

起到提升白细胞数目与功能,增强机体免疫力的作用^[1]。多项临床研究发现,参芪扶正注射液具有促进肿瘤细胞凋亡并诱导其分化、增强肿瘤患者免疫功能并保护造血系统、改善肿瘤患者临床症状提高生活质量,以及与化疗药物联用具有减毒增效等作用^[2-6]。

肺癌是威胁人类健康的头号恶性肿瘤,其发生率和病死率不断上升。70%~80%的初诊肺癌已经处于中晚期而不适合手术治疗,因此放疗是大部分肺癌患者的重要治疗手段。正常肺组织是一个放射敏感器官,在肺癌放疗过程中常常伴发急性放射性肺损伤,是实施放疗的主要器官限制性毒性反应。后期的放射性肺纤维化,甚至可以威胁患者的生命。

目前的研究认为,放射性肺炎的发生与肺泡Ⅱ型细胞和血管内皮细胞的损伤有关,是一种炎性因子介导的急性自发性免疫样反应。作为靶细胞的肺Ⅱ型细胞和内皮细胞受到放射线照射后,释放促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子(TGF)- α ,诱导巨噬细胞释放促纤维化因子TGF- β 和血小板源性生长因子(PDGF),继而通过一系列自分泌和旁分泌过程刺激成纤维细胞增生和合成细胞基质蛋白^[7]。有学者发现胸部肿瘤患者放疗过程中血浆TGF- α 和TGF- β 水平明显增高,而放疗同期加参芪扶正注射液治疗组的患者细胞因子水平差异无显著性,认为参芪扶正注射液可以通过调控细胞因子而防治放射性肺炎的发生^[8],与本研究的结论相同。对照组中2~3级血液学毒性反应较以往文献报道发生率偏低,原因可能是本组研究均采用三维适形放疗技术进行累及野照射,正常组织受照射体积较小。

也有研究认为,在肺癌放疗过程中同时应用参芪扶正注射液可提高放疗疗效,同时减轻放疗不良反应,

改善临床症状,提高生活质量^[9,10]。本研究与此不尽相同,认为参芪扶正注射液的确可以降低急性放射性肺炎和血液学毒性反应的发生率,而对肺癌放疗的近期疗效没有影响,对本组患者放射性纤维化以及远期生存率的影响正在观察之中。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.10.018

[参考文献]

[1] 姚志华,张明智. 中药抗恶性肿瘤研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(4):503-505.
 [2] 朱莉菲,张亚声,吴晴. 参芪扶正注射液联合化疗治疗胃癌的临床观察[J]. 上海医学,2007,30(7):542-543.
 [3] 梅宏,陈志昌. 参芪扶正注射液对肺癌患者手术后免疫功能的调节作用[J]. 四川大学学报医学版,2005,36(3):449-450.
 [4] 陆英. 参芪扶正注射液对化疗后小鼠造血功能影响的研究[J]. 热带医学杂志,2005,5(6):750-752.
 [5] 祁海平,杜同海. MAF化疗加参芪扶正注射液治疗老年中晚期肝癌疗效观察[J]. 山东医药,2006,46(2):38.
 [6] 蒋沈君,刘云霞. 参芪扶正注射液改善化疗不良反应的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2007,14(3):209-210.
 [7] 谷铎之,殷蔚拔,余子豪,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:636-638.
 [8] 刘莉,丁乾,戴小芳,等. 参芪扶正注射液对胸部肿瘤放疗患者血浆细胞因子网络调控作用[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1082-1085.
 [9] 王铁君,姜瑛,王红勇,等. 参芪扶正注射液联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(11):1672-1674.
 [10] 柏长青,倪殿涛,李宁秀,等. 参芪扶正注射液拮抗肺癌化疗不良反应的成本分析[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(2):130-134.

