

· 药物与临床 ·

地榆升白片对宫颈癌患者 辅助放疗期间免疫功能的影响^{*}

邓波¹, 易峰涛², 谢俊杰², 邵志雄²

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 中国人民解放军武汉总医院放射治疗科, 武汉 430070)

摘要 目的 探讨在放疗基础上联合地榆升白片对于宫颈癌术后患者免疫功能的影响。方法 将 2016 年 4 月—2017 年 2 月行宫颈癌根治术后辅助放疗患者 80 例随机分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组: 在常规放疗的基础上联合应用地榆升白片, 每次 0.4 g, 每天 3 次, 口服, 直至放疗结束当日; 对照组仅单纯接受常规放疗。治疗期间观察两组患者外周血中性粒细胞、CD₃⁺、CD₄⁺及 CD₈⁺T 细胞变化情况。结果 两组患者外周血中性粒细胞计数、CD₃⁺、CD₄⁺及 CD₈⁺T 细胞均呈逐渐下降趋势, 与放疗前比较, 两组均差异有统计学意义(均 $P < 0.01$); 对照组下降趋势更加明显, 两组间差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结论 在放疗的基础上联合应用地榆升白片能有效减缓宫颈癌患者辅助放疗过程中中性粒细胞、CD₃⁺、CD₄⁺及 CD₈⁺T 细胞的下降趋势, 对患者免疫功能具有一定的保护作用。

关键词 地榆升白片; 癌; 宫颈; 辅助放疗; 免疫功能**中图分类号** R286; R737.33**文献标识码** B**文章编号** 1004-0781(2018)02-0193-03**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.02.012

宫颈癌(cervical carcinoma)是女性最常见的恶性肿瘤之一,居女性生殖器官恶性肿瘤之首,目前已成为发展中国家女性癌症死亡的主要原因之一^[1]。当前对于早期(I 期及 II A 期)宫颈癌患者主要以根治性手术切除为主,若存在 ≥ 2 个中危复发因素(包括肿瘤最大直径 > 4 cm、宫颈深层间质浸润和脉管癌栓)患者,通常需要进行术后辅助放疗(放疗)。随机前瞻性对照研究显示,对于具有 ≥ 2 个中危复发危险因素的患者,2 年疾病无进展生存率在术后放疗组为 88%,在无进一步治疗组为 79%^[2]。因此对于宫颈癌中危复发因素患者,建议术后常规行辅助放疗进一步降低复发概率。但放疗常常会产生骨髓抑制反应,导致患者免疫力降低,自身抗肿瘤能力下降,甚至使患者出现机会性感染的风险增加。因此,提高宫颈癌患者辅助放疗过程中免疫力是临床急需解决的问题。地榆升白片是一种中药制剂,在临床上主要用于放化疗引起的白细胞下降,目前有关地榆升白片是否具有预

防或者减缓放疗引起的 T 细胞等免疫细胞的下降尚不确定。笔者选取 2016 年 4 月—2017 年 2 月期间收治宫颈癌根治术后患者,探讨地榆升白片对于宫颈癌患者辅助放疗期间免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 诊断标准:根据国家卫生和计划生育委员会 2013 年制定的宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南^[3],明确术后病理诊断为鳞癌或腺癌的宫颈癌患者;并依据 2009 年修订的宫颈癌 FIGO 分期^[4]进行临床分期。纳入标准:2016 年 4 月—2017 年 2 月,于中国人民解放军武汉总医院放射治疗科就诊的宫颈癌根治术后患者,且具备以下危险因素之一:①术中淋巴结清扫不彻底或术后淋巴结 ≥ 2 枚阳性者;②子宫旁组织侵犯和/或切缘阳性者;③有脉管癌栓者;④子宫旁、附件受侵者;⑤浸润间质深层者;⑥肿瘤最大直径 > 4 cm者^[2,5-6]。入组条件:①一般状况良好,KPS 评分 > 80 分;②年龄 30~66 岁,无放疗禁忌证且不合并其他组织或器官疾病者;③无免疫抑制药服药史者;④放疗前肝肾功能、心电图等常规检查未发现明显异常者;⑤放疗前血常规检查未见异常者(外周血白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血红蛋白 $\geq 90 g \cdot L^{-1}$,血小板 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)。本方案经医院伦理委员会和药事管理与药物治疗学委员会讨论并备案,所有入组患者自愿签署知情同意书。排除标准:以下情况患者均不纳入此次实验研究,①有心脏病、心功能障碍或合并有其他消耗性疾病;②确诊为宫颈癌但既往曾行相关放化

