

复方苦参注射液对原发性肝癌患者肝切除术后免疫功能的影响

何 津， 张大为， 张海光， 李 磊， 王丽莉， 马龙滨， 张景华
(唐山市人民医院，河北 唐山 063001)

摘要：目的 探讨复方苦参注射液（苦参和白土苓）对原发性肝癌患者肝切除术后免疫功能的影响。**方法** 89 例完成肝切除术的原发性肝癌患者术后依据患者的意愿分为治疗组（复方苦参注射液）和对照组（未应用复方苦参注射液），观察两组患者治疗前、后免疫功能的改变。**结果** 治疗组和对照组术前 1 d 的自然杀伤细胞（NK 细胞）水平，辅助 T 细胞（CD4⁺）、细胞毒 T 细胞（CD8⁺）水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值无统计学差异（*P* > 0.05）。术后 14 d，治疗组的 NK 细胞水平，CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值与术前自身比较，和与对照组比较都有明显上升（*P* < 0.05）。**结论** 复方苦参注射液能增强肝切除术后原发性肝癌患者的机体细胞免疫功能，对患者的预后具有积极意义。

关键词：复方苦参注射液；原发性肝癌；肝切除术

中图分类号：R287 文献标志码：A 文章编号：1001-1528(2016)08-1700-03
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.08.008

Effect of Compound Kushen Injection on immune function for patients with primary liver cancer undergoing hepatectomy

HE Jin, ZHANG Da-wei, ZHANG Hai-guang, LI Lei, WANG Li-li, MA Long-bin,
ZHANG Jing-hua
(Tangshan People's Hospital, Tangshan 063001, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of Compound Kushen Injection (*Sophorae flavescents Radix* and *Heterosmilacis Japonicae Rhizoma*) on immune function for patients with primary liver cancer undergoing hepatectomy. **METHODS** Based on patients' wishes, eighty-nine patients were assigned to two groups: treatment group and the control group. The patients' changes of immune function in two groups were observed. **RESULTS** On the 1st day before the surgery, there was no significant difference in the activity of peripheral blood natural kill (NK) cells, CD4⁺, CD8⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8 in the two groups (*P* > 0.05). On the 14th day after surgery, the activity of peripheral blood NK cells, CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8 in treatment group were significantly increased (*P* < 0.05) compared with the first day before surgery; the activity of peripheral blood NK cells, CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8 in treatment group were significantly increased (*P* < 0.05) compared with the control group. **CONCLUSION** Compound Kushen Injection can improve immune function and probably improve the prognosis in patients with primary liver cancer undergoing hepatectomy.

KEY WORDS: Compound Kushen Injection; primary liver cancer; hepatectomy

复方苦参注射液又名岩舒注射液，是由苦参和白土苓 2 味药经提取加工精制而成的纯中药制剂，早在 1995 年已收录于我国卫生部药品标准中^[1]，具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛之功效。2014 年 6 月至 2015 年 6 月我院对 40 例接受肝切除术的

原发性肝癌患者于术后应用复方苦参注射液治疗，现对其临床疗效报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2014 年 6 月至 2015 年 6 月我院共择期对 89 例原发性肝癌患者完成肝切除术，其中，

收稿日期：2015-07-28
作者简介：何 津（1976—），男，硕士，副主任医师，研究方向为肝胆胰脾外科疾病的临床治疗。Tel: 13180160501, E-mail: gold-creek@163.com

依据患者的意愿，术后予应用复方苦参注射液者 40 例，作为治疗组；另有 49 例患者依据患者的意愿术后未应用复方苦参注射液，作为对照组。治疗组中肝细胞癌 32 例，肝胆管细胞癌 8 例。对照组中肝细胞癌 39 例，肝胆管细胞癌 10 例。治疗组行右肝部分切除 25 例，左肝部分切除 15 例。对照组行右肝部分切除 28 例，左肝部分切除 21 例。全部

患者肝功能在 Child-pugh 分级 B 级以上，全部患者均无心、脑、肾、肺等重要脏器的器质性病变，均无急性感染性疾病和血液系统疾病。两组患者临床资料的比较，在性别、年龄、体质量、肝功能、疾病种类、肝切除方式等方面均无统计学差异 ($P > 0.05$)，两组患者的临床资料具有可比性，详见表 1。

