

黄芪增免散对围手术期食管癌间质反应的影响^{*}

高新平¹ 赵卫星¹ 张志亮² 刘彩莉² 李汉臣² 杜华贞¹ 杨廷桐¹

内容提要 目的:观察黄芪增免散对围手术期食管癌间质反应的影响。方法:用黄芪增免散治疗围手术期食管癌患者 37 例,共 4 周。采用甲苯胺蓝染色方法,对手术切除标本进行组织学观察用药后食管癌间质(包括肥大细胞、微血管和淋巴细胞)反应的变化,并与同期手术治疗的 14 例患者作对照。结果:与对照组比较,治疗组食管癌间质肥大细胞数量和淋巴细胞灶状聚集增多,间质微血管损伤现象明显($P < 0.01$)。结论:黄芪增免散对围手术期食管癌患者免疫功能有改善作用。

关键词 黄芪增免散 食管癌 间质反应 肥大细胞 免疫功能

Effect of Huangqi Zengmian Powder on Interstitial Response in Patients with Esophageal Cancer at Peri-Operational Period GAO Xin-ping, ZHAO Wei-xing, ZHANG Zhi-liang, et al *Department of Pathology, Xinxiang Medical College, Henan (453003)*

Objective: To observe the effect of Huangqi Zengmian Powder (HQZMP) on interstitial response of esophageal cancer at peri-operational period. **Methods:** Thirty-seven patients of esophageal cancer were treated with HQZMP for 4 weeks peri-operationally. The pathological interstitial changes (including mastocyte, microvessels and lymphocytic response) in resected esophageal cancer sample were observed using toluidine blue stain. **Results:** As compared with the non-HQZMP treated control group, quantity of interstitial mastocyte, focal lymphocytic aggregation and interstitial microvessel damage in the HQZMP treated group were more obvious ($P < 0.01$). **Conclusion:** HQZMP could improve the immune function of esophageal patients in peri-operational period.

Key words Huangqi Zengmian Powder, esophageal cancer, interstitial response, mastocyte, immune function

大量临床实践表明,利用中药或中西医结合治疗肿瘤疗效确切。本研究于 1994 年 10 月~1998 年 4 月期间应用黄芪增免散治疗围手术期食管癌患者 37 例,观察用药后手术切除食管癌间质反应的变化,从形态学角度探讨其对食管癌患者免疫功能的影响,并与同期手术的 14 例患者作对照,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 51 例均为新乡医学院第一附属医院胸外科住院患者,术前均经纤维胃镜活检,病理诊断为食管鳞癌。采用完全随机方法分为两组。治疗组 37 例,男 25 例,女 12 例;年龄 36~73 岁,平均 56.9 岁;其中早期癌 26 例,中、晚期癌 11 例;病理分级:I 级 17 例,II 级 13 例,III 级 7 例。对照组 14 例,男 9 例,女 5 例;年龄 41~73 岁,平均 56.5 岁;其中早期癌

9 例,中、晚期癌 5 例;病理分级:I 级 7 例,II 级 4 例,III 级 3 例。两组患者均行食管癌根治切除、食管粘膜胃壁内潜入式手术,两组在性别、年龄、手术方法、病理分级等方面差异均无显著性。

2 方法

2.1 药物 黄芪增免散由红参、黄芪、枸杞子、女贞子、肉苁蓉组成,按 1:5:2:2:2 比例配方,称重后烘干,粉碎,过筛,混匀备用。

2.2 治疗方法 术前 1 周治疗组给予黄芪增免散,每次 10g,每天 3 次,水煎服。术后 1 周继续水煎剂口服或灌胃 3 周,加术前 1 周,总疗程 4 周。对照组手术前后仅给予维生素类口服,其余治疗措施(如手术方式、抗感染、补液、胃肠减压等)两组均相同。

3 观察指标

3.1 病理组织学切片制作 切除标本用 10% 甲醛固定,每例标本分别在癌灶、癌旁(距肿物边缘 1.5~2.0cm)断端 3 处取材,常规石蜡包埋制片,分别 HE 及 0.5% 甲苯胺蓝染色。

^{*} 该课题获河南省教委科研基金资助

1. 新乡医学院病理学教研室(河南 453003); 2. 新乡医学院第一附属医院

3.2 HE 染色观察指标 观察癌组织分化程度、浸润深度及间质微血管分布、数量、形态变化和间质淋巴细胞浸润情况(淋巴细胞散在为+,灶状聚集为++,生发中心形成为+++)

3.3 微血管测定方法 凡呈现单个内皮细胞或内皮细胞簇者均作为1个血管计数。每张切片选2个血管最多的肿瘤区域在200×视野下计数,每例计数4个视野内微血管变化,包括内皮细胞肿胀、血栓形成、管壁纤维素样坏死等。

3.4 甲苯胺蓝染色观察指标 观察肥大细胞分布、数量、形态变化及其与微血管关系等。每张切片选4个视野,在400×视野下计数肥大细胞,求其平均值。依数据0、1~3个、4~8个、>8个,分别定为-、+、++、+++。

