

参附注射液配合化疗治疗急性白血病患者疗效及对细胞免疫、血清 IL-6 和 TNF- α 水平的影响

魏影非¹ 杜惠兰² 王素云¹ 李小梅¹ 王超¹ 李芳¹

摘要 目的 观察参附注射液配合化疗治疗急性白血病患者疗效及对 T 淋巴细胞亚群 (CD₄、CD₈、CD₄/CD₈) 血清白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的影响。方法 将 61 例初治白血病患者随机分为参附注射液加化疗组 (简称参附组, 31 例) 及单纯化疗组 (简称对照组, 30 例), 观察两组缓解率和治疗前后外周血成熟中性粒细胞绝对值的变化及 T 淋巴细胞亚群、血清 IL-6 和 TNF- α 水平。结果 参附组缓解率高于对照组, 但差异无显著性 ($P>0.05$)。治疗后第 3 周开始, 两组外周血成熟中性粒细胞绝对值回升, 但治疗组高于对照组 (均 $P<0.05$)。治疗后两组 CD₄、CD₄/CD₈ 均明显提高, 但治疗组提高更为明显, 组间比较, 差异有显著性 ($P<0.05$)。治疗后两组血清 IL-6 和 TNF- α 水平均明显下降 (均 $P<0.01$), 但参附组下降幅度更大, 与对照组比较, 差异亦有显著性 ($P<0.05$)。结论 参附注射液能改善、调节接受化疗的急性白血病患者免疫功能, 增进疗效。

关键词 急性白血病 参附注射液 化疗 细胞免疫 白介素-6 肿瘤坏死因子- α

Study on Efficacy of Treatment of Acute Leukemia by Shengfu Injection in Combination with Chemotherapy and the Effect on Cellular Immunity, Serum Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Levels WEI Ying-fei, DU Hui-lan, WANG Su-yun, et al *Department of Hematology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang (050000)*

Objective: To observe the efficacy of treatment of acute leukemia by Shengfu Injection (SFI) in combination with chemotherapy and the effect of treatment on T-lymphocyte subsets (CD₄, CD₈, CD₄/CD₈), serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods:** Sixty-one patients with acute leukemia of initiatory treating were randomly divided into two groups, the 31 patients in the treated group were treated with SFI plus chemotherapy and the 30 patients in the control group treated with chemotherapy alone. The remission rate, changes of absolute number of peripheral mature neutrophils, T-lymphocyte subsets, serum levels of IL-6 and TNF- α before and after treatment were observed. **Results:** The remission rate was higher in the treated group than that in the control group but the difference was insignificant ($P>0.05$). The restoring of peripheral mature neutrophils in the treated group was higher than that in the control group, from the 3rd week of treatment, the difference was significant (all $P<0.05$). CD₄ and CD₄/CD₈ ratio after treatment increased in both groups, the increment was more obvious in the treated group than that in the control group significantly ($P<0.05$). Serum levels of IL-6 and TNF- α lowered in both groups after treatment significantly (all $P<0.01$), but the decrement was greater in the treated group with significant difference to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** SFI could improve and regulate the immune function in acute leukemia patients undergoing chemotherapy and enhance the therapeutic effect.

Key words acute leukemia, Shengfu Injection, chemotherapy, cellular immunity, interleukin-6, tumor necrosis factor- α

参附注射液组方来源于中医古方“参附汤”。经动物实验证实,参附汤可提高体液及细胞免疫功能,具有调节免疫功能的作用^[1,2]。笔者应用参附注射液配合化疗治疗急性白血病,观察其疗效及对白血病患者的细胞免疫和血清 IL-6、TNF- α 的影响。现报道如下。

1. 河北省人民医院血液科 (石家庄 050000); 2. 河北医科大学中西医结合学院中医临床教研室

通讯作者: 魏影非, Tel: 0311-3828985, E-mail: YingFeiwei@hotmail.com
万方数据

资料与方法

1 一般资料 61 例初治白血病患者为 2000 年 6 月~2002 年 6 月住院患者,均根据《血液病诊断及疗效标准》^[3]进行诊断、分型。随机分为参附组(参附注射液加化疗组)31 例及对照组(单纯化疗组)30 例。其中参附组男 21 例,女 10 例;年龄 14~67 岁,中位年龄 36 岁;急性非淋巴细胞白血病 22 例(包括 M₁ 3 例, M₂ 11 例, M₃ 2 例, M₄ 2 例, M₅ 4 例),急性淋巴细胞白血病 9 例。对照组男 21 例,女 9 例;年龄 13~70 岁,中位年龄 38 岁;急性非淋巴细胞白血病 20 例(包括 M₁ 2 例, M₂ 9 例, M₃ 2 例, M₄ 2 例, M₅ 5 例),急性淋巴细胞白血病 10 例。两组在病种、年龄、性别等方面差异无显著性,有可比性。

