

补肺解毒汤对气阴两虚型肺癌患者化疗的增效减毒作用

戴新军, 黄立中*, 张慧, 杨菊, 龚辉, 王理槐
(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410000)

[摘要] **目的:**观察补肺解毒汤加减联合化疗治疗中晚期气阴两虚型非小细胞肺癌患者的临床疗效。**方法:**将70例中晚期气阴两虚型非小细胞肺癌患者按照随机数字表法分为治疗组35例和对照组35例,对照组采用化疗治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用补肺解毒汤治疗,治疗4个周期后,观察两组临床疗效,Karnofsky功能状态评分标准(KPS)评分、骨髓抑制情况、免疫功能改善、毒副反应情况。**结果:**补肺解毒汤联合化疗组和化疗组总有效率分别为85.72%,62.86%,补肺解毒汤联合化疗组近期疗效明显优于化疗组,呈显著性差异($P < 0.05$);补肺解毒汤联合化疗组和化疗组患者生活质量提高率分别为62%,33.33%,补肺解毒汤联合化疗组明显优于化疗组,呈显著性差异($P < 0.05$);补肺解毒汤联合化疗组出现外周血象异常情况明显低于化疗组,具有显著性差异($P < 0.05$);补肺解毒汤联合化疗组和化疗组治疗前后比较,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺和自然杀伤(NK)细胞活性等免疫指标均呈现不同程度的显著性差异($P < 0.05$),补肺解毒汤联合化疗组比化疗组免疫力明显提高;与化疗组比较,补肺解毒汤联合化疗组不良反应发生率明显低于对照组,呈显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**补肺解毒汤为基础方加减联合化疗药物治疗气阴两虚型中晚期非小细胞肺癌能有效缓解患者临床症状,减轻患者化疗的毒副反应,提高机体免疫力,改善生活质量等方面起协同作用,在临床可以广泛应用。

[关键词] 补肺解毒汤; 化疗; 气阴两虚型; 非小细胞肺癌; 增效减毒

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0199-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060199

Clinical Research on Treatment of Qiyinliangxu-type Lung Cancer Based on Bufei Jiedu Soup Combined with Chemotherapy DAI Xin-jun, HUANG Li-zhong*, ZHANG Hui, YANG Ju, GONG Hui, WANG Li-huai
(The first Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Changsha 410000, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose of this paper was to investigate the clinical efficacy of treatment on the Qiyinliangxu-type lung cancer by chemotherapy with or without Bufei Jiedu soup. **Method:** Seventy cases of Qiyinliangxu-type lung cancer in middle and late period were randomly grouped into chemotherapy group and Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group, with 35 cases in each group. The chemotherapy groups were only treated by western medicine chemotherapy scheme, while the Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy groups were cured with Bufei Jiedu soup based on the treatment of control group. After 4 continuous treatment periods, the short-term curative effect, improvement of life quality, improvement of peripheral blood and immune function, and the occurrence of adverse reaction were examined. **Result:** The total effective rates in chemotherapy group and Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group were 85.72% and 62.86%, respectively. The short-term curative effect in Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group was significantly better than the chemotherapy group ($P < 0.05$); as to the improvement of life quality, the Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group was significantly better than the chemotherapy group ($P < 0.05$) with the improvement rate of life quality of 62.00% and 33.33%, respectively. The peripheral blood abnormality rates in Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group were significantly lower than the chemotherapy group ($P < 0.05$); the immune indexes (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and the activity of NK cell) were compared before and after treatment in both Bufei Jiedu soup combined with chemotherapy group and chemotherapy group, and all showed significant

[收稿日期] 20140717(020)

[第一作者] 戴新军,医学硕士,医师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,Tel:15116321170,E-mail:359806209@qq.com

[通讯作者] *黄立中,医学博士,主任医师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,Tel:18229969609 E-mail:947489660@qq.com

difference in different degree ($P < 0.05$), so the immunity of Bufeijiedu soup combined with chemotherapy group was obviously improved. Compared with chemotherapy group, the occurrence rate of adverse reaction in Bufeijiedu soup combined with chemotherapy group was significantly lower than chemotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the case of Qiyinliangxu-type lung cancer, the treatment of chemotherapy with or without Bufeijiedu soup could effectively relieve the clinical symptoms, improve the immunity, reduce the occurrence of adverse reaction, and improve the life quality, and the TCM treatment combined with chemotherapy had the efficacy improved and toxicity lowered, and it was worthy of promotion and application in clinic.