收稿日期 2017-04-10 **修回日期** 2017-10-10**基金项目** * 中国博士后自然科学基金资助项目(2013M542581)

作者简介 邓波(1992-),男,湖北咸宁人,在读硕士,研究方向:中西医结合治疗肿瘤。电话:(0)13277945864;E-mail:dengbo514025458@163.com。

通信作者 易峰涛(1970-),男,湖北武汉人,副主任医师,博士后,研究方向:肝癌冻融治疗后靶区血管变化及其对预后的影响。电话:(0)13971490116,E-mail:flzyft@163.com。

疗或手术治疗;③妊娠或哺乳期;④发生远处转移或预期生存期<3个月;⑤既往合并其他恶性肿瘤病史;⑥依从性不强,不按照实验要求进行治疗及病情危重;⑦年龄<30岁或>66岁;⑧外周血白细胞和(或)血红蛋白、血小板异常者。纳入标准宫颈癌患者80例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组40例。治疗组年龄31~63岁,平均(47.8±4.9)岁,其中鳞癌34例,腺癌6例,I A期4例,I B28例,II A8例;对照组32~65岁,平均(48.3±4.6)岁,其中鳞癌35例,腺癌5例,I A期6例,I B25例,II A9例,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均接受调强放疗,剂量均为50.0 GY/25次,分割模式均采用每次2.0 GY,每周5次,每天1次。靶区勾画大致如下:上界从腹主动脉分叉处开始,下界至闭孔下缘水平。沿盆腔血管(髂总、髂外、髂内、闭孔和骶前)外放5~7 mm勾画CTV;CTV腹外放10 mm/其余外放5 mm形成PTV。同时勾画包括脊髓、肾脏、小肠、结肠、直肠、膀胱、盆骨和股骨头等在内危及器官。治疗组患者在接受放疗第1天开始同步口服地榆升白片(成都地奥集团天府药业股份有限公司,批准文号:Z20026497,规格:每片0.1 g),每次0.4 g,每天3次,直至放疗结束当日;而对照组患者在放疗过程中不给予上述药物;其他处理均保持一致。

1.3 观察治疗

1.3.1 外周血中性粒细胞的检测 两组患者在放疗前检查血常规并在放疗开始后每周复查血常规2次,计数中性粒细胞,所有检验操作过程均利用BD LSR II流式细胞仪检测完成。

1.3.2 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_8^+ T细胞测定 两组患者在放疗前检查外周血 CD_3^+ T细胞、 CD_4^+ T细胞以及 CD_8^+ T细胞,并在放疗开始后每周复查 CD_3^+ T细胞、 CD_4^+ T细胞及 CD_8^+ T细胞2次,所有检验操作过程均利用BD LSR II流式细胞仪检测完成。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0版统计软件完成统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血中性粒细胞的比较 在整个放疗过程中,两组患者外周血中性粒细胞计数均呈逐渐下降趋势,与化疗前比较,两组均差异有统计学意义(均 $P<0.01$);对照组与治疗组比较,下降趋势更加明显,两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后中性粒细胞下降情况

$\times 10^9 \cdot L^{-1}, \bar{x}\pm s, n=40$

组别	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
对照组	5.03±0.94	3.45±0.08	2.85±0.07
治疗组	4.97±0.12	4.05±0.10	3.45±0.08

组别	治疗3周后	治疗4周后	治疗5周后
对照组	2.25±0.05	1.95±0.03	1.65±0.06 ^{*1}
治疗组	2.85±0.06	2.55±0.07	2.40±0.05 ^{*1*2}