2 治疗方法 两组化疗方案相同,即:急性非淋巴细胞白血病(除 M₃ 外)患者应用柔红霉素(D)40mg,每天 1 次,静脉注射,第 1~3 天;阿糖胞苷(A)150mg,每天 1 次,静脉滴注,第 1~5 天或第 1~7 天;1~2 个疗程。M₃ 患者应用维甲酸 20mg 口服,每天 3 次,或亚砷酸 10mg 静脉滴注,每天 1 次,连续 28~56 天;联合高三尖杉酯碱 1mg 静脉滴注(第 7~14 天,1~2 个疗程)。急性淋巴细胞白血病患者应用长春新碱(V)2mg,每周第 1 天静脉注射 1 次,共 4 次;柔红霉素(D)40mg,第 1~3 天和第 15~17 天静脉注射,每天 1 次;左旋门冬酰胺酶(L)10 000U,第 19~28 天静脉注射,每天 1 次;泼尼松(P)40mg 口服,每天 1 次,第 1~28 天,1~2 个疗程。对照组单纯化疗,而参附组加用参附注射液 100ml(含人参皂甙>0.8mg/ml,乌头碱<0.1mg/ml,每毫升注射液相当于生药:红参 0.1g,附片 0.2g,深圳南方制药厂生产),加入 5% 葡萄糖溶液 500ml 中静脉滴注,每天 1 次,28 天为 1 个疗程,配合化疗观察应用 1~2 个疗程。所有患者均同时酌情进行了常规抗感染及支持治疗。

3 观察指标及检测方法 (1)治疗前后外周血常规,骨髓像 (2)治疗前及治疗中每周末观察外周血成熟中性粒细胞绝对值,连续 4 周,同时计数 100 个有核细胞中成熟中性粒白细胞百分比(瑞氏染色),每周 1 次,连续 4 次。计算公式:外周成熟中性粒白细胞绝对值=白细胞总数×成熟中性粒白细胞%。应用两个疗

程的患者,将第 2 个疗程的观察数据进行统计学处理;(3)治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD₄、CD₈、CD₄/CD₈),采用流式细胞仪检测,由北京 BD 公司提供单克隆抗体。(4)治疗前后血清 IL-6 和 TNF-α 水平,采用 ELISA 法测定,试剂盒由北京邦定公司提供,按试剂盒说明操作测定。

4 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

结 果

1 疗效评价标准 根据《血液病诊断及疗效标准》^[3]评价疗效。完全缓解(CR):临床症状消失,生活正常或接近正常;血象 Hb≥100g/L(男)或≥90g/L(女),中性粒细胞绝对值≥1.5×10⁹/L,PLT≥100×10⁹/L,外周血分类无白血病细胞;骨髓像为原+幼稚淋巴细胞≤5%,或原+幼粒细胞≤5%,或原+幼稚单核细胞≤5%,红细胞和巨核细胞系列正常。部分缓解(PR):骨髓像为原+幼稚淋巴细胞>5%,但≤20%,或原+幼稚粒细胞>5%,但≤20%,或原+幼稚单核细胞>5%,但≤20%;或临床症状、血象中有一项未达 CR 观察者。未达 CR 或 PR 者为未缓解,缓解为 CR 和 PR 之和。

2 两组治疗效果比较 参附组 31 例中,CR 24 例(77.4%),PR 4 例(12.9%),缓解(CR+PR)28 例(90.3%),未缓解 3 例(9.7%)。对照组 30 例中,CR 22 例(73.3%),PR 2 例(6.7%),缓解 24 例(80%),未缓解 6 例(20%)。经 χ^2 检验,两组比较,差异无显著性(*P*>0.05)。

3 两组治疗前后外周血成熟中性粒细胞绝对值比较 见表 1。化疗后两组外周成熟中性粒细胞绝对值降低幅度无明显差异(*P*>0.05),治疗组第 2 周末成熟中性粒细胞绝对值回升略高于对照组(*P*>0.05),第 3 周末成熟中性粒细胞绝对值回升高于对照组(*P*<0.05),第 4 周末成熟中性粒细胞绝对值高于对照组(*P*<0.05)。

4 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群测定结果比较 见表 2。治疗后,两组 CD₄、CD₄/CD₈ 均有不同程度的提高,与治疗前比较,差异均有显著性(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。治疗组明显高于对照组(*P*<0.05)。

5 两组治疗前后血清 IL-6 和 TNF-α 水平比较

表 1 两组治疗前后外周血成熟中性粒细胞绝对值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	成熟中性粒细胞($\times 10^9/L$)				
		治疗前	治疗后第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
参附	31	2.27±1.45	0.81±0.31	0.67±0.25	1.58±0.34*	2.12±0.61*
对照	30	2.31±1.48	0.79±0.28	0.54±0.28	1.37±0.30	1.77±0.48

