

· 临床 ·

扶正散结方对非小细胞肺癌的抑瘤作用及对血清 VEGF, TSGF 的调控机制

段腾, 田菲*, 彭馨乐, 耿智丽, 李美霞
(天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

[摘要] 目的:探讨扶正散结方对非小细胞肺癌的抑瘤及对血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)的调控作用。方法:选取130例非小细胞肺癌患者,随机分为化疗组(A组,32例),综合组(扶正散结方+化疗组,B组,48例)和扶正散结方组(C组,50例),分析各组治疗后疗效、复发转移及转移灶情况、中医证候及生活质量改善情况及对血清VEGF, TSGF的调控作用。结果:B组控制率达79.2%,明显高于A, C两组($P < 0.05$);治疗后A, B, C组的转移灶缩小者分别为46.8%, 75.0%, 44.0%;服用扶正散结方组新转移灶发生率明显低于未服用的单纯化疗组($P < 0.05$);在中医证候方面,3组中以B组(79.1%)改善最为明显($P < 0.05$);B组舌质、舌苔也较单纯化疗组改善明显($P < 0.05$);3组患者治疗前血清VEGF, TSGF平均水平均高于正常值。与治疗前比较,治疗后C, B组血清VEGF水平明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);3组治疗后TSGF水平均有所下降($P < 0.05$)。结论:扶正散结方能够减轻化疗副作用,改善临床症状,提高生存质量,同时能使血清VEGF, TSGF水平下降,减少肿瘤转移的发生。

[关键词] 中医药; 非小细胞肺癌; 抑瘤作用; 血管内皮生长因子; 肿瘤特异性生长因子

[中图分类号] R287; R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0164-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090164

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170215.0935.018.html>

[网络出版时间] 2017-02-15 9:35

Antitumor Effect of Fuzheng Sanjie Prescription in Inhibiting Non-small Cell Lung Cancer and Regulating Serum VEGF and TSGF

DUAN Teng, TIAN Fei*, PENG Xin-le, GENG Zhi-li, LI Mei-xia

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Fuzheng Sanjie prescription in inhibiting non-small cell lung cancer and regulating serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor supplied group of factors (TSGF). **Method:** A total of 130 cases of non-small cell lung cancer patients were divided into chemotherapy group (A group, 32 cases), comprehensive group (Fuzheng Sanjie prescription + chemotherapy group, B group, 48 cases) and Fuzheng Sanjie prescription group (C group, 50 cases). After treatment, curative effect, recurrence and metastasis, traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, improvement in quality of life and regulation in serum VEGF and TSGF were analyzed. **Result:** B group's control display rate reached 79.6%, which was significantly higher than that of A, C groups ($P < 0.05$). After treatment, metastasis in groups A, B and C were reduced by 46.8%, 75.0% and 44.0% respectively. The new metastasis rate of the Fuzheng Sanjie prescription group was significantly lower than that of the chemotherapy group ($P < 0.05$). In the aspect of TCM symptoms, B

[收稿日期] 20161206(017)

[基金项目] 天津市卫生局课题项目(2005038)

[第一作者] 段腾,在读硕士,从事中西医结合治疗肿瘤研究, Tel:13512251101, E-mail:duanteng01@163.com

[通讯作者] *田菲,博士生导师,教授,从事中西医结合治疗肿瘤研究, Tel:13512251101, E-mail:duanteng01@163.com

group (79.1%) showed the most obvious improvement ($P < 0.05$), and significant improvement in tongue nature and fur than chemotherapy group ($P < 0.05$). And the average levels of serum VEGF and TSGF in three groups were higher than that before treatment. After treatment, the serum VEGF level of C group and B group were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The average level of TSGF in three groups slightly decreased after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Sanjie prescription can reduce the side effects of chemotherapy, improve clinical symptoms and quality of life, decrease the levels of serum VEGF and TSGF, and reduce the occurrence of tumor metastasis.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; non-small cell lung cancer; antitumor effect; vascular endothelial growth factor (VEGF); tumor supplied group of factors (TSGF)

