

补肺化痰汤联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床观察^Δ

冯原^{1*},周继红¹,陈斯宁¹,江颖²,周颖³(1.广西中医药大学附属瑞康医院呼吸内科,南宁 532100;2.广西中医药大学附属瑞康医院神经内科,南宁 532100;3.广西中医药大学附属瑞康医院放疗科,南宁 532100)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4940-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.12

摘要 目的:观察补肺化痰汤联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效、安全性及其对血管内皮生长因子(VEGF)及免疫功能的影响。方法:选取2013年10月—2015年6月在我院接受治疗的NSCLC患者120例作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。对照组患者给予GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗,观察组患者在对照组基础上加用补肺化痰汤,每日1剂,水煎取汁400 mL,分早晚2次温服。比较两组患者临床疗效及治疗前后血清VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平,并记录毒副反应发生情况。结果:观察组患者的临床有效率、疾病控制率分别为58.33%、85.00%,显著高于对照组的40.00%、68.33%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者VEGF及免疫指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清VEGF水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著降低,CD8⁺显著升高,且观察组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组,CD8⁺显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者CD3⁺显著降低,且显著低于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者白细胞下降、血小板减少、血红蛋白下降、转氨酶升高、胆红素升高、消化道反应的发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:补肺化痰汤联合化疗治疗NSCLC疗效显著,能有效抑制患者VEGF水平,改善免疫功能,减轻毒副反应。

关键词 补肺化痰汤;非小细胞肺癌;血管内皮因子;免疫功能

Clinical Observation of Bufei Huayu Decoction Combined with Chemotherapy in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

FENG Yuan¹, ZHOU Jihong¹, CHEN Sining¹, JIANG Ying², ZHOU Ying³ (1. Dept. of Respiratory Medicine, the Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 532100, China; 2. Dept. of Neurology, the Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 532100, China; 3. Dept. of Radiotherapy, the Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 532100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of Bufei huayu decoction combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on vascular endothelial growth factor (VEGF) and immune function. **METHODS:** A total of 120 NSCLC patients in our hospital during Oct. 2013 to Jun. 2015 selected as research object were divided into observation group and control group according to random number table, with 60 cases in each group. Control group was given GP (gemcitabine combined with cisplatin) chemotherapy. Observation group was additionally given Bufei huayu decoction, one dose a day, decocted to 400 mL, morning and night, on the basis of control group. Clinical efficacies of 2 groups were compared, and VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and immune indexes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) levels were compared before and after treatment. The occurrence of toxic reaction was recorded. **RESULTS:** Response rate and disease control rate of observation group were 58.33% and 85.00%, significantly higher than 40.00% and 68.33% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in levels of VEGF or immune indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, VEGF of 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$); CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of 2 groups were decreased significantly, while CD8⁺ was increased significantly, with statistical significance ($P<0.05$); CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of observation group were significantly higher than those of control group, while CD8⁺ was decreased significantly; CD3⁺ of control group was decreased significantly and lower than observation group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of leucopenia, thrombocytopenia, decrease of hemoglobin, elevation of transaminase, increase of bilirubin and digestive tract reaction in observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Bufei huayu decoction combined with chemotherapy shows significant therapeutic efficacy for NSCLC, can effectively inhibit VEGF, improve immune function and relieve toxic reaction.

KEYWORDS Bufei huayu decoction; Non-small-cell lung cancer; Vascular endothelial growth factor; Immune function

^Δ 基金项目:广西中医药民族医药传承创新专项课题(No.GZLC14-23);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No.S2017056)

* 副主任医师,硕士。研究方向:中西医结合防治肺恶性肿瘤。
电话:0771-2183251。E-mail:fyhxnk@163.com

据《2013年中国肿瘤登记年报》报道,2012年我国城市与农村肺癌患者病死率分别为47.93%和38.78%,肺癌已成为我国病死率最高的恶性肿瘤^[1]。全球范围内每年约新增20万肺癌患者,在我国每年肺癌发病率新增速

度为11.00%，预计至2025年，我国新增肺癌死亡人数将达到100万^[2]，这会严重影响我国居民的健康和生命安全。化疗是治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的主要手段，可以遏制肿瘤细胞生长及繁殖^[3]；在化疗的同时辅以中药治疗，可提高患者依从性。因此，本研究探讨了补肺化痰汤对NSCLC患者血管内皮生长因子(VEGF)水平、免疫功能的影响及临床疗效，以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：(1)经过胸部CT、病理学和细胞学检查确诊为NSCLC；(2)预计生存期>3个月。

排除标准：(1)入组前已经接受过其他形式的化疗或者放疗者；(2)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