[Key words] Bufeijiedu soup; chemotherapy; Qiyinliangxu type; non small cell lung cancer; clinical efficacy

肺癌实为支气管癌,绝大多数起源于支气管黏膜上皮,少数源于支气管腺体和肺泡上皮。目前主要的治疗方法是手术、放化疗和靶向治疗^[1]。由于受目前我国整体医疗条件限制,大部分肺癌患者在确诊时已处于中晚期,失去了手术根治指征;放射治疗会产生放射性肺炎、放射性食管炎等不良反应^[2-3];化疗药物在杀死增殖活跃癌细胞的同时,也会杀灭增殖较快的正常细胞,从而产生消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害、周围神经毒性等一系列不良反应^[4],使患者难以耐受。近年来,随着祖国传统医学在防治肿瘤方面取得了巨大进展,其作用也越来越受到人们的关注。临床研究数据显示:中药复方运用于肿瘤的治疗,不仅能够减轻放化疗的不良反应,提高机体的免疫功能及生活质量^[5-6];还能够抑制肿瘤的生长,防止肿瘤的复发和转移^[7]。现代药理研究证明:熟地黄、人参能显著增加 T 淋巴细胞比值,改善肿瘤患者免疫功能低下状态^[8-9];党参、白术有较好的增强网状内皮系统的吞噬能力,对 T 淋巴细胞有较强的抑制作用,保护造血系统^[10-11];茯苓、丹参、莪术有效成分莪术油及榄香烯有明显的抗癌活性,可促进人体免疫功能^[12-13]。湖南中医药大学博士生导师、黄立中教授在总结多年治疗肺癌的临床经验的基础上,依据中医辨证论治原则和中药君臣佐使组方配伍规律,自创补肺解毒汤与化疗联用治疗气阴两虚型中晚期非小细胞肺癌患者,取得了良好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择湖南中医药大学第一附属医院 2012 年 11 月—2014 年 3 月收治的中晚期非小细胞肺癌患者 70 例,其中男、女各 35 例,年龄 25~80 岁,平均 53 岁。按照随机数字表法将患者随机分为补肺解毒汤联合化疗组和化疗组,每组 35 例。联合化疗组男 17 例,女 18 例,年龄 24~80 岁,平均(52.9±2.1)岁;化疗组男 19 例,女 16 例,年龄

25~79 岁,平均(51.6±2.4)岁。按照国际抗癌联盟肺癌分期标准(NCCN)第七版进行分期,Ⅲb 期为 36 例,Ⅳ期为 34 例;肺鳞癌 35 例,腺癌 35 例。两组间年龄、性别分布、病情程度肝肾功能等检查结果无显著性差异,具有可比性。

1.2 临床诊断标准 原发性支气管肺癌诊断及分期标准,按中国抗癌协会编著的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[14];中医辨证分型按《中药新药临床研究指导原则》标准。

1.2.1 纳入标准 ①所有入组患者均有病理确诊依据,且影像学支持中晚期诊断;②年龄在 25~80 岁,中医辨证为气阴两虚型肺癌患者;③KPS 体力状况计分均高于 70 分;④预计生存期均 > 3 个月;⑤治疗前均查骨髓造血功能、肝肾功能、心电图、心脏彩超及肺功能等主要器官功能均正常;⑥治疗前 2 个月内未针对肺部原发病灶进行治疗;⑦上述所有病例均有至少一个客观可测量的病灶;⑧入组者均签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①年龄 < 25 岁或 > 80 岁者,中医辨证为其他证型的非小细胞肺癌患者;②KPS 体力状况计分低于 70 分;③存在不可测量的病灶,如骨转移瘤、恶性胸腔积液等;④存在严重的肺部或其他部位感染;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥重要脏器功能衰竭或合并有未治愈的第 2 个原发肿瘤;⑦患者无自理能力。

1.2.3 辨证分型 根据《中药新药临床研究指导原则》标准的临床表现及证候,辨证为气阴两虚型,临床主要表现为气促,咳嗽痰少而黏或痰中带血,神疲乏力,盗汗或自汗,形体消瘦,舌红脉细数。

1.3 方法

1.3.1 化疗组 化疗方案:腺癌采用 TP 方案(紫杉醇, F. H. Faulding & Co. Ltd. Tradin, 进口注册证号 X20010120, 165 mg·m⁻² 静脉滴注, 第 1 天;顺铂, 德州德药制药有限公司, 国药准字 H20023236,

