

益气养阴解毒方对肺癌患者血清血管内皮生长因子及免疫功能的影响

刘嘉湘¹ 牛红梅²

摘要 目的:观察益气养阴解毒方对非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)及免疫功能的影响。方法:51例 NSCLC 患者,随机分为中药组、化疗组和化疗+中药组,观察各组疗效以及临床证候、体力状况、免疫指标、血清 VEGF 变化情况。结果:中药组和化疗+中药组治疗后肿瘤稳定率均高于化疗组,但差异无显著性,临床症状、体力状况改善均明显优于化疗组(均 $P < 0.05$)。中药+化疗组能明显提高白细胞介素 2 水平,下调可溶性白细胞介素 2 受体(sIL-2)水平(均 $P < 0.01$),且疗效明显优于化疗组($P < 0.05$);中药组能显著提高 T 细胞总数,下调 sIL-2 水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中药+化疗组治疗后血清 VEGF 水平明显下降($P < 0.01$)。结论:益气养阴解毒方治疗 NSCLC,有缩小稳定瘤灶,提高免疫功能和生存质量,降低血清 VEGF 水平的作用。

主题词 肺肿瘤/中医药疗法 免疫活性/药物作用 @ 益气养阴解毒方

Effects of Yiqi Yangyin Jiedu Fang on Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Immunologic Function in the Patient of Lung Cancer

Liu Jiexiang¹, Niu Hongmei²

(1. Longhua Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200032; 2. Doctor's Degree Student of the Class of 2002, Shanghai University of TCM)

Objective: To observe effects of Yiqi Yangyin Jiedu Fang on serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and Immunologic function in the patient of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** Fifty-one cases of NSCLC were randomly divided into a Chinese medicine group, a chemotherapy group and a chemotherapy plus Chinese medicine group. The therapeutic effect and changes of clinical symptoms, physical strength, immunologic indexes and serum VEGF before and after treatment were investigated in all groups. **Results:** Tumor stable rate in Chinese medicine group and chemotherapy plus Chinese medicine group after treatment was higher than that in chemotherapy group with no significant difference, but improvement of clinical symptoms and physical strength in Chinese medicine group and chemotherapy plus Chinese medicine group after treatment was significantly superior to that in chemotherapy group(both $P < 0.05$). Interleukin-2(IL-2) level was significantly increased, and soluble IL-2 receptor(sIL-2R) were down-regulated(both $P < 0.01$) in Chinese medicine plus chemotherapy group, and the therapeutic effect was significantly higher than that of the chemotherapy group($P < 0.05$); The total T-cell count was significantly increased and the sIL-2 level was down-regulated in Chinese medicine group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum VEGF level significantly decreased after treatment in the Chinese medicine plus chemotherapy group($P < 0.01$). **Conclusion:** Yiqi Yangyin Jiedu Fang has functions of reducing and stabilizing the tumor focus, increasing immunologic function and quality of life, and decreasing VEGF level for the patient of NSCLC.

Key Words Lung tumor/TCM therapy; Immunologic competence/drug effect; @ Yiqi Yangyin Jiedu Fang

国外研究表明,血清血管内皮生长因子(VEGF)能反映总体血管形成活性,在肿瘤患者预后、监测复发及抗癌治疗效果等方面具有重要的临床价值,可能诱导免疫抑制^[1,2],而肿瘤血管形成和宿主免疫抑制是决定肿瘤进展和转移的主要生物机制。因此,增强宿主免疫功能,通过抑制 VEGF 的表达来影响肿瘤血管形成,可能为中医药治疗肿瘤的有效作用靶点之一。本课题采用前瞻性随机对照方法,观察益气养阴解毒方治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及其对血清

VEGF 与免疫功能的影响,从血管形成和免疫调节两方面深入探讨中医药抗癌作用的机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组:本组 51 例均为本院 2001 年 3 月~2002 年 4 月的住院患者,全部病例均经 X 线胸片或 CT 检查,并经病理或细胞学检查证实为原发性肺鳞癌或肺腺癌、鳞腺癌的Ⅲ期或Ⅳ期患者,中医辨证为气阴两虚证^[3],健康状况 Karnofsky(KPS)评分 ≥ 60 分,估计能存活 3 个月以上者;未行手术和放疗;末次化疗结束时间大于 4 周;无心、肝、肾等严重内脏疾病,血象、肝、肾功能正常。住院后随机分组,并按制定方案治疗两个周期以上。其中男性 31 例,女性 20 例,年龄

