

益气养阴固本法治晚期非小细胞肺癌疗效观察^{*}

徐晓敏¹, 温桂兰², 沈治祥³, 熊燕¹, 顾芬^{4△}

(1. 上海市普陀区人民医院中医科, 上海 200060; 2. 上海市嘉定区中医医院妇产科, 上海 201800;
3. 上海市嘉定区中医医院外科, 上海 201800; 4. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433)

摘要: **目的** 观察益气养阴固本法联合吉西他滨(Gemcitabine, GEM)、奈达铂(Nedaplatin, NDP)化疗方案对晚期非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)疗效。**方法** 选择 2014 年 8 月—2016 年 8 月在我院接受化疗的晚期 NSCLC 患者 68 例,随机分为观察组($n=34$)和对照组($n=34$)。对照组接受 GEM 联合 NDP 化疗方案进行治疗,观察组在此化疗方案的基础上给予益气养阴固本法进行治疗。对 2 组患者近期疗效进行评价对比;统计 2 组治疗前后生活质量是卡氏评分法(Karnofsky, KPS)评分及免疫功能变化。**结果** ①观察组缓解率为 47.1%(16/34),对照组缓解率为 26.5%(9/34),2 组缓解率相比,差异具有统计学意义($P<0.05$);②治疗前 2 组患者的 KPS 评分差异不显著($P>0.05$),治疗后,观察组 KPS 评分为 76.3 ± 9.1 分,明显高于对照组患者 KPS 评分为 63.6 ± 8.6 分,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);③治疗前 2 组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+和 NK 细胞活性无差异($P>0.05$),治疗后观察组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+和 NK 细胞活性(分别为 67.2 ± 5.2 、 38.8 ± 5.1 、 1.4 ± 0.4 、 36.2 ± 2.7)均明显高于对照组(分别为 63.7 ± 4.6 、 30.6 ± 4.8 、 1.0 ± 0.2 、 32.2 ± 3.1),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 益气养阴固本法联合 GEM、NDP 化疗方案在晚期 NSCLC 治疗中可提高临床疗效。

关键词: 益气养阴固本; 吉西他滨; 奈达铂; 非小细胞肺癌

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)06-0030-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.06.008

支气管肺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,据统计,肺癌不管是发病率还是死亡率都高居所有癌症之首。肺癌中非小细胞肺癌(NSCLC)是一种典型的老年性疾病;老年患者占约 85%。大多数 NSCLC 患者发现时已经到了肿瘤中晚期,此时往往不再适合手术或者排斥手术。含铂类方案化疗和放射治疗是不可切除的局部晚期 NSCLC 患者较为可取的治疗方式^[1]。中医治疗肿瘤的临床疗效得到明显的肯定^[2-3]。本研究通过对 2012 年 10 月—2014 年 3 月在我院接受化疗的 34 例晚期 NSCLC 患者采用中医益气养阴固本法联合 GEM、NDP 化疗治疗,具体内容如下。

1 研究方法

1.1 临床资料

以 2014 年 8 月—2016 年 8 月我院收治的 68 例晚

期 NSCLC 患者进行研究,所有患者均符合《临床诊疗指南·肿瘤分册》临床诊断标准中 NSCLC 的标准,并经过病理检查确诊。男性 45 例,女性 23 例;年龄 52~81 岁,平均(68.3 ± 15.3)岁;腺癌 36 例,鳞癌 27 例,其他 5 例;TNM 分期为 IIIb 期 39 例,IV 期 29 例。纳入标准:①符合诊断标准的 IIIb 期和 IV 期的 NSCLC 患者;②患者不宜手术或介入、靶向治疗;③ KPS 评分 ≥ 60 分;④生存期预计 ≥ 3 个月;⑤研究开始前 1 个月内未进行相关抗肿瘤治疗;⑥受试者知情同意。随机分为观察组和对照组。观察组:年龄为 54~81 岁,平均年龄(69.1 ± 13.9)岁;鳞癌 14 例,腺癌 18 例,其他 2 例;TNM 分期为 IIIb 期 21 例,IV 期 13 例。对照组:年龄 54~80 岁,平均(68.4 ± 14.3)岁;鳞癌 13 例,腺癌 18 例,其他 3 例;TNM 分期为 IIIb 期 18 例,IV 期 16 例。本研究无伦理学问题存在,2 组患

^{*} 基金项目:上海市科技发展计划项目(YK2014124)