25 mg·m⁻²静脉滴注,第1~3天);鳞状细胞癌选用GP方案(吉西他滨,山东罗欣药业股份有限公司,国药准字H20123341,1 000 mg·m⁻²,静脉滴注,第1,8天;顺铂25 mg·m⁻²,静脉滴注,第1~3天),每隔3周重复,共4个疗程。

1.3.2 补肺解毒汤联合化疗组 在单纯化疗组化疗基础上应用中药补肺解毒汤加减方进行治疗。基本方:人参15 g,太子参15 g,党参20 g,黄芪30 g,玄参10 g,沙参20 g,丹参10 g,山慈菇10 g,乳香10 g,没药10 g,三棱10 g,莪术15 g,浙贝母30 g,法半夏9 g,白术10 g,茯苓30 g,熟地黄20 g,白芍20 g。每日1付,水煎成300 mL,早晚各服150 mL,连用3个月。随证加减:咳嗽痰多加枳壳、瓜蒌壳、杏仁、枇杷叶等;痰中带血加茜草、白茅根、三七粉等;口干舌燥加石斛、天花粉、生石膏、地黄、知母、麦冬等;高热加生石膏、连翘、牡丹皮、金银花、水牛角、知母、地黄、金银花等;气促加桑白皮、葶苈子、车前草、麻黄、猪苓、泽泻等;胸痛、背痛加延胡索、川芎、郁金等;骨转移疼痛加续断、骨碎补、延胡索等;大便干结加生大黄、火麻仁、郁李仁等;颈部淋巴结肿大加夏枯草、猫爪草、蜈蚣、全蝎等。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 临床疗效评价按照NCCN(美国癌症综合网络在线)指南第七版关于实体瘤疗效评价标准进行评价:肿瘤体积缩小100%为完全缓解(CR),缩小50%~100%为部分缓解(PR),缩小50%或增大25%为稳定(SD),增大超过25%为进展(PD)^[15]。

有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率

近期疗效在治疗结束后4周内行CT或MRI进行评价。

1.4.2 生活质量 依据KPS体力状况计分法^[16],治疗后比治疗前增加10分以上为改善,降低10分以上为下降,增加或下降10分以内为稳定。

1.4.3 血常规 主要观察血小板(PLT),白细胞(WBC),血红蛋白(Hb)的变化。

1.4.4 免疫功能 观察T淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)以及自然杀伤细胞(NK细胞)活性的变化。

1.4.5 全身状况及对化疗的不良反应 主要观察咳嗽、血痰、气促、胸痛、发热、神疲乏力、食欲不振、自汗、盗汗等的变化。观察化疗后患者出现恶心、呕吐、头痛、头晕、肝肾功能异常等不良反应的发生率。

1.5 统计学方法 采用SPSS 15.0统计软件进行

数据处理,数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用两独立样本t检验;计数资料组间用 χ^2 检验,等级资料用秩和(Wilcoxon)检验。以P<0.05为有差异统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 补肺解毒汤联合化疗组35例患者近期疗效,总有效率为85.72%(30/35),其中完全缓解(CR)为12例,占34.29%;部分缓解(PR)为18例,占51.43%;稳定(SD)为5例,占14.29%;进展(PD)为0例,占0%。化疗组35例患者近期疗效,总有效率为62.86%(22/35),其中完全缓解(CR)为4例,占11.43%;部分缓解(PR)为18例,占51.43%;稳定(SD)为9例,占25.71%;进展率(PD)为4例,占11.43%。补肺解毒汤联合化疗组疗效明显优于化疗组,经统计学处理,与对照组比较有显著性差异(P<0.05)。

2.2 生活质量比较 补肺解毒汤联合化疗组35例患者生活质量总的改善率为57.14%(20/35),其中改善者20例,稳定者11例,下降者4例;化疗组35例患者生活质量总的提高率为31.43%(11/35),其中提高者11例,稳定者13例,下降者11例。补肺解毒汤联合化疗组生活质量提高率明显优于化疗组,经统计学处理,与化疗组比较有显著性差异(P<0.05)。

2.3 血常规比较 补肺解毒汤联合化疗组35例患者治疗后,WBC<3.0×10⁹/L者6例(17.13%),Hb<80 g·L⁻¹者2例(5.71%),PLT<60×10⁹/L者2例(5.71%);化疗组35例患者治疗后,WBC<3.0×10⁹/L者18例(51.43%),Hb<80 g·L⁻¹者4例(11.43%),PLT<60×10⁹/L者6例(17.14%)。补肺解毒汤联合化疗组出现血常规异常情况明显低于化疗组,经统计学处理,具有显著性差异(P<0.05),说明补肺解毒汤会降低化疗后引起的血象异常情况的发生,见表1。

