

脾多肽注射液辅助治疗对结直肠癌患者 T 淋巴细胞、免疫因子的影响

范磊¹, 孙婧², 周松阳¹, 王凯^{3a}, 黄鹤^{3b}, 崔诗允^{2*} (1.南京中医药大学附属中西医结合医院普外科, 南京 210000; 2.南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 南京 210000; 3.南京医科大学, a.第一临床医学院, b.口腔医学院, 南京 210000)

摘要: 目的 分析脾多肽注射液辅助治疗对结直肠癌患者 T 淋巴细胞及免疫因子的影响, 为结直肠癌患者的临床治疗提供参考。方法 选取 2016 年 3 月—2018 年 4 月在南京医科大学第一附属医院诊断且符合纳入标准的 88 例伴有不可切除肝转移的晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组各 44 例, 对照组患者行常规化疗, 观察组在对照组基础上加用脾多肽注射液治疗, 比较 2 组患者的临床疗效、T 淋巴细胞及免疫因子水平。结果 观察组患者的临床治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$); 治疗前, 2 组患者的 T 淋巴细胞及免疫因子水平均无显著差异, 治疗后, 2 组患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及自然杀伤细胞水平均明显高于治疗前($P<0.05$), 且观察组明显高于对照组($P<0.05$), 2 组患者的 CD_8^+ 、可溶性白细胞介素-2 受体及白细胞介素-8 水平均明显低于治疗前($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。结论 脾多肽注射液辅助治疗可提高结直肠癌患者临床疗效, 改善患者 T 淋巴细胞及免疫因子水平。

关键词: 脾多肽注射液; 结直肠癌; T 淋巴细胞; 免疫因子

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)07-0847-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.014

引用本文: 范磊, 孙婧, 周松阳, 等. 脾多肽注射液辅助治疗对结直肠癌患者 T 淋巴细胞、免疫因子的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 847-850.

Effects of Spleen Polypeptide Injection Adjuvant Therapy on T Lymphocyte and Immunologic Factors in Patients with Colorectal Carcinoma

FAN Lei¹, SUN Jing², ZHOU Songyang¹, WANG Kai^{3a}, HUANG He^{3b}, CUI Shiyun^{2*} (1.Department of General Surgery, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, China; 2.Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; 3.Nanjing Medical University, a.First Clinical Medical College, b.School of Stomatology, Nanjing 210000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the effects of spleen polypeptide injection adjuvant therapy on T lymphocyte and immunologic factors in patients with colorectal carcinoma, to provide reference for clinical treatment of patients with colorectal carcinoma. **METHODS** A total of 88 advanced colorectal carcinoma patients with unresectable liver metastasis who were diagnosed and inclusion criteria in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were selected from March 2016 to April 2018, and they were divided into observation group($n=44$) and control group($n=44$) according to the random number table method. Patients in the control group were treated with conventional chemotherapy, and the observation group was treated with spleen polypeptide injection on the basis of the control group. The clinical effect, the levels of T lymphocyte and immunologic factors were compared between the two groups. **RESULTS** The total effective rate of clinical treatment in observation group was obviously higher than that of control group ($P<0.05$). Before treatment, there were no significantly differences in the level of T lymphocyte and immunologic factors between the two groups. After treatment, the level of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ and natural killer in the two groups were obviously higher than those of before treatment($P<0.05$), and the observation group was obviously higher than the control group($P<0.05$). The level of CD_8^+ , soluble interleukin-2 receptor and interleukin-8 in the two groups were obviously lower than those of before treatment($P<0.05$), and the observation group was obviously lower than the control group($P<0.05$). **CONCLUSION** The spleen polypeptide injection adjuvant therapy can improve the clinical effects of patients with colorectal carcinoma, and improve the levels of T lymphocyte and immunologic factors.

KEYWORDS: spleen polypeptide injection; colorectal carcinoma; T lymphocyte; immunologic factors

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81502611)

作者简介: 范磊, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 13814530267
主治医师 Tel: 13805195043 E-mail: cuishiyun@njmu.edu.cn

