

参芪白血饮对缓解期急性白血病患者血清 sIL-2R 和 TNF- α 的影响

梁春灵¹, 曹凤², 张玉婷², 王沁²

1. 福建中医药大学附属人民医院, 福建省人民医院血液科, 福建 福州 350004

2. 广东省中医院珠海医院血液科, 广东 珠海 519000

[摘要] 目的: 观察参芪白血饮对缓解期急性白血病患者血清可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的影响。方法: 将 40 例急性白血病缓解期患者随机分为治疗组和对照组。对照组采用常规巩固化疗方案; 治疗组在对照组治疗基础上, 予以参芪白血饮口服。治疗 4 周。用酶联免疫吸附法检测 2 组治疗前后外周血清 sIL-2R、TNF- α 水平的变化。结果: 治疗组治疗后 sIL-2R、TNF- α 水平较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后 sIL-2R、TNF- α 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组 sIL-2R、TNF- α 水平比较, 治疗组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 AML 及 ALL 患者治疗后的 sIL-2R、TNF- α 水平均较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。对照组 AML 及 ALL 治疗前后 sIL-2R、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 参芪白血饮可降低缓解期急性白血病患者血清 sIL-2R 和 TNF- α 水平, 从而可能通过两种因子的免疫调节机制, 增强对缓解期患者微小残留白血病细胞的抑制或杀伤, 减少复发。

[关键词] 急性白血病; 缓解期; 参芪白血饮; 可溶性白细胞介素-2 受体; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R552 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 07-0094-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.042

Effect of Shenqi Baixue Yin on Serum sIL-2R and TNF- α of Patients with Acute Leukemia in Catabasis

LIANG Chunling, CAO Feng, ZHANG Yuting, WANG Qin

Abstract: Objective: To observe the effect of Shenqi Baixue Yin on Serum Soluble Interleukin-2 Receptor (sIL-2R) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) of patients with acute leukemia in catabasis. Methods: Forty cases of patients with acute leukemia in catabasis were divided into the treatment group and the control group randomly. Conventional consolidated chemotherapy regimens were given to the control group, the treatment group received additional treatment of Shenqi Baixue Yin, for 4 weeks. Detected the level changes of peripheral blood serum sIL-2R and TNF- α in two groups before and after treatment by the method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Results: The levels of sIL-2R and TNF- α in the treatment group were lower than those before treatment ($P < 0.01$). The difference of sIL-2R and TNF- α in the control group before and after treatment was not significant ($P > 0.05$). The levels of sIL-2R and TNF- α in the treatment group were all lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). The levels of sIL-2R and TNF- α of patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the treatment group were all lower than those before treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The difference of levels of sIL-2R and TNF- α in the control group before and after treatment was not significant ($P > 0.05$). Conclusions: Shenqi Baixue Yin can reduce serum sIL-2R and TNF- α , and thus strengthen inhibition and killing of minimal residual leukemia cells and reduce the chance of relapse by immune regulation of two factors.

Keywords: Acute Leukemia; Catabasis; Shenqi Baixue Yin; Soluble Interleukin-2 Receptor (sIL-2R); Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

急性白血病 (Acute Leukemia, AL) 经过诱导化疗达到完全缓解 (Complete Remission, CR) 后, 机体仍残存 10^9 以下的白

血病细胞, 称为微小残留病 (Minimal Residual Disease, MRD)。MRD 是白血病复发的根源^[1]。调动自身免疫功能, 清

[收稿日期] 2015-11-12

[基金项目] 广东省中医药局建设中医药强省科研课题 (20131045)

[作者简介] 梁春灵 (1989-), 女, 住院医师, 硕士, 研究方向: 血液病的中西医结合诊疗。

[通讯作者] 王沁, E-mail: 1023457470@qq.com。

除残存白血病细胞,减少复发,是急性白血病缓解期的治疗原则。中医学认为急性白血病缓解期患者因邪毒、药毒的攻伐,呈现邪去正衰、正虚邪伏、气阴两虚的特点,提出以益气养阴、补肾健脾、扶正补虚为主,辅以解毒抗癌、活血祛瘀的治疗原则^[2]。本研究采用益气养阴方参芪白血饮联合化疗治疗气阴两虚型急性白血病患者,通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测缓解期急性白血病患者血清可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 急性白血病分型诊断标准及完全缓解标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[3]中急性白血病诊断及完全缓解标准。

1.2 辨证标准 参照全国中西医结合虚证研究专业委员会1986年修订的《中医虚证诊断与辨证参考标准》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中的有关内容拟定。气阴两虚辨证诊断标准:具备气阴两虚主症,结合舌脉可以诊断;或具备气阴两虚主症2项以上,次症任意一项以上,结合舌脉可以诊断。主症:神疲乏力、自汗或盗汗、五心烦热、咽干舌燥;次症:气短懒言、两颧潮红、午后低热;舌脉:舌淡胖或有齿痕、脉细无力或舌红少苔、脉细无力或细数。

