

健脾补肾方对肿瘤患者放疗后造血及免疫系统的影响

孙君阳¹, 何东初^{1,2*}

(1. 湖北中医药大学, 湖北 430065; 2. 中国人民解放军中部战区总医院, 湖北 430070)

[摘要] 目的:探讨健脾补肾方对肿瘤患者放疗后造血和免疫系统损伤的防治作用。方法:选取2023年1月至2023年12月在中国人民解放军中部战区总医院肿瘤放疗科病区首次接受放射治疗且确诊为气血亏虚型肿瘤患者64例,以1:1的比例随机分为健脾补肾方联合放疗组(观察组)和单纯放疗组(对照组),每组各有32例患者。比较两组患者治疗前后西医临床疗效、中医证候疗效、中医证候积分、血常规、免疫学指标、细胞因子、卡氏功能状态量表(KPS)。观察治疗过程中的不良反应以评估治疗的安全性。结果:本研究最终纳入61例患者,其中观察组29例,对照32例。与本组治疗前比较,治疗后观察组患者气血亏虚主证、次证、症状总积分、外周血白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、淋巴细胞(LYM)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、白细胞介素(IL)-4、IL-10水平均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),外周血CD8⁺、IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17、KPS评分水平均明显上升($P<0.05$, $P<0.01$);对照组气血亏虚主证、症状总积分、外周血WBC、RBC、HGB、PLT、LYM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-4、IL-10、IL-17水平均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),外周血CD8⁺、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、KPS评分明显上升($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后观察组中医证候总有效率为86.2%(26/29),对照组中医证候总有效率50.0%(22/32),观察组显著高于对照组($\chi^2=16.543$, $P<0.01$)。观察组临床总缓解率为51.7%(15/29),对照组临床总缓解率为25.0%(8/32),观察组明显高于对照组($\chi^2=9.159$, $P<0.05$)。治疗后观察组患者血常规WBC、RBC、HGB、PLT、LYM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-4、IL-10、KPS评分水平均高于对照组($P<0.05$),观察组外周血CD8⁺、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17水平均低于对照组($P<0.05$)。两组最常发生的不良事件为骨髓抑制、放射性皮炎、放射性食管炎、恶心呕吐。观察组骨髓抑制、恶心呕吐明显低于对照组($P<0.05$)。结论:健脾补肾方能够有效提高肿瘤放疗患者临床疗效,改善患者气血亏虚症状,减缓气血亏虚型肿瘤放疗患者外周血WBC、RBC、HGB、PLT、LYM水平减少速率,改善造血功能损伤;减缓外周血CD3⁺T细胞百分比、CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺、细胞因子IL-4和IL-10的降低速率,增强肿瘤患者免疫力;降低细胞因子IFN- γ 、IL-6、IL-17和TNF- α 的表达,减轻炎症反应;降低放疗后不良反应的发生,具有较高的临床应用价值。

[关键词] 肿瘤;放疗;放疗损伤;健脾补肾方;造血功能;免疫功能

[中图分类号] R2-031;R287;R259;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0219-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242397

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240813.1137.001>

[网络出版日期] 2024-08-13 17:38:47

Effects of Jianpi Bushen Prescription on Hematopoiesis and Immune System in Tumor Patients After Radiotherapy

SUN Junyang¹, HE Dongchu^{1,2*}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Hubei 430065, China;

2. Central Theater General Hospital of PLA, Hubei 430070, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the preventive and therapeutic effects of Jianpi Bushen prescription (JBP) on hematopoiesis and immune system damage in tumor patients after radiotherapy. **Method:** Sixty-four patients diagnosed with tumors of qi and blood deficiency syndrome, who received radiotherapy for the first time at the department of oncology and radiotherapy of Central Theater General Hospital of PLA from January 2023 to

[收稿日期] 2024-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81273905,81873153);湖北省中医药重点项目(ZY2023Z010)