参附注射液对肝癌切除术后的肝功能和免疫功能恢复的影响

李敬东,戴毅,彭勇,彭祥玉,杨汉丰,王小飞

(川北医学院附属医院肝胆外科,四川南充 637000)

[摘要] 目的 探讨参附注射液对原发性肝癌患者切除术后肝功能、免疫功能恢复的影响。方法 62例肝癌切除术后患者随机分成治疗组和对照组各31例。治疗组均于术前3d开始静脉滴注参附注射液250 mL,到术后7d结束,10d为1个疗程。于术后3,7d测定两组患者肝功能,于术前和术后第7天测定T细胞亚群,并观察术后的气管导管拔出时间、重症监护病房(ICU)留置时间和住院时间,术后30d对患者进行生活质量评分。结果 两组患者在术后3d肝功能检测均提示出现肝功能损害($P < 0.05$),但治疗组肝功能损害比对照组轻($P < 0.05$)。术后7d两组患者肝功能均有好转,但治疗组肝功能可恢复到术前状态($P > 0.05$),对照组天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(T-Bil)及清蛋白(Alb)

等仍未恢复到术前状态($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组 CD_3^+ 和 CD_4^+ 有明显改善($P < 0.05$)。治疗组术后拔管时间、ICU 留置时间和住院时间均短于对照组($P < 0.05$);术后 30 d 患者的生存质量评分情况,治疗组评分较高,与对照组比较差异有极显著性($P < 0.01$)。**结论** 参附注射液可促进肝功能恢复,增加患者的免疫功能,改善患者的生存质量。

[关键词] 参附注射液;肝癌,原发性;肝切除术;肝功能;免疫功能;生存质量

[中图分类号] R286;R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)10-1292-03

肝癌切除术后肝功能恢复、免疫功能恢复对患者的预后具有重要的影响。参附注射液由中医药著名经典古方“参附汤”改变剂型而来,具有多种药理作用,包括增强患者的免疫力,保护肝肾功能,促进手术切口愈合等。临床广泛应用于心脏病、肿瘤化疗、各种休克的辅助治疗等,但其在肝癌围手术期的临床应用研究极少。2004 年 7 月~2008 年 8 月,笔者采用前瞻性设计观察围手术期肝癌患者应用参附注射液后的肝功能、免疫功能等的变化,探讨其疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将我院收治的 62 例需要行根治性肝癌切除术的原发性肝癌患者随机分为两组。治疗组和对照组各 31 例,所有患者均经术后病理确诊为原发性肝癌。治疗组男 28 例,女 3 例;年龄 24~78 岁,平均 48.6 岁;病程 5~75 d,平均 39 d;I 期 4 例,II 期 27 例。对照组男 22 例,女 9 例;年龄 17~72 岁,平均 49.2 岁;病程 7~80 d,平均 36 d;I 期 6 例,II 期 25 例。两组患者的性别、年龄、病程、分期均差异无显著性($P > 0.05$)。肝癌的分期依据 2003 年版国际抗癌联盟(UICC)和美国肿瘤联合会(AJCC)联合制定的 TNM 分期法。

1.2 治疗方法 两组患者在手术后均用还原型谷胱甘肽作为常规护肝用药,连用至术后 7 d。治疗组则在以上常规用药的基础上,再于术前 3 d 至术后 7 d 静脉滴注参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,批准文号:国药准字 Z21020664)250 mL, qd;对照组则静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, qd。

1.3 观察指标 肝功能:两组均在治疗前、术后第 3 和第 7 天取血,检查丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(T-BiL)及清蛋白(Alb)。肝功能用 CA-2000 全自动生化分析仪检测。免疫功能:在患者行肝切除术前 3 d 及术后 7 d 疗程结束后,抽血检测 T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ , CD_4^+ 和 CD_8^+ 。检测方法:T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ 采用流式细胞仪。术后康复情况和生活质量:比较两组患者呼吸机脱离时间、重症监护病房(ICU)留置时间和术后住院天数,并在术后 30 d 随访时,依据生活质量(Karnofsky)^[1]评分标准对患者评分。

1.4 统计学方法 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,统计方法采用 t 检验,数据由 SPSS16.0 统计软件分析。

2 结果

2.1 肝功能 两组术前 ALT、AST、T-BiL、Alb 的均值比较,差异均无显著性(均 $P > 0.05$),表明两组有可比性。两组患者在肝切除术后 3 d 肝功能检测均提示出现肝功能损害($P < 0.05$),但治疗组肝功能损害比对照组轻($P < 0.05$),对照组出现低蛋白血症。术后 7 d 两组患者肝功能均有好转,但治疗组肝功能恢复到术前状态($P > 0.05$),对照组在 AST、T-BiL、Alb 等方面仍未恢复到术前状态($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 免疫指标 两组术前免疫指标比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗组治疗后(术后 7 d) CD_3^+ , CD_4^+ 明显升高, CD_8^+ 无变化,而对照组 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ 均无明显变化。见表 2。

