

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.04.005

益肺消积方联合 GP 化疗方案对肺癌患者免疫功能的影响

蔺婷婷 周明慧

河南科技大学第一附属医院, 河南洛阳 471000

摘要 **目的** 探讨益肺消积方联合 GP 化疗方案治疗肺癌的临床疗效及对患者免疫功能的影响。**方法** 选取 85 例肺癌患者,按照随机数字表法随机分为观察组 43 例和对照组 42 例。对照组患者予以 GP 化疗方案治疗,观察组患者在对照组治疗基础上,予以益肺消积方口服治疗。治疗 3 个疗程后,比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、血清肿瘤标记物水平、免疫功能指标及临床疗效。**结果** 治疗后,2 组患者主症、次症、舌脉中医证候积分及总分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组患者血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前明显升高,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。 $CD8^+$ 均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床治疗总有效率为 74.42%,显著高于对照组的 52.38%($P < 0.05$)。**结论** 采用益肺消积方联合 GP 化疗方案治疗肺癌患者,可以显著降低中医证候积分及肿瘤标志物水平,改善免疫功能,提高临床疗效。

关键词 益肺消积方;GP 化疗方案;肺癌;免疫功能

中图分类号 R734.2 **文献标识码** A

Effect of Yifei Xiaoji Recipe Combined with GP Chemotherapy on Immune Function of Lung Cancer Patients

LIN Tingting, ZHOU Minghui

First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract **Objective** To explore the clinical effect of Yifei Xiaoji recipe combined with GP chemotherapy in the treatment of lung cancer patients and its influence on immune function. **Methods** Eighty-five patients with lung cancer were randomly divided into observation group(43 cases)and control group(42 cases). The patients in the control group were treated with GP chemotherapy, while the patients in the observation group were treated with Yifei Xiaoji recipe on the basis of the treatment in the control group. After three courses of treatment, the scores of TCM syndrome, the levels of serum tumor marker, the indexes of immune function and the clinical curative effect of the two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the scores of TCM syndrome in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The levels of serum carcinoembryonic antigen(CEA), neuron specific enolase(NSE) and cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). The levels of $CD8^+$ in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group

was 74.42%, which was significantly higher than that of the control group (52.38%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of lung cancer patients with Yifei Xiaoji recipe combined with GP chemotherapy could significantly reduce TCM syndrome score and tumor marker level, improve immune function and increase clinical efficacy.

Key words Yifei Xiaoji recipe; GP chemotherapy; lung cancer; immune function

肺癌, 又称原发性支气管肺癌, 是临床高发恶性肿瘤。随着空气质量的日趋下降, 肺癌发病率呈逐年上升趋势。据报道, 肺癌的发病率和死亡率位列我国恶性肿瘤之首^[1]。手术是目前治疗肺癌的重要手段, 然而, 由于该病早期缺乏特异性症状, 约有 2/3 的肺癌患者在确诊时已为晚期^[2]。因此, 以放化疗为基础的综合治疗是目前延长生存期的主要措施。但肿瘤多药耐药的产生以及治疗中的严重毒副反应, 使得很多患者难以耐受。研究^[3-4]表明, 中医药在化疗减毒增效及逆转肿瘤多重耐药方面体现出明显优势, 中西医结合治疗逐渐成为肺癌患者的重要治疗模式。本研究旨在探讨益肺消积方联合含顺铂化疗方案治疗肺癌的临床效果, 以期为进一步优化肺癌治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 7 月—2019 年 7 月本院收治的肺癌患者 85 例, 按照随机数字表法随机分为 2 组。观察组 43 例, 其中男 20 例, 女 23 例; 年龄 (61.27 ± 2.38) 岁, 年龄范围为 58~64 岁; 病程 (1.34 ± 1.01) 年, 病程范围为 3 个月~3 年; 病理分型, 鳞癌 28 例, 腺癌 15 例; TNM 分期, I 期 7 例, II 期 9 例, III 期 15 例, IV 期 12 例。对照组 42 例, 其中男 22 例, 女 20 例; 年龄 (60.69 ± 2.25) 岁, 年龄范围为 58~65 岁; 病程 (1.21 ± 1.04) 年, 病程范围为 2 个月~3 年; 病理分型, 鳞癌 26 例, 腺癌 16 例; TNM 分期, I 期 9 例, II 期 7 例, III 期 13 例, IV 期 13 例。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准: 符合《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[5] 中相关的诊断标准, 出现刺激性干咳、胸痛、气促、血痰等临床症状; 胸部 CT 发现肺部肿物, 病灶周围欠光滑且有毛刺; 经 3 次以上痰细胞学检查或针吸细胞学检查证实。

中医辨证标准: 符合《中药新药临床研究指导原则》^[6] 中气虚痰湿证的辨证标准; 主症为咳嗽、痰多、胸闷、胸痛、气短; 次症为神疲、乏力、纳呆、便溏、口干少饮; 舌脉为舌质淡胖、舌苔白腻、脉濡滑或濡缓。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准: 符合上述诊断标准; 经病理学检查确诊; 预计生存期 > 3 个月; 患者自愿加入本研究, 患者及家属对治疗方案知情同意并签署知情同意书, 经过本院伦理委员会批准。