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌发病率的80%,为最常见类型,多数患者就诊时已属中晚期,且由于手术后患者放化疗的副作用,使患者的生活质量严重下降^[1]。中医药在抗肿瘤研究治疗方面取得了可喜成绩,特别是在抑瘤、增效减毒、预防复发和转移等方面,弥补了肺癌手术、放化疗治疗的不足^[2-3]。本研究在导师的指导下,对2012年1月至2015年12月就诊于天津中医药大学第一附属医院的非小细胞肺癌患者进行了分析、总结,并依据《素问·五藏生成》、《素问·六节藏象论》中“诸气者,皆属于肺”,“肺者,气之本”,肺主一身之气,肺气虚则一身之气虚,气属阳,气损及阴,最终气阴两虚^[4]等相关理论。提出了“扶正积自消”的基本治疗大法,拟定扶正散结方(由古方鳖甲煎丸加减化裁而成)作为临床治疗辨证防治NSCLC的基础方。前期研究表明,本方可抑制肿瘤增长,改善小鼠生存质量,增加胸腺重和胸腺指数,提高免疫功能,逆转肿瘤发生时的免疫抑制状态,并且可降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)表达水平,从而起到抑制肿瘤作用^[5-10]。本研究采用扶正散结方,对非小细胞肺癌患者进行了抑瘤、生活质量及在微血管生成转移基因调控作用机制的可行性等方面进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取天津中医药大学第一附属医院肿瘤科2012年1月—2015年12月收治的非小细胞肺癌住院患者。入组152例,按随机数字表法随机分为化疗组(A组)、综合组(扶正散结方汤剂+化疗组,B组)和单纯扶正散结方汤剂组(C组)。根据随访结果,A组脱落3例,B组脱落7例,C组脱落12例,最终130患者入组。其中A组32例,男20例,女12例;年龄 ≤ 60 岁18例, > 60 岁14例;

病理类型中鳞癌17例,非鳞癌15例;分期中T1-2期23例,T3-4期9例。B组48例,男29例,女19例,年龄 ≤ 60 岁32例, > 60 岁16例;病理类型中鳞癌35例,非鳞癌13例;分期中T1-2期36例,T3-4期12例。C组50例,男29例,女21例;年龄 ≤ 60 岁28例, > 60 岁22例;病理类型中鳞癌17例,非鳞癌33例;分期中T1-2期40例,T3-4期10例。3组患者性别、年龄、病理类型、分期以及治疗前化疗疗程等一般资料比较统计学检验无显著差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2016年版石远凯教授主编《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[11]标准,TNM分期标准参照2016年最新国际肺癌TNM分期标准(第8版)标准^[12]。

1.2.2 中医诊断标准 参照2011年普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中医内科学》^[13]中“肺癌”部分内容,其中气阴两虚型患者标准。

1.3 纳入标准 全部患者均经CT,MR等影像学检查及细胞学、组织学确诊为非小细胞肺癌,并明确其病理类型及分期^[11];KPS评分 ≥ 60 分,预计生存期在3个月以上,本试验经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴有严重心、肝、肾病变和血液系统疾病者;严重感染患者;严重胃部疾病不能口服药物者。

1.5 治疗方法 A组,GP方案化疗。化疗方案为吉西他滨(gemcitabine,江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20030105)1000 mg·m⁻²第1,8天静脉滴注,顺铂(cisplatin,DDP)80 mg·m⁻²第1天静脉滴注,28d为1周期。B组,在GP方案化疗前1周开始口服扶正散结方,方药组成:黄芪(生)、灵芝、龙葵、龟甲、鳖甲等,共150g,水煎服,其中龟板、鳖甲先煎

15 min,余药大火煮沸后再煎 15 min,1 剂/d,早晚 2 次分服。C 组,单纯口服扶正散结方。处方药材均购自天津市医药公司,经天津中医药大学张建岭教授鉴定,符合《中国药典》2010 年版标准。以上 3 组均 28 d 为 1 个疗程,连用 2 个疗程。

1.6 检测方法 各组患者于治疗前后 1,2 个月分别进行 CT,血清 VEGF,TSGF,K 氏评分检测,观察患者原发病灶、转移灶的发生和改变、不良反应情况。VEGF 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,ELISA 试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司,在 Model 550 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司)进行检测。TSGF 采用分光光度比色法检测,严格按照 TSGF 试剂盒(湖南新大陆生物技术有限公司)说明书,使用 VIS7200 型分光光度计(上海尤尼柯公司)检测。

1.7 疗效标准 西医疗效标准按照 WTO 实体瘤疗效标准进行^[14],均以原发肿瘤计算,同时记录原有

转移灶和新转移灶数量、大小。中医疗效采用证候积分法^[15],无(-)为 0 分;轻(+)为 1 分;中(++)为 2 分,重(+++)为 3 分。明显改善,积分下降 $\geq 2/3$;部分改善,积分下降 $\geq 1/3$,但 $< 2/3$;无改善,积分下降 $< 1/3$;恶化,积分上升。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *T* 检验,计量资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较 B 组有 1 例获得完全缓解,B 组完全缓解 + 部分缓解 + 无进展达 79.2%,A 组完全缓解 + 部分缓解 + 无进展为 59.3%,C 组完全缓解 + 部分缓解 + 无进展为 60.0%,与 A,C 两组比较,B 组患者病情缓解明显,疗效较好($P < 0.05$)。A,C 两组疗效相似,但 C 组无进展居多。见表 1。