E-mail: flwww2349088@126.com

*通信作者: 崔诗允, 女, 博士, 主

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一，主要表现为肠梗阻、便血、腹痛、腹部包块等，发病率和致死率较高^[1-3]。化疗是结直肠癌患者临床治疗的主要方法之一，其可显著降低患者结直肠癌分期，控制复发率，但有研究发现^[4-5]，化疗后多数结直肠癌患者存在免疫功能低下，且化疗易破坏结直肠癌患者肠屏障，抑制肠黏膜吸收，影响患者生活质量。脾多肽注射液作为一种抗肿瘤治疗的生物调节剂，在细胞免疫缺陷病及多种化疗引起的并发症中均有较好疗效，但关于其在结直肠癌患者中的应用研究较为少见^[6-8]。本研究通过分析脾多肽注射液辅助治疗对结直肠癌患者 T 淋巴细胞及免疫因子的影响，为结直肠癌患者的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月—2018 年 4 月在南京医科大学第一附属医院诊断且符合纳入标准的 88 例伴有不可切除肝转移的晚期结直肠癌患者为研究对象。纳入标准：①经核磁共振、断层扫描检查及病理学诊断后确诊为伴有不可切除肝转移的晚期结直肠癌患者，如 X 射线钡剂空气双重对比造影显示出钡剂充盈缺损、肠腔狭窄、黏膜破坏等^[9]；②生存期>3 个月；③心电图正常；④未服用激素类药物；⑤无化疗禁忌者。排除标准：①合并存在其他部位癌变、免疫功能障碍、风湿性疾病者；②存在心、肝、肾等主要脏器功能不全者；③近期服用免疫药物者；④对脾多肽注射液有过敏反应者；⑤血常规出现异常者；⑥正在参与其他药物的临床试验者。采用随机数字表法将纳入患者分为观察组和对照组，每组各 44 例。本研究经笔者所在医院医学伦理委员会批准通过，所有患者均自愿参与研究且签署知情同意书，2 组患者在性别、年龄、分化程度等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性，见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups of patients

组别	性别/n		年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	分化程度/n		
	男性	女性		低分化	中分化	高分化
观察组	28	16	55.25±10.17	21	12	11
对照组	26	18	54.76±11.03	19	13	12
$\chi^2/t/Z$	0.192		0.217	-0.240		
<i>P</i>	0.661		0.829	0.811		

1.2 治疗方法

对照组患者行常规化疗，采用奥沙利铂、卡培他滨联合行 XELOX 方案化疗；观察组患者在对照组基础上加用脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司，国药准字：H22026497；规格：每支 2 mL)，将 10 mL 脾多肽注射液溶于 500 mL 0.9%NaCl 溶液中，静脉滴注，每天 1 次，6 周为 1 疗程，所有患者均治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 依据肝脏转移肿瘤病灶缩小程度对患者临床疗效加以评价。完全缓解(CR)：肿瘤病灶基本消失且维持 4 周以上；部分缓解(PR)：肿瘤病灶最大直径缩小程度>30%且维持 4 周以上；疾病稳定(SD)：肿瘤病灶最大直径缩小程度≤30%且维持 4 周以上；疾病进展(PD)：出现新病灶或肿瘤病灶增加程度>20%且维持 4 周以上；总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.3.2 T 淋巴细胞水平 采集患者空腹状态静脉血 5 mL，抗凝后运用全自动流式细胞仪检测，并比较治疗前后 2 组患者静脉血中的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞水平。免疫因子水平：采集患者空腹状态静脉血 5 mL，3 000 r·min⁻¹ 条件下离心 5 min，取血清层置于-20℃环境中保存待检，运用酶联免疫吸附法测定并比较治疗前后 2 组患者血清中可溶性白细胞介素-2 受体(soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R)及白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 进行统计分析，计数资料采用 χ^2 检验进行比较，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 *t* 检验，等级资料比较采用 *Z* 检验，*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较

观察组患者的临床治疗总有效率明显高于对照组(*P*<0.05)，结果见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较(*n*=44)

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups(*n*=44)

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率 例(%)
对照组	2(4.55)	23(52.27)	12(27.27)	7(15.91)	25(56.82)
观察组	4(9.09)	32(72.73)	5(11.36)	3(6.82)	36(81.82)
χ^2	6.465				
<i>P</i>	0.011				

2.2 2 组患者 T 淋巴细胞水平比较

治疗前, 2 组患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 水平均无显著差异; 治疗后, 2 组患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 及 NK 水平均明

显高于治疗前($P<0.05$), 且观察组明显高于对照组($P<0.05$), 2 组患者的 CD_8^+ 水平均明显低于治疗前($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组($P<0.05$), 结果见表 3。

表 3 2 组患者 T 淋巴细胞水平比较($n=44$)

Tab. 3 Comparison of T lymphocyte levels between the two groups($n=44$)

组别	$CD_3^+/\%$		$CD_4^+/\%$		$CD_8^+/\%$		CD_4^+/CD_8^+		NK/ $\%$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48.85±7.11	69.25±10.87 ¹⁾²⁾	28.12±4.02	42.25±8.03 ¹⁾²⁾	27.13±2.92	21.17±3.01 ¹⁾²⁾	1.04±0.32	2.00±0.57 ¹⁾²⁾	6.87±1.53	11.71±1.89 ¹⁾²⁾
对照组	49.16±8.23	57.15±8.76 ¹⁾	29.56±4.19	34.72±5.19 ¹⁾	26.69±3.13	24.34±2.56 ¹⁾	1.11±0.35	1.43±0.45 ¹⁾	7.39±1.42	9.42±1.63 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者免疫因子水平比较