收稿日期:2017-12-13

作者简介:徐晓敏(1986-),女,上海人,主管护师,研究方向:呼吸疾病的中西医护理。

[△]通信作者:顾芬, E-mail: gufen927@163.com

者基线资料相比无明显差异性($P>0.05$),见表1。

表1 2组患者临床基础资料比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	性别		年龄/岁	病理分型			TNM 病理分期	
	男性	女性		鳞癌	腺癌	其他	IIIb	IV
观察组	24	10	69.1±13.9	14	18	2	21	13
对照组	21	13	68.4±14.3	13	18	3	18	16
t/χ^2	0.591		0.205	0.237			0.541	
P	0.442		0.838	0.888			0.462	

1.2 治疗方法

对照组:使用吉西他滨联合奈达铂化疗方案:吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20030105)800mg/m²,第1、8、15天静注30min,奈达铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20064294)80~100mg/m²,静滴,第1天静滴时间≥1小时,每3周重复。28d为1个疗程,连续化疗2个疗程,化疗前1日地塞米松、托烷司琼预防消化道毒副作用,同时给予保肝适度水化治疗。

观察组:在对照组的化疗方案基础上给予益气养阴固本法进行治疗,方药组成:南沙参、麦冬、北沙参、黄精、鱼腥草、白花蛇舌草各15g,白术、茯苓、女贞子、仙灵脾、天花粉、玉竹各10g,黄芪30g,陈皮6g,甘草9g,兼阴虚热毒者,加蚤休、山豆根各10g、龙葵15g,兼脾虚湿困者,加浙贝母、瓜蒌各10g,薏苡仁15g,半夏6g。药物煎煮2次,共取药液300mL,早晚各服用150mL,1剂/d^[4]。2组患者均以4周为1个疗程,连续服用2个疗程后观察疗效。

1.3 观察指标及评价标准

对2组患者近期疗效进行评价,评估标准参照国际抗癌联盟疗效判定标准:完全缓解(CR):病灶全部消失,至少持续4周;部分缓解(PR):病灶最大直径和最小直径乘积减少量≥50%且维持4周;稳定(SD):病灶最大直径和最小直径乘积减少量在25%~50%之间,持续4周;进展(PD):病灶面积增大>25%或者出现新病灶。缓解率=CR%+PR%。统计2组治疗前后生活质量(KPS)评分及免疫功能指标的变化。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0完成,计量资料进行 t 检验,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

观察组缓解率为47.1%(16/34),对照组缓解率为26.5%(9/34),2组缓解率相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示中医益气养阴固本法结合GEM、NDP化疗方案在中晚期NSCLC治疗中疗效显著。见表2。

表2 2组患者近期疗效比较($\bar{x}\pm s, n=34, \%$)

组别	CR	PR	SD	PD	缓解率
观察组	0(0.0)	16(47.1)	15(44.1)	3(8.8)	16(47.1)
对照组	0(0.0)	9(26.5)	21(61.7)	4(11.8)	9(26.5)*
χ^2					4.516
P					0.024

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 化疗后KPS(Karnofsky, KPS)评分比较

治疗后观察组KPS评分为76.3±9.1分,明显高于对照组患者KPS评分63.6±8.6分,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 2组患者化疗后KPS评分比较($\bar{x}\pm s, n=34, \text{分}$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	68.4±6.6	76.3±9.1
对照组	67.2±5.9	63.6±8.6*
t	0.664	4.969
P	0.368	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 化疗前后免疫功能变化比较

治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞活性(分别为67.2±5.2、38.8±5.1、1.4±0.4、36.2±2.7)均明显高于对照组(分别为63.7±4.6、30.6±4.8、1.0±0.2、32.2±3.1),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 2组患者化疗前后免疫功能变化比较($\bar{x}\pm s, n=34, \%$)

组别		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
观察组	治疗前	63.4±4.9	30.2±3.8	0.9±0.2	31.8±3.2
	治疗后	67.2±5.2	38.8±5.1	1.4±0.4	36.2±2.7
对照组	治疗前	62.9±5.3	29.4±4.5	0.9±0.1	31.5±4.3
	治疗后	63.7±4.6	30.6±4.8*	1.0±0.2*	32.2±3.1
t		2.470	5.736	4.382	4.767
P		0.027	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

