, P = 0.001 < 0.05$)。

2.2 2 组中位生存期比较 经过治疗观察组中位生存期为 60.01,明显高于对照组 41.23。见图 1。

2.3 2 组免疫指标的比较 治疗后 2 组 $\text{CD3}^+ \text{CD4}^+$ 、 $\text{CD3}^+ \text{CD8}^+$ 及 $\text{CD3}^- \text{CD16}^+ \text{CD56}^+$ 水平均低于治疗前($t = 4.25, P = 0.002$),其中对照组降低得更为明显,与观察组比差异有统计学意义($t = 3.66, P = 0.01$)。且治疗后 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 较治疗前显著升高($t = 2.73, P = 0.004$),对照组升高幅度更大($t = 4.22, P = 0.03$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后免疫指标的比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺
观察组($n=20$)				
治疗前	22.28 $\pm$ 1.36	24.19 $\pm$ 5.01	0.98 $\pm$ 0.12	14.42 $\pm$ 6.22
治疗后	21.89 $\pm$ 2.01	17.98 $\pm$ 5.23 ^{*Δ}	1.32 $\pm$ 0.21 ^{*Δ}	12.66 $\pm$ 4.02
对照组($n=20$)				
治疗前	19.37 $\pm$ 3.34 ^{*Δ}	23.88 $\pm$ 5.12	0.96 $\pm$ 0.14	13.98 $\pm$ 5.95
治疗后	11.23 $\pm$ 4.24	11.52 $\pm$ 3.52	1.02 $\pm$ 0.12	12.58 $\pm$ 4.12

注:与治疗前比较^{*} $P<0.05$,与同期对照组比较 ^{Δ} $P<0.05$

2.4 2 组不良反应比较 2 组患者均存在一定的不良反应,主要表现为白细胞减少、胃肠道反应、肝功能损害及脱发,其中 2 组胃肠道反应、肝功能损害及脱发发生率差异无统计学意义($P>0.05$),而白细胞减少发生率 2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.14, P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	白细胞减少	胃肠道反应	肝功能损害	脱发
观察组($n=20$)				
I	4(20)	5(25)	1(5)	4(20)
II	5(25)	2(10)	1(5)	0(0)
IV	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
共计	11(55)	8(40)	2(10)	4(20)
对照组($n=20$)				
I	6(30)	5(25)	2(10)	5(25)
II	6(30)	2(10)	1(5)	0(0)
III	4(20)	2(10)	0(0)	0(0)
IV	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)
共计	17(85) [*]	9(45)	3(15)	5(25)

注:与对照组比较^{*} $P<0.05$

3 讨论

术后化疗是治疗Ⅲ期胃癌的常规手段,针对该阶段的胃癌治疗目前临床尚无统一标准,因此对疗效的报道不一^[7-8]。本研究采用的 DP 化疗方案是美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的一线化疗方案,通过对研究结果进行统计学处理后我们证实该方案具有确切的疗效,不但提高患者的 Karnofsky 评分,改善了患者的生命质量。然而我们在研究中发现虽然 DP 方案具有确切疗效,但其仍存在不良反应明显,患者中位生存期不长等缺点。在本研究中我们对观察组患者加入中药提取物鸦胆子油注射液,结果显示鸦胆子油注射液在提高患者 Karnofsky 评分、中位生存期等方面较单纯 DP 方案更具优势,因此我们认为鸦胆子油确有明显的抗癌效应,这一研究结果与国内外诸多文献一致^[9-10]。