表1 两组患者外周血象比较

Table 1 Peripheral blood like comparison

组别	PLT下降 /例	WBC下降 /例	Hb下降 /例	血象异常 发生率/%
化疗	6	18	4	80.00
补肺解毒汤联合化疗	2	6	2	28.57 ¹⁾

注:与化疗组比较¹⁾P<0.05(表3同)。

2.4 免疫功能比较 化疗组患者化疗后CD4⁺出

现降低, CD8⁺ 出现升高, NK 细胞活性降低, 与治疗前比较, 经统计学处理呈显著性差异 ($P < 0.05$); 补肺解毒汤联合化疗组患者治疗后 CD4⁺ 明显升高, CD8⁺ 明显降低, NK 细胞活性明显升高, 与治疗前比较, 均呈显著性差异 ($P < 0.05$)。补肺解毒汤联合化疗组与化疗组治疗后比较, 经统计学处理, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞活性均呈现显著性差异, 说明补肺解毒汤能明显提高患者的机体免疫力。见表 2。

2.5 化疗产生的不良反应比较 与补肺解毒汤联

表 2 两组患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 2 Two groups before and after treatment in patients with immune function to compare ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	CD4 ⁺ / %	CD3 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK 细胞活性 / %
化疗	治疗前	32.8 ± 3.1	65.7 ± 22.2	33.9 ± 1.9	1.16 ± 0.05	86.25 ± 3.62
	治疗后	31.2 ± 3.2 ¹⁾	67.9 ± 4.6	35.5 ± 3.1 ¹⁾	1.04 ± 0.05 ¹⁾	83.5 ± 2.64 ¹⁾
补肺解毒汤联合化疗	治疗前	34.8 ± 3.3	65.8 ± 3.1	32.3 ± 3.2	1.11 ± 0.04	84.28 ± 5.32
	治疗后	42.5 ± 2.5 ^{2,3)}	65.8 ± 3.1	26.5 ± 3.1 ^{2,3)}	1.7 ± 0.11 ^{2,3)}	91.6 ± 3.6 ^{2,3)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与化疗组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者不良反应发生率比较

Table 3 Incidence of adverse reactions to compare two groups of patients

组别	恶心呕吐 / 例	头痛头晕 / 例	肝功异常 / 例	肾功异常 / 例	不良反应率 / %
化疗	14	10	5	3	91.42
补肺解毒汤联合化疗	7	2	1	1	31.43 ¹⁾

3 讨论

中晚期恶性肿瘤是临床治疗的难点, 放化疗是其主要治疗手段, 治疗的主要目的是缓解临床症状, 提高患者的生活质量和延长生存期。但是化疗的产生的细胞毒性反应如恶心呕吐、脱发、免疫下降、肝肾损害、骨髓造血抑制、周围神经炎、静脉炎及放疗引起的放射性肺炎、放射性食管炎等使临床疗效大打折扣, 患者生存质量严重下降。因此, 需要采用其它方法与放化疗联用, 增强放化疗的疗效, 降低其不良反应的发生率^[17-18]。

近年来随着中医药在抗肿瘤方面取得良好的疗效以及实验方面取得的一系列突破和进展, 化疗联合中药防治恶性肿瘤已成为当前研究的热点。在传统中医理论中, 肺癌属“肺积”、“息贲”、“息积”等范畴, 其病因病机, 《杂病源流犀烛》论述的较为中肯, 认为: “邪聚胸中, 壅塞气道, 气机不畅, 为痰为食为血, 皆邪正相搏, 邪既胜, 正不得制之, 遂结成形而有块, 其认为无论是正气内虚、脏腑失调, 还是外邪侵袭、寒热太过, 均经过肺气贲郁, 积聚成痰的病理过程。中医治病, 急则治标, 缓则治本, 肺癌的本

合化疗组治疗前及化疗组治疗后比较, 补肺解毒汤联合化疗组患者治疗前出现的食欲不振、咳嗽、血痰、气急、胸痛、发热、神疲乏力、自汗或盗汗等症状明显改善, 均有显著性差异 ($P < 0.05$); 补肺解毒汤联合化疗组不良反应发生率为 30.0%, 化疗组不良反应发生率为 90.0%, 与化疗组比较, 补肺解毒汤联合化疗组不良反应发生率明显低于化疗组, 经统计学处理, 呈现显著性差异 ($P < 0.05$), 提示补肺解毒汤联合化疗组患者对化疗的耐受力优于化疗组患者。见表 3。