注:与对照组同期比较,**P*<0.05

表 2 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群
测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数		CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
参附 31	治疗前	24.15 ± 6.47	32.12 ± 5.57	0.75 ± 0.21
	治疗后	30.51 ± 6.09**△	30.23 ± 4.72	1.02 ± 0.15**△
对照 30	治疗前	24.07 ± 4.86	31.78 ± 6.01	0.79 ± 0.22
	治疗后	27.12 ± 3.72*	29.39 ± 5.68	0.93 ± 0.19*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

见表 3。治疗后两组血清 IL-6 和 TNF- α 水平均明显下降($P < 0.01$),但参附组血清 IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后血清 IL-6 和
TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)
参附 31	治疗前		298.69 ± 84.34	1136.76 ± 142.21
	治疗后		109.12 ± 61.92*△	151.77 ± 70.17*△
对照 30	治疗前		301.31 ± 83.64	1124.43 ± 152.39
	治疗后		151.09 ± 75.77*	198.64 ± 73.97*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

讨 论

急性白血病临床常表现为贫血、发热、出血及肝、脾、淋巴结肿大等,外周血象和骨髓像可见大量白血病细胞。根据中医学“有诸内必形诸外”及“审证求因”的理论,认为正气不足、毒素内生系本病之本,感染邪毒、瘀痰阻滞为本病之标。本虚标实、虚实错杂是本病的主要特征。目前临床上采用的化疗方法是以祛邪为主,为治标实之法。但祛邪必伤正,可进一步加重机体之虚,形成虚虚之患。正虚更易感邪而加重上述诸症,并降低对化疗的耐受性。参附注射液是根据中医古方“参附汤”而来,具有补气温阳之功,故可改善急性白血病、尤其是化疗后正气不足之状况。本组观察结果显示,参附注射液可促进化疗后外周成熟中性粒细胞的回升,缩短粒细胞减少、缺乏的时间,且参附组缓解率及有效率有提高的趋势。提示参附注射液可改善化疗引起的骨髓抑制,增强患者对化疗的耐受性,从而提高疗效。

已知虚证患者多表现为细胞免疫功能低下^[1]。研究发现白血病的发生与免疫有关,T 细胞异常是白血病的原因之一^[4]。参附注射液的主要成分是人参皂甙和乌头碱。动物实验证实参附注射液具有调节免疫功能的作用^[1,2]。本组观察显示,两组患者在治疗后

CD₄、CD₄/CD₈ 均有不同程度的提高,与治疗前比较差异有显著性,而参附组 CD₄、CD₄/CD₈ 的提高明显高于对照组。说明参附注射液可提高细胞免疫功能,改善机体免疫状态。

IL-6、TNF- α 是重要的造血调节因子,可能对造血干细胞和白血病细胞的增殖及分化的调控具有重要作用,而白血病患者常表现为血清 IL-6、TNF- α 异常增高^[5-8]。两组患者治疗后血清 IL-6 和 TNF- α 值均明显低于治疗前水平,与文献^[9]报道一致。本资料显示化疗同时应用参附注射液的患者治疗后血清 IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组。提示参附注射液可通过影响患者体内 IL-6、TNF- α 的水平,进一步干预了 IL-6、TNF- α 对造血干细胞和白血病细胞增殖和分化的调控作用,从而达到其治疗目的。

参 考 文 献

- 1 郑家驹,龚正亮,姜继华,等.四种中药补方对免疫功能的影响.中成药 1981;3(12):28—29.
- 2 陈玉春.人参、附子与参附汤的免疫调节作用机理初探.中成药 1994;16(8):30—31.
- 3 张之南主编.血液病诊断及疗效标准.第 2 版.北京:科学出版社,1998:214—218.
- 4 Chudwin DS, Cown MJ, Wara DW, et al. Patients with abnormal proportions of T-lymphocyte subsets have reduced in vitro cellular immunity. Clin Immunol Immunopathol 1983;26:126.
- 5 Elbaz O, Massaia M, Cardona S, et al. Production of tumor necrosis factors regulates the expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 receptors on human acute myeloid leukemia cells. Blood 1990;77:989.
- 6 Lotem J, Saches L. Selective regulation by hydrocortisone of induction of in vivo differentiation of myeloid leukemia cells with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-6 and interleukin-1 α . Leukemia 1992;6:426.
- 7 罗云萍,黄宗干.IL-6、TNF- α 对白血病细胞的调控作用及意义.上海免疫学杂志 1996;16:169—171.
- 8 罗云萍,黄宗干,钱惠君,等.急性白血病患者白介素和肿瘤坏死因子水平改变及意义.中华内科杂志 1993;33(2):85—87.
- 9 万军梅,汪明春,李明.白血病患者血清 sIL-2R、IL-6 和 TNF- α 的测定.广州医学院学报 1998;26(4):44—46.

(收稿 2002-08-11 修回 2002-12-16)