

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.07.07

小柴胡汤对食管癌化疗增敏及免疫耐受的逆转作用

李燕¹, 刘怀民¹, 彭亮², 张丽红¹, 付槟梵¹

(¹郑州大学附属肿瘤医院 中西医结合科, 河南 郑州 450000;

²阜外华中心血管病医院 心血管内科, 河南 郑州 450000)

摘要:[目的]观察小柴胡汤联合紫杉醇加顺铂(TP)方案对晚期食管癌患者的疗效以及对免疫功能的影响并探讨其相关机制。[方法]晚期食管癌患者150例,随机分为对照组(75例)和观察组(75例),对照组仅予TP方案静脉化疗,观察组在化疗基础上口服小柴胡汤,21d为1周期,2周期后评估疗效及不良反应事件。采用流式细胞术检测患者化疗前后免疫功能评估免疫激活及免疫耐受状态。[结果]与对照组相比,观察组的有效率和控制率都有显著提高($P<0.05$)。主要不良反应为中性粒细胞减少及消化道反应,观察组发生率明显减少(均 $P<0.05$)。与化疗前相比,2组的免疫功能均有所恢复,观察组联合化疗后T细胞总数及亚群的逆转幅度更为明显,且差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]小柴胡汤联合TP方案可提高化疗有效率、减少不良反应发生,其机制很可能是小柴胡汤通过逆转外周血中免疫耐受,激活免疫应答发挥的作用。

关键词:小柴胡汤;食管癌;化疗增敏;免疫耐受

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2018)07-0579-04

Clinical observation of treatment and immune tolerance reversion in esophageal squamous carcinoma patients with XiaoChaiHu decoction combined chemotherapy

LI Yan¹, LIU Huai-min¹, PENG Liang², ZHANG Li-hong¹, FU Bin-fan¹

(¹Department of Integrated Chinese and Western Medicine, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ²Department of Cardiovascular, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: LIU Huai-min, E-mail: liyanmed@163.com

Abstract: [Objective] To observe the effect of XiaoChaiHu Decoction combined TP (paclitaxel + cisplatin) chemotherapy regime in advanced esophageal squamous carcinoma patients, and investigate its mechanism of Immune function. [Methods] 150 advanced esophageal squamous carcinoma patients were randomly divided into two groups, the control group (75 cases) which were treated with TP chemotherapy; and treatment groups (75 cases) which were treated with XiaoChaiHu Decoction combined the same chemotherapy. Both are 3 weeks for a course. After 2 courses, effectiveness and adverse effects were evaluated. Immune function was detected by Flow cytometer to assess immune response and tolerance. [Results] Effective rate and improvement of treatment group were higher than control group ($P<0.05$). Adverse events of granulocytopenia and gastrointestinal reaction were fewer in treatment group ($P<0.05$ respectively). After treatment, immune function was improved in both groups. The increase of total T cell and subgroup in treatment group were more obvious ($P<0.05$). [Conclusion] The regime of XiaoChaiHu Decoction combined TP chemotherapy can improve efficacy, reduce adverse reaction that may be result from reversing immune tolerance and stimulating immune response.

Key words: XiaoChaiHu Decoction; esophageal carcinoma; chemotherapy enhancement response; immune tolerance

基金项目:河南省科技厅重点科技攻关项目(No:152102310155)

作者简介:李燕,医学博士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病

通讯作者:刘怀民, E-mail: liyanmed@163.com

化疗作为晚期食管癌的治疗手段,不仅可以抑制肿瘤增生及转移,还可通过改善肿瘤微环境发挥抗癌作用。恶性肿瘤作为一种消耗性疾病,可抑制免疫细胞的产生,也可通过分泌免疫抑制因子降低免疫细胞应答,减少免疫细胞杀伤能力。最新流行病学调查显示,我国各种恶性肿瘤持续高发,与西方国家不同,我国食管恶性病变以鳞癌为主,其中河南地区的发病率及死亡率更为明显^[1]。TP方案已被广泛应用在晚期食管鳞癌的化疗中,近来研究表明食管癌的发生发展与肿瘤免疫应答具有明显相关性,而免疫逃逸与免疫耐受亦为限制食管癌化疗疗效的原因之一^[2]。且化疗中常因机体失“和”出现表里失和、胃失和降而采用小柴胡汤。本研究者在长期治疗食管癌的临床实践中总结发现,小柴胡汤联合TP化疗方案可明显提高化疗疗效,减少不良反应,且对其免疫功能耐受的改善有明显相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取晚期食管癌患者150例,经我院活检或病理会诊确诊为食管鳞癌患者,有影像学证据支持(CT或PET)确诊为IIIB~IV期患者,其中男性86例,女性64例,年龄42~76岁,中位年龄56岁,所有患者均无免疫相关性疾病和其他肿瘤病史,未使用抗肿瘤及免疫增强或免疫抑制剂治疗。患者均采用TP方案化疗,化疗期间按照入院时间先后,将150例患者分为观察组和对照组,每组75例。Karnofsky评分>60分。2组患者基线数据比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准