是指元气亏虚, 气虚则运化失职, 导致气滞, 气滞则血瘀、饮停、毒聚等一系列标实的证候。所以治疗上以益气扶正为主, 佐以行气活血化瘀、解毒化痰散结为基本法则, 在固本培元的基础上, 再驱邪外出。基于气阴两虚型肺癌占中晚期肺癌辨证分型的 90% 以上^[19], 本研究选取临床中辨证为气阴两虚型中晚期非小细胞肺癌患者 70 例, 在化疗治疗的基础上, 采用补肺解毒汤基本方, 结合临床症状加减进行治疗。方中人参、党参、太子参、沙参、丹参、玄参 6 参同用, 固本培元是本方配伍的灵魂, 其中人参大补元气, 扶正固本, 统领诸药; 党参补脾肺气, 既补肺气, 助肺宣发, 又补脾气, 助脾健运; 太子参、沙参既补肺气又养肺阴, 一箭双雕, 玄参养阴清热、消坚散结, 丹参活血祛瘀, 如此配伍则攻补兼施, 标本兼顾。同时应用乳香、莪术、没药、三棱活血化瘀; 法半夏、浙贝母、山慈菇消瘤散结; 白芍、熟地黄补养精血; 按照中医基础理论, 气能生血, 应用大剂量党参、白术、茯苓补气则血源充足, 化生有余。全方集益气、活血、生血、养阴、散结诸药于一方, 使驱邪不伤正, 扶正不助

邪, 兼顾五脏六腑, 统治诸症。

综上所述, 化疗联合中药能缓解患者临床症状, 提高患者的生活质量, 降低化疗的不良反应, 是一种合理而有效的治疗肿瘤的方法。

[参考文献]

[1] 陈杰, 李甘地. 病理学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 241.

[2] 程文芳, 钱飞宇, 李云英, 等. 肺癌放疗与放射性肺炎的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2000, 14(4): 274-275.

[3] Cox J D, Stetz J, Pajak T F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and treatment of cancer (EORTC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346.

[4] Ganti A K, Loberiza F R J, Kessinger A. Factors affecting bone marrow toxicity following administration of carboplatin and paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2010, 30(4): 1365-1369.

[5] 卢利员, 黄斌, 李永浩, 等. 益气养阴消积饮结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(3): 192-195.

[6] 单国英. 扶正抗癌中药治疗晚期恶性肿瘤患者免疫功能和生存质量的临床作用[J]. 中国卫生产业, 2014(16): 80-81.

[7] 王中奇, 赵庆香, 邓海滨, 等. 中医药结合化疗防治非小细胞肺癌复发转移 300 例分析[C]. 海口: 肿瘤多学科综合诊治新进展学术研讨会, 2012.

[8] 陈殿学, 孙宏伟, 关洪全, 等. 脾虚小鼠 TNF- α 的表达及不同产地人参调节作用的比较研究[J]. 辽宁中医

杂志, 2013, 40(3): 146-149.

[9] 白琳, 石柱英, 杨亚军, 等. 罗汉果和熟地黄增加小鼠造血干细胞的数量和功能[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(3): 139-142.

[10] 侯茜, 郭美, 张帆, 等. 党参水煎剂对 D-半乳糖致免疫衰老小鼠胸腺功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(1): 51-55.

[11] 黄利, 李利民, 唐丽燕, 等. 白术水煎剂对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 113-115.

[12] 张小燕, 丁晓萍, 叶梅, 等. 莜术油对人乳头状瘤病毒的抑制作用[J]. 武警医学, 2014, 25(1): 34-36.

[13] 颜兵, 张映城, 施俊, 等. β -榄香烯调控 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路抑制胃癌裸鼠移植瘤淋巴管生成[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 156-158.

[14] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范. 第 9 分册. 原发性支气管肺癌[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 773.

[15] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994.

[16] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 47.

[17] 张品良, 陈黎. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 53 例临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9): 690-692.

[18] 孙建立, 刘嘉湘, 徐蔚杰, 等. 原发性支气管肺癌中医证的特征研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(7): 536-538.

[19] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 67-69.

[责任编辑 邹晓翠]