与本组治疗前比较, $t=22.695\ 3, 125.031\ 6, ^{*1}P<0.01$;与对照组同一时间比较, $t=60.733\ 2, ^{*2}P<0.01$

2.2 外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_8^+ T细胞的比较 在整个放疗过程中,两组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_8^+ T细胞计数均呈逐渐下降趋势,与治疗前比较,两组均差异有统计学意义(均 $P<0.01$);对照组较治疗组下降趋势更加明显,两组间差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_8^+ 细胞下降情况

$\mu L, \bar{x}\pm s, n=40$

组别与时间	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+
对照组			
治疗前	1 984±98	1 096±61	1 030±57
治疗1周	1 586±78 ^{*1}	893±53 ^{*1}	839±50 ^{*1}
治疗2周	1 347±69 ^{*1}	745±35 ^{*1}	685±32 ^{*1}
治疗3周	1 306±60 ^{*1}	686±39 ^{*1}	617±35 ^{*1}
治疗4周	943±46 ^{*1}	616±83 ^{*1}	529±71 ^{*1}
治疗5周	774±44 ^{*1}	507±77 ^{*1}	446±68 ^{*1}
治疗组			
治疗前	1 941±103	1 087±53	1 022±50
治疗1周	1 810±81 ^{*1*2}	1 023±50 ^{*1*2}	962±47 ^{*1*2}
治疗2周	1 711±74 ^{*1*2}	898±49 ^{*1*2}	826±45 ^{*1*2}
治疗3周	1 525±68 ^{*1*2}	841±46 ^{*1*2}	757±41 ^{*1*2}
治疗4周	1 194±63 ^{*1*2}	742±41 ^{*1*2}	653±36 ^{*1*2}
治疗5周	1 062±49 ^{*1*2}	774±44 ^{*1*2}	665±42 ^{*1*2}

与本组治疗前比较,^{*1} $P<0.01$;与对照组同一时间比较,^{*2} $P<0.01$

2.3 不良反应 所有患者每周复查肝肾功能1次,均未见明显肝肾功能损伤;整个治疗过程中所有患者均未见明显恶心、呕吐等胃肠道反应。

3 讨论

放疗是治疗宫颈癌的重要手段,对于IIb期以上中晚期患者,放疗是其首选治疗手段,而对于I期及IIA期术后存在不良预后因素的患者,放疗也是其重要的辅助治疗手段^[7]。术后辅助放疗可以进一步提高临床疗效,降低盆腔复发率及远处转移率,提高患者生存期^[8]。

放疗在治疗肿瘤的同时也会带来许多不良反应,

如骨髓抑制、免疫功能下降等^[9-10]。虽然目前调强放疗的广泛运用已经进一步提高肿瘤患者局部控制率,降低放射损伤的发生率,但宫颈癌患者在放疗过程中仍存在着不同程度的骨髓抑制和免疫功能下降。

中性粒细胞是机体固有免疫细胞群,在免疫应答的启动中发挥着重要作用。正常情况下,粒细胞在组织中行使其防御功能 1~2 d,最后由巨噬细胞吞噬,同时骨髓释放新生的粒细胞补充外周血以保持白细胞数量的相对恒定^[11]。然而在放疗过程中这种平衡常常被打破,从而出现白细胞减少,甚至全血减少。成人的骨髓造血作用主要依靠盆骨骨髓,因此宫颈癌患者在放疗过程中因盆腔受到射线照射的原因,骨髓抑制反应及免疫功能下降常常十分明显^[12]。中性粒细胞下降可导致患者免疫力下降,致使患者发生感染概率大大增加,严重时甚至可导致死亡。而淋巴细胞作为机体特异性免疫应答的主要效应细胞,其下降可导致特异性免疫应答功能降低,使机体抗肿瘤能力下降。

目前,针对放化疗引起中性粒细胞下降的治疗主要以粒细胞集落刺激因子为主^[13],而针对淋巴细胞活化的药物主要有干扰素和白细胞介素-2 等^[14]。尽管疗效尚可,但考虑其价格昂贵,且存在变态反应、静脉炎和流感样症状等不良反应,不宜长期使用。