选取2013年10月—2015年6月我院呼吸内科和肿瘤科收治的NSCLC患者120例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各60例。其中，对照组患者男性40例，女性20例；年龄42~70岁，平均年龄(63.38±6.54)岁；病理类型：鳞癌33例，腺癌25例，腺鳞癌2例；TNM分期：Ⅲ_a期39例，Ⅳ期21例。观察组患者男性39例，女性21例；年龄41~71岁，平均年龄(63.42±7.21)岁；病理类型：鳞癌30例，腺癌26例，腺鳞癌4例；TNM分期：Ⅲ_a期37例，Ⅳ期23例。两组患者的性别、年龄、病理类型、TNM分期等一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗：注射用盐酸吉西他滨(江苏奥赛康药业股份有限公司，批准文号：国药准字H20093698，规格：0.2 g)1 000 mg/m²加入生理盐水250 mL中，ivgtt(30 min，第1、8 d)；顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司，批准文号：国药准字H20043888，规格：6 mL:30 mg)25 mg/m²加入生理盐水500 mL中，ivgtt(120 min，第1~3 d)。观察组患者在对照组基础上加用补肺化痰汤(党参20 g、黄芪15 g、生地黄15 g、紫菀10 g、川芎10 g、赤芍12 g、丹参10 g、前胡10 g、杏仁10 g、莪术10 g、三棱10 g、半枝莲10 g、白花蛇舌草15 g、鳖甲10 g、甘草6 g)，阴虚甚者去丹参加知母、麦冬；阳虚甚者去紫菀加干姜、茯苓、细辛、吴萸；气阴两虚者加莲子、山药、麦冬和沙参；肺气不足者加入四君子汤；咳痰甚者加诃子、石上柏、薏苡仁、黄芩等。每日1剂，以水煎成400 mL，分早晚2次温服。3周为一个疗程，两组患者均连续治疗2个疗程。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效。参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效判断标准^[4]——完全缓解(CR)：病灶消失，淋巴结短直径减少至<10 mm；部分缓解(PR)：病灶直径减少>30%；疾病进展(PD)：病灶直径增加>20%，且病灶直径绝对值增加>5 mm；疾病稳定(SD)：

病灶直径减少程度介于PR与PD之间。有效=CR+PR，疾病控制=CR+PR+SD。(2)观察两组患者治疗前后血清VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C水平。采集患者空腹静脉血4 mL，以3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm)取血清，采用日立全自动生化分析仪7/80检测血清VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C水平，检测方法为酶联免疫吸附法，所有试剂均购自上海纪宁实业有限公司，严格按照说明书操作。(3)观察两组患者治疗前后免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。采集患者空腹静脉血4 mL，采用美国贝克曼库尔特公司FC500型流式细胞仪上测定淋巴细胞亚群中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比，计算CD4⁺/CD8⁺。(3)记录两组患者毒副反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料和等级资料均以率表示，前者采用 χ^2 检验，后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者有效率为58.33%、疾病控制率为85.00%，均显著高于对照组的40.00%、68.33%，差异均有统计学意义($P<0.05$)，详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	有效,例(%)	病症控制,例(%)
对照组	60	0(0)	24(40.00)	17(28.33)	19(31.67)	24(40.00)	41(68.33)
观察组	60	0(0)	35(58.33)	16(26.67)	9(15.00)	35(58.33)*	51(85.00)*

注：与对照组比较，* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后VEGF水平比较

治疗前，两组患者血清VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组患者上述指标均显著降低，且观察组显著低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，详见表2。

表2 两组患者治疗前后VEGF水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
Tab 2 Comparison of VEGF levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	时期	VEGF-A	VEGF-B	VEGF-C
对照组	60	治疗前	184.85±15.21	250.54±23.16	174.58±15.12
		治疗后	162.12±12.35*	182.12±20.21*	148.36±14.25*
观察组	60	治疗前	185.12±14.36	251.36±24.14	175.12±15.21
		治疗后	145.12±11.58**	165.14±18.24**	132.36±13.12**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗前，两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著降低，CD8⁺水平显著升高，且观察组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著高于

对照组, CD8⁺显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组患者 CD3⁺显著降低, 且显著低于观察组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者 CD3⁺与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表3。

表3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of immune function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	CD3 ⁺ , %	CD4 ⁺ , %	CD8 ⁺ , %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	60	治疗前	58.37±5.98	41.22±4.47	29.63±2.24	1.38±0.50
		治疗后	54.16±6.25*	30.25±3.52*	33.87±4.39*	0.89±0.32*
观察组	60	治疗前	58.04±6.15	40.85±4.65	30.05±3.61	1.36±0.43
		治疗后	56.69±5.57*	35.53±2.18**	31.91±3.35**	1.12±0.25**

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

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.4 毒副作用

观察组患者白细胞下降、血小板减少、血红蛋白下降、转氨酶升高、胆红素升高、消化道反应等发生率分别为35.00%、16.67%、11.67%、60.67%、5.00%、33.33%, 显著低于对照组的66.67%、35.00%、41.67%、41.67%、20.00%、55.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