根据卫生部颁布的《食管癌规范化诊治指南(2011版)》进行西医诊断,中国中医药学会发布的《食管癌中医诊疗方案(2017年版)》进行中医诊断。结合患者临床表现、影像学、超声内镜检查及病理学证据进行证实。采用美国癌症联合会(AJCC)公布的2009年第七版食管癌国际分期进行TNM分期。符合食管鳞癌诊断标准且TNM分期为IIIB~IV期患者,无手术适应症,且未接受过放化疗。至少有一个可测病灶。排除化疗不能耐受者,妊娠或哺乳期妇女,依从性较差者。

1.3 方法

2组患者均进行化疗,具体用药为紫杉醇(PTX)(多普适 H20030105)135 mg/m²,第1天,顺铂(DDP)(诺欣 H20040813)第1~3天30 mg/m²。观察组患者在化疗期间口服中药小柴胡汤:柴胡15 g、黄芩9 g、党参9 g、半夏9 g、生姜9 g、甘草6 g、大枣12枚。中药煎剂均由郑州大学附属肿瘤医

院中药房煎制成剂,药物充分煎煮后浓缩为200 ml每剂,每日1剂分2次服用。2组均每21天为1周期,连续应用2个周期后评价疗效。

1.4 主要的试剂及设备

采集患者抗凝静脉血3 ml,分别滴入5支试管中,依次加入IgG1-FITC/IgG1-PE、CD3-FITC/CD19-PE、CD3-FITC/CD4-PE、CD3-FITC/CD8-PE、CD3-FITC/CD16+56-PE五种荧光标记单克隆抗体,涡旋混匀后,室温避光20分钟,1200 rpm离心15 min,去上清,加入PBS洗涤后定容。采用FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司)的进行检测。

1.5 观察指标

疗效评价:按照实体瘤疗效反应的RECIST 1.1评价标准,近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。以CR+PR所占百分比为有效率,CR+PR+SD所占百分比为疾病控制率。

临床收益:治疗后Karnofsky评分提高≥20分为收益阳性;降低≥20分为收益阴性;变化≤20分的为稳定。

不良反应:记录主要不良反应如脱发、粒细胞减少、消化道反应。依照NCI CTC 4.0版的标准进行评价。

免疫功能:采用流式细胞技术检测患者化疗前及2周期治疗后免疫细胞变化。主要检测指标为T细胞总数(CD3+),辅助性T细胞(Th,CD3+CD4+),细胞毒性T细胞(Tc,CD3+CD8+),T细胞亚群比值(CD4/CD8)、B细胞总数(CD19+),NK细胞(CD3-CD16+CD56+)。

1.6 统计学处理

通过SPSS19.0对数据进行分析,以统计计量资料,采用 χ^2 检验进行分析。流式检测由分析仪器自动完成。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

与对照组比较,观察组的有效率(44.0%)和控制率(84.0%)都有显著提高,其结果差异有统计学意义。见表1。

表1 2组疗效评价 例

组别	CR	PR	SD	PD	有效率/%	控制率/%
观察组	0	33	30	12	44.0 ¹⁾	84.0 ¹⁾
对照组	0	20	32	23	26.7	69.3

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 临床收益

对照组改善率为 13.3% 有效率为 56.0%, 而联合治疗观察组的改善率及有效率分别可达 30.7% 和 84.0%, 小柴胡汤联合 TP 方案化疗可明显提高 Karnofsky 评分, 差异有统计学意义。

表 1 2 组临床收益

组别	阳性	稳定	阴性	改善率/%	有效率/%
观察组	23	40	12	30.7 ¹⁾	84.0 ¹⁾
对照组	10	32	33	13.3	56.0

与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应

出现的主要不良反应为脱发、中性粒细胞减少及消化道反应。观察组脱发发生率为 77.3% (58/

75) 对照组为 80.0% (60/75), 2 组差异无统计学意义。观察组中 III~IV 度中性粒细胞减少发生率为 17.3% (13/75), 对照组中发生率 28.0% (21/75), 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组中度消化道反应发生率为 57.3% (43/75), 对照组中发生率 68.0% (51/75), 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 免疫功能

观察组与对照组治疗后的 T 淋巴细胞总数及亚群与治疗前相比都有明显增加。观察组中治疗后的 T 细胞及 Th、Tc 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组中治疗后的 T 细胞总数与 Tc 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), Th 亚群无明显差异。B 细胞、NK 细胞 2 组数量值差异不大。CD4/CD8 比值均未出现倒置。

表 3 2 组免疫功能的比较

组别	时间	T 细胞	Th	Tc	B 细胞	NK 细胞	CD4/CD8
观察组	治疗前	43.3	20.2	16.7	12	28.5	1.21
	治疗后	68.1 ¹⁾²⁾	32.6 ¹⁾²⁾	27.1 ¹⁾²⁾	15	28.9	1.20
对照组	治疗前	48.9	23.1	17.3	8.7	27.9	1.85
	治疗后	57.4 ¹⁾	25.4	21.8 ¹⁾	16	29.3	1.17