表 1 3 组患者治疗后疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect in three groups after treatment

组别	例数	完全缓解/例	部分缓解/例	无进展/例	疾病进展/例	完全缓解 + 部分缓解/例(%)	完全缓解 + 部分缓解 + 无进展/例(%)
A	32	0	7	12	13	7(21.8)	19(59.3)
B	48	1	12	25	10	13(27.1)	38(79.2) ^{1,2)}
C	50	0	8	22	20	8(16.0)	30(60.0)

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05$;与 C 组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.2 3 组患者转移灶瘤体变化比较 治疗后 A,B,C 3 组的转移灶均有不同程度缩小,分别占 46.8%,75.0%,44.0%;新转移灶发生率 A,B,C 组为 34.3%,14.6%,20.0%,表明服用扶正散结方的 B,

C 组在转移灶缩小方面均优于 A 组,B 组缩小最明显($P < 0.05$)。与 A 组比较,C 组缩小率相似,无统计学意义;新转移灶发生率方面 B,C 两组明显低于单纯化疗组 A 组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 治疗后 3 组患者转移及新转移灶变化比较

Table 2 Comparison of changes of metastasis and new metastatic lesions in three groups after treatment

组别	例数	转移灶		新增/例(%)	新转移灶	
		增大/例	缩小/例(%)		淋巴转移/例	其他转移/例
A	32	17	15(46.8)	11(34.3)	7	4
B	48	12	36(75.0) ¹⁾	7(14.6) ²⁾	5	2
C	50	28	22(44.0)	10(20.0) ¹⁾	8	2

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)} P < 0.01$ 。

2.3 3 组患者中医证候及生存质量改变比较 3 组患者治疗后临床症状均有好转,K 氏评分提高率 A 组为 37.5%,B 组为 79.1%,C 组为 48.0%,与 A,C 组比较,B 组症状改善最为明显($P < 0.05$);A,C 两组患者改善情况相似,表明单纯化疗或单纯口服扶正散结方汤剂疗效相似;B 组舌质、舌苔也较单纯

化疗组改善明显。见表 3。

2.4 3 组患者血清 VEGF 及 TSGF 含量比较 3 组患者治疗前血清 VEGF,TSGF 平均水平均高于正常值。与治疗前比较,治疗后 A 组患者血清 VEGF 水平有上升趋势,无统计学意义,C,B 组治疗后血清 VEGF 水平明显下降($P < 0.05, P < 0.01$)。与治疗

表 3 3 组患者中医证候及生存质量比较

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine symptoms and quality of life in three groups

组别	例数	明显改善/例	部分改善/例	无改善/例	恶化/例	K 氏评分提高率/例 (%)
A	32	2	10	13	7	12/28(37.5)
B	48	12	26	8	2	38/48(79.1) ^{1,2)}
C	50	2	22	20	6	24/50(48.0)

前比较,3 组治疗后 TSGF 水平明显下降 ($P < 0.05$)。治疗后与 A 组比较,B 组 VEGF 水平显著下

降 ($P < 0.01$),TSGF 水平明显下降 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者血清 VEGF 及 TSGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum VEGF and TSGF in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF/ng·L ⁻¹		TSGF/U·mL ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	32	159.7 ± 20.9	163.1 ± 21.6	88.3 ± 10.4	69.6 ± 11.8 ¹⁾
B	48	163.2 ± 30.2	131.4 ± 21.9 ^{2,4)}	77.5 ± 9.8	62.5 ± 9.4 ^{1,3)}
C	50	159.4 ± 25.7	148.9 ± 21.8 ¹⁾	74.2 ± 10.5	65.2 ± 10.2 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;治疗后与 A 组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 毒性反应 A,B 两组患者中均出现了白细胞下降,骨髓抑制为 I, II 度,胃肠道反应主要为纳差、恶心、呕吐、腹泻、便秘等,经对症处理后很快恢复,未见肝肾功能损害。C 组患者中出现不同程度恶心、食欲下降等反应,经对症处理后好转。A 组有 1 例出现中度发热,未作特殊处理后缓解,未见其他不良反应。