30~80岁,中位年龄 66 岁;鳞癌 16 例,腺癌 30 例,鳞腺癌 5 例;住院后按国际抗癌联盟(UICC)1997 年制定的《肺癌 TNM 分期标准》进行分期^[4],Ⅲ_a期 11 例,Ⅲ_b期 13 例,Ⅳ期 27 例。全部病例用抽信封法随机分为中药组 18 例,其中鳞癌 6 例,腺癌 10 例,鳞腺癌 2 例;化疗组 16 例,其中鳞癌 5 例,腺癌 9 例,鳞腺癌 2 例;化疗+中药组 17 例,其中鳞癌 5 例,腺癌 11 例,鳞腺癌 1 例。

1.2 治疗方法:中药组以益气养阴解毒方(由黄芪 30g,北沙参 30g,天冬 15g,石见穿 30g,重楼 15g,女贞子 9g,淫羊藿 15g 等组成)煎汁口服,每日两次,30 天为 1 个周期,共两个周期。化疗组用 MVP 方案(MMC 6mg/m²,静脉注射,第 1 天;VDS 3mg/m²,静脉注射,第 1、8 天;DDP 60~80mg/m²,静脉滴注,第 1 天),3~4 周为 1 个周期,共两个周期。用 DDP 时加用水化疗法及止吐治疗。化疗+中药组在化疗同时内服中药益气养阴解毒方,用药剂量、方法、疗程均同化疗组和中药组。

1.3 观察指标:每周询问病症并记录 1 次,治疗前后每月 X 线或 CT 复查 1 次;体力状况(KPS 评分)、免疫功能[自然杀伤细胞(NK)、白细胞介素 2(IL-2)、可溶性白细胞介素 2 受体(sIL-2R)、T 细胞总数(CD₃)、辅助性 T 细胞(CD₄)、抑制性 T 细胞(CD₈)、CD₄/CD₈]和血清 VEGF,治疗前后各检测 1 次,并做详细记录。

1.4 统计学方法:用 SPSS 9.0 软件包统计分析处理,采用 *t* 检验、 χ^2 检验、Ridit 检验进行数据分析。

2 结果

2.1 3 组总体疗效比较:按照 WHO 实体瘤疗效评定标准,治疗前后 X 线胸片或 CT 对照显示,中药组治疗后部分缓解(PR,肿瘤缩小>50%)2 例,无变化(NC)12 例,进展(PD)4 例,缓解率 11.11%,稳定率(PR+NC)77.78%;化疗组 PR 3 例,NC 6 例,PD 7 例,缓解率 18.75%,稳定率 56.25%;化疗+中药组完全缓解(CR)1 例,PR 3 例,NC 10 例,PD 3 例,缓解率 23.53%,稳定率 82.35%;中药组和化疗+中药组肿

瘤稳定率均高于化疗组,但差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 3 组临床证候改善情况:中药组及化疗+中药组咳嗽、痰血、神疲乏力、食欲不振等主要症状明显改善。中药组治疗后临床症状总改善率为 88.89%,化疗组为 37.50%,中药+化疗组为 82.35%,中药组和中药+化疗组明显优于化疗组($P<0.05$),提示益气养阴解毒方能显著改善晚期肺癌患者的临床症状。

2.3 3 组体力状况变化:疗程结束后,KPS 评分增加 ≥ 10 分者为增加,减少 ≥ 10 分者为降低,增加或减少 <10 分者为稳定。中药组增加 9 例,稳定 6 例,降低 3 例,增加稳定率 83.33%;化疗组增加 1 例,稳定 6 例,降低 9 例,增加稳定率 43.75%;中药+化疗组增加 8 例,稳定 4 例,降低 5 例,增加稳定率 70.59%,中药组和中药+化疗组均优于化疗组($P<0.05$)。

2.4 3 组治疗前后血清 VEGF 水平变化:治疗前 51 例肺癌患者血清 VEGF 水平为(185.63 $\pm$ 122.41)pg/ml,与 60 例健康体检者(53.750 $\pm$ 20.079)pg/ml 比较差异有显著性($P<0.01$)。表 1 示,治疗后 3 组血清 VEGF 水平较治疗前均有所下降,而化疗+中药组则有明显下降,差异有显著性($P<0.01$)。中药组和化疗+中药组治疗后血清 VEGF 水平较化疗组明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示中药和化疗均有降低血清 VEGF 表达的作用,但中药与化疗合用作用更加显著。

