

益肺抗瘤饮对肺癌转移及免疫功能的影响*

许 玲¹ 刘嘉湘²

内容提要 目的:探讨益肺抗瘤饮对肺癌转移的抑制作用及其对免疫功能的影响。方法:(1)观察 3 组(94 例)肺癌患者远处转移灶,用放射免疫测定法测定患者的 NK 细胞、OKT₃、OKT₄、OKT₈ 值,并分组比较分析;(2)运用 C₅₇ 小鼠 B₁₆ 黑色素瘤模型观察益肺抗瘤饮对肺转移灶数的影响,并用免疫组织化学法观察转移灶周围 T₄、T₈ 淋巴细胞的改变。结果:益肺抗瘤饮具有降低肺癌患者远处转移和减少 B₁₆ 黑色素瘤肺转移的作用,而且益肺抗瘤饮能提高患者外周血 NK 细胞活性及 OKT₃、OKT₄ 值,增加 B₁₆ 黑色素瘤肺转移灶周围 T₄ 淋巴细胞的浸润。结论:益肺抗瘤饮可能是增强了机体的免疫功能,调动患者自身的抗肿瘤能力,从而阻止癌转移的发生。

关键词 益肺抗瘤饮 肺癌转移 免疫功能

Effect of Yifei Kangliu Yin on Lung Cancer Metastasis and Immune Function XU Ling, LIU Jia-xiang
Changzheng Hospital, Shanghai (200032)

Objective: To explore the effect of Yifei Kangliu Yin (YFKLY) on metastasis of lung cancer and immune function. **Methods:** (1) Observing remote metastasis of three groups (n = 94) lung cancer patients, measuring the activity of NK cell, and the levels of OKT₃, OKT₄ of the patients by radioimmunoassay, and doing compared analysis. (2) Observing the effect of YFKLY on C₅₇ mice B₁₆ melanoma, and examining T₄, T₈ around the foci of cancer metastasis by immunohistochemical method. **Results:** YFKLY significantly reduced the incidence of remote metastasis in patients and reduced the metastasis foci numbers on C₅₇ mice of B₁₆ melanoma. It was found that NK cell activities, OKT₃ and OKT₄ in peripheral blood of patients significantly increased, the infiltration of T₄ lymphocytes around the foci of cancer metastasis also increased. **Conclusion:** YFKLY had inhibitory effect on the metastasis of cancer cells. It had strengthened the immune functions, aroused the anti-tumor capability.

Key words Yifei Kangliu Yin, lung cancer metastasis, immune function

根据中医“养正积自除”理论研制出来的益肺抗瘤饮,经验证明具有抑制肺癌细胞增殖的作用⁽¹⁾,并能稳定癌灶,延长患者的生存期,改善生存质量。本研究就益肺抗瘤饮能否通过提高免疫功能而抑制肿瘤转移的发生作一些探讨。

临 床 研 究

1 临床资料 上海龙华医院肿瘤科住院患者 94 例,均经细胞病理学诊断证实为Ⅲ期肺癌患者。用信封法随机分为 3 组治疗:(1)中药组(益肺抗瘤饮组):45 例,其中男 37 例,女 8 例;年龄 34~77 岁,平均

64.5 岁;鳞癌 24 例,腺癌 21 例。(2)化疗组:27 例,其中男 21 例,女 6 例,年龄 46~72 岁,平均 53.4 岁;鳞癌 7 例,腺癌 20 例。(3)中药加化疗组:22 例,其中男 17 例,女 5 例,年龄 37~70 岁,平均 62 岁;鳞癌 12 例,腺癌 10 例。

2 治疗方法 (1)中药组:益肺抗瘤饮由黄芪、北沙参、天冬、女贞子、七叶一枝花、石上柏等中药组成,由上海龙华医院肿瘤科实验室提供,每毫升含生药 3.22g,患者按每日 3.3g/kg 体重,分 3 次口服,治疗 3 个月。(2)化疗组:MAP 或 MOP 方案,每 3~4 周 1 次,治疗 3 个月。枢复宁(Zofran)8mg + 地塞米松 5mg + 0.9% 生理盐水(NS)40ml,静脉注射,第 1 天,30min 后化疗,8h 后再重复注射枢复宁 + 地塞米松 1 次。MAP 方案:丝裂霉素(MMC) 6mg/m² + 0.9% NS