2.3 术后康复情况和生存质量 治疗组术后拔管时间、ICU 留置时间和住院时间均短于对照组($P < 0.05$)。生存质量评分:治疗组与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

肝功能在肝癌切除术时必然会受到严重的损伤,术后肝功能恢复情况的好坏,是患者能否接受进一步治疗(如介入化疗、放疗、微波治疗等)的基础,也是影响患者预后的重要因素。分析其肝功能在肝切除后受损的原因,除了手术时的机械、物理和化学损伤(术中化疗药物对术野的灌洗、电刀止血、无水乙醇对肝切缘的湿敷)等外,间隙性的肝门阻断造成的缺血-再灌注损伤占有重要的地位^[2]。

参附注射液源于《妇人良方》中的参附汤,是临床常用的一种抗休克的中药复方制剂,主要由红参、黑附片的有效成分组成,含人参、皂苷、乌头类生物碱,具有调节机体免疫功能,兴奋垂体-肾上腺皮质,改善微循环的作用^[3]。现代药理研究表明,人参可以兴奋心肌,增强心脏收缩力,有与强心苷极为相似的强心作用,能扩张冠状动脉,改善心肌缺血,加强心肌收缩力;同时可改善微循环、扩张血管,起到升压、稳压的作用。皂苷亦是存在于植物中的比较复杂的一类化合物,可降低血清中

表 1 两组治疗前和术后肝功能指标变化

组别与时间	例数	ALT/ (U · L ⁻¹)	AST/ (U · L ⁻¹)	T-BiL/ (μmol · L ⁻¹)	Alb/ (g · L ⁻¹)
治疗组	31				
治疗前		60.2 ± 8.7	74.6 ± 18.3	25.1 ± 4.6	34.2 ± 9.7
术后 3 d		70.3 ± 10.8 ^{*1*2}	90.5 ± 18.9 ^{*1*2}	30.4 ± 6.9 ^{*1*2}	33.1 ± 8.2 ^{*1*2}
术后 10 d		60.3 ± 9.9	76.9 ± 18.8 ^{*2}	25.1 ± 4.9 ^{*2}	32.2 ± 9.3 ^{*2}
对照组	31				
治疗前		56.3 ± 9.1	76.3 ± 19.3	23.1 ± 5.1	35.1 ± 8.9
术后 3 d		81.2 ± 11.5 ^{*1}	99.9 ± 25.6 ^{*1}	38.2 ± 10.2 ^{*1}	31.2 ± 9.2 ^{*1}
术后 10 d		64.1 ± 10.7	90.2 ± 19.5 ^{*1}	30.2 ± 6.4 ^{*1}	31.9 ± 9.7 ^{*1}

与本组治疗前比较,^{*1} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^{*2} $P < 0.05$

表2 两组肝癌患者手术前后 T 细胞亚群的变化 % , $\bar{x} \pm s$

项目	例数	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺
治疗组	31			
术前		47.95 ± 4.07	30.36 ± 5.43	28.59 ± 4.21
术后		58.07 ± 7.08 * ¹	36.78 ± 6.16 * ¹	27.68 ± 5.39
对照组	31			
术前		46.78 ± 4.87	33.82 ± 6.56	30.30 ± 4.46
术后		43.65 ± 3.62	32.91 ± 5.43	29.26 ± 4.81

与术前比较, *¹P < 0.05

表3 两组呼吸机脱离、ICU 留置及术后住院时间和生存质量评分 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	呼吸机脱离/ h	ICU 留置/ h	术后住院时间/ d	生存质量评分/分	
					术前	术后 30 d
治疗组	31	13.1 ± 4.8 * ¹	26.2 ± 8.3 * ¹	13.2 ± 2.8 * ¹	63.59 ± 2.28	51.21 ± 2.11 * ^{2*3}
对照组	31	21.6 ± 8.1	36.9 ± 14.5	17.2 ± 4.5	64.20 ± 2.35	32.11 ± 2.18 * ³