[第一作者] 孙君阳,博士,主治医师,从事中医药防治辐射损伤研究,E-mail:815340048@qq.com

[通信作者] *何东初,博士,主任医师,从事中医药防治辐射损伤研究,E-mail:sunjunyang2021@sina.com

December 2023, were enrolled and randomly divided into the JBP combined with radiotherapy group (observation group) and the radiotherapy alone group (control group) at a ratio of 1:1, with 32 patients in each group. The clinical efficacy of Western medicine, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome efficacy, TCM syndrome scores, blood routine tests, immunological indicators, cytokines, and Karnofsky Performance Status (KPS) scores were compared between the two groups before and after treatment. Adverse reactions during the treatment process were observed to assess the safety of the treatment. **Result:** A total of 61 patients were ultimately included in this study, with 29 patients in the observation group and 32 in the control group. Compared with pre-treatment levels, the observation group showed significant reductions in the primary and secondary symptoms of qi and blood deficiency syndrome, total symptom score, peripheral blood white blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), hemoglobin (HGB), blood platelet (PLT), lymphocyte (LYM), CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio, interleukin (IL)-4, and IL-10 levels after treatment ($P<0.05$, $P<0.01$). Meanwhile, the levels of peripheral blood CD8⁺, IL-6, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-17, and KPS scores significantly increased ($P<0.05$, $P<0.01$). In the control group, significant reductions were also observed in the primary symptoms of qi and blood deficiency syndrome, total symptom score, peripheral blood WBC, RBC, HGB, PLT, LYM, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio, IL-4, IL-10, and IL-17 levels ($P<0.05$, $P<0.01$), along with significant increases in peripheral blood CD8⁺, IL-6, IFN- γ , TNF- α , and KPS scores ($P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, the total effective rate of TCM syndrome in the observation group was 86.2% (26/29), higher than 50.0% (22/32) in the control group ($\chi^2 = 16.543$, $P<0.01$). The total clinical remission rate in the observation group was 51.7% (15/29), higher than 25.0% (8/32) in the control group ($\chi^2 = 9.159$, $P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the observation group had higher levels of peripheral blood WBC, RBC, HGB, PLT, LYM, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio, IL-4, IL-10, and KPS scores ($P<0.05$), and lower levels of peripheral blood CD8⁺, IL-6, IFN- γ , TNF- α , and IL-17 ($P<0.05$). The most common adverse events in both groups were bone marrow suppression, radiation dermatitis, radiation esophagitis, nausea, and vomiting. The incidence of bone marrow suppression, nausea, and vomiting in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** JBP can effectively improve the clinical efficacy in tumor patients undergoing radiotherapy, alleviate symptoms of qi and blood deficiency, slow down the reduction rate of peripheral blood WBC, RBC, HGB, PLT, and LYM levels, improve hematopoietic function, slow down the reduction rate of peripheral blood CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, and cytokines IL-4 and IL-10, enhance the immunity of tumor patients, reduce the expression of cytokines IFN- γ , IL-6, IL-17, and TNF- α , alleviate inflammatory reactions, and reduce the occurrence of post-radiotherapy adverse reactions, thus demonstrating high clinical application value.

[Keywords] tumor; radiotherapy; radiation injury; Jianpi Bushen prescription; hematopoietic function; immune function

临床上有 60%~70% 的肿瘤患者接受放射治疗,放射治疗在治疗肿瘤的同时也会损伤正常的细胞和组织,导致免疫损伤、骨髓抑制等放射性损伤^[1-2]。而机体的造血和免疫系统对放疗较敏感,骨髓抑制和免疫功能损伤也是影响肿瘤患者病情进展和疾病预后的主要因素。因此减少放疗对正常细胞和组织损伤,促进放疗后造血和免疫系统恢复,提高放射治疗效果也是肿瘤放射治疗的关键。

放射性损伤属于中医“血虚证”“虚劳”范畴。中医认为,放射线性热,属于火热毒邪范畴^[3]。放射

性损伤的发生关键在于卫气之强弱,同时与外感放射线火热毒邪的轻重有关,是内外因相互作用的结果。放射性损伤涉及五脏气血阴阳,但主要与脾肾有关。脾肾功能健旺与否直接影响着机体的生理功能,而且与人体的造血功能和免疫功能密切相关。研究表明中药复方及中药活性成分具有修复辐射 DNA 损伤、抗氧化、降低细胞凋亡,促进辐射骨髓造血功能恢复、提升机体免疫力的功效,有望成为良好的辐射防治药物^[4-5]。因此,在中医药领域寻找具有多靶点、多途径的辐射防治药物已成为辐