表 1 两组患者的一般资料
Tab. 1 General data of two groups

组别	n	性别		年龄/岁	体质量/kg	肝功能		病理		肝切除方式	
		男	女			A 级	B 级	肝细胞	胆管细胞	局部切除	规则切除
治疗组	40	25	15	56.20 ± 5.16	64.75 ± 5.00	30	10	32	8	16	24
对照组	49	31	18	55.15 ± 9.18	67.86 ± 5.42	34	15	39	10	19	30
t/χ^2		0.003 (χ^2)		0.311 (t)	-1.577 (t)	0.376 (χ^2)		0.166 (χ^2)		0.005 (χ^2)	
P		0.947		0.753	0.112	0.583		0.682		0.928	

1.2 治疗方法 治疗组在术后 1 d 即给予复方苦参注射液（山西振东制药股份有限公司生产，5 mL/支，批号 20140314）治疗，参照药品说明书给予复方苦参注射液 20 mL 加入生理盐水 200 mL 静脉滴注，每天 1 次，连续 10 d。

1.3 观察指标 于术前 1 d、术后 14 d 清晨 7 点抽血，取患者空腹外周静脉血，用流式细胞仪检测患者 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 水平，CD4⁺/CD8⁺ 比值和自然杀伤细胞（NK 细胞）水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 13.0 软件进行统计分析，计量资料采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中出血及术后恢复情况 治疗组术中出血 100 ~ 950 mL（平均 415 mL），对照组 150 ~ 1 100 mL（平均 520 mL），两组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。两组患者术后恢复均较顺利，均于术后 2 ~ 3 d 下地活动并拔除胃管，于术后 3 ~

5 d 拔除腹腔引流管。治疗组患者术后 4 例出现短期少量腹水，2 例发生胆漏，对照组有 6 例出现腹水，3 例发生胆漏；均无死亡病例。两组共有 29 例患者术后谷丙转氨酶升高在 2 倍以上，经护肝治疗后，均在 7 d 左右恢复至接近正常或正常水平。

2.2 两组患者各项免疫观察指标的比较 术前 1 d，两组患者的 NK 细胞水平，CD4⁺、CD8⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗组术后 14 d 的 CD8⁺ 水平与术前 1 d 比较无明显变化 ($P > 0.05$)，而治疗组术后 14 d 的 NK 细胞水平、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值与术前 1 d 比较，有明显上升 ($P < 0.05$)。对照组术后 14 d 的 NK 细胞水平、CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值与术前 1 d 相比，均无统计学差异 ($P > 0.05$)。在术后 14 d，治疗组的 NK 细胞水平、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值与对照组比较有明显上升 ($P < 0.05$)，治疗组的 CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。具体详见表 2。

表 2 两组患者各项免疫功能观察指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the immune functions in two groups ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组		对照组	
	术前 1 d	术后 14 d	术前 1 d	术后 14 d
NK 细胞	37.26 ± 8.51	46.59 ± 5.05 *	35.64 ± 6.72	33.84 ± 4.24 [△]
CD4 ⁺	34.22 ± 6.34	40.30 ± 6.25 *	33.68 ± 7.52	30.28 ± 6.06 [△]
CD8 ⁺	24.04 ± 3.86	23.16 ± 4.43	25.12 ± 3.24	27.18 ± 4.91
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.41 ± 0.52	1.75 ± 0.41 *	1.32 ± 0.49	1.22 ± 0.54 [△]

注：与同组术前 1 d 比较，* $P < 0.05$ ，两组间术后 14 d 比较，[△] $P < 0.05$

3 讨论

原发性肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，根治性手术切除术一直是原发性肝癌治疗的首选。但原发性肝癌患者接受手术后会

导致患者免疫功能低下，成为原发性肝癌根治性手术后复发率高而影响其疗效的主要原因，而术后患者机体的细胞免疫功能低下则是肿瘤发生、发展的重要原因^[2]。目前对于原发性肝癌治疗的发展趋势更加强调通过

中西医结合以及其他有效的治疗手段和方法的综合措施,来降低肝癌的侵袭性,减少根治性手术后肝癌的复发和转移,提高患者生活质量、5 年生存率及远期治愈率^[3-5]。中医药在原发性肝癌治疗中扮演这主要的角色,而且中医药对机体的免疫调节作用正是其重要特点和优势。

复方苦参注射液由苦参、白土苓两味中药精制提炼加工而制成,目前临床上广泛应用于非小细胞肺癌、原发性肝癌、胃肠道肿瘤等原发恶性晚期肿瘤的辅助治疗^[6-8]。复方苦参注射液中,苦参为君药,具有清热燥湿的药性;白土苓为臣药,具有清热解毒、凉血活血、散结止痛的作用。文献报道苦参中白土苓具有清热解毒,降低化疗对患者机体产生的热毒作用,能够清除癌细胞毒素,抑制肿瘤的发生发展,对 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞的免疫功能产生增强作用^[9-11]。