与同组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

晚期食管鳞癌患者的主要治疗方案之一为化疗, 目前临床中 TP 方案已经得到广泛应用。近来研究发现, 化疗药物在发挥细胞毒作用的同时也可通过干预免疫机制达到抗癌目的, 对于发生免疫耐受的肿瘤患者通过逆转免疫机制可提高疗效^[3]。

与正常人相比, 食管癌晚期患者的整体免疫功能相对较弱, T 淋巴细胞、NK 细胞、B 细胞总数或能力都有不同程度下降, 这是由于作为消耗性疾病, 肿瘤本身可耗费人体大量营养物质, 使机体处于亚营养状态, 同时肿瘤细胞也分泌免疫抑制因子、进行免疫细胞招募及驯化、隐匿抗原使提呈细胞成熟障碍等促进免疫耐受。通过化疗手段改善体内肿瘤所处环境使免疫抑制有所减轻, 但激活免疫系统效果甚微且毒副反应较为明显。

中医药的应用在肿瘤治疗中有其独特之处。在化疗中, 患者常伴有机体“失和”表现, 如“往来寒热, 胸胁苦满, 默默不欲饮食, 心烦喜呕, 口苦, 咽干, 目眩”此为为伤寒少阳病证, 因此临床中常用小柴胡汤缓解该类症状^[4]。TP 方案中辅助应用小柴胡汤, 可减少消化道反应、骨髓抑制等不良事件发生, 还可以在化疗基础上进一步诱导 T 淋巴细胞生成, 并能

够充分刺激 Th 细胞对肿瘤抗原进行识别, 充分激活 Tc 细胞, 逆转免疫耐受, 充分发挥免疫应答对肿瘤的杀伤作用。虽然对照组中 T 细胞总数也有所恢复, 但由于 Th 细胞未充分活化使得免疫识别效能未充分发挥, 即使发挥杀伤作用的 Tc 数量有所增加, 也仍处于免疫耐受状态, 并未充分激活免疫应答而使化疗疗效不理想且不良反应增加。

小柴胡汤组成中柴胡与黄芩配伍和解少阳, 生姜与半夏可降逆止呕, 党参与大枣益气健脾, 甘草以调和诸药。该方中含有柴胡皂苷、黄芩素、甘草甜素、人参苷等各种有效成分, 可通过抑制肿瘤多种通路实现对肿瘤细胞的抑制^[5]。小柴胡汤通过调理气机, 调整阴阳可使气机调和、阴阳相济达到机体平衡状态, 从而恢复人体免疫系统机能^[6]。因此对食管鳞癌化疗的增效减毒作用也是多途径干预的共同结果。而其具体通路以及是否与化疗药物产生相互作用仍需体内体外基础研究深入探讨。该研究中通过提高免疫应答逆转免疫耐受可能是小柴胡汤联合 TP 化疗方案治疗食管鳞癌提高化疗疗效, 减少不良反应的主要机制之一。

(下转第 585 页)

- 脂肪肝病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(3):297—302.
- [6] 戴雅玥, 邵琳琳, 冯文焕. 他汀类药物对非酒精性脂肪性肝病的治疗作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 32(1):94—97.
- [7] 钱家鸣. 消化内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:227—233.
- [8] 汪江波, 袁旭, 张瑞, 等. 非酒精性脂肪肝发病机制的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(15):2284—2288.
- [9] 林三仁. 消化内科学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2009:361—365.
- [10] 廖敏辉, 刘永刚, 张国祥, 等. 他汀类药物引起转氨酶升高的研究进展[J]. 解放军药学报, 2015, 31(2):158—160.
- [11] Rinella M F. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. JAMA, 2015, 313(22):2262—2263.
- [12] 徐太军. 动脉粥样硬化患者 C-反应蛋白、低密度脂蛋白与非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(10):748—750.
- [13] Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study: a post-hoc analysis[J]. The Lancet, 2010, 376(9756):1916—1922.
- [14] Jacobson T A, Ito M K, Maki K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2):129—169.
- [15] 李荣, 赵志刚, 司延斌. 他汀类药物肝脏安全性的研究进展及合理选用[J]. 药品评价, 2013, 10(4):36—41.

(上接第 581 页)

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115—132.
- [2] 苏婷凤, 陈俊强, 林宇, 等. 中晚期食管鳞癌紫杉醇联合不同铂类药物加 IMRT 的预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(1):35—40.
- [3] 廖娟, 周云峰. 化疗对晚期食管癌患者细胞免疫及调节 T 细胞的影响[J]. 现代临床医学, 2014, 40(1):32—34.
- [4] 杨茜雯, 张铭, 金长娟, 等. 食道通结方辅助化疗对中晚期食管癌鳞癌患者生存期及免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(21):1838—1841.
- [5] 王子龙. 小柴胡汤加减治疗各系统疾病的相关探讨[J]. 中医临床研究, 2016, 8(23):147—148.
- [6] 许馨月. 应用小柴胡汤加减治疗恶性肿瘤发热的临床观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(12):2276—2276.