射研究的一个重要方向。

健脾补肾方为何东初主任治疗辐射损伤经验方,具有健脾补肾、益气养血、滋阴益髓之功效。临床研究显示,健脾补肾方对于治疗白细胞减少症具有显著疗效,能够提高外周血白细胞计数(WBC),并有助于改善患者神疲乏力、心悸、失眠等临床症状^[6]。实验研究显示,在辐射造血功能损伤方面,健脾补肾方能增强电离辐射损伤小鼠造血相关Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,减少脾脏及骨髓相关凋亡基因[B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)]的表达,促进造血集落的形成,抑制骨髓脂肪化,升高外周血细胞;能减轻辐射损伤小鼠氧化损伤,降低活性氧(ROS)的表达^[7-8]。在辐射免疫功能损伤方面,健脾补肾方能减轻电离辐射后脾脏结构破坏,抑制脾脏组织凋亡,提高机体免疫力,增强脾脏组织磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路抑制电离辐射诱导的过度自噬状态,减轻免疫器官损伤,调控细胞因子的表达,调节免疫平衡^[9-10]。但其对肿瘤放疗患者造血和免疫功能的防护作用、临床疗效及安全性尚不清楚。因此,本研究主要以气血亏虚型肿瘤放疗患者为研究对象,探讨健脾补肾方对肿瘤放疗患者造血和免疫功能损伤的防治作用,并进行疗效及安全性评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年1月至2023年12月在中国人民解放军中部战区总医院肿瘤放疗科病区首次接受放射治疗且确诊为气血亏虚型肿瘤患者64例。将64例患者以1:1的比例随机分为两组,分别为健脾补肾方联合放疗组、单纯放疗组,每组各有32例患者。本研究通过伦理委员会的同意(伦理审批号[2021]027-02),受试对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 恶性肿瘤西医诊断标准 经临床、病理学和(或)细胞学证实为恶性肿瘤(病种包括鼻咽癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、胸腺瘤、直肠癌)^[11]。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照陈家旭主编的《中医诊断学》^[12]中“气血亏虚证”的诊断标准及郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]制订的“气虚证、血虚证”的诊断标准:主证为神疲乏力,气短,头晕目眩,心悸;次证为自汗,懒言,食欲减退,失眠,大便溏泄或大便干,腰膝酸软,面色淡白或萎黄;舌象为舌淡;脉象为脉细弱。具备主证≥

2项+次证≥2项,结合舌脉即可诊断气血亏虚证。

1.3 纳入排除、剔除及脱落标准

1.3.1 纳入标准 ①经临床、病理学和/或细胞学证实为恶性肿瘤(病种包括鼻咽癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、胸腺瘤、直肠癌);②结合四诊辨证,辨证为气血亏虚证者;③年龄18~80岁;④无严重心脑血管、肝肾等原发病患者;⑤预计生存期>3个月;⑥对健脾补肾方组方中药无过敏史者;⑦未使用健脾补肾、益气活血方药(或者含有该药成分的中药/中成药)治疗1个月以上者;⑧签署知情同意书,自愿参加本研究,依从性好,可随访。

1.3.2 排除标准 ①伴随严重心脑血管、肝肾等原发病患者;②参与本研究前1月内使用过健脾补肾、益气活血方药(或者含有上述药方成分的中药/中成药);③对健脾补肾方组方中药过敏史或对药物中任一成分过敏;④日常体能状况卡氏功能状态量表(KPS)评分≤50分;⑤妊娠期或哺乳期女性。

1.3.3 剔除、脱落及终止实验标准 ①依从性差,未按照实验要求口服药物和行相关检查者;②不能坚持治疗或加用其他治疗者;③研究过程中出现新发疾病者;④研究过程中出现严重不良反应或并发症或病情进展者;⑤研究过程中自行退出者。

1.4 研究方案

1.4.1 样本量计算 本研究为随机对照试验,观察组为健脾补肾方联合放疗,对照组为放疗,研究对象中医证候疗效评价为观测的结局指标,根据查阅文献^[14]及结合前期小样本干预实验结果,预计观察组的中医证候临床有效率为85%,对照组的中医证候临床有效率为45%,设双侧 $\alpha=0.05$,把握度为90%。根据以下随机对照试验样本量计算公式计算

样本量:
$$n = \frac{2\bar{p}\bar{q}(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$
。计算得出 $n=30$,观察

组和对照组需研究对象各30例,考虑5%脱落情况,最终至少需要的观察组和对照组研究对象各为32例,总计至少纳入64例研究对象。

1.4.2 入组方法 本研究采用简单随机化分组法,通过SPSS 26.0软件结合预估的样本量,生成随机数字表,按1:1比例进行随机分组。将生成的顺序号码与组别制成卡片,密封于不透光的信封中,由专人负责。将符合纳入标准的受试者依据卡片提示入组。本试验受试者分为健脾补肾方联合放疗组(观察组)与单纯放疗组(对照组),每组各32例。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 根据患者的年龄、病变的范围、病

变肿瘤负荷,最终具体来决定调强放射治疗剂量。常规方案为食管癌剂量 50~70 Gy/25~38 次/5~7.5 周;鼻咽癌根治剂量 66~76 Gy/35~40 次/7~8 周;肺癌剂量 60~70 Gy/25~35 次/5~7 周;乳腺癌剂量 50 Gy/25 次/5 周;胸腺瘤剂量 50~60 Gy/20~25 次/4~5 周;直肠癌剂量 60~70 Gy/30~35 次/6~7 周。

