

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.002

参芪益肺汤联合纳武利尤单抗对晚期 NSCLC 患者免疫功能及生命质量的影响

王学语¹ 孙金芳^{2△}

¹ 山东中医药大学中医学院, 山东济南 250000

² 山东省青岛市第五人民医院肿瘤科, 山东青岛 266000

摘要 目的 参芪益肺汤联合纳武利尤单抗对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)患者免疫功能及生命质量的影响。**方法** 选取 2019 年 9 月—2020 年 12 月本院收治的 NSCLC 晚期患者 55 例,按照随机数字表法分为试验组和对照组。对照组患者予以纳武利尤单抗,试验组患者予以纳武利尤单抗联合参芪益肺汤。治疗 8 周后比较 2 组患者中医证候积分、临床疗效、生活质量评分、免疫学指标及肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后,试验组患者中医证候积分、CEA 及 CYFRA21-1 水平显著低于对照组($P<0.05$),临床治疗总有效率、癌症治疗功能评价量表(functional assessment of cancer therapy-lung, FACT-L)评分、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 参芪益肺汤联合纳武利尤单抗可改善晚期 NSCLC 患者气阴两虚症状,增强免疫功能,提高生命质量。

关键词 参芪益肺汤;纳武利尤单抗;非小细胞肺癌;免疫功能;生命质量

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A

Effect of Shenqi Yifei Decoction Combined with Nivolumab on Immune Function and Quality of Life in Patients with Advanced NSCLC

WANG Xueyu¹, SUN Jinfang^{2△}

¹ College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

² Department of Oncology, Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao 266000, China

Abstract Objective To observe the effect of Shenqi Yifei decoction combined with nivolumab on the immune function and quality of life of patients with advanced non-small cell lung carcinoma(NSCLC). **Methods** Fifty-five patients with advanced NSCLC who were admitted to our hospital from September 2019 to December 2020 were selected and divided into the experimental group and the control group according to the random number table method. The patients in the control group were treated with nivolumab, while the patients in the experimental group were treated with nivolumab combined with Shenqi Yifei decoction. After 8 weeks of treatment, the scores of traditional Chinese medicine(TCM)syndromes, the clinical efficacy, the quality of life, the immunological indicators and the levels of tumor marker were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of TCM syndromes, the levels of CEA and CYFRA21-1 in the experimental group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The total clinical efficiency, the scores of functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L), the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the experimental group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Shenqi Yifei decoction combined with nivolumab could improve the symptoms of Qi and Yin deficiency in patients with advanced NSCLC, enhance the immune function, and improve the quality of life.

△通信作者, Corresponding author, E-mail: qdshcylbgs@163.com

Key words Shenqi Yifei decoction; nivolumab; non-small cell lung carcinoma; immune function; quality of life

非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)在原发性肺癌中占比最高,约占总发病人数的 80%左右^[1]。由于 NSCLC 隐匿性强,症状特异性较差,使多数患者因发现较晚而无法进行手术切除。相比放疗与化疗,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)纳武利尤单抗在治疗晚期 NSCLC 方面有着更好的疗效和安全性,能显著延长患者生存期,改善预后^[2]。但是仍有很大一部分患者使用 ICIs 的疗效不佳,究其原因可能与晚期肺癌患者发生免疫耐受或与免疫通路旁路激活等有关。如何进一步提高 ICIs 的疗效使患者受益,成为目前研究的重点。中医药防治肿瘤具有整体性、系统性和多靶点的特点,可改善人体内在环境,通过增强机体免疫功能、发挥自身免疫系统的抗肿瘤治疗作用^[3-4]。这种理论与免疫药物治疗肿瘤的思路相似。因此,通过联合使用具有增敏作用的中医药治疗手段,或许能进一步增强患者对免疫治疗的敏感性,提高免疫治疗的临床疗效,使患者生存期得到延长。参芪益肺汤为本院肿瘤科常用方,由沙参麦冬汤合生脉散加减化裁而成,功效以益气养阴为主,主扶正而兼祛邪,广泛应用于肺癌患者的治疗。本研究采用参芪益肺汤联合纳武利尤单抗治疗晚期 NSCLC 患者,观察其治疗效果及对患者肿瘤标志物、免疫功能的影响。现将过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月—2020 年 12 月本院收治的晚期 NSCLC 患者 55 例为研究对象,按照随机数字表法分为试验组和对照组。试验组 28 例,其中男 17 例,女 11 例;年龄(65.07 ± 4.83)岁,年龄范围为 46~73 岁;临床分期,Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 20 例。对照组 27 例,其中男 15 例,女 12 例;年龄(63.74 ± 4.53)岁,年龄范围为 42~71 岁;临床分期,Ⅲ期 9 例,Ⅳ期 18 例。2 组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