70% 的 NSCLC 患者确诊时已处于中晚期,多采用放化疗及免疫抑制剂联合治疗,或者采用中西医结合的方式进行治疗^[5]。目前,临床应用过程中放化疗的疗效已经达到平台期,并且放化疗的不良反应和损伤较大。中医治疗肿瘤是对症与扶正相结合,调节气血,发挥标本兼顾的治疗优势^[6-7]。益气养阴固本法既可以减轻放化疗毒副作用,对免疫功能也有一定的促进作用,在肿瘤治疗方面,显示较好的潜力^[8-9]。

中医药抗癌辨证施治,改善患者整体生活质量是中医关注的重点^[10]。本方由南沙参、麦冬、北沙参、黄精、鱼腥草、白花蛇舌草、白术、茯苓、女贞子、仙灵脾、天花粉、玉竹、黄芪、陈皮、甘草为基本方,辨证加减;兼阴虚热毒者,加用蚤休、山豆根、龙葵、兼脾虚湿困者,加用浙贝母、瓜蒌、薏苡仁、半夏等。其中黄芪、白术、茯苓、山豆根补中益气,沙参、麦冬养阴清肺,黄精、陈皮润肺止咳,宣肺化痰合,女贞子、玉竹敛肺滋肾,以甘草调和诸药,与陈皮合用,更有利于咽喉,再加以据现代药理研究对治疗肺癌有确切疗效的鱼腥草、白花蛇舌草对辅助化疗药治疗晚期非小细胞肺癌,发挥扶正固本,提高机体免疫功能,既能减小化疗药物毒副作用,又可与化疗药物配合,达到有效抑制癌细胞的作用。本次研究对所有患者进行 KPS 生活质量评分,应用益气养阴固本法结合化疗的患者疗效较化疗前提升明显,且明显好于同期仅接受化疗方案的患者。机体免疫力与肿瘤发生发展有紧密的关联,肿瘤存在于机体时,患者的免疫应答主要为细胞免疫,而其中 T 细胞能够直接介导细胞免疫发挥相应功能^[11-12],中晚期 NSCLC 患者的免疫功能损伤程度较重,外周血中各项免疫功能指标包括 CD3+、CD4+ 淋巴细胞水平和阳性率均明显下降,机体免疫应答功能减弱,对肿瘤治疗和恢复极为不利^[13]。应用益气养阴固本法结合化疗的患者外周血中 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 和 NK 细胞活性均明显高于仅接受化疗方案的患者。中医益气养阴固本法能明显提升患者的免疫能力,加强机体对肿瘤细胞的监视和杀伤能力^[14-15]。

综上所述,益气养阴固本法联合 GEM、NDP 化疗方案在晚期 NSCLC 治疗中提高患者临床疗效,可在临床上进一步推广应用。

参考文献:

- [1] Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced EGFR-wild-type non-squamous non-small cell lung cancer: the central Japan lung study group trial 0906 [J]. *Anticancer Research*, 2016, 36(4): 1767-1771.
- [2] De GJ, Van MJ, Vansteenkiste JF, et al. Prospective evaluation of first-line erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) carrying an activating EGFR mutation: a multicenter academic phase II study in caucasian patients (FIELT) [J]. *PloS One*, 2016, 11(3): e0147599.
- [3] 吴晓东,唐良法,江莲,等. 西妥昔单抗联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(10): 1920-1921.
- [4] Kendra K L, Plummer R, Salgia R, et al. A multicenter phase I study of pazopanib in combination with paclitaxel in first-line treatment of patients with advanced solid tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 461-469.
- [5] 王根和,吴鹏飞,方平,等. 单中心单臂 II 期临床研究: 沙利度胺治疗一代 TKI 继发性耐药的晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性 [J]. *肿瘤药理学*, 2016, 6(3): 193-197.
- [6] Fasano M, Della Corte CM, Capuano A, et al. A multicenter, open-label phase II study of metformin with erlotinib in second-line therapy of stage IV non-small-cell lung cancer patients: treatment rationale and protocol dynamics of the METAL trial [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2015, 16(1): 57-59.
- [7] Chen M, May BH, Zhou IW, et al. Meta-Analysis of Oxaliplatin-Based Chemotherapy Combined With Traditional Medicines for Colorectal Cancer: Contributions of Specific Plants to Tumor Response [J]. *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(1): 40-59.
- [8] Kessler ER, Eckhardt SG, Pitts TM, et al. Phase I trial of vandetanib in combination with gemcitabine and capecitabine in patients with advanced solid tumors with an expanded cohort in pancreatic and biliary cancers [J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(2): 176-183.
- [9] Sakata S, Sasaki J, Saeki S, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of carboplatin plus pemetrexed for elderly patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: Kumamoto thoracic oncology study group trial 1002 [J]. *Oncology*, 2015, 88(4): 201-207.