1.5.2 观察组 患者常规放疗期间联合中药健脾补肾方颗粒剂(由熟地黄 24 g、炙甘草 15 g、黄芪 30 g、当归 12 g、陈皮 10 g、泽泻 9 g 组成,上述药物均符合 2020 年版《中华人民共和国药典》相关规定,健脾补肾方颗粒剂由湖北劲牌持正堂药业有限公司制备,统一分装备用,批号 20221210),1 包/次,2 次/d,温水冲服,直到放疗结束。

1.6 观察指标 所有受试者均在放疗前 1 d、放疗结束后 1 d 内对中医证候积分、相关实验室指标、影像学和安全性指标进行比较和评估。

1.6.1 一般资料 入组时,观察受试者的一般情况,包括性别、年龄、病种分布、临床分期等。

1.6.2 中医证候疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]中的有关内容,并结合临床实际,拟定疗效评定标准,临床痊愈为气血亏虚证的临床症状、体征消失,中医证候积分降低 $\geq 95\%$;显效为气血亏虚证的临床症状、体征明显改善,中医证候积分降低 $\geq 70\%$;有效为患者临床症状、体征均有好转,中医证候积分降低 $\geq 30\%$,无效为患者临床症状、体征无缓解,中医证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.3 中医证候积分 主证 4 项,包括神疲乏力,气短,头晕目眩,心悸;次证 9 项,包括自汗,懒言,食欲减退,失眠,大便溏泄,或大便干,腰膝酸软,面色淡白,或面色萎黄。采用 4 分法根据主证及次证的严重程度进行评分,主证按照无、轻、中、重度得分分别为 0、2、4、6 分,次证按照无、轻、中、重度得分分别为 0、1、2、3 分,总分为 0~51 分,总分评分越高表明中医证候相关症状越严重,改善效果越差。

1.6.4 西医临床疗效评价 参照《实体瘤疗效评价标准简介》中的有关内容^[15],拟定临床疗效评定标准,完全缓解(CR)为所有靶病灶完全消退,部分缓解(PR)为靶病灶体积缩小 $\geq 30\%$,肿瘤稳定(SD)为靶病灶体积减小及增大的程度介于 PR 和肿瘤进展(PD)之间,PD 为靶病灶体积增加 $\geq 20\%$ 或产生新病灶。总缓解率(ORR)=CR+PR。

1.6.5 日常体能状况 KPS 评分 采用 KPS 评分在

治疗前后评估患者功能状态,总分为 0~100 分,分数越高,表示日常体能状况越好。

1.6.6 血常规指标 观察两组患者治疗前后 WBC、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞(LYM)等,检测仪器为 BC-6100 型全自动血液细胞分析仪(迈瑞医疗国际股份有限公司)。

1.6.7 免疫学指标 观察治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺等,采用 Agilent CD3/CD8/CD45/CD4 检测试剂盒(美国 Agilent 公司,批号 8930008)进行检测,检测仪器为 D2040 型流式细胞仪(艾森生物有限公司)。

1.6.8 细胞因子 观察治疗前后细胞因子白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-10、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17 的表达水平,采用 RAISECARE 6 项细胞因子检测试剂盒(青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司,批号 20222401004),检测仪器为 D2040 型流式细胞仪(艾森生物有限公司)。

1.6.9 安全性指标 观察患者生命体征,不良反应的发生情况。包括感染、骨髓抑制、肝功能异常、放射性食管炎、放射性皮炎、恶心呕吐、腹泻等。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理与统计分析,正态分布或近似正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;严重偏态分布的计量资料采用中位数四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述,组内比较采用配对样本非参数秩和检验,组间比较采用两独立样本非参数秩和检验。计数资料采用频数、比率进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 研究共计纳入符合标准的气血亏虚型肿瘤放疗患者 64 例,研究中观察组因不能坚持口服药物脱落 2 例,放弃治疗脱落 1 例。最终纳入 61 例,其中观察组 29 例,对照组 32 例。两组患者性别、年龄、肿瘤临床分期、肿瘤类型差异无统计学意义,资料具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 治疗后观察组患者总有效率为 86.2%(26/29),对照组总有效率为 50.0%(16/32),观察组气血亏虚证中医证候总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 16.543, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者西医临床疗效比较 治疗后观察组临床 ORR 为 51.7%(15/29),明显高于对照组的 25.0%(8/32)($\chi^2 = 9.159, P < 0.05$)。见表 3。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups of patients

组别	例数	性别/例(%)		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	临床分期/例(%)			
		男	女		I	II	III	IV
观察组	29	15(51.7)	14(48.3)	54.72±10.38	2(6.9)	3(10.3)	18(62.1)	6(20.7)
对照组	32	16(50)	16(50)	59.47±12.26	3(9.4)	2(6.3)	21(65.6)	6(18.8)

