

# 含人参黄芪的中药复方制剂对接受 PD- (L) 1 抑制剂治疗的肿瘤患者血清 IL-2R、IL-6 水平及 CD4+/CD8+比值的影响

蔡江河<sup>1</sup> 苏元新<sup>1</sup> 叶昌萍<sup>1</sup> 桑世银<sup>1</sup> 陈茂华<sup>2</sup>

1 霍山县中医院, 安徽霍山, 237200;

2 霍山县医院, 安徽霍山, 237200;

**摘要:** 背景: PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断免疫检查点激活 T 细胞, 已成为多种晚期肿瘤的标准治疗。然而, 仅 (15 - 30%) 患者获得持久响应, 且 (10 - 50%) 患者发生 irAEs (如肺炎、结肠炎)。研究表明, IL-2 是 T 细胞增殖与活化的关键因子, 其水平与免疫治疗响应正相关; IL-6 具有双面性: 适度水平促进抗肿瘤免疫, 过表达则驱动炎症微环境与 irAEs; CD4+/CD8+ 比值 反映免疫稳态, 比值降低提示 T 细胞耗竭, 与不良预后相关。其机制复杂, 仍有很多问题需要明确和解决。中药人参、黄芪能增强免疫功能、调节免疫作用, 含人参、黄芪的中药复方制剂理论上对免疫治疗, 更有协同增效作用。目的: 探讨复方制剂联合 PD-1 抑制剂对肿瘤患者血清 IL-2、IL-6 及 CD4+/CD8+ 比值的影响。方法 纳入 62 例接受 PD-1 治疗的恶性肿瘤患者, 分为观察组 (PD-1 [PD-L1]+ [含人参、黄芪复方制剂], n=[30]) 和复方组 (PD-1[PD-L1]+ [常规辨证中药复方制剂], n=[30]) 以及对照组 (PD-1[PD-L1]单药, n=[7])。治疗 2 周期前后检测血清 IL-2 (R)、IL-6 (ELISA) 及外周血 CD4+、CD8 + T 细胞比例 (流式细胞术), 评估上述相关因子变化情况。结果 对使用 PD-1 抑制剂肿瘤患者, 服用含人参、黄芪复方制剂较常规辨证中药复方制剂更能上调 IL-2、IL-6 水平、对 CD4+/CD8+ 比值影响有下降趋势, 统计学结果无显著差异, 可能与早期样本量较小有关, 观察组较对照组免疫性相关疾病明显增加。结论 1、含人参、黄芪复方制剂对使用 PD-1 抑制剂肿瘤患者有免疫促进作用; 2、临床上常规使用红参每日不要超过 5g, 以 3g 为宜。

**关键词:** 含人参; 黄芪复方制剂; PD- (L) 1 抑制剂; 免疫影响

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.11.020

肿瘤治疗进入免疫和靶向时代<sup>[1]</sup>, PD-1 抑制剂在肿瘤治疗中得到较为广泛使用, 但单药有效率多在 20% 以下。仍面临响应率不足与免疫相关不良反应 (irAEs) 的挑战。有效率偏低及引起免疫不良反应机制复杂, 在免疫环路中抗原能否充分表达、抗原捕获和识别有无障碍、免疫信号表达和传递有无障碍、抑制及激发免疫平衡有无紊乱、免疫攻击有无障碍等多个环节均可能成为重要的影响因素。其中 IL-2 是 T 细胞分泌的重要细胞因子, 同时它又反过来作用于 CD8+T 细胞, 促进 T 细胞分化, 提高免疫<sup>[2]</sup>。IL-2R 是由已活化的 Th1 细胞释放入血的一条多肽链, 通过与膜白介素-2 受体竞争性结合 IL-2, 抑制已活化的 T 细胞的增殖。CD4+、CD8+ 属于调节性 T 细胞, 可以主动抑制或控制 T 细胞对自身抗原或异体抗原的过度反应, CD4+/CD8+ 比值能反应免疫抑制及激发状态<sup>[3]</sup>, 正常人群 CD4/CD8 比值 $\geq 1$ <sup>[4]</sup>。IL-6 是激发由免疫治疗引起的相关免疫反应的重要细胞因子<sup>[5]</sup>。含人参黄芪的中药复方具有潜在免疫调节活性, 但其对 PD-1 治疗患者关键免疫指标 (IL-2, IL-6, CD4+/CD8+) 的影响尚不明确。