胃癌属于中医学“症瘕”“积聚”“反胃”等范畴,古代医贤对胃癌的病机研究亦层出不穷,《素问·通评虚实论》一书中描述:“闭塞闭绝,上下不通”,《难

经·五十六难·论五脏积病》又写到:“心之积,名曰伏梁,起脐上,大如臀,上至心下,久不愈,令人病烦心”。上述内容均在很大程度体现了现代的胃癌临床表现。鸦胆子性苦寒,如肺、大肠、胃经,首载于《医碥》一书,最初多运用于痢疾、疟疾等疾病,随着研究人员对中医药研究的逐渐深入,鸦胆子提取物被广泛运用于各类癌症的治疗中,结果均证实该药具有显著的抗癌效果,在现代药理研究中发现鸦胆子油注射液对肿瘤细胞 DNA 有明显抑制效应,该药主要成分进入肿瘤细胞可直接致质膜系统和线粒体变性甚至坏死,此外,鸦胆子油与肿瘤细胞具有极强亲和力,可长时间附着于肿瘤细胞周围,同时可打开药物通道促进抗癌药物深入细胞内部,加强扼杀肿瘤细胞效应,与此同时,鸦胆子有可进入血脑屏障,在心、脑、肾、肝脏等重要器官均有较强的浓度,可显著抑制上述脏器转移癌的发生率。因此我们通过临床研究结果及查阅大量文献,证实鸦胆子油对Ⅲ期胃癌有理想协同治疗作用。

在文献中^[11]我们发现鸦胆子油在动物模型体内有逆转免疫抑制的功效,在对治疗作用机制的进一步探讨中我们患者的 T 淋巴细胞亚群进行检测,结果显示鸦胆子油确可对Ⅲ期胃癌患者机体的免疫产生调节效应。T 淋巴细胞亚群是客观反映机体免疫系统的指标,其包括辅导/诱导性 T 细胞以及抑制/杀伤性 T 细胞两大类,其中辅导/诱导性 T 细胞是体液免疫及细胞免疫的主要细胞成分,是 B 细胞分化成抗体的主要群体,抑制/杀伤性 T 细胞则是相关抗体合成及分泌的主要来源,是促进 T 细胞增殖的重要因素,辅导/诱导性 T 细胞以及抑制/杀伤性 T 细胞处于动态平衡状态是正常免疫应答的基础^[12-16]。在本研究中我们发经过一定手段干预后发现 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺及 CD3⁻CD16⁺CD56⁺水平平均降低,其中对照组降低的更为明显,此外,加用鸦胆子油注射液患者体内 CD4⁺/CD8⁺升高更不理想,这说明化疗手段在灭杀肿瘤细胞的同时对机体的免疫系统亦产生破坏效应,而加用鸦胆子油则可在一定程度上逆转或者修复此类不良现象,说明鸦胆子油注射液对体液免疫和细胞免疫均有促进作用,可更好的提高 T 淋巴细胞杀伤作用,抑制肿瘤细胞的分裂,诱导其不断凋亡。在不良反应观察中我们发现鸦胆子油可明显减少 DP 化疗方案导致的白细胞减少发生率,这提示该药物具有较高的使用安全性。

(下接第 2100 页)