组别	例数	肿瘤类型/例(%)						
		乳腺癌	肺癌	食管癌	鼻咽癌			
观察组	29	8(27.6)	6(20.7)	5(17.2)	5(17.2)	2(6.9)	3(10.3)	
对照组	32	7(21.9)	6(18.8)	6(18.8)	6(18.8)	3(9.4)	4(12.5)	

表2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effects of traditional Chinese medicine syndromes between two groups of patients

组别	治愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
观察组	0(0.00)	12(41.4)	13(44.8)	4(13.8)	86.2 ¹⁾
对照组	0(0.00)	1(3.1)	15(46.9)	16(50.0)	50.0

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$

表3 两组患者西医临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy of Western medicine between two groups of patients

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	29	6(20.7)	9(31.0)	14(48.3)	0(0.0)	15(51.7) ¹⁾
对照组	32	2(6.3)	6(18.8)	20(62.5)	4(12.5)	8(25.0)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组主证、次证和中医证候总积分均显著降低($P<0.01$),对照组主证和中医证候总积分均显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后

比较,观察组主证、次证和中医证候总积分均显著降低($P<0.01$)。见表4。

表4 两组治疗前后中医证候积分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	主证积分	次证积分	中医证候总积分
观察组	29	治疗前	6(6,8)	6(5,8.5)	13(10.5,15.5)
		治疗后	2(0,4) ^{1,2)}	2(1,4) ^{1,2)}	4(2,8) ^{1,2)}
对照组	32	治疗前	6(6,8)	4(3,6)	12(10,14)
		治疗后	4(2,6) ¹⁾	4(3,6)	9(6.25,10) ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$

2.5 两组患者治疗前后血常规指标比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组患者外周血 WBC、RBC、HGB、PLT、LYM 水平均明显降低($P<0.05, P<0.01$);对照组外周血上述指标均显著降低($P<0.01$)。治疗后观察组外周血 WBC、RBC、HGB、PLT、LYM 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后外周血常规指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of peripheral blood routine indicators between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WBC($\times 10^9$)/个/L	RBC($\times 10^9$)/个/L	HGB/g·L ⁻¹	PLT($\times 10^9$)/个/L	LYM/%
观察组	29	治疗前	5.57±1.50	3.97±0.65	117.90±18.30	221.72±81.45	22.20±9.77
		治疗后	5.01±1.05 ^{2,3)}	3.79±0.55 ^{2,3)}	114.31±15.90 ^{1,3)}	204.72±67.13 ^{2,3)}	18.60±4.90 ^{1,3)}
对照组	32	治疗前	6.17±1.56	3.91±0.55	117.19±17.06	208.09±61.88	23.19±10.46
		治疗后	4.36±1.21 ²⁾	3.50±0.50 ²⁾	105.31±16.94 ²⁾	173.94±49.20 ²⁾	15.06±5.67 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表6-表8同)

2.6 两组患者治疗前后免疫学指标比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值均明显降低($P<0.05, P<0.01$), CD8⁺水平明显升高($P<0.05$);对照组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值均显著降低($P<0.01$), CD8⁺水平显著升高($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察

组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值均明显升高($P<0.05, P<0.01$), CD8⁺明显降低($P<0.05$)。见表6。

2.7 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组 IL-4、IL-10 水平明显降低($P<0.05$), IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17 水平显著升高($P<0.01$);对照组 IL-4、IL-10 水平均明显降低

表6 两组患者治疗前后外周血免疫学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	29	治疗前	66.14±8.67	34.93±5.41	29.66±7.85	1.26±0.38
		治疗后	62.97±7.51 ^{1,3)}	32.72±5.31 ^{1,3)}	31.83±6.00 ^{1,3)}	1.07±0.31 ^{2,4)}
对照组	32	治疗前	66.13±10.35	35.91±6.28	30.78±9.91	1.30±0.48
		治疗后	58.72±8.20 ²⁾	29.84±4.89 ²⁾	35.22±6.32 ²⁾	0.87±0.18 ²⁾

($P<0.05$, $P<0.01$), IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17 水平均显著升高($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组 IL-4、IL-10 水平明显升高($P<0.05$), IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17 水平明显降低($P<0.05$)。见表7。

表7 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IL-4	IL-6	IL-10	IFN- γ	TNF- α	IL-17
观察组	29	治疗前	2.34±2.28	13.06±10.30	1.97±1.34	2.73±1.96	2.16±1.14	2.51±1.82
		治疗后	1.04±0.57 ^{1,3)}	14.89±11.19 ^{2,3)}	1.24±0.69 ^{1,3)}	3.76±1.99 ^{2,3)}	2.77±1.46 ^{2,3)}	2.87±2.00 ^{2,3)}
对照组	32	治疗前	2.43±2.68	14.81±10.30	1.71±1.11	2.39±2.39	2.30±1.12	3.20±2.18
		治疗后	0.55±0.18 ¹⁾	26.77±12.66 ²⁾	0.71±0.25 ²⁾	5.63±1.52 ²⁾	4.17±1.07 ²⁾	4.72±1.28 ²⁾