本研究在放疗过程中联合应用地榆升白片,可以有效减缓宫颈癌患者中性粒细胞、CD₃⁺、CD₄⁺及 CD₈⁺T 细胞的下降趋势,说明地榆升白片能部分减小放疗副作用。尽管目前对于其机制尚无明确研究,但认为可能与地榆升白片刺激造血干细胞的增殖与分化有关。地榆升白片可能一方面促进 CD₄⁺T 细胞生成,从而使 T 细胞总数增加,另一方面又通过增加 CD₄⁺T 细胞,从而使其介导细胞免疫,从而进一步促进 CD₈⁺T 细胞增加。

地榆升白片主要有效成分为地榆,具有凉血止血、解毒敛疮等功效,在止血、抗肿瘤、抗过敏、抗菌等方面发挥着重要的作用^[15]。研究发现,地榆升白片能增强机体造血系统功能,提高外周血中性粒细胞、白细胞和血小板数目;改善骨髓微循环,调节和提高机体免疫力^[16]。

综上所述,地榆升白片具有促进宫颈癌患者辅助放疗期间中性粒细胞及 T 淋巴细胞生成的作用,可在一定程度上降低放射对宫颈癌患者的免疫抑制作用。

参考文献

[1] PARKIN D M, PISANI P, FERLAY J. Global cancer statistics CA: a cancer [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2014, 49(1): 33-64.

[2] SONG S, SONG C, KIM H J, et al. 20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients

with intermediate risk factors: impact of treatment period and concurrent chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 63-67.

- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行) [J]. *中国医学前沿杂志电子版*, 2013, 5(8): 40-49.
- [4] 张晓磊, 彭娟, 郑建华. 宫颈癌 FIGO 分期的修订及治疗 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2011, 30(2): 153-154.
- [5] PARK J Y, KIM D Y, KIM J H, et al. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 59-67.
- [6] GARG G, SHAH J P, TOY E P, et al. Stage IIA1 versus stage IIA2 cervical cancer: does the new staging criteria predict survival? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 711-716.
- [7] 李奕彤, 王雅棣. 宫颈癌的自适应放疗 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35(3): 236-240.
- [8] 杨赛. 宫颈癌放化疗患者生活质量及其影响因素的研究 [J]. *护理学杂志*, 2016, 31(4): 23-25.
- [9] 闫鼎鼎, 周建松, 徐小仙, 等. 3 种同步化疗方案在中晚期宫颈癌放疗中的疗效及不良反应 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(9): 1317-1321.
- [10] 王霞, 丁焱. 宫颈癌患者术后下肢淋巴水肿发生状况及危险因素分析 [J]. *护理学杂志*, 2015, 30(4): 21-25.
- [11] 胡雪莲, 赵勇. 中性粒细胞发育分化调控机制 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33(5): 385-392.
- [12] LIANG Y, MESSER K, ROSE B S, et al. Impact of bone marrow radiation dose on acute hematologic toxicity in cervical cancer: principal component analysis on high dimensional data [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 912-919.
- [13] YAKUSHIJIN Y, SHIKATA H, TAKAOKA I, et al. Usage of granulocyte colony-stimulating factor every 2 days is clinically useful and cost-effective for febrile neutropenia during early courses of chemotherapy. [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(2): 118-124.
- [14] SHABLA K, GILHAM D E, HAWKINS R E, et al. Effect of IL-2 in combination with pazopanib or sunitinib on lymphocytes function and apoptosis of RCC cells [J]. *Exp Opin Pharm*, 2014, 15(11): 1489-1499.
- [15] 张向阳, 魏红, 郑海萍, 等. 地榆炭的研究进展 [J]. *环球中医药*, 2014, 7(2): 158-160.
- [16] GONZÁLEZ-SARRÍAS A, TOMÉ-CARNEIRO J, BELLE-SIA A, et al. The ellagic acid-derived gut microbiota metabolite, urolithin A, potentiates the anticancer effects of 5-fluorouracil chemotherapy on human colon cancer cells [J]. *Food Funct*, 2015, 6(5): 1460-1469.