人参 (*Panax ginseng*) 和黄芪 (*Astragalus membranaceus*) 是中医补气要药。人参皂苷可促进 IL-2 分泌及 T 细胞分化<sup>[6]</sup>; 黄芪多糖通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路调控巨噬细胞, 抑制过度炎症反应并降低 IL-6<sup>[7]</sup>。两者配伍的复方制剂在临床中常用于改善肿瘤患者免疫功能, 但其与 PD- (L) 1 抑制剂联用缺乏系统性评价。

本研究观察含人参黄芪复方制剂对 PD-1 治疗患者的血清 IL-2、IL-6 及 CD4+/CD8+ 比值等影响, 为中西医结合增效减毒提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究属回顾性对照性研究, 研究病例均来自 2022 年 2 月-2025 年 6 月霍山县中医院肿瘤科住院或门诊患者, 共有 62 例中晚期肿瘤患者被纳入分析研究, 根据他们服中药情况共分为 2 组。

### 1.2 基线资料

从年龄、性别、是否化疗三个角度, 分析其基线特征如下:

表 1 患者基线特征

组别	男	女	无化疗
观察组(n=31)	24	7	7
对照组(n=31)	20	11	4

两组性别比较： $\chi^2=1.25$ ， $P=0.263$ ；

两组有无化疗差异： $\chi^2=0.995$ ， $P=0.319$ ；

两组年龄符合正态分布、方差齐性，采用  $t$  检验，观察组平均年龄  $65.23 \pm 10.20$ ；对照组平均年龄  $62.55 \pm 12.57$ ， $P=0.361$ 。

从上述分析来看，两组患者在年龄、性别、是否化疗等基线特征上均衡，未见明显差异，具有可比性 ( $P>0.05$ )。

### 1.3 纳入与排除标准

#### 1.3.1 纳入标准

①年龄  $\geq 18$  岁；②临床确诊为中晚期肿瘤患者；③研究期间，均在接受 PD-1 抑制剂治疗阶段；④同意参与研究患者。

#### 1.3.2 排除标准

①合并自身免疫性疾病患者；②合并精神及其他严重心、肝、肾疾病患者；③拒绝口服中药患者。

### 1.4 治疗方法

观察组 ( $n=23$ )：PD-1 (PD-L1) 抑制剂联合含人参、黄芪复方制剂；对照组 ( $n=30$ )：PD-1 (PD-L1) 抑制剂联合常规辨证中药复方制剂。

### 1.5 观察指标与检测

在患者接受免疫治疗过程中，至少要口服中药 1 周期以上，监测患者血清 IL-2R、IL-6、CD4+/CD8+ 数值，进行对比分析。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS [22.0] 软件，计量资料：均值  $\pm$  标准差或中位数 (P25, P75)，组间比较用  $t$  检验或 Mann-Whitney U 检验，计数资料：率 (%)，组间比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验，显著性水平 ( $P<0.05$ )。

## 2 结果

### 2.1 免疫指标变化

CD4+/CD8+比值

CD4+/CD8+组别	平均值	秩和检验
观察组	$1.36 \pm 0.81$	$W=259.5$ $Z=-0.793, P=0.428$
对照组	$1.82 \pm 1.58$	

两组数值不符合正态分布，采用秩和检验， $P=0.428$ ，观察组数值明显低于对照组，但无统计学差异。

IL-2R 数值

IL-2R 组别	平均值	秩和检验
观察组	$1073.04 \pm 834.46$	$W=553$ $Z=-0.225$ $P=0.822$
对照组	$864.24 \pm 427.37$	

两组数值不符合正态分布，采用秩和检验， $P=0.822$ ，观察组数值明显高于对照组，但无统计学差异。

IL-6 数值

IL-6 组别	平均值	秩和检验
观察组	$19.45 \pm 35.66$	$W=699.5$ $Z=-1.007$ $P=0.314$
对照组	$13.76 \pm 21.38$	