2.8 两组患者治疗前后 KPS 评分比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组患者 KPS 评分显著升高($P<0.01$);对照组患者 KPS 评分明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组 KPS 评分明显高于对照组($P<0.05$)。见表8。

2.9 不良反应发生情况 两组最常发生的不良事件($\geq 5\%$)为骨髓抑制、放射性皮炎、放射性食管炎、恶心呕吐。除骨髓抑制($\chi^2=5.449$, $P<0.05$)、恶心呕吐($\chi^2=5.078$, $P<0.05$)观察组均低于对照组外,其余

表8 两组患者治疗前后 KPS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 8 Comparison of KPS scores before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	KPS 评分/分
观察组	29	治疗前	75.17±10.56
		治疗后	82.41±7.86 ^{2,3)}
对照组	32	治疗前	74.69±9.50
		治疗后	77.50±7.62 ¹⁾

不良反应发生率差异均无统计学意义。见表9。

表9 两组不良反应发生情况比较

Table 9 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups of patients 例(%)

组别	例数	感染	骨髓抑制	肝功能异常	放射性食管炎	放射性皮炎	恶心呕吐	腹泻
观察组	29	1(3.4)	4(13.8) ¹⁾	1(3.4)	2(6.9)	3(10.3)	1(3.4) ¹⁾	1(3.4)
对照组	32	3(9.4)	13(40.6)	4(12.5)	6(18.8)	6(18.8)	9(28.1)	4(12.5)

3 讨论

肿瘤是一类慢性消耗性恶性疾病,正虚邪实是其主要病理特点,毒、瘀、虚是其主要病理因素^[16-17]。临床上 60%~70% 的肿瘤患者接受放射治疗,但放疗在治疗肿瘤的同时,也损伤正常的细胞和组织,导致免疫损伤、骨髓抑制等放射性损伤。傅骞等^[18]认为放射线是一味毒药,性热,味辛、苦、咸,归肺、脾、胃、大肠、肝、胆、肾、膀胱经,具有破血消癥、攻毒抑癌之功,以适当的频率和时间作用于人体的患病部位治疗多种恶性肿瘤。放射线火热毒性致病具有直中脏腑,伤阴耗气动血等特点。肿瘤患者

正气亏虚,放射线在治疗肿瘤的同时,其火热毒性亦会直中机体脏腑经络,充斥三焦,导致三焦枢机不利,脏腑功能失调,日久伤阴耗气动血,使得气虚血亏进一步加重^[19]。放射性损伤具有迟发性、耗气性、伤阴性、病情缠绵性等特点,属于中医“虚劳”范畴^[19]。中医药治疗放射性损伤以“未病先防、既病防变、虚则补之,损者益之”为原则,以顾护脾肾为本,脾肾同调,即可达到益气生血的目的,使得造血功能和免疫功能恢复,起到提高疗效及减毒增效的作用。

健脾补肾方具有健脾补肾、益气养血、滋阴益髓之功效。方中熟地黄长于补血滋阴,益精填髓,

以资先天;炙甘草甘平滋脾益阴,补脾和胃,以补后天,并为君药;臣以黄芪甘温补升,健脾补气,以资化源,使气旺血生;以少量当归养血活血,使得阳生阴长,气旺血生,并为臣药;佐以陈皮理气健脾,行气导滞,可疏补益药之滞,以降赋增效;使以泽泻宣泄肾浊以归肾经。诸药合用,共奏滋补脾肾,益气生血之功。本次临床研究显示,与对照组相比,健脾补肾方能有效缓解气血亏虚型肿瘤放疗患者的主要症状(神疲乏力、心悸、气短、头晕)和次要症状(食欲减退、自汗、懒言、失眠、面色萎黄等),观察组中医证候总有效率、西医临床总缓解率和KPS评分明显高于对照组,说明健脾补肾方可以改善肿瘤放疗患者临床症状,提升肿瘤患者放疗疗效。