*上海市高教局资助项目

1. 上海长征医院(上海 200003);2. 上海龙华医院

40ml, 静脉注射, 第 1 天; 阿霉素 (ADM) $40\text{mg}/\text{m}^2 + 0.9\%$ NS 40ml, 静脉注射, 第 1 天; 顺氯氨铂 (DDP) $70 \sim 80\text{mg}/\text{m}^2 + 0.9\%$ NS 或 5% 葡萄糖 (GS) 500ml, 静脉滴注, 第 1 天; 0.9% NS 或 5% GS 500ml + 林格氏液 500ml + 灭吐灵 $30\text{mg} + \text{KCl } 1.0\text{g}$, 静脉滴注。用 DDP 后 30min 用速尿 20mg 静脉注射。有心脏病的患者, 则第 1 天改 ADM 为长春新碱 (VCR) $1\text{mg}/\text{m}^2$ 加入 0.9% NS 10ml 中静脉注射, MMC 改为 $8 \sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ 称为 MOP 方案。(3) 中药加化疗组: 采用上述益肺抗瘤饮及化疗方法。

3 观察指标

3.1 远处转移观察 根据体检、胸片、分层片、CT、核磁共振、同位素扫描、B 超、超声心动图、肿块穿刺等检查各部位情况, 观察入院为 III 期的肺癌患者在治疗 3 个月期间远处转移 (肺内、肝、骨、脑、心包、皮下等) 出现的情况。

3.2 NK 细胞活性检测 用放射免疫测定法⁽²⁾。靶细胞: ^{125}I -UdR 标记的 K_{562} 细胞 (标记率 $1 \sim 2\text{cpm}/\text{cell}$), 浓度为 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 。效应细胞: 人外周血淋巴细胞 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 。

3.3 T 细胞亚群检测 免疫荧光检测法⁽³⁾。

4 结果

4.1 益肺抗瘤饮对 III 期肺癌患者远处转移的影响 见表 1。鳞癌 + 腺癌经 χ^2 检验发现中药组、中药加化疗组与化疗组比较, 远处转移率明显降低 (P 均 < 0.01), 而中药组与中药加化疗组比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。鳞癌中, 中药组较化疗组出现转移率低

($P < 0.01$); 腺癌中, 中药 + 化疗组比化疗组出现转移率低 ($P < 0.05$)。总之, 中药组、中药 + 化疗组在抑制癌转移方面均优于化疗组。

表 1 益肺抗瘤饮对 III 期肺癌远处转移的影响 (例)

组 别	鳞癌 + 腺癌			鳞癌			腺癌		
	例数	M_0	M_1	例数	M_0	M_1	例数	M_0	M_1
中 药	45	32	13**	24	19	5**	21	13	8
化 疗	27	10	17	7	1	6	20	9	11
中药加化疗	22	17	5**	12	8	4	10	9	1*

注: M_0 : 无远处转移, M_1 : 有远处转移; 与化疗组比较, $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

43 例鳞癌患者中, 中药组 24 例, 5 例发生远处转移, 其中肝 2 例, 脑 1 例, 骨 1 例, 心包 1 例, 皮下 2 例; 化疗组 7 例, 6 例发生远处转移, 肺内 3 例, 肝 3 例, 脑 1 例, 骨 2 例, 有的患者发生多处转移; 中药加化疗组 12 例, 4 例发生远处转移, 肺内 2 例, 骨 1 例, 心包 1 例。

51 例腺癌患者中, 中药组 21 例, 8 例发生远处转移: 肺内 4 例, 肝 2 例, 脑 2 例, 骨 2 例, 心包 2 例; 化疗组 20 例, 11 例发生远处转移: 肺内 3 例, 肝 3 例, 脑 3 例, 骨 4 例, 心包 2 例, 一些患者存在着多处转移; 中药加化疗组 10 例, 仅 1 例转移至肺内。