与对照组比较, *¹P < 0.05, *²P < 0.01; 与本组治疗前比较, *³P < 0.05

物膜^[7]。人参中提取物中的麦芽醇,经证明可以与体内的氧自由基结合,具有显著的抗过氧化作用^[8]。

本研究治疗组和对照组的患者在肝切除术后 3 d 肝功能检测均提示出现肝功能损害 (P < 0.05), 但治疗组肝功能损害比对照组轻 (P < 0.05), 且对照组出现低蛋白血症。术后 7 d 两组患者肝功能均有好转, 但治疗组肝功能恢复到术前状态 (P > 0.05), 对照组在 AST、T-BiL、Alb 等方面仍未恢复到术前状态 (P < 0.05)。表明参附注射液确能促进肝功能恢复, 并改善肝内管道的堵塞程度。其机制可能是其减轻肝缺血-再灌注损伤, 改善微循环, 减少内毒素、氧自由基以及肿瘤坏死产物对肝细胞膜的损伤, 使 ALT 从肝细胞膜逸出数量减少。上述机制尚待进一步研究。

肝癌患者本身的免疫功能极其低下, 而肝癌切除术后其免疫功能进一步下降, 不仅影响患者的术后恢复, 而且可以直接导致肿瘤术后的复发和转移。T 细胞亚群中, CD₃⁺ 和 CD₄⁺ 细胞属于辅助性 T 细胞 (TH 细胞), CD₈⁺ 属于抑制性 T 细胞 (TS 细胞), 两亚群之间平衡是机体细胞免疫应答的重要条件。薛燕等^[9]报道参附注射液具有调节机体免疫功能, 改善微循环使被微小癌栓阻塞的毛细血管再通, 有利于机体免疫细胞及免疫因子对癌肿攻击。本研究结果显示应用参附注射液 10 d 后 CD₃⁺, CD₄⁺ 明显升高, 与对照组比较差异有显著性 (P < 0.05), 而 CD₈⁺ 无明显变化, 这说明参附注射液具有提高肝癌患者术后免疫功能的疗效。

本组资料显示治疗组术后拔管时间、ICU 留置时间和住院时间均短于对照组 (P < 0.05)。患者术后 30 d 随访, 对生存质

的 ALT、AST 水平, 并能明显改善肝脏组织病理变化和超微结构变化^[4]。有研究表明, 清除某些影响血管舒缩功能及损伤血管内皮细胞的毒素及炎症递质, 如一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 等, 可改善循环中的血流动力学^[5]。还有研究表明参附注射液能对缺血-再灌注损伤具有保护作用^[6]。原因可能是参附液中的人参二醇组皂苷能使血清过氧化脂质含量明显降低, 血清超氧化物歧化酶 (SOD) 浓度明显提高, 动物生存率显著增加, 从而认为参附液可以激活 SOD, 减少过氧化脂质, 稳定生

量进行评分, 治疗组与对照组比较差异有极显著性 (P < 0.01)。因此, 这进一步可以得出参附注射液在改善肝癌患者切除术围手术期肝功能, 增强机体的免疫力后, 可加速患者的康复, 提高肝癌患者术后的生存质量。

总之, 参附注射液对原发性肝癌患者行肝癌切除术后肝功能的恢复, T 淋巴细胞亚群有明显提升作用, 而且能改善患者的生存质量, 加速患者的康复, 是肝癌切除术后非常有效的辅助治疗药物。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.10.019

[参考文献]

- [1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994 - 996.
- [2] SHIMODA M, IWASAKI Y, OKADA T, et al. Protective effect of Sivelestat in a porcine hepatectomy model prepared using an intermittent pringle method[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587(1-3): 248 - 252.
- [3] 朱玲, 周黎明, 王正容. 参附注射液的作用及作用机制的研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2004, 26(2): 77 - 80.
- [4] 周金黄. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 144 - 238.
- [5] KLOUCHE K, CAVADORE P, PORTALES P. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF-α and IL-6 plasma concentrations [J]. *J Nephrol*, 2002, 15(2): 150.
- [6] 郑传东, 曹俊, 阚苏. 参附对二尖瓣置换术患者心肌缺血-再灌注损伤的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(12): 933 - 934.
- [7] 石纪才, 夏晓红, 薛玉凤. 参附对缺血肾保护作用的实验研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1990, 11(5): 291 - 294.
- [8] 李向高. 人参的抗衰老作用[J]. *中成药研究*, 1984, 10(1): 32.
- [9] 薛燕, 白金叶, 程桂芳. 参附注射液对免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2001, 17(1): 8 - 9.

[收稿日期] 2009-04-12

[作者简介] 李敬东 (1970 -), 男, 四川南充人, 副主任医师, 博士, 研究方向: 肝胆胰外科的基础和临床研究。电话: 0817 - 2262419, E-mail: lijingdong358@126.com。