符合《原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)》^[5]中相关西医诊断标准。

符合《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[6]中气阴两虚型中医证候辨证标准:咳嗽痰少,咳声低弱,痰中带血或咯血,神疲乏力气短,面色苍白,自汗盗汗,口干咽燥,舌淡红或舌红,有齿痕,舌苔薄,脉细弱。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准,病理诊断明确为 NSCLC,临床分期为Ⅲ B~Ⅳ期,中医辨证分型为气阴两虚者;经一线放疗、化疗或靶向治疗后病情仍进展者;年龄 >18 岁;卡诺夫斯凯计分(Kanofsky performance score, KPS) >70 分;愿意接受中医药治疗者;签署知情同意书。

排除标准:5 年内患有其他肿瘤者;预期生存期 <6 个月;患有严重心、肝、肾及血液系统疾病者;患有艾滋病、病毒性肝炎、梅毒等传染性疾病者;患有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等免疫相关性疾病者;近 1 个月内接受过抗生素治疗者;对试验用药过敏者;妊娠或哺乳期患者;患有不易控制的精神疾病者。

1.4 治疗方法

对照组患者予以纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 进口药品注册证号 S20180014)静脉输注治疗,2 周/次,疗程 8 周。

试验组患者在对照组治疗基础上予以参芪益肺汤治疗,参芪益肺汤由沙参麦冬汤合生脉饮加减化裁而成:北沙参 30 g、浙贝母 15 g、半枝莲 30 g、生黄芪 30 g、鱼腥草 30 g、天冬 15 g、党参 12 g、白花蛇舌草 30 g、生白术 12 g、山茱萸 12 g、甘草 6 g、玉竹 12 g、酒女贞子 12 g、天花粉 12 g、山慈菇 15 g、麦冬 15 g、大枣 12 g。每日 1 剂,水煎取汁,早晚分 2 次温服。连续治疗 8 周。

1.5 观察指标及疗效评价标准

比较 2 组患者治疗前后中医证候积分,根据咳嗽、神疲乏力、气短懒言、自汗盗汗和口干咽燥症状的无、轻、中、重度,分别计 0、1、2 和 3 分。

比较 2 组患者临床疗效,参照文献^[7]拟定临床疗效判定标准:临床痊愈 中医临床症状、体征完全消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效 中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效 中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效 中医临床症状、体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减少 $<30\%$ 。临床治疗总有效率= $[(\text{临床痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) \text{例数} / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

比较 2 组患者治疗前后生命质量,采用癌症治疗功能评价量表(functional assessment of cancer therapy-lung, FACT-L)^[8]进行计分,量表包含生理状况(PWB)、社会/家庭状况(SWB)、情感状况(EWB)、功能状况(FWB)和肺癌相关症状(LCS)共 5 个领域,分

数越高代表生活质量越高。

比较 2 组患者治疗前后免疫功能,采用流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞分化抗原水平,计算 CD4⁺/CD8⁺。

比较 2 组患者治疗前后机体健康状态,采用 KPS 进行评价,分数越高代表健康状态越好。

比较 2 组患者治疗前后肿瘤标志物水平,包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、细胞角质蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)及癌抗原 125(cancer antigen 125,CA125)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析和处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态分布检验和方差齐性检验,符合正态分布和方差齐的计量资料采用 *t* 检验,不符合的则采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分

治疗前,2 组患者各项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,试验组神疲乏力、气短懒言、口干咽燥评分及总分较治疗前明显降低,且试验组气短懒言、口干咽燥评分及总分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 临床疗效比较

治疗后,试验组患者临床治疗总有效率为 67.86%,显著高于对照组的 40.74%($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 生命质量评分比较

治疗前,2 组患者各项 FACT-L 评分及总分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组各项 FACT-L 评分及总分均较治疗前明显升高,且试验组 PWB 领域、FWB 领域、LCS 领域及总分显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 免疫学指标比较

治疗前,2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前明显提高,且试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	咳嗽	神疲乏力	气短懒言	自汗盗汗	口干咽燥	总分
对照组 (<i>n</i> =27)	治疗前	1.74±0.87	1.86±0.91	1.38±0.62	1.80±0.77	1.80±0.77	6.15±2.35
	治疗后	1.71±0.92	1.33±0.49*	1.44±0.51	1.88±0.89	1.79±1.08	5.30±3.45
试验组 (<i>n</i> =28)	治疗前	1.53±0.94	1.79±0.93	1.87±1.01	1.71±0.90	1.67±0.97	6.54±2.47
	治疗后	1.65±0.88	1.43±0.60*	1.38±0.81*△	1.63±0.96	1.38±0.96*△	4.61±3.20*△