表 1 3 组治疗前后血清 VEGF 水平变化比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
中药组	18	151.40 $\pm$ 137.31	102.37 $\pm$ 34.93 $\Delta\Delta$
化疗组	16	190.18 $\pm$ 132.84	154.50 $\pm$ 58.41
化疗+中药组	17	217.59 $\pm$ 88.47	113.41 $\pm$ 44.97* Δ

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与化疗组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2.5 3 组免疫指标变化:表 2 示,中药+化疗组能显著提高 IL-2 水平,下调免疫抑制因子 sIL-2R 水平($P<0.01$),且疗效明显优于化疗组($P<0.05$)。中药组能显著提高 CD₃ 水平,下调 sIL-2R 水平($P<0.05$)

表 2 3 组治疗前后免疫指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NK(%)	IL-2(g/ml)	sIL-2R(pmol/L)	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
中药组	治疗前	18	22.03 $\pm$ 12.22	31.66 $\pm$ 6.38	49.23 $\pm$ 22.04	66.82 $\pm$ 12.19	38.32 $\pm$ 15.21	35.94 $\pm$ 13.03	1.41 $\pm$ 1.03
	治疗后	18	22.97 $\pm$ 15.10	36.96 $\pm$ 7.75	25.00 $\pm$ 17.27**	75.88 $\pm$ 11.27*	45.03 $\pm$ 16.65	34.94 $\pm$ 12.52	1.64 $\pm$ 1.24
化疗组	治疗前	16	23.92 $\pm$ 15.32	37.19 $\pm$ 11.23	36.71 $\pm$ 20.97	72.34 $\pm$ 14.98	44.73 $\pm$ 13.64	28.23 $\pm$ 6.62	1.66 $\pm$ 0.74
	治疗后	16	20.78 $\pm$ 12.89	31.04 $\pm$ 10.76	36.04 $\pm$ 25.79	67.43 $\pm$ 13.56	37.74 $\pm$ 11.96	35.14 $\pm$ 9.09*	1.19 $\pm$ 0.57
中药+化疗组	治疗前	17	20.34 $\pm$ 10.04	29.52 $\pm$ 8.62	40.74 $\pm$ 13.59	69.92 $\pm$ 9.93	40.08 $\pm$ 11.69	37.14 $\pm$ 10.48	1.25 $\pm$ 0.63
	治疗后	17	20.28 $\pm$ 14.31	41.09 $\pm$ 13.36** Δ	19.89 $\pm$ 13.10** Δ	74.66 $\pm$ 8.94	44.31 $\pm$ 12.91	33.22 $\pm$ 10.77	1.61 $\pm$ 1.08

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与化疗组比较, $\Delta P<0.05$

或 $P < 0.01$)。

3 讨论

肿瘤血管生成是器官、组织病理情况下出现的异常血管形成,由一系列促血管形成因子和抗血管形成因子正负调节失衡所引起。中医学将类似于西医学血管的功能归为人体的经络系统,认为其是运行全身气血,联络脏腑肢节,沟通上下内外的通路。经络有经脉和络脉之分,其中络脉主血,纵横交错,网络全身,与西医学中的血管尤为接近。生理情况下,经络能运行气血和协调阴阳,使机体活动保持相对的平衡。但在病理状态下,机体阴阳失调,会引起局部经络气血运行失常,导致其络属的脏腑、组织、器官功能异常而发生病变。我们认为,正气虚损是肿瘤发生和发展的主要原因,而肿瘤的生长又会进一步耗损正气。从中医理论而言,肿瘤血管生成可能是由于人体正气内虚,脏腑功能失调,邪毒乘虚而入,蕴聚于经络、脏腑,使得机体阴阳气血失调,局部组织经络功能障碍,气血偏盛。因此,从整体调整机体的脏腑、阴阳、气血和经络的功能,通过自身调节,泻其有余,补其不足,达到阴阳平复,使原来亢进的肿瘤血管生成受到抑制,有助于减少肿瘤组织局部血供,防止肿瘤的发生和发展。