两组数值不符合正态分布，采用秩和检验， $P=0.314$ ，观察组数值明显高于对照组，但无统计学差异。

免疫反应情况

免疫反应组别	反应例数	卡方检验
观察组(n=31)	7	$\chi^2=5.17$ $P=0.017$
对照组(n=31)	1	

观察组肺炎 4 例，肠炎 2 例 (1 例合并肺炎)，肝炎、心肌炎各一例，明显高于对照组。卡方分析： $P=0.017$ ，有明显差异。

## 3 讨论

含人参、黄芪的复方制剂在传统中医和现代研究中都被认为具有显著的免疫调节作用，主要通过增强免疫功能、调节免疫平衡来实现。它们常被用于体虚易感、疲劳、术后恢复或作为肿瘤辅助治疗等。以下是其影响免疫系统的主要机制和效果：(1) 增强固有免疫 (非特异性免疫)：①促进巨噬细胞活性：黄芪多糖和人参皂苷能激活巨噬细胞，增强其吞噬病原体 (细菌、病毒等) 的能力，并促进炎症因子 (如  $TNF-\alpha$ ， $IL-1\beta$ ) 的释放，启动免疫反应。②激活自然杀伤细胞：人参皂苷能刺激 NK 细胞增殖和杀伤活性，增强机体清除异常细胞 (如病毒感染细胞、肿瘤细胞) 的能力。③调节补体系统：部分研究表明黄芪可影响补体活性。(2) 调节适应性免疫 (特异性免疫)：①促进 T 淋巴细胞功能：增强 T 细胞 (尤其是辅助性 T 细胞  $Th1$ ) 增殖分化。②调节  $Th1/Th2$  平衡：在免疫功能低下时增强  $Th1$  型免疫 (细胞免疫)；在过敏或过度炎症时可能抑制  $Th2$  反应，帮助恢复平衡。③促进 B 淋巴细胞功能：刺激 B 细胞增殖，增加抗体 (免疫球蛋白如 IgG，IgA) 的产生，增强体液免疫功能。④调节调节性 T 细胞：人参和黄芪成分可能影响 Treg 细胞，在自身免疫或过度炎症中起抑制作用。(3) 抗疲劳与抗应激：人参 (尤其是人参皂苷) 和黄芪 (黄芪甲苷) 具有适应原样作用，能增强机体对物理、化学、生物等应激源的抵抗能力。减轻慢性疲劳和应激对免疫系统的抑制，间接维持免疫稳态。(4) 抗氧化与抗炎：清除自由基，减轻氧化应激对免疫细胞的损伤。调节促炎因子 (如 IL-6， $TNF-\alpha$ ) 和抗炎因子

(如 IL-10) 的平衡, 避免过度炎症反应损伤组织<sup>[8]</sup>。

上述 IL-2、IL-6、CD4+/CD8+ 统计结果显示, 非正态分布, 有差异, 无统计学意义, 可能与相关个体间差异较大, 样本量不足有关。

血清 IL-2、CD4+/CD8+ 比值水平上升, 与人参皂苷激活 T 细胞的机制一致。IL-2 通过 JAK-STAT 通路促进 CD8+ T 细胞扩增, 可能增强 PD-1 的抗肿瘤效应, IL-2 水平过高也能促进肿瘤生长, 所以选择合适水平很重要<sup>[9]</sup>。IL-6 是 irAEs 的关键介质, 其上调与观察组高 irAE 发生率吻合, IL-6 还能诱导 MHCC97H 细胞发生上皮间质转化并增强细胞迁移能力<sup>[10]</sup>, 反映观察组中, “减毒” 组分相对不足。

在本次研究中, 根据伦理要求, 患者身体一般情况较好, 无合并症状或合并不适症状较轻的患者, 多选用含人参、黄芪组合方。相反, 若不适症状较多, 临床上因提高患者生活质量要求, 多选用辩证中药复方, 若辩证复方中含有人参、黄芪的, 仍归为观察组, 所以两组中药差异明显, 具有可比性。但因为上述入组选择差异, 可能影响横断面研究结果。

另外, 本次研究中, 包括观察组及对照组, 共有 8 例患者出现免疫不良反应, 8 例中, 只有观察组中一例胃癌患者出现免疫性肠炎, 其生存期约为 6 月余, 与侯静等研究对照组患者生存期 7 个月接近<sup>[11]</sup>。余患者均从治疗中获益, OS 均明显超出相关指南水平。