与治疗前比较* $P < 0.05$,与对照组比较△ $P < 0.05$

表 2 2 组患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	27	1	4	6	16	11(40.74)
试验组	28	2	4	13	9	19(67.86)△

与对照组比较△ $P < 0.05$

表 3 2 组患者生命质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PWB	SWB	EWB	FWB	LCS	总分
对照组 (<i>n</i> =27)	治疗前	13.26±3.29	15.81±3.03	11.44±3.01	13.41±3.18	15.93±3.58	69.85±15.85
	治疗后	15.37±2.96*	16.22±3.50	13.41±4.17*	14.15±3.99	17.26±3.55*	76.41±16.07*
试验组 (<i>n</i> =28)	治疗前	13.18±3.04	15.43±3.13	11.14±2.79	13.29±2.72	16.93±3.40	69.96±14.94
	治疗后	17.32±3.45*△	17.39±3.88*	14.71±3.39*	17.36±4.61*△	20.36±4.16*△	87.14±16.68*△

与治疗前比较* $P < 0.05$,与对照组比较△ $P < 0.05$

表 4 2 组患者免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> =27)	治疗前	55.62±6.00	33.55±6.70	22.07±1.69	1.52±0.39
	治疗后	66.86±5.57*	41.19±5.13*	25.66±1.17*	1.60±0.19
试验组 (<i>n</i> =28)	治疗前	57.51±6.12	34.29±3.50	23.23±4.99	1.55±0.44
	治疗后	82.53±7.73* [△]	53.28±5.05* [△]	29.25±4.02* [△]	1.85±0.23* [△]

与治疗前比较**P*<0.05,与对照组比较[△]*P*<0.05

表 5 2 组患者肿瘤标志物及 KPS 评分比较

组别	时间	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(pg/L)	CA125(U/mL)	KPS 评分(分)
对照组 (<i>n</i> =27)	治疗前	22.86±9.44	14.24±8.16	65.74±11.47	83.70±8.39
	治疗后	22.23±7.97	15.19±6.76	66.59±14.89	82.96±9.68
试验组 (<i>n</i> =28)	治疗前	22.24±10.64	15.52±7.93	67.24±24.03	81.79±8.63
	治疗后	19.18±8.22* [△]	11.84±7.62* [△]	65.36±20.21	82.86±8.97

与治疗前比较**P*<0.05,与对照组比较[△]*P*<0.05

2.5 肿瘤标志物及 KPS 评分

治疗前,2 组患者肿瘤标志物及 KPS 评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,试验组 CEA 及 CYFRA21-1 水平均较治疗前明显降低,且显著低于对照组(*P*<0.05)。2 组患者治疗前后 CA125 水平、KPS 评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 5。

3 讨论

近年来,肿瘤的研究如火如荼,随着医学技术的不断进步,肿瘤患者的生存期得到显著延长,改善患者生命质量已经成为肿瘤治疗中的重要一环。FACT 是临床上常用的癌症生命质量评价系统,广泛应用于肿瘤患者生理功能和日常功能状况的评估。本研究结果显示,试验组各项 FACT-L 评分及总分均较治疗前明显升高,且试验组 PWB 领域、FWB 领域、LCS 领域及总分显著高于对照组;表明参芪益肺汤可有效改善患者生理功能、功能状况、肺癌相关症状方面生活质量。

多数肺癌患者在确诊时已属晚期,临床症状明显且复杂,如化疗药极易损伤人体气阴,导致神疲乏力、少气懒言、自汗盗汗等症状,对患者的生命质量产生不良影响^[9]。中医药治疗恶性肿瘤的作用,尤其是缓解晚期肿瘤患者临床症状的作用已经得到了学者的普遍认可^[10]。本研究结果显示,试验组可明显降低神疲乏力、气短懒言、口干咽燥等典型气阴两虚症状评分,表明参芪益肺汤可有效减轻肿瘤症状对患者的影响,提高患者对肿瘤的耐受,改善患者生命质量。

现代医学认为,免疫功能降低是恶性肿瘤产生和进展的重要因素。而中国传统医学也认为“积之成

也,正气不足而后邪气踞之”,这与现代肿瘤医学对于肿瘤免疫的认识不谋而合。刘嘉湘教授^[11]认为肿瘤患者的正气亏虚与机体 T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能低下有关,而使用益气养阴方剂可逆转肿瘤的免疫抑制微环境,恢复受抑制的 T 细胞功能,增强机体免疫力。研究^[12]发现,益气养阴中药可作用于人体的免疫细胞,参与抗肿瘤免疫应答,逆转肺癌免疫逃逸,抑制肿瘤细胞转移,实现治疗肿瘤的目的。本研究结果显示,对照组可使人体 T 细胞水平得到提高,而试验组疗效更明显,并能通过提升 CD4⁺ /CD8⁺ 水平进一步纠正患者免疫抑制状态;表明参芪益肺汤可显著提高患者免疫功能。