治疗前, 2 组患者的 SIL-2R 及 IL-8 水平均无显著差异; 治疗后, 2 组患者的 SIL-2R 及 IL-8 水平均明显低于治疗前($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组($P<0.05$), 结果见表 4。

表 4 2 组患者免疫因子水平比较($n=44$)

Tab. 4 Comparison of immune factors between the two groups($n=44$)

组别	SIL-2R/nmol·L ⁻¹		IL-8/ng·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	171.35±35.17	91.32±23.16 ¹⁾²⁾	3.46±0.18	2.13±0.15 ¹⁾²⁾
对照组	170.62±34.09	110.57±22.37 ¹⁾	3.55±0.25	2.87±0.18 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

随着人们生活习惯的改变, 结直肠癌的发病率与日俱增, 结直肠癌患者早期症状体征均不明显, 确诊时患者通常已处于中晚期^[10]。当前, 手术仍是结直肠癌的主要治疗方式, 但由于部分中晚期结直肠癌患者手术耐受性较低, 因此化疗在结直肠癌患者治疗中扮演着重要角色^[11]。然而, 化疗易产生骨髓抑制、胃肠道反应等一系列并发症, 影响患者预后^[12]。脾多肽是一种提取于小牛脾脏中的活性多肽生物制剂, 具有双向免疫调节作用, 可在加强机体非特异性免疫同时纠正细胞免疫功能紊乱, 是良好的生物调节剂^[13-15]。本研究采用脾多肽注射液对结直肠癌患者进行辅助治疗, 取得了较好成效。

本研究结果显示, 采用脾多肽注射液辅助治疗的患者, 其临床治疗总有效率明显高于单独行化疗者, 这一结果表明, 脾多肽注射液辅助治疗

对结直肠癌患者有显著的临床治疗效果。这是因为, 一方面, 脾多肽注射液可非毒性抑制细胞糖酵解, 使以高度糖酵解为特征的肿瘤细胞缺乏能量来源, 引起肿瘤细胞代谢障碍, G_0 及 G_1 期肿瘤细胞无法向增殖期和分裂期进展, 进而抑制肿瘤病灶的增长, 改善患者临床症状^[16]; 另一方面, 脾多肽注射液对机体氧自由基的产生有较强抑制作用, 其可减少氧自由基及过氧化脂质的产生, 升高还原型谷胱甘肽等还原性物质水平, 缓解化疗产生的组织及细胞损伤^[17], 改善患者生活质量, 提高患者临床疗效。

结直肠癌患者受化疗不良反应、肿瘤消耗、营养不良等诸多因素影响, 患者免疫功能低下, 张皓等^[18]研究表明, 结直肠癌患者机体 T 淋巴细胞水平、免疫相关因子水平均明显低于健康者, 而机体免疫功能与患者预后存在密切联系, 因此, 改善机体免疫功能对结直肠癌患者的临床治疗至关重要。T 淋巴细胞为特异性免疫细胞, 亚群 CD_4^+/CD_8^+ 与细胞的免疫状态稳定程度呈正相关, NK 细胞是机体免疫监控功能的主要细胞, 其产生的干扰素和 IL-2 等细胞因子可有效杀伤肿瘤细胞, 发挥其早期抗肿瘤效应^[19]。本研究发现, 脾多肽注射液辅助治疗可有效改善结直肠癌患者 T 淋巴细胞亚群水平及 NK 细胞活性。脾多肽可增强巨噬细胞的吞噬能力, 提高 NK 细胞活性, 具有明显的增强免疫力作用^[20]。脾多肽还可通过其有效成分多肽、核酸、游离氨基酸等来发挥其增强机体免疫功能的作用, 游离的氨基酸可直接作用于免疫球蛋白合成的原料, 并改善机体的体液免疫功能^[21]。

SIL-2R 为常见的机体免疫抑制因子, 其可通

过活化 IL-2 降低机体内分泌反应,抑制 NK 细胞功能与淋巴细胞活性^[22]; IL-8 为趋化因子,其可改变血管通透性,加速血管增生,促进肿瘤细胞的转移、浸润及扩散^[23],本研究采用脾多肽注射液辅助治疗后,患者的 SIL-2R 和 IL-8 水平均显著降低,表明脾多肽注射液辅助治疗可减轻机体免疫抑制,调节结直肠癌患者免疫功能。这是因为,脾多肽注射液作为一种稳定性好、分子量小的无菌水溶液,可激活未致敏的淋巴细胞,促进 T 淋巴细胞成熟,进而增强淋巴细胞免疫功能,同时,其可通过增强 NK 细胞活性,调节巨噬细胞功能,降低干扰素及 IL-6 等免疫因子水平,增强细胞免疫功能^[24-25],进而全面改善机体免疫功能。