造血系统是电离辐射效应和强度最敏感靶标,放射治疗中造血系统损伤是导致病情迅速进展、死亡、预后不良的主要因素之一^[20]。因此保护造血系统免受电离辐射的毒性影响是肿瘤放射治疗的关键。外周血细胞是辐射造血系统损伤评价的敏感指标。有多项研究显示中药复方及中药活性成分可通过保护骨髓造血微环境,提升造血细胞因子水平,影响造血细胞周期,抑制骨髓造血细胞凋亡,促进骨髓造血功能恢复等,发挥辐射造血系统损伤修复作用^[21-24]。刘影等^[25]用沙参麦冬汤治疗肺癌放疗患者,研究发现可降低肺癌放疗患者血清肿瘤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平,提高白细胞和血小板计数,降低放疗副反应,改善症状,提升患者生活质量。本课题组前期基础研究发现健脾补肾方能增强辐射损伤小鼠造血相关Wnt/ β -catenin信号通路,减少脾脏及骨髓相关凋亡基因(Bcl-2、Bax)的表达,促进造血集落的形成,抑制骨髓脂肪化,升高外周血细胞,从而改善电离辐射导致的造血系统损伤^[7-8]。本次研究结果显示,健脾补肾方能有效减缓气血亏虚型肿瘤放疗患者外周血WBC、RBC、HGB、PLT、LYM水平减少速率,对造血功能损伤有一定的预防作用。

免疫系统是身体的主要防御机制,扮演着识别和抵御感染、疾病和异常细胞的关键角色。外周血T细胞是辐射免疫系统损伤评价的常用指标。有多项研究显示中药复方及中药活性成分可以通过提高免疫器官脏器指数,修复辐射对免疫细胞造成的损伤,提高机体的免疫活性,恢复免疫功能障碍从而起到保护辐射对免疫系统造成的损伤^[26-28]。临床研究发现当归补血汤对肿瘤放疗患者的免疫功能

具有一定的调节作用,能够增强放疗患者免疫功能^[29]。本课题组前期基础研究发现健脾补肾方能减轻电离辐射后脾脏结构破坏,抑制脾脏组织凋亡,提高机体免疫力,还能增强脾脏组织PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制电离辐射诱导的过度自噬状态,减轻免疫器官损伤,促进辐射损伤小鼠外周血白细胞计数和淋巴细胞计数的恢复,调节免疫平衡^[9-10]。本次研究结果显示,健脾补肾方能够有效减缓气血亏虚型肿瘤放疗患者外周血CD3⁺T细胞百分比、CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺值降低速率,改善肿瘤放疗患者的细胞免疫功能,增强肿瘤患者免疫力。

IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 和IL-17在调节CD4⁺T细胞的活性和功能方面起着重要作用,对于免疫调节、炎症反应、免疫耐受等过程具有重要意义。IL-4是一种重要的T细胞极化因子,能够促进CD4⁺T细胞向辅助性T细胞类型2(Th2)方向分化,从而调节免疫应答。IL-6和TNF- α 是一类促进炎症和免疫应答的细胞因子,它可以影响CD4⁺T细胞的活化和功能,并参与调节免疫应答的平衡。IL-10是一种抗炎性细胞因子,可以抑制免疫细胞的活化和炎症反应,对于维持免疫耐受和防止免疫介导的疾病具有重要作用。IFN- γ 能促进CD8⁺T细胞的活化和功能,有助于增强免疫系统对肿瘤的反应。放射治疗在杀伤肿瘤细胞的同时也可能影响正常的组织和细胞,导致炎症反应。本课题组前期研究发现,在辐射损伤小鼠模型中,健脾补肾方能调控细胞因子IFN- γ 、IL-4、IL-17、IL-10的表达,提高免疫功能,减轻免疫炎症损伤^[9-10]。本次研究结果显示,健脾补肾方能够有效减缓气血亏虚型肿瘤放疗患者细胞因子IL-4、IL-10的降低速率,改善免疫细胞的活性和功能;同时降低细胞因子IFN- γ 、IL-6、IL-17和TNF- α 的表达,减轻炎症反应,减少放疗相关的副作用。在治疗期间骨髓抑制、放射性皮炎是两组患者最容易产生的不良事件(发生率 $\geq 10\%$)。观察组骨髓抑制和恶心呕吐发生率明显少于对照组,提示健脾补肾方辅助放疗更加高效地杀伤和控制肿瘤组织的同时,有效地减轻放疗的不良反应,降低骨髓抑制发生。

但本研究仍存在一些局限性,如纳入研究样本量较少,疗效评价指标较单一等,未来仍需进行多中心、大样本量的临床验证,并从网络药理学结合多组学角度深入挖掘健脾补肾方治疗肿瘤放疗损伤的有效成分及作用机制,将更有利于健脾补肾方的临床推广应用。综上所述,健脾补肾方能够改善