参芪益肺汤方中北沙参养阴清肺,麦冬滋阴润肺生津,此药对既可清热亦可养阴生津;黄芪为补气之要药,天冬能滋阴降火;四药相合补肺脾之气而养肺肾之阴,“养正则积自除”,并“祛邪而不伤正”,共为君药。党参健脾益肺,与麦冬相合,使金水相生;白术健脾益气;山茱萸、女贞子滋补肝肾;玉竹、天花粉养阴生津;六药相合,助君药益气养阴之功,共为臣药。白花蛇舌草、浙贝母、鱼腥草、山慈菇、半枝莲能清热解毒、软坚散结、活血化瘀,共为佐药。甘草、大枣健运脾气、调和诸药,共为佐使。全方以益气养阴、扶正祛邪,在调整全身气阴的同时治疗局部邪实。现代药理学研究证实,黄芪^[13]、白术^[14]、党参^[15]中的有效成分均具有调节免疫功能及抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡的作用;北沙参^[16]、天冬^[17]、麦冬^[18]均可调节免疫功能,并能抑制肿瘤细胞浸润迁移;而白花蛇舌草^[19]、半枝莲^[20]也具有确切的抗癌效果。

综上所述,参芪益肺汤与纳武利尤单抗起到了良好的协同作用,能有效提高患者生活质量,增强患者

免疫功能。但目前仍存在一些问题,如纳入病例较少且观察时间较短,尚未有大型、严谨的临床试验,缺乏基础研究证据支持等。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675-1684.
- [3] 宋磊, 张岚, 唐敏, 等. 中医药在恶性肿瘤整合医学疗法中的运用[J]. *中医学报*, 2018, 33(5): 712-715.
- [4] 王雅欢, 黄晓桃, 吴云霞. 原发性肝癌的发生机制及中西医治疗研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2019, 11(3): 151-155.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3): 100-120.
- [6] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 200-204.
- [7] 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.
- [8] 游捷, 施志明, 张娴静. 两种国际肺癌患者生活质量量表 EORTC QLQ-LC43 与 FACT-L 的比较[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(5): 364-370.
- [9] 王晓戎, 李平, 吴志丽. 肿瘤化疗后中医证候学特征调查研究[J]. *山东中医杂志*, 2006, 25(1): 18-20.
- [10] 姚仙. 沙参麦冬汤对肺癌恶病质患者临床疗效及 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. *中西医结合研究*, 2021, 13(2): 81-84.
- [11] 刘苓霜, 张朋, 姜怡, 等. 中医扶正法治疗肺癌的临床疗效及其对机体的免疫调节作用[J]. *自然杂志*, 2019, 41(4): 281-286.
- [12] 胡梦迪, 左武琪, 刘林涛, 等. 益气养阴解毒法治疗晚期非小细胞肺癌的优势及实践思路[J]. *江西中医药*, 2018, 49(11): 8-11.
- [13] 湛天娇, 寇敬, 沈晗. 补益类中药黄芪在促进抗肿瘤免疫功能中的作用[J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(2): 188-192.
- [14] 张雪青, 邵邻相, 吴文才, 等. 白术挥发油抑菌及抗肿瘤作用研究[J]. *浙江师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 39(4): 436-442.
- [15] 武静莲, 徐强, 谢亲建, 等. 党参抗肿瘤药理作用研究[J]. *西部中医药*, 2016, 29(8): 18-21.
- [16] 王振飞, 刘丽, 梁琳, 等. 北沙参抑制肺癌细胞迁移侵袭能力的研究[J]. *中医药通报*, 2018, 17(3): 62-64, 72.
- [17] 邢东炜, 张闽光. 天冬抗肿瘤作用研究概述[J]. *实用中医药杂志*, 2005, 21(4): 253.
- [18] 周宇辉, 詹臻, 唐于平, 等. 麦门冬合千金苇茎汤抑制 A549 细胞增殖作用及其机制[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(5): 477-482.
- [19] 郭洪梅, 赵丹, 曹琳, 等. 白花蛇舌草水提物通过抑制 MAPK 通路致肺癌细胞的凋亡[J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(1): 5-9.
- [20] 吴晓龙, 崔思远, 王琰, 等. 中药半枝莲有效成分抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1459-1462.

(收稿日期: 2021-03-05)