4.2 益肺抗瘤饮对肺癌患者 NK 细胞活性和 T 细胞亚群的影响 见表 2。中药组、中药 + 化疗组能提高肺癌患者的免疫功能 (NK 细胞活性及 OKT_3 、 OKT_4 值)。

表 2 益肺抗瘤饮对肺癌患者 NK 细胞活性和 T 细胞亚群的影响 ($\%$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数		NK 细胞活性	OKT_3	OKT_4	OKT_8
中 药	45	治前	29.22 ± 14.53	64.93 ± 6.28	37.98 ± 3.04	30.11 ± 3.54
		治后	$37.23 \pm 15.39^*$	$68.24 \pm 5.13^{**}$	$39.80 \pm 3.44^{**}$	30.02 ± 2.36
化 疗	27	治前	34.79 ± 14.50	67.15 ± 4.70	39.48 ± 2.39	29.56 ± 2.42
		治后	$25.25 \pm 13.31^*$	66.44 ± 5.43	39.56 ± 2.98	29.04 ± 2.69
中药加化疗	22	治前	28.55 ± 16.38	66.45 ± 6.13	38.64 ± 2.66	30.05 ± 2.98
		治后	$40.55 \pm 15.23^*$	$70.00 \pm 2.73^*$	$41.50 \pm 2.50^{**}$	29.36 ± 1.72

注: 与治疗前比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$

实 验 研 究

1 动物 C_{57}/BL 小鼠 30 只, 雌雄各半, 6~8 周龄, 体重 $18 \sim 22\text{g}$, 购自中国科学院上海实验动物中心。

2 瘤株及移植方法 在 C_{57}/BL 小鼠尾静脉中注射浓度为 $3.5 \times 10^6/\text{ml}$ 的 B_{16} 黑色素瘤细胞 (上海医药工业研究院赠送), 接种次日开始用药, 第 22 天处死小鼠进行检测。

3 实验动物分组 造模后随机分成 3 组, 每组 10 只小鼠, 雌雄各半。(1) 空白荷瘤对照组: 生理盐水每天 0.2ml , 灌胃 21 天; (2) 益肺抗瘤饮组: 益肺抗瘤饮用生理盐水稀释, 使 0.2ml 相当于 $60\text{g}/\text{kg}$ 的药量⁽⁴⁾, 每天 0.2ml , 灌胃 21 天; (3) DDP 组: DDP 由齐鲁制药厂生产, $20\text{mg}/\text{瓶}$ 。用生理盐水稀释成 $0.2\text{mg}/\text{ml}$, 以 $1\text{mg}/\text{kg}$, 每天腹腔注射 1 次, 共 21 天。

4 观察指标 (1) 肺转移灶数。(2) B_{16} 黑色素瘤肺转移灶周围 T_4 、 T_8 淋巴细胞浸润情况检测, 采用

ABC 法。生物素化的 T_4 、 T_8 抗体购自 Gibco 公司。

5 结果

5.1 益肺抗瘤饮对 B_{16} 黑色素瘤肺转移的抑制作用 见表 3。益肺抗瘤饮与 DDP 均有抑制癌细胞转移的作用 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

5.2 益肺抗瘤饮对 B_{16} 黑色素瘤肺转移灶周围 T_4 、 T_8 淋巴细胞浸润的影响 见表 4。

表 3 益肺抗瘤饮对 B_{16} 黑色素瘤肺转移的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数		肺转移灶数	抑制率 (%)
	始	终		
空白对照	10	10	29.10 $\pm$ 9.35	
益肺抗瘤饮	10	10	19.50 $\pm$ 6.74	32.99*
DDP	10	10	18.50 $\pm$ 7.13	36.43**

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 B_{16} 黑色素瘤肺转移灶周围 T_4 、 T_8 淋巴细胞浸润 (% , $\bar{x} \pm s$)