本研究采用受到多数学者赞同的血清标本检测循环中 VEGF,检测结果表明 NSCLC 患者血清 VEGF 水平较正常人群明显升高,与文献报道一致^[5,6]。该结论与血管形成促进恶性肿瘤生长的观点相一致。益气养阴解毒方治疗后,气阴两虚证 NSCLC 患者主要临床症状改善明显,血清 VEGF 水平降低。提示肿瘤发生、发展过程中正气虚损与血清 VEGF 的高表达密切相关。气阴两虚证 NSCLC 患者伴有血清 VEGF 水平上升,可能与肿瘤内部血管形成活跃有关;益气养阴解毒方可能通过降低血管形成因子 VEGF 血清水平,抑制肿瘤血管生成,达到延缓肿瘤生长和转移的目的。然而化疗组治疗后,气阴两虚证 NSCLC 患者主要临床症状基本无改善,免疫功能进一步降低,血清 VEGF 水平轻度降低。结合本研究中药与化疗合用血清 VEGF 抑制作用增强,我们考虑细胞毒性化疗药物很可能从另外一种作用途径对肿瘤血管生成产生影响,也许是与肿瘤组织破坏、血管生成受抑制有关,值得进一步深入研究。

血清 VEGF 水平与肿瘤疗效关系分析表明,本研究 3 组治疗后,NSCLC 患者血清 VEGF 水平均下降,中药+化疗组下降最明显,中药组次之,略优于单纯化疗组。血清 VEGF 水平与临床疗效似有一定的相关性,有待进一步扩大样本观察。

大多数肿瘤患者存在免疫功能的降低或抑制,而手术、放疗和化疗在杀伤肿瘤的同时,也对人体免疫功能造成进一步的损害。我们认为肺癌是全身疾病的一个局部表现,正气虚损是癌瘤发生和发展的主要原因,治疗上主张扶正抗癌,通过调整人体机能的失衡,调动自身能力以治癌。大量的临床和实验研究表明^[7,8],以扶正为主的中医药疗法均能取得一定临床疗效,并可使多项免疫指标得到不同程度的改善。我们的研究也表明,益气养阴解毒方不仅可以增强外周血中 CD3、CD4 表达,增加 NK 细胞数,降低 CD8 表达,相对提高 CD4/CD8 比例,提高免疫效应细胞活性,同时可以下调免疫抑制因子 sIL-2R 表达,降低 sIL-2R 与膜表面白细胞介素 2 受体(mIL-2R)竞争结合 IL-2,提高外周血中 IL-2 水平,从多个环节调节机体的免疫失衡,提高 NSCLC 患者免疫功能,这可能是中医扶正法治疗肺癌的主要机理之一。免疫抑制和肿瘤血管形成是决定肿瘤进展和转移的两个主要生物机制。关于血管形成对抗癌免疫治疗负面影响的观察结果发现,血中 VEGF 高水平表达与 IL-2 的免疫治疗无效有关^[1],证实一些血管形成因子如 VEGF 可能诱导免疫抑制。有人提出,活化、增加有效淋巴细胞活性和抑制与转移有关的血管生成因子是肺癌生物治疗提高免疫力的代表性作用^[8]。本研究结果表明,中药益气养阴解毒方在改善各项免疫指标的同时,能降低 NSCLC 患者血清 VEGF 水平,提示中药也可能通过抑制 VEGF 的表达,减少免疫抑制,在肿瘤的生长和转移过程中发挥重要作用。

参考文献

- 1 Bonfanti A, Lissoni P, Bucovec R, et al. Changes in circulating dendritic cells and IL-12 in relation to the angiogenic factor VEGF during IL-2 immunotherapy of metastatic renal cell cancer. *Int J Biol Markers*, 2000, 15(2): 161~164.
- 2 江晓丰,董强刚,冯久贤,等.非小细胞肺癌组织中血管内皮生长因子表达与树突状细胞分布的关系. *肿瘤*, 2000, 20(1): 25~27.
- 3 全国中西医结合虚证与老年病专业委员会.中医虚证辨证参考标准. *中西医结合杂志*, 1986, 6(11): 598~600.
- 4 新编常见恶性肿瘤诊治规范·原发性支气管肺癌分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999: 13.
- 5 于亮,孟玲,张灿灼,等.非小细胞肺癌血清血管内皮生长因子的研究. *中国肿瘤临床与康复*, 2001, 8(2): 44~45.
- 6 Takigawa N, Segawa Y, Fujimoto N, et al. Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. *Anticancer Res*, 1998, 18(2B): 1251~1254.
- 7 刘嘉湘,施志明,徐振晔,等.金复康口服液治疗非小细胞肺癌的临床观察. *中医杂志*, 1997, 38(12): 727~729.
- 8 冯培芳,刘鲁明,沈玉英,等.参麦注射液对晚期癌症患者 sIL-2R、LAK 及 NK 细胞活性影响. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(2): 87~89.