肿瘤放疗患者气血亏虚症状, 有效提高肿瘤放疗患者临床疗效, 减缓外周血 WBC、RBC、HGB、PLT、LYM 水平减少速率, 改善造血功能损伤; 减缓外周血 CD3⁺ T 细胞百分比、CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺、细胞因子 IL-4 和 IL-10 的降低速率, 增强肿瘤患者免疫力; 降低细胞因子 IFN- γ 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的表达, 减轻炎症反应, 降低放疗后不良反应的发生, 具有较高的临床应用价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] KLAUS R, NIYAZI M, LANGE-SPERANDIO B. Radiation-induced kidney toxicity: Molecular and cellular pathogenesis[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 43.
- [2] WIJERATHNE H, LANGSTON J C, YANG Q, et al. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies [J]. *Radiation Oncol*, 2021, 158: 21-32.
- [3] 王子晓, 梁小兰, 李淦, 等. 电磁辐射损伤的中医研究进展[J]. *职业与健康*, 2021, 37(5): 707-709, 713.
- [4] LUO B, LI Y, WANG W, et al. Clinical evidence and mechanisms of traditional Chinese medicine in major diseases[J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2023, 1(1): 3-13.
- [5] 付伟, 杜光. 核辐射防治药物的基础研究进展[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(8): 1012-1018.
- [6] 何东初, 肖静静, 林惠. 健脾补肾方治疗白细胞减少症 121 例疗效观察[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(34): 3.
- [7] HE D C, XIAO J J, ZHANG Y, et al. Effect of the Jianpi Bushen Prescription on the expression of SHP-1, Wnt3a, and AP-1 proteins in chemically damaged mice[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3201-3208.
- [8] HE D C, XIAO J J, ZHANG Y, et al. Effect of the Jianpi Bushen Prescription on expressions of the Wnt3a and Cyclin D₁ genes in radiation-damaged mice [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4): 4137-4146.
- [9] 肖静静, 何东初, 张梦云, 等. 健脾补肾方对辐射损伤模型小鼠脾脏自噬小体及 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(24): 2553-2560.
- [10] 肖静静, 何东初, 张勇, 等. 健脾补肾方对辐射损伤小鼠脾脏免疫功能损伤的治疗效应[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6): 2538-2543.
- [11] 赫捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南·2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 108-788.
- [12] 陈家旭. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 917.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-383.
- [14] 孔嘉欣, 苏旭春, 闫冰川, 等. 安多霖胶囊联合放疗治疗鼻咽癌 30 例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2012, 28(4): 60-62.
- [15] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11): 845-847.
- [16] 吴勉华, 李文婷. 中医药防治肿瘤放疗后放射性损伤述要[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(3): 1-5.
- [17] 张阳, 杨丽娜, 李玉洁, 等. 基于肿瘤微环境调节抗肿瘤转移的药理学研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13): 209-218.
- [18] 傅骞, 王安, 陈晓莹, 等. 放射线“中药化”基础理论探析[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(7): 924-930.
- [19] 吴勉华, 吴艳, 李文婷. 基于瘀热理论探讨放射性损伤的病因病机及防治原则[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(3): 300-302.
- [20] GÜNGÖRDÜ N, KURTUL S, ÖZDİL A, et al. Does occupational ionizing radiation exposure in healthcare workers affect their hematological parameters? [J]. *Arch Environ Occup Health*, 2023, 78(2): 80-87.
- [21] 丛悦, 李莉, 关佳莉, 等. 黄精多糖对 X 射线辐射损伤小鼠外周血象及肠道菌群的影响研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2024, 38(1): 24-29.
- [22] 王莉, 李微, 彭小春, 等. 中药在造血系统中的辐射防护作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(6): 1423-1427.
- [23] 魏孔熙, 刘永琦, 李洋洋, 等. 黄芪多糖对 X 线辐射骨髓间充质干细胞成脂分化的影响[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2020, 41(2): 304-308.
- [24] 黄欢. 枸杞多糖对辐射所致小鼠骨髓单核细胞凋亡的作用机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [25] 刘影, 熊燕, 孟令占, 等. 沙参麦冬汤加减对肺癌放疗患者生存质量及生存期的影响分析[J]. *四川中医*, 2023, 41(6): 103-106.
- [26] 任似梦, 刘杰, 吴晓月, 等. 复方苦参注射液减少头颈肿瘤患者放射性损伤的临床研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(22): 3200-3205.
- [27] 赵粉琴, 安明霞, 丁晓南, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨左归丸对⁶⁰Co- γ 射线损伤大鼠卵泡凋亡调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 12-19.
- [28] 冯璟, 于远望. 当归补血汤对辐射损伤小鼠免疫功能的影响[J]. *中医药导报*, 2016, 22(13): 17-20.
- [29] 玉才, 徐飞, 庄海涛, 等. 当归补血汤及加味方治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(4): 835-836, 封3.

[责任编辑 王鑫]