组 别	观察视野数	T_4 阳性率	T_8 阳性率
空白对照	60	13.07 $\pm$ 2.00	11.71 $\pm$ 2.10
益肺抗瘤饮	60	21.44 $\pm$ 3.90*	11.94 $\pm$ 2.20
DDP	60	12.55 $\pm$ 1.70	11.35 $\pm$ 2.00

注:与空白对照组比较, * $P < 0.01$

表 4 表明,益肺抗瘤饮治疗后 T_4 淋巴细胞在癌细胞周围明显增多 ($P < 0.01$),对 T_8 淋巴细胞无明显影响,相对提高了 T_4/T_8 比值,说明益肺抗瘤饮能通过提高免疫功能抑制癌转移的发生。

讨 论

近百年来,医学界普遍地把癌瘤看成是生物学行为异常,只能向恶性发展、不能逆转的细胞群体,对这些癌变的细胞如不将其彻底消灭,它们将不可避免地夺去患者的生命。因而,对付癌瘤的策略就是以杀伤癌细胞的效应为基础的,但是扩大的外科手术,大量的化学药物冲击,极限的放射治疗,并没有带来满意的疗效。相反,患者的免疫、造血、内分泌等系统受到了极

大的打击。显然,人们未曾把机体的反应性或免疫调节功能对控制癌变的意义摆在应有的重要位置。众所周知,在机体的免疫抑制状态下,癌症的发病率大大上升,癌细胞生长加快并出现转移。可惜的是目前所用的许多治疗方法如化疗、放疗都能对机体免疫功能产生抑制。因此,不恰当地应用放疗、化疗必然把患者机体赖以获得治愈的免疫调节功能置于危险之中。

然而中医学却非常注重机体的免疫调节功能,即患者自身抵抗能力,认为肿瘤的发生和转移是由于患者脏腑功能减退,阴阳气血失调的“正虚”所致。调整机体的脏腑、阴阳、气血、经络的功能,做到“正气内守”,就可以防止肿瘤的发生和转移。益肺抗瘤饮正是以扶正为主、祛邪为辅为治疗原则的中药制剂。方中黄芪、北沙参、天冬、女贞子为主药,意在益气养阴,符合临床肺癌以阴虚、气阴两虚为多见的临床特征⁽⁵⁾。本研究发现益肺抗瘤饮能抑制 III 期肺癌患者远处转移,减少 B_{16} 黑色素瘤肺转移。而且提高了患者外周血中 NK 细胞活性, OKT_3 、 OKT_4 值;增加了肺转移灶周围 T_4 淋巴细胞的数值。表明益肺抗瘤饮能通过增强机体非特异性和特异性免疫功能,调动患者自身的抗肿瘤能力,阻止癌细胞的扩散。

参 考 文 献

1. 许 玲,刘嘉湘.益肺抗瘤饮抑制肺癌细胞增殖的实验研究.中国中西医结合杂志 1996; 16(8):486—488.
2. 叶维新,陈 杞,李延龄.实验核医学技术.第 1 版.吉林:吉林科学技术出版社,1991:76—77.
3. 倪灿荣.免疫组织化学实验新技术及应用.第 1 版.北京:北京科学技术出版社,1993:128—129.
4. 李仪奎.中药药理实验方法学.第 1 版.上海:上海科学技术出版社,1991:562.
5. 刘嘉湘.肿瘤防治.第 1 版.北京:中国科学技术出版社,1989:135—137.

(收稿:1996—12—26 修回:1997—04—01)

本刊荣获第二届全国优秀科技期刊评比及第二届中国科协优秀科技期刊评比三等奖

由中共中央宣传部、国家科委、新闻出版署联合举办的第二届全国优秀科技期刊评比及中国科学技术协会举办的第二届中国科协优秀科技期刊评比中,《中国中西医结合杂志》均荣获三等奖。1997 年 4 月 28 日在中国科技会堂三楼演播厅召开了表彰大会,向获奖单位颁发了奖牌、证书及奖品。

(本刊讯)