1.3 纳入标准 年龄14~70岁,符合急性白血病完全缓解诊断标准及辨证标准,完全缓解后进行巩固治疗,无其它系统严重并发症及慢性病史。

1.4 一般资料 观察病例均来源于2013年4月—2015年4月广东省中医院血液科住院或门诊患者,共40例,随机分为2组各20例。同期纳入20例健康体检者作为健康组。治疗组20例,急性髓系白血病(AML)12例,急性淋巴细胞白血病(ALL)8例;女11例,男9例;年龄15~69岁,平均(39.50±17.75)岁;缓解时间2~24月,平均(5.25±6.04)月。对照组20例,AML10例,ALL10例;女10例,男10例;年龄15~66岁,平均(39.17±17.65)岁;缓解时间2~24月,平均(7.00±6.42)月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。健康组20例,为本院体检者,女8例,男12例;年龄18~60岁,平均(42.85±12.35)岁。

2 治疗方法

2.1 对照组 按常规化疗方案进行巩固化疗。对并发症按统一原则处理,如感染、发热者,给予抗感染、退热等处理;如血红蛋白或血小板减少,可输注红细胞悬液或血小板;如粒细胞缺乏,可使用粒细胞集落刺激因子等。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用参芪白血饮,处方:太子参、女贞子、白术、补骨脂各15g,黄芪25g,黄精、柴胡、黄芩各10g。水煎,每次口服150mL,每天2次。

2组均4周为1疗程。

3 观察项目与统计学方法

3.1 标本采集 清晨空腹采集外周静脉血2~3mL,3000r/min,离心10min,吸出上层血清置于-80℃冰箱保存。

3.2 血清细胞因子检测 治疗前及治疗后分别检测患者及健康对照者的血清sIL-2R以及TNF- α 。sIL-2R试剂盒(96T)购自美国Thermo Fisher Scientific公司;TNF- α 试剂盒(96T)购自美国Invitrogen公司。操作均按试剂盒说明书进行。

3.3 统计学方法 运用SPSS19.0软件包统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。

4 结果

4.1 各组血清sIL-2R及TNF- α 表达水平比较 见表1。治疗前,治疗组与对照组患者血清sIL-2R以及TNF- α 水平均高于健康组($P<0.01$, $P<0.05$)。治疗组治疗后sIL-2R、TNF- α 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$);对照组治疗前后sIL-2R、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组sIL-2R、TNF- α 水平比较,治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组与对照组治疗后sIL-2R、TNF- α 水平仍高于健康组($P<0.01$, $P<0.05$)。

表1 各组血清sIL-2R及TNF- α 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	sIL-2R(U/mL)	TNF- α (pg/mL)
治疗组	20	治疗前	1318.78±793.90 ^①	32.41±8.39 ^①
	20	治疗后	766.18±281.18 ^{①③④}	26.23±5.25 ^{②③④}
对照组	20	治疗前	1211.65±987.32 ^①	27.66±6.95 ^②
	20	治疗后	2043.83±453.65 ^①	29.85±9.13 ^①
健康组	20		533.43±208.84	24.37±7.94

与健康组比较,① $P<0.01$,② $P<0.05$;与本组治疗前比较,③ $P<0.01$;与对照组同期比较,④ $P<0.05$

4.2 2组AML、ALL患者治疗前后sIL-2R、TNF- α 水平比较 见表2。治疗组AML、ALL患者治疗后的sIL-2R、TNF- α 水平均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。对照组AML、ALL治疗前后sIL-2R、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

缓解期急性白血病患者体内残留的白血病细胞是急性白血病复发的根源^[6-7]。中医学认为白血病多为正气亏虚,气血不足,脏腑经络失调,同时遭热毒之邪气、药食之毒侵袭,内攻骨髓所致。气阴亏虚为病之本,痰瘀邪毒为病之根^[2]。初发白血病患者经一系列积极治疗后达到完全缓解状态,此时患者本就不胜正气,再经邪毒以及药毒的打击则进一步亏损,而余留之邪气尚未完全除去,蛰伏体内,伺机而发,故整体上呈现以正虚为主,正虚邪恋的状态。这与微小残留病导致急性白血病复发的机制是相对应的。针对急性白血病缓解期“气

表2 2组 AML、ALL 患者治疗前后 sIL-2R、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	诊断	n	时间	sIL-2R(U/mL)	TNF- α (pg/mL)
治疗组	AML	12	治疗前	1299.89 \pm 870.88	32.25 \pm 8.66
		12	治疗后	818.314 \pm 305.42 ^①	26.60 \pm 5.74 ^②
	ALL	8	治疗前	1375.44 \pm 577.90	32.88 \pm 8.46
		8	治疗后	609.79 \pm 91.07 ^②	25.09 \pm 3.62 ^②
对照组	AML	10	治疗前	1125.31 \pm 737.83	25.29 \pm 5.81
		10	治疗后	2948.10 \pm 2517.39	28.04 \pm 6.83
	ALL	10	治疗前	1310.38 \pm 1293.97	28.25 \pm 9.25
		10	治疗后	1320.42 \pm 871.71	31.28 \pm 10.77