祖国医学认为, 肺癌是因为人体正气虚损、阴阳失衡以及脏腑功能失调导致气滞血瘀、痰凝毒聚于肺部所致^[5]。NSCLC属中医“肺积”“息赅”范畴, 为本虚标实之症, 全病因虚而病, 由虚致实, 虚证为阴虚或气阴两虚, 实证则为血瘀、痰凝、毒聚, 患者正气虚弱、血瘀痰聚^[6]。治疗之则当扶正补肺化痰去毒。补肺化痰汤出自《内外伤辨惑论》中生脉散、《永类铃方》中补肺汤。党参、黄芪益气健脾, 生地、鳖甲重在养阴培本, 白花蛇舌草、半枝莲、赤芍清热解毒抗癌, 丹参、莪术、三棱、川芎活血化痰消瘤, 紫苑、前胡、杏仁化痰止咳平喘, 甘草调和诸药、和胃。全方合用, 共奏益气养阴、化痰抗癌之效。本方清热而不伤阴、解毒而不伤正、活血而不败气, 使机体气血通、瘀血散、肿痛消, 肿块病灶得以消除^[7]。

VEGF为多功能细胞因子, 可通过旁分泌或自分泌的方式作用于血管内皮细胞, 其在血清中的表达水平可作为血管生成活性的评价指标^[8]。VEGF可促使血管生成, 有利于肿瘤血管增生, 使肿瘤的生长速度进一步加快^[9]。VEGF-A为一种同源二聚体, 是特异性最强的内皮细胞有丝分裂剂, 与受体结合后可促进血管内皮细胞分裂、增殖, 增强血管通透性^[10]。VEGF-B与VEGF-A结构大体相似, 可能与肿瘤生物学特性密切相关, VEGF-C是一种具相对特异性的淋巴管生长因子, 能够诱导淋巴上皮细胞增殖与淋巴管增生^[8]。本研究结果显示, 观察组患者VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C表达水平均明显低于对照组, 提示补肺化痰汤有助于下调血清VEGF的表达水平。

NSCLC患者在化疗过程中, 由于化疗药物对肿瘤细胞具有非选择性杀伤作用, 因此化疗时患者体内肿瘤细胞和部分正常细胞均受到了损伤, 可出现一系列免疫

功能下降, 其中最主要的表现是白细胞计数减少、T淋巴细胞亚群失调等^[11]。补肺化痰汤的组方中黄芪具有抗炎作用, 能改善患者肺部症状; 白花蛇舌草能促进肿瘤细胞凋亡, 可促进T淋巴细胞亚群中CD3⁺、CD4⁺表达, 提高CD4⁺/CD8⁺水平^[6]。本研究结果显示, 观察组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显高于对照组, CD8⁺明显低于对照组, 提示补肺化痰汤有助于改善NSCLC患者免疫功能。这也可以从两组毒副反应比较中得到证实。

综上所述, 补肺化痰汤治疗NSCLC疗效显著, 能有效抑制患者血清VEGF水平、改善免疫功能、减轻毒副反应。本文研究的局限性在于缺乏对补肺化痰汤可能作用机制的深入分析, 且未对两组患者治疗前后白细胞、血小板、血红蛋白进行量化比较, 可能会对所得结论造成偏倚, 有待于今后作进一步的研究。

参考文献

- [1] 孙翠勇. 肺癌患者住院费用构成的因子分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(28): 4005-4007.
- [2] 王会中, 王贻霞, 王关嵩, 等. 细胞间黏附分子-1对肺癌进程和预后的影响[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2015, 8(1): 77-80.
- [3] Moth E, Molachlan SA, Veillard AS, et al. Patients' preferred and perceived roles in making decisions about adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2016, 95(21): 8-14.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [5] 李豪, 姬发祥, 马金华, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂和博来霉素治疗肿瘤患者恶性胸腔积液30例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(18): 3998-3999.
- [6] 王蜀梅, 李钧. 平消胶囊与参丹散结胶囊辅助培美曲塞联合卡铂治疗IV期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 中国药房, 2015, 26(30): 4200-4202.
- [7] 洪宏喜, 金智慧, 李柳宁, 等. 不同治则方药对晚期肺癌患者免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1182-1183.
- [8] 金阳, 陶晓南, 苏远, 等. 非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子水平的变化及与临床的关系[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(9): 602-604.
- [9] 阳甜, 陈天君, 李洋, 等. 非小细胞肺癌患者组织、血清白介素及血管内皮细胞生长因子的变化[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(9): 1265-1266, 1269.
- [10] Frezzetti D, Gallo M, Roma C, et al. Vascular endothelial growth factor a regulates the secretion of different angiogenic factors in lung cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(7): 1514-1521.
- [11] Horinouchi H. Anti-vascular endothelial growth factor therapies at the crossroads: linifanib for non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 78-81.

(收稿日期: 2017-01-19 修回日期: 2017-09-10)

(编辑: 黄 欢)