排除标准: 合并严重器质性病变者; 合并自身免疫性疾病者; 合并其他肿瘤者; 中枢神经系统转移者; 预计生存期 < 3 个月。

1.4 研究方法

对照组患者予以 GP 化疗方案, 分别在第 1 天和第 8 天将 1250 mg/m² 吉西他滨 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20113286] 融入 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中, 静滴。在第 1 天至第 3 天予以注射用顺铂 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20073652] 治疗, 将 25 mg/m² 顺铂溶于 500 mL 0.9% 生理盐水中, 稀释后静滴 2 h。21 d 为一个治疗周期, 共治疗 3 个周期。

观察组患者在对照组治疗基础上, 予以益肺消积方口服治疗, 方药组成为半枝莲 30 g, 露蜂房、蛤蚧粉、百合各 15 g, 生半夏、三七粉、西洋参、川贝母各 10 g; 阴虚内燥者, 加麦冬、玉竹各 10 g; 气虚痰湿者, 加茯苓 10 g; 阴阳两虚者, 加制附片 10 g。在化疗期间服用, 1 剂/d, 水煎后分早晚 2 次服用。2 组患者均治疗 3 个疗程。

1.5 观察指标

参照文献 [6] 对肺癌患者治疗前后的主症、次症和舌脉进行评分, 根据症状的无、轻、中、重度分别计 0、1、2、3 分, 分数越高表示临床症状越严重。

采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 2 组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平, 包括癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)。

采用流式细胞仪检测 2 组患者治疗前后 T 细胞亚群水平, 包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺。

1.6 疗效判定标准

参照文献 [6] 制定临床疗效判定标准: 完全缓解 治疗后临床症状完全缓解, 中医证候积分较治疗前降低 ≥ 80%; 部分缓解 治疗后临床症候较治疗前明显好转, 80% > 中医证候积分较治疗前降低 ≥ 30%; 稳定 治疗后临床症状较治疗前未改善, 中医证候积分较治疗前降低 < 30%; 进展 治疗后临床症状较治疗

前加重,中医证候积分较治疗前升高。临床治疗总有效率=[(完全缓解+部分缓解)人数/总人数]×100%。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,观察组临床治疗总有效率为 74.42%,显著高于对照组的 52.38%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
对照组	42	8	14	13	7	22(52.38)
观察组	43	11	21	10	1	32(74.42) Δ

与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 2 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	主症	次症	舌脉	总分
对照组	治疗前	14.12±3.18	13.79±3.51	3.22±1.13	31.06±4.77
($n=42$)	治疗后	12.04±2.98*	10.45±2.86*	2.61±0.83*	18.19±6.17*
观察组	治疗前	14.89±3.03	13.88±3.44	3.19±1.07	31.20±4.61
($n=43$)	治疗后	7.25±2.84* Δ	6.13±2.75* Δ	2.04±0.79* Δ	15.23±5.11* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者血清肿瘤标记物水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CEA	NSE	CYFRA21-1
对照组	治疗前	96.19±9.48	46.01±3.24	10.07±1.26
($n=42$)	治疗后	72.24±6.39*	33.09±3.07*	7.88±1.18*
观察组	治疗前	95.86±9.37	45.86±3.02	9.96±1.37
($n=43$)	治疗后	55.48±3.47* Δ	28.19±2.98* Δ	5.02±1.04* Δ

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	55.27±4.89	26.11±7.21	29.86±6.31	0.93±0.28
($n=42$)	治疗后	59.61±6.27*	30.68±7.94*	27.31±4.55*	1.20±0.27*
观察组	治疗前	55.78±4.96	26.20±7.18	29.71±6.22	0.95±0.27
($n=43$)	治疗后	66.51±8.26* Δ	37.89±8.05* Δ	25.45±4.38* Δ	1.41±0.25*

与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤,其恶性程度高,手术根治率低,已经成为威胁人类健康的重要杀手^[7]。肺癌一旦发现,多为中晚期,延长患者生存时间是主要治疗目的。化疗是其主要治疗手段之一,且在目前的治疗过程中取得了显著的临床成效。顺铂

2.2 中医证候积分比较

治疗前,2 组患者主症、次症、舌脉中医证候积分及总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者主症、次症、舌脉中医证候积分及总分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清肿瘤标记物水平比较

治疗前,2 组患者血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 水平均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 免疫功能指标比较

治疗前,2 组患者免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前明显升高,且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。CD8⁺ 均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

是目前肺癌联合化疗中的主要药物之一,抑制癌细胞分裂、破坏癌肿 DNA 复制及合成、诱导细胞凋亡是其主要作用机制。但多药耐药的产生以及铂类药物的不良反应限制了其应用^[8]。因此,探索肺癌的发病机制,找到一种提高疗效、减少不良反应的治疗方式,延长生存期,提高生存质量,具有重要的现实意义。