(下转第 36 页)

- [6] He F, Teng X, Gu H, et al. Interleukin -6 receptor rs7529229 T/C polymorphism is associated with left main coronary artery disease phenotype in a Chinese population [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 5623-5633.
- [7] Gasch M, Goroll T, Bauer M, et al. Generation of IL-8 and IL-9 producing CD4+ T cells is affected by Th17 polarizing conditions and AHR ligands [J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 182549.
- [8] Yang GX, Zhang RZ, Lou B, et al. Chemical constituents from *Melastoma dodecandrum* and their inhibitory activity on interleukin-8 production in HT-29 cells [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(17): 1383-1387.
- [9] Hu Y, Wang JL, Tao HT, et al. Expression and significance of TSGF, CEA and AFP in patients before and after radical surgery for colon cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3877-3380.
- [10] 王欣, 丁修冬, 李潇. 血清 TSGF 的水平与结肠癌诊断及术后疗效的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5): 288-299.
- [11] 陈欢欢, 王新会, 李盛, 等. TC 方案化疗联合手术对子宫内膜癌患者血清 TSGF、PRL、HE4 及炎症因子水平的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5): 705-708.
- [12] 王琼, 陈华芳. 紫杉醇脂质体联合铂类化疗同步放疗治疗宫颈癌及对患者血清 TNF- α 、IL-8 的影响 [J]. *中国医药指南*, 2015, 13(7): 5-6.
- [13] 宋淑敏. 右美托咪定对老年甲状腺癌根治术患者认知功能和 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平的影响 [J]. *临床医学*, 2016, 36(2): 3-5.
- [14] 古月娟. 紫杉醇联合顺铂治疗对卵巢癌患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 E-cadherin 水平的影响 [J]. *卫生职业教育*, 2017, 35(22): 148-150.
- [15] 单峰, 刘曼华, 鲁晓燕. 紫杉醇联合顺铂对宫颈癌患者血清 HGF、VEGF、TNF- α 水平的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(20): 4154-4157.
- [16] 贾利刚, 张媛, 田菲. 叶酸联合辛复宁对人乳头瘤病毒感染宫颈癌患者血清 CRP、HGF、IL-2、TNF- α 水平影响研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10): 96-98.
- [17] 韩敏, 李晓, 孙华, 等. 腹腔镜与开腹宫颈癌根治术对患者血清 IL-4、IL-10、TNF- α 及 IFN- γ 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(22): 4334-4337.
- [18] 刘杨, 陈利琴, 王文斌, 等. 乳腺癌患者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的表达 [J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(3): 348-350.
- [19] 张立, 许婷姝, 赵军, 等. 轻重度乳腺癌患者血清 IL-6 IL-8 IL-10 与 TNF- α 水平检测与临床意义 [J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(10): 1823-1824.
- [20] 姚瑶. 紫杉醇白蛋白联合铂类化疗方案对宫颈癌患者 TNF- α 、IL-4 及 IL-17 表达的影响 [J]. *河北医药*, 2017, 39(3): 417-419.

(编辑:徐建平)

(上接第 32 页)

- [10] 史国军, 施航, 叶兴涛, 等. 中医药联合吉非替尼治疗中晚期非小细胞肺癌随机对照试验的系统评价 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 29(3): 700-704.
- [11] Mok T, Wu YL, Lee JS, et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutations from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcomes in NSCLC patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy [J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 21(2): 3196-3203.
- [12] 付陆军. 艾迪注射液联合 GP 化疗对老年晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析 [J]. *中国医药指南*, 2012(26): 466.
- [13] Takeda M, Yamanaka T, Seto T, et al. Bevacizumab beyond disease progression after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (West Japan Oncology Group 5910L): an open-label, randomized, phase 2 trial [J]. *Cancer*, 2016, 122(7): 1050-1059.
- [14] Li DP, Li W, Feng J, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential cytokine-induced killer (CIK) cells in stage IB non-small cell lung cancer [J]. *Oncology Research*, 2015, 22(2): 67-74.
- [15] 姜海伟, 胡晴, 和单凤, 等. 免疫相关疗效评价标准在中医药治疗晚期非小细胞肺癌的临床应用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1074-1077.

(编辑:徐建平)