T 淋巴细胞介导的细胞免疫是通过 CD4⁺ 细胞亚群、CD8⁺ 细胞亚群实现的,在抗肿瘤免疫中扮演着重要角色。CD4⁺ 细胞主要为辅助性 T 细胞,通过释放细胞因子如白介素-2、 γ -干扰素等物质,激活患者体内的巨噬细胞、NK 细胞,参与机体抗肿瘤的免疫效应;其中,NK 细胞被认为是机体防御恶性肿瘤发生、发展的首道防线,能够杀伤经血行转移的肿瘤细胞,从而抑制恶性肿瘤的转移。CD8⁺ 细胞包括杀伤性 T 细胞和抑制性 T 细胞,其中杀伤性 T 细胞也称细胞毒性 T 细胞,具有抗肿瘤作用;而抑制性 T 细胞的作用是免疫抑制。外周血中 T 细胞亚群在数量上的比例,尤其是 CD4⁺/CD8⁺ 比值是反映机体细胞免疫平衡的敏感指标,其反映机体免疫反应的调节能力^[12-14]。临床上常通过检测患者外周血中 CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞水平,以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值来判断机体免疫平衡的状态。在正常情况下,淋巴细胞亚群中 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞处于一个相对稳定平衡的状态,维持着机体的免疫功能。但在癌症患者,机体的免疫力常会遭受到不同程度的破坏,表现为 CD4⁺/CD8⁺ 下降,机体抗肿瘤作用减弱,此时的机体环境有利于肿瘤的发生、发展^[15]。我们的研究结果证实治疗组的 NK 细胞水平,CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值在术后 14 d 显著升高,并于术后 14 d 时显著高于对照组,这证明了原发性肝癌患者在肝切除术后应用复方苦参注射液 1 个疗程能在术后短时间内(14 d)起到增强机体细胞免疫功能的作用,从而有可能抑制原发性肝癌的短期复发。

然而,由于样本量和入组患者研究时间的限制,本研究有可能存在不足之处,在今后的工作中我们将进一步完善。

综上所述,原发性肝癌患者肝切除术后静脉滴注复方苦参注射液可能会改善患者的细胞免疫状态,有利于患者术后的恢复,对患者的预后具有积极意义。

参考文献:

[1] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部药品标准: 中药成方制剂第 14 册[S] 1995, WS3-B-2752-97.

[2] 马玲娣, 张 彦, 文世宏, 等. 苦参碱对 TIM2 转基因小鼠肝癌细胞的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(10): 1175-1179.

[3] 黄智芬, 黎汉忠. 中医药对晚期原发性肝癌患者生活质量的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(1): 57-59.

[4] 张 鹏. 复方苦参注射液对 79 例介入治疗的原发性肝癌患者免疫功能及生存质量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(9): 1840-1841.

[5] 斯 韬, 宁雪坚, 冯献斌, 等. 软肝利胆汤对介入联合三维适形放疗肝癌患者免疫功能及生存期的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(9): 794-797.

[6] 王 硕, 林洪生, 周新文, 等. 复方苦参注射液配合肝动脉介入治疗原发性肝癌的随机多中心临床试验[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(3): 331-335.

[7] 王大荣, 高 军. 复方苦参注射液治疗恶性肿瘤性疼痛的临床效果评估[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 114-115.

[8] 马 悦, 张启伟, 王智民, 等. 复方苦参注射液研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 342-345.

[9] 许进秀, 陈泽涛. 岩舒注射液治疗肿瘤研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(10): 94-96.

[10] 翟晓建. 复方苦参注射液对乳腺癌术后化疗患者毒副反应及免疫功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(6): 829-831.

[11] 孙俊平, 马金柱, 张信来, 等. 岩舒注射液对癌性腹水化疗增强作用的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(1): 93-95.

[12] 甄作均, 王峰杰, 范国勇, 等. 灵芝孢子粉对肝细胞肝癌患者术后细胞免疫功能的影响[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2013, 2(2): 171-174.

[13] 许瑞琪, 黄智芬, 黎汉忠, 等. 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(2): 73-75.

[14] 刘晓洪, 章 阳, 王越华, 等. 低分割放疗对肝癌患者细胞免疫功能的影响[J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 745-746.

[15] 王立静, 苗同国, 宁更献, 等. 肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(2): 165-168.