综上所述,脾多肽注射液辅助治疗可提高结直肠癌患者临床疗效,改善患者 T 淋巴细胞及免疫因子水平,调节机体免疫功能,临床应用效果显著。

REFERENCES

- [1] 郑树,张苏展,黄彦钦. 结直肠癌研究 30 年回顾和现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(1): 2-5.
- [2] DU L B, LI H Z, WANG Y Q, et al. Report of colorectal cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2017, 39(9): 701-706.
- [3] WANG J M, HE Y, YUAN C X, et al. Curative effect of mosapride combined with fluoxetine on postoperative gastrointestinal dysfunction of colorectal cancer patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(4): 582-585.
- [4] ZHANG S H, LING M Q, DING L Q, et al. Association between polymorphisms and toxicity of colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(13): 1572-1576.
- [5] CHEN X Y, ZHOU L K, WANG X, et al. Analysis of the maintenance treatment and prognostic factors of metastatic colorectal cancer patients with stable disease symptoms after induction chemotherapy [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2016, 43(2): 76-80.
- [6] YUAN Y, HAN J L, LIU N. Observation about clinical efficacy of lienal polypeptide injection for treating primary immune thrombocytopenia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(6): 815-817.
- [7] XU M F, YANG X Q. Clinical observation of lienal polypeptide injection combined with chemotherapy in treating extensive small cell lung cancer [J]. J Mod Med Health(现代医药卫生), 2017, 33(18): 2788-2790.
- [8] ZHAO Y S, WEN S W, CHNAG J P, et al. Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function [J]. World Chin J Digestol(世界华人消化杂志), 2016, 24(15): 2384-2389.
- [9] 顾晋,汪建平. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(1): 3-23.
- [10] LIU P, LIY F, CAI X Y, et al. Comparison of surgical effect and indications of postoperative complication between laparoscopy and open surgical on colorectal cancer in the elderly [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2016, 24(9): 1401-1403.
- [11] 何翠瑛,苏贞栋,陈燕红. 晚期结直肠癌化疗的临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(58): 57.
- [12] 赵晓华,刘桂,温珍平. 升血汤对转移性结直肠癌化疗所致骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1321-1323.
- [13] HAN H, WEI Q, QIU G, et al. Effect and clinical efficacy of lienal polypeptide injection on immune function of cervical cancer patients with neoadjuvant chemotherapy [J]. J Hebei Med Univ(河北医科大学学报), 2016, 37(12): 1424-1427.
- [14] XIE Y, WEI B. Effect of lienal polypeptide injection on serum biochemical and tumor markers in advanced highly aggressive liver cancer [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2016, 36(10): 43-46.
- [15] LI X Y, TAO L N, ZHANG J, et al. Efficacy and safety of lienal polypeptide injection combined with chemotherapy in the treatment of cancer: a meta-analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(8): 977-984.
- [16] XIA W J, YU R B, JIANG B S, et al. A clinical observation of spleen polypeptide injection combined with concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer [J]. J Nanjing Med Univ(Nat Sci)(南京医科大学学报: 自然科学版), 2018, 38(3): 356-359.
- [17] 魏友芬,李桂香. 脾多肽注射液治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(3): 208-210.
- [18] ZHANG H, LIN X L. Changes in peripheral blood T lymphocyte subsets in elderly patients with advanced colorectal cancer after chemotherapy [J]. Pract Geriatr(实用老年医学), 2017, 31(12): 1114-1116.
- [19] YING C H. Effect analysis of lienal polypeptide injection combined with tace in the treatment of primary liver cancer [J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2017, 36(10): 88-94.
- [20] LI Z B, JI D, CHEN S H, et al. Influence of lienal polypeptide injection on the blood supply of tumor tissues and adverse reactions in patients with primary liver cancer [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志), 2018, 28(5): 16-18.
- [21] 冯春景,张丽荣,彭军. 脾多肽用药合理性分析与建议[J]. 山东化工, 2018, 47(18): 92-93.
- [22] LIU Y, WU G S, WANG W B, et al. Relationship of serum IL-17, IL-35, SIL-2R levels with occurrence and development of thyroid cancer [J]. Cancer Res Prev Treat(肿瘤防治研究), 2016, 43(9): 789-791.
- [23] 李彦,马欢,李媛,等. NF- κ B 与 IL-8 在幽门螺杆菌相关性胃癌组织中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 583-585.
- [24] WANG J, SU L P, ZHAO J, et al. Effect of lineal polypeptide injection combined with chemotherapy on cell immune function of patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Leuk Lymphoma(白血病·淋巴瘤), 2016, 25(7): 413-416.
- [25] 武晓红,张丽姣,苏文. 脾多肽注射液联合 TC 方案治疗卵巢癌的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2): 252-254.

收稿日期: 2019-04-04

(本文责编: 沈倩)