根据本病临床表现,肺癌可归属于中医学“胸

痛”、“肺结”等范畴,乃全身正虚、局部邪实之症,痰、湿、瘀、毒搏结是其主要病机,具有起病隐匿、病势缠绵、暗耗正气的特点。中医学认为,“正虚”是积证发病的先决条件,机体正气亏虚,阴阳失衡,外邪乘虚而入;而“肺为娇脏,必先受之”,导致肺脏宣发肃降失常,毒邪生痰湿,痰湿黏滞,日久发为肺积。因此,当治以宣肺化痰、解毒散结之法^[9]。本项研究中,观察组患者在对照组化疗基础上,予以益肺消积方口服治疗,方中半枝莲清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛;露蜂房祛风、攻毒、止痛;蛤蚧粉化痰利湿;百合解毒、理脾健胃、利湿消积;生半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结;三七粉活血化瘀、通利经脉;西洋参补气养血、滋阴补肾、清热生津;川贝母润肺化痰、散结消痈,可有效缓解肺热燥咳、阴虚劳嗽、咯痰带血等临床症状。诸药共用,起到益气养阴、清热解毒、活血化瘀、祛痰的功效。本项研究结果显示,观察组患者治疗后中医证候评分显著低于对照组,临床疗效显著高于对照组;提示益肺消积方可有效改善肺癌患者的临床症状,与化疗药物联合应用,可以发挥协同作用,能进一步提高疗效。

血清肿瘤标志物可灵敏反应肿瘤的病程进展^[10]。本项研究结果显示,观察组患者治疗后肿瘤标记物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平显著低于对照组,提示益肺消积方可有效降低肺癌患者的肿瘤标记物水平。细胞免疫是人体对抗肿瘤的重要机制,对肿瘤的发展、转归起到重要作用。据报道^[11],肺癌患者多存在免疫功能失调,而且放化疗中的微波辐射可导致 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降。近年来研究^[3]表明,中药具有减毒增效的作用,通过改善免疫功能来提高治疗效果。本项研究结果显示,观察组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组,CD8⁺ 显著低于对照组;提示益肺消积方可调节肺癌患者免疫功能。

研究^[12]显示,半枝莲的有效成分生物碱 D、barbattellarine E、半枝莲碱 A 等在内的二萜类成分是半枝莲抗肿瘤的主要活性成分,并通过抗炎、抑制肿瘤血管生成等过程发挥抗肿瘤效果。动物实验^[13]证实,露蜂房提取物通过调控 Histone H1、Cyclin B1 等机制延长肺癌小鼠的生存期。百合总皂苷可下调 PCNA 的表达,对肺癌细胞 DNA 合成和细胞繁殖具有抑制作用^[14]。张娜等^[15]研究显示,益肺逐积方有显著抑制 Lewis 肺癌肿瘤生长的作用,发挥抗肿瘤转移的效果。李元滨等^[16]研究表明,中药可上调 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,提高 A549/DDP 细胞对顺铂敏感性,和 GP 化疗方案联合应用,具有协同增效的作用。和本

研究结果具有一致性。

综上所述,采用益肺消积方联合 GP 化疗方案治疗肺癌患者,可以显著降低中医证候积分及肿瘤标志物水平,改善免疫功能,提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 辛雯艳,黄磊,闫贻忠. 2005-2013 年中国肿瘤登记地区肺癌流行和疾病负担时间趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(15):1059-1065.
- [2] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung-cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [3] 张荣芹,魏品康. 益气除痰方联合顺铂治疗肺癌疗效及对患者生存质量、Akt/FoxO 信号通路的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(12): 1698-1701.
- [4] 李华. 六君子汤加减联合艾迪注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中西医结合研究, 2018, 10(4): 177-179.
- [5] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [6] 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: 219-221.
- [7] 宋从宽,沈小艳,汪育锦,等. 多原发肺癌的诊疗进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(3): 433-437.
- [8] 张伟娜,李春玲,海士坤,等. 顺铂类抗癌药物的研究现状及发展方向[J]. 当代化工, 2019, 48(3): 628-633.
- [9] 李昊. 中医治疗肺癌病症研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(9): 159-161.
- [10] 龚珂,屈佳肴,刘香婷,等. 肺癌相关肿瘤标志物研究进展[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(5): 713-714, 720.
- [11] 刘海洋,孔英君,李世敏,等. 调节性 T 细胞在肺癌中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 455-458.
- [12] 杨沙,段灿灿,晏仁义,等. 基于网络药理学的半枝莲抗肿瘤活性成分及整合作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3471-3482.
- [13] 贾爱明,胡文梅,张红,等. 露蜂房提取物对 H22 肝癌小鼠防治作用及其机制的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(12): 1045-1047, 1056.
- [14] 罗林明,覃丽,詹济华,等. 百合总皂苷对肺癌细胞增殖、凋亡及侵袭转移的作用及其初步机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4498-4505.
- [15] 张娜,刘学芳,蒋时红,等. 益肺逐积方对 Lewis 肺癌模型小鼠肿瘤组织 CD151 及整合素 $\alpha_3\beta_1$ 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1609-1613.
- [16] 李元滨,林丽珠,王超,等. 益气除痰方联合顺铂对肺癌耐药皮下移植瘤生长及 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 755-758.

(收稿日期:2020-06-03)