4 统计学方法 所得数据采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组患者食管癌间质反应结果 见表1。甲苯胺蓝染色切片观察见肥大细胞多分布于间质小静脉及毛细血管周围,细胞呈多形性,直径20~30 μ m不等,胞膜、胞核均不甚清楚,胞浆内见蓝或紫红色异染颗粒。两组切片对比观察发现,治疗组食管癌间质肥大细胞数量显著增多,尤以微血管内血栓形成之区域为著,且大部分贴近血管壁,并见附近癌细胞多呈退变、坏死现象,间质淋巴细胞浸润现象亦较明显,灶状聚集增多。对照组食管癌间质肥大细胞数量较少,淋巴细胞散在浸润较多,灶状聚集较少。与对照组比较,治疗组食管癌间质肥大细胞数量明显增多,差异有显著性($\chi^2=11.14, P<0.01$),淋巴细胞有灶状聚集增多倾向,但差异无显著性。

2 两组患者微血管观察结果 见表1。对照组食管癌组织内微血管大小、形态差异较大,呈明显多态性,分布亦呈现不均一性,以肿瘤边缘居多。部分见单个内皮细胞或内皮细胞簇。治疗组食管癌间质内微血管病变较明显,在淋巴细胞灶状聚集及肥大细胞较多的区域,微血管病变尤为突出,可见微血管内血栓形成,内皮细胞肿胀,部分管壁纤维素样坏死,使管腔不规则。微血管计数结果,两组间差异无显著性,但微血管病变差异显著($\chi^2=7.10, P<0.01$)。

表1 两组患者食管癌间质反应结果比较(例)

组别	例数	肥大细胞		淋巴细胞		微血管病变	
		(-)	(+~+++)	(+)	(++)	(-)	(+)
治疗	37	10	27*	17	20*	9	28*
对照	14	11	3	10	4	9	5

注:与对照组比较,* $P<0.01$

讨 论

肿瘤间质内微血管形成及微血管密度与肿瘤生长和扩散密切相关⁽¹⁾,而肿瘤的间质反应,如淋巴细胞浸润、自然杀伤细胞(NK细胞)、巨噬细胞等的数量及活性变化等被认为是宿主抗肿瘤作用的形态学表现⁽²⁾。近年来有研究认为,间质肥大细胞可通过与多种胶原分子,如胶原分子Ⅲ、Ⅳ、Ⅶ等的粘附作用而发挥其生物学活性⁽³⁾,其中含血管活性胺、慢反应物等可引起微血管损伤,使肿瘤细胞缺血、坏死。杜华贞等应用黄芪增免散对围手术期食管癌患者临床治疗发现,其对围手术期食管癌患者外周血T淋巴细胞亚群有明显调整作用,可提高 T_3 、 T_4 水平⁽⁴⁾。本研究对其手术切除标本进行甲苯胺蓝染色组织学观察发现,治疗组食管癌间质肥大细胞数量显著增多,贴近血管壁,微血管内血栓形成及管壁纤维素样坏死等病变明显增多,且与淋巴细胞浸润及癌细胞退变、坏死现象相吻合,从形态学角度显示,治疗组食管癌间质反应增强,表明黄芪增免散可能有以下几方面作用:(1)提高食管癌间质肥大细胞数量;(2)促使癌间质微血管损伤;(3)促进癌间质淋巴细胞聚集,使其发挥对肿瘤细胞杀伤作用。与本课题先期研究结果一致,提示黄芪增免散对围手术期食管癌患者整体及局部免疫功能有改善作用。

中医学认为黄芪具有补气固阳、益卫固表作用,对虚证有明显治疗作用⁽⁵⁾。现代医学研究证实,黄芪多糖有明显促进淋巴细胞分泌白细胞介素-2的能力,能增强NK细胞、巨噬细胞等的免疫杀伤作用⁽⁶⁾。枸杞子、女贞子、红参等有效成分均为多糖类物质,具有重要的生物反应调节作用⁽⁷⁾。手术根治切除是治愈肿瘤的有效方法,但手术创伤亦会抑制机体的细胞免疫功能,应用中药黄芪等扶正固本药物可以提高和相对稳定机体的免疫功能,增加对手术、放疗或化疗等耐受力,促进手术后机体免疫功能的恢复和增强,提高手术治愈率。

参 考 文 献

- 冯立忠,吴翠娇,项锋钢,等.胃癌间质微血管的定量意义.肿瘤防治研究 1998;26(2):104.
- 李 静,张云汉,高冬玲,等.食管癌发生中人乳头瘤病毒感染及Langerhans细胞的关系.中华病理学杂志 1996;25(2):83—85.
- Kruger KS, Grutuzkau A, Baghranian R, et al. Interactions of immature mast cells with extracellular matrix: Expression of specific adhesion receptors and their role in cell binding to matrix proteins. J Invest Dermatol 1996;106(3):538—543.

4. 杜华贞,高新平,赵卫星,等. 黄芪增免散对围手术期食管癌患者免疫功能的影响. 中国中西医结合脾胃杂志 1998 ;6(3):136—138.
5. 李湘鸣,孙 蓉,戴俊明. 黄芪对环磷酰胺诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核的影响. 癌变、畸变、突变 1998 ;10(5):301.
6. 储大同,林娟如,Wan Wendy,等. 黄芪成分 F₃ 增强肿瘤和艾

滋病患者 LAK 细胞效应的研究. 中华肿瘤杂志 1994 ;16(3):167—169.

7. 曹广文,杨文国,杜 平,等. 枸杞多糖联合 LAK/IL-2 疗法对 75 例晚期肿瘤的疗效观察. 中华肿瘤杂志 1994 ;16(6):429—431.

(收稿:1999-12-22 修回 2000-11-15)