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$, ② $P < 0.05$

阴两虚, 正虚邪伏”的病机, 采用益气养阴解毒为法, 以达扶正祛邪之效。

参芪白血饮由太子参、黄芪、黄精、女贞子、补骨脂、白术、柴胡、黄芩等组成。具有益气养阴, 扶正补虚, 滋肾健脾、解毒抗癌的作用, 对于延长白血病患者缓解期, 延缓复发, 维持生存有明显疗效^[8-9]。既往的研究已表明参芪白血饮对缓解期急性白血病患者 T 细胞及其亚群、NK 细胞均具有正向调控作用^[10], 一定程度说明了其扶正作用的免疫学基础。sIL-2R 和 TNF- α 是参与肿瘤免疫和机体生物学反应的重要细胞因子, 是反映机体免疫应答和恶性肿瘤活性的标志物。为进一步揭示参芪白血饮对缓解期急性白血病患者免疫调节机制, 笔者在本实验观察了参芪白血饮治疗前后 sIL-2R 和 TNF- α 水平的变化。

白血病细胞可自发地、持续地分泌 sIL-2R 以及 TNF- α , 血液中 sIL-2R 以及 TNF- α 表达水平可一定程度上反映白血病细胞增殖活性和体内白血病细胞负荷^[11-12]。缓解期急性白血病患者血清 sIL-2R、TNF- α 水平明显高于健康人, 说明患者体内仍有一定数量的白血病细胞负荷, 这些残留白血病细胞仍不断产生 sIL-2R, 导致 sIL-2R 水平高于正常水平, 这意味着患者仍存在不同程度的免疫功能缺陷, 存在复发风险。

治疗组运用参芪白血饮治疗后外周血 sIL-2R 水平较治疗前明显降低, 且明显低于对照组, 提示化疗联合参芪白血饮可能通过调节机体的免疫应答, 抑制了 sIL-2R 的产生, 降低了 sIL-2R 的水平, 从而可能减少 IL-2 与 sIL-2R 的结合, 使得更多的 IL-2 可以与 T 细胞膜上的 mL-2R 结合, 促进 T 淋巴细胞活化增殖, 从而诱导活化效应细胞如 TC 细胞、B 细胞、LAK 细胞以及 NK 细胞等, 进而更有效地杀伤残留的白血病细胞。参芪白血饮治疗后外周血 TNF- α 的水平较治疗前明显降低, 且显著低于对照组, 提示参芪白血饮可能降低了肿瘤细胞或免疫活性细胞对 TNF- α 的分泌, 也可能通过促进 TNF- α 对白血病细胞的免疫杀伤, 增加了 TNF- α 的消耗, 从而降低了外周血中 TNF- α 的水平。TNF- α 水平的降低, 既可能是肿瘤细胞活性降低的结果, 也可能成为降低肿瘤细胞增殖、转

移、浸润风险, 改善白血病患者预后的有利条件, 对增强缓解期急性白血病患者免疫功能, 防止复发, 有着积极意义。

笔者认为, 参芪白血饮可以降低气阴两虚型缓解期急性白血病患者 sIL-2R 和 TNF- α 水平, 从而可能调节机体的免疫应答, 增强免疫功能, 有助于杀伤体内残留白血病细胞, 减少复发。关于参芪白血饮对缓解期急性白血病患者长期疗效及作用机制尚需进一步研究与探讨。

[参考文献]

- [1] 曾丽蓉, 郝征, 杨文华. 益气养阴解毒方防治微小残留白血病 46 例长期生存病例分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 30(11): 3660-3662.
- [2] 葛志红, 李达. 血液科专病中医临床诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [3] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [4] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [5] 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.
- [6] Farag Sherif S, Ruppert Amy S, Mrózek Krzysztof, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2004: 233.
- [7] Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy necessary[J]. International Journal of Hematology, 2001: 723.
- [8] 李达, 杨淑莲, 梁冰. 中西医结合治疗成人急性白血病生存五年以上 7 例[J]. 实用中西医结合杂志, 1995, 8(10): 626.
- [9] 代喜平, 李达, 吴顺杰, 等. 中药联合化疗对老年急性髓系白血病生存期的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 50(6): 873-874.
- [10] 张玉婷, 曹凤, 郑秀华, 等. 参芪白血饮对微小残留白血病患者 NK 细胞及 T 细胞亚群的影响[J]. 新中医, 2015, 47(7): 114-116.
- [11] 陈钰, 黎承萍, 沈杨, 等. 急性淋巴细胞白血病患者脑脊液中 sIL-2R、IL-6 水平测定的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2001, 21(1): 33-34.
- [12] 于亚平, 伏洁, 付元凤, 等. 儿童急性白血病血液和脑脊液 TNF- α 和 EGF 水平的变化[J]. 中华血液学杂志, 2000, 20(2): 40-41.

(责任编辑: 马力)