- 要性分析[J]. 福建医药杂志, 2006, 28(4): 82-83.
- [3] 程怡民, 任姗姗. 中国人工流产服务现状、问题与对策[J]. 中国计划生育和妇产科, 2011, 3(5): 5-8.
- [4] 闫勇. 人流术后中成药与抗生素应用对比分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(1): 203.
- [5] 张琳琳. 人流术后是否使用抗生素的对比性分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(4): 173-175.
- [6] 刘云鹏, 黄纓, 冯宗文, 等. 中国百年百名中医临床家丛书, 妇科专家(卷)[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 153.
- [7] 魏媛媛, 李微微, 孙丽英. 生化汤在《傅青主女科》中的运用体会[J]. 中医药信息, 2012, 29(4): 87-88.
- [8] 金艳, 金美贞. 生化汤加味对产后康复的促进作用和安全性评价[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(3): 470-472.
- [9] 王俊霞. 宫炎康颗粒治疗慢性盆腔炎 50 例[J]. 现代中医药, 2009, 29(3): 13-14.
- [10] 洪敏, 余黎, 马骋, 等. 生化汤提取物对离体及产后子宫活动的影响[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2003, 19(3): 154-156.
- [11] 李丽. 生化汤辅助药物流产的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(2): 123-124.
- [12] 李春梅, 刘婷, 王若光, 等. 产后子宫复旧不良的中西医结合研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(6): 13-15.
- [13] 刘影, 张伟娟, 任亚娟, 等. 生化汤的临床应用及实验药理[J]. 河南中医, 2013, 33(4): 603-604.
- [14] 刘奕. 探讨生化汤加减对人流术后子宫动脉血流指数的影响[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(6): 782-783.
- [15] 冯学花, 梁肖蕾. 当归化学成分与药理作用的研究进展[J]. 广州化工, 2012, 40(22): 16-18.
- [16] 楼陆军, 罗洁霞, 高云. 山楂的化学成分和药理作用研究概述[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 92-94.
- [17] 顾月丽, 顾江红. 益母草药理作用的研究进展[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 320-321.
- [18] 杨颖丽. 枳实、青皮对平滑肌运动的影响[J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2002, 38(2): 114-117.
- [19] 李翠玲, 柳碧华, 倪金娜. 人工流产手术并发症的预防[J]. 中国优生优育, 2011, 17(2): 93-94.

(2016-11-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2095 页)

综上所述, 我们认为鸦胆子油注射液可通过提高Ⅲ期胃癌患者免疫功能而达到提高患者生命质量及生存率的目的, 临床建议推广运用。

参考文献

- [1] Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, et al. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(2): 375-382.
- [2] 郑鸿, 祝子华, 张宁, 等. 改良 DOC 联合 DDP 和 5-FU 一线治疗晚期胃癌及胃食管结合部癌的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4): 364-368.
- [3] 唐滢, 邓力红. DP 方案双路径化疗联合全身热疗治疗晚期胃癌并恶性腹腔积液临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(34): 94-96.
- [4] 麦泽锋. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中国热带医学, 2008, 8(11): 1965-1966.
- [5] 杨维泓, 郭勇, 王彬彬, 等. 鸦胆子油治疗恶性体腔积液 76 例临床报告[J]. 世界临床药物, 2004, 25(6): 378-380.
- [6] 姜洪心. 鸦胆子油乳配合化疗治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(4): 596-597.
- [7] 桂金川, 方向东, 宋红梅, 等. 奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙治疗晚期胃癌的疗效及安全性评价[J]. 中外医学研究, 2012, 10(17): 3-4.
- [8] 陈敬华, 申维玺, 夏俊贤, 等. 多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与 DCF 方案一线治疗晚期胃癌的比较研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(2): 134-137.
- [9] 陈世希, 陆保成, 张仁希. 表阿霉素、鸦胆子的碘油超液化乳剂入人性治疗 286 例肝癌[J]. 中国癌症杂志, 1999, 9(56): 389.
- [10] 王佩. 化疗、放疗加鸦胆子油乳注射液治疗晚期胃癌疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(1): 78-79.
- [11] 张曦, 章永红. 胃癌的中医药治疗研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(2): 274-275.
- [12] 田丰, 王禾, 秦卫军, 等. TUR-Bt 术后膀胱内灌注鸦胆子油乳预防浅表性膀胱癌复发[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(6): 475-476.
- [13] 曾瑞红, 房桂珍, 魏林. CD4⁺T 细胞在肿瘤免疫治疗中的作用[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(1): 30-34.
- [14] 于益芝, 曹雪涛. 调节性 T 细胞在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2010, 17(1): 1-6.
- [15] 徐林. CD4⁺CD25^(bright)CCR6⁺调节性 T 细胞在肿瘤免疫逃逸中的作用及其机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [16] 沈彦伟. 肿瘤微环境中 CD4⁺T 细胞调控及 Treg 细胞亚型与肿瘤相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.

(2017-06-09 收稿 责任编辑: 王明)