## 4 结论

含人参、黄芪的复方制剂通过多靶点、多途径 (增强固有免疫、调节适应性免疫、抗氧化抗炎、抗应激) 发挥免疫调节作用, 核心在于恢复和维持免疫系统的稳态与平衡。其主要临床价值在于: 增强体质, 提高抗病能力 (尤其气虚易感者), 辅助抗肿瘤治疗, 减轻放化疗副作用, 提高免疫治疗疗效, 促进病后、术后康复。

含人参黄芪的中药复方制剂可能通过  $\uparrow$  IL-2 (激活免疫)  $\rightarrow$   $\downarrow$  IL-6 (抑制炎症)  $\rightarrow$   $\uparrow$  CD4+/CD8+ (重建稳态) 的协同机制, 增强 PD-1 抑制剂疗效并降低 irAEs 风险, 为肿瘤免疫治疗提供中西医结合新策略。

下一步, 在原方基础上要再次调整相关药物比重, 常规使用红参每日不要超过 5g, 以 3g 为宜, 主要是增加解毒药剂量, 降低免疫相关不良反应。同时增大样本量, 进行进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 吴万垠. 肿瘤靶向免疫治疗时代难点问题及中医药切入点[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44 (08): 901-905.
- [2] 刘馨春, 邱志鹏. IL-2 驱动的肿瘤-免疫动力学模型及数值模拟[J]. 中北大学学报(自然科学版), 2025, 46 (0

1): 76-82.

[3] 古慧慧. 白介素 2 受体和 CD4+/CD8+ 比值对狼疮性肾炎活动性的意义及中医证型的相关性[D]. 浙江中医药大学, 2024. DOI: 10. 27465/d. cnki. gzzyc. 2024. 000612.

[4] 王艺晓, 邱涛, 朱宝立, 等. CD4/CD8 比值对艾滋病患者预后评估的重要作用[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38 (01): 97-101. DOI: 10. 16571/j. cnki. 2097-2768. 2025. 01. 016.

[5] 任禹珂, 姜华, 李路路, 等. CAR-T 细胞治疗引起细胞因子释放综合征的发生机制研究[J]. 中国药物警戒, 2025, 22 (07): 735-741. DOI: 10. 19803/j. 1672-8629. 20250258.

[6] 于永利, 杨贵贞. 吉林人参花总皂甙对 NKC-IFN-IL-2 调节网的作用及其抑瘤效应[J]. 中国免疫学杂志, 1987, (01): 43-47.

[7] 薛永婷. 黄芪多糖通过调节 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 抑制结肠癌生长的机制研究[D]. 甘肃中医药大学, 2024. DOI: 10. 27026/d. cnki. ggszc. 2024. 000208.

[8] 赵向国. 人参、黄芪炮制前后化学成分及活性研究[D]. 长春中医药大学, 2012.

[9] 刘馨春, 邱志鹏. IL-2 驱动的肿瘤-免疫动力学模型及数值模拟[J]. 中北大学学报(自然科学版), 2025, 46 (01): 76-82.

[10] 李涛. IL-6-JAK1-ACAP4 信号轴促肝癌转移机制研究及靶向中药成分筛选[D]. 北京中医药大学, 2022. DOI: 10. 26973/d. cnki. gbju. 2022. 001163.

[11] 侯静, 张欣欣, 孟凡来, 等. 紫杉醇联合奥沙利铂和信迪利单抗治疗晚期胃癌的短期疗效及对血清 CA724、TGF- $\beta$ 1 表达的影响[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38 (06): 608-613. DOI: 10. 16571/j. cnki. 2097-2768. 2025. 06. 008.

作者简介: 蔡江河 (1977. 1-) 男, 汉族, 霍山县人, 主任中医师, 研究方向: 中医肿瘤。

现任主任中医师, 霍山县中医院肿瘤科主任, 安徽省首届中医学术传承人, 安徽省基层名中医, 中国临床肿瘤学学会会员, 安徽省老年医学学会中医肿瘤专业常务委员, 安徽省医学会肿瘤学分会委员, 安徽省医师协会肿瘤学分会委员, 安徽省中医药学会肿瘤专业委员会委员, 六安市中医药学会肿瘤学分会常务委员, 六安市医学会肿瘤内科学分会副主任委员, 六安市医学会血液学分会常务委员, 霍山县中医药学会执行会长。现主持省级科研课题 2 项。

基金项目: 2022 年度安徽省卫生健康科研项目 (项目编号: AHWJ2022c029)。