3 讨论

中医学认为,癌瘤为正虚邪聚所致,病属正虚邪实,正虚贯穿于肺癌发生、发展的始终,是其发病的内因。正如《医宗必读》所谓:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”,肺癌乃因虚致实,是一种全身属虚,局部(瘤所居部位)属实的“本虚标实”的疾病^[16-18]。导师认为“正气亏虚是非小细胞肺癌复发转移发生的根本”,并强调肺、脾、肾三脏同虚,提出了“扶正积自消”的基本治疗大法,并拟扶正散结方作为临床治疗辨证防治 NSCLC 的基础方,以益气养阴、扶正散结。扶正散结方君以黄芪补气健脾、益卫固表,归肺、脾经;臣以灵芝益气养血,归肺、肾经;君臣二药共用可达益气扶正,兼益肺、脾、肾三脏之气的功效;佐以龙葵清热解毒、活血散瘀、利水消肿、止咳祛痰,使以鳖甲、龟甲益肾健骨、软坚散结,且善治开阖失常之病,同归肾经,均具有很好养阴补肾作用,用于非小细胞肺癌术后及化疗辅助治疗,寓攻于补,可收补益、消瘤双重效果,达到抑制侵袭转移的目的。而对于术后残存的肺癌细胞来说,正气亏

虚的部分是其转移的目标地点。本研究中的扶正散结方益气养阴、扶正散结以“先安未受邪之地”,提前消除了适合肺癌细胞生长的环境。全方配伍肺、脾、肾兼顾,共奏扶正不留邪,攻邪不伤正之功。

相关研究表明,肿瘤血管生成是一个多因素、多步骤的复杂过程,并且 VEGF/VEGFR-2 是构成调控肿瘤血管生成的关键信号传导途径^[19-21]。其中 VEGF 是促肿瘤血管生成物质,TSGF 是恶性肿瘤细胞分泌的可溶性肽类物质,二者浓度越高越容易发生淋巴及远处转移^[22-23],刘磊等^[24]研究发现中药复方制剂可以抑制 VEGF/VEGF-2 信号通路,降低微血管密度,从而抑制肿瘤生长。

本研究表明,服用扶正散结方汤剂的患者,特别是配合化疗组,其完全缓解 + 部分缓解 + 无进展可达 79.2%,且能够减轻化疗副作用,改善临床症状,提高生存质量。在缩小肿瘤及抑制转移灶方面,B 组效果最明显。并且服用扶正散结方汤剂 B,C 两组,其血清 VEGF,TSGF 水平明显下降,肿瘤转移发生低,显示出中医药联合化疗对晚期原发性非小细胞肺癌的综合作用,特别是能够协同控制肿瘤病灶,减少转移发生的作用,这种作用可能是通过降低血清 VEGF,TSGF 水平来实现,说明扶正散结方联合化疗对肺癌作用机制可能是抑制肿瘤细胞分裂,促进肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤血管生成因子的分泌及 TSGF 产生^[25]。因此中医药针对 VEGF,TSGF 及其受体的抗血管生成疗法,可望成为提高肺癌等恶性

肿瘤的生存率的主要辅助疗法,对发展新的抗肿瘤治疗策略具有重要的临床意义。恶性肿瘤的发生是一个极其复杂的过程,扶正散结方作为复方制剂对于肺癌的作用可能是多方面的,同时各组分的其他有效成分的抗癌作用也须进行系统探讨。从整体上全面阐述扶正散结方的抑瘤作用及对肿瘤分子机制调控还有待研究。

[参考文献]

[1] 李春鸣,余更生. 肺癌术后局部复发和远处转移相关因素的差异性分析[J]. 当代医学,2013,19(8):9-10.

[2] D'Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2010,21(S3):4182-4185.

[3] 杨铭,李嘉旗,焦丽静,等. 基于复杂网络结合生存分析的中医药治疗肺癌的核心有效处方的发现研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(22):4482-4490.

[4] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:21.

[5] 郭冬梅,田菲,陈立伟,等. 扶正消癌方对 Lewis 肺癌模型小鼠的抑瘤作用[J]. 中医杂志,2012,53(18):1585-1587.

[6] 郭冬梅,田菲,陈立伟,等. 扶正散结方逆转 Lewis 肺癌小鼠 Th1/Th2 漂移相关性研究[J]. 四川中医,2012(9):39-41.

[7] 王兰,田菲,杨佩颖,等. 扶正解毒方对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤血管生成和肿瘤转移作用的实验研究[J]. 山西医药杂志,2012,41(11):1125-1126.

[8] 张俊萍,魏征,田菲. 扶正解毒方对肺腺癌 A549 细胞生长及凋亡的影响[J]. 中医学报,2014,29(7):938-940.

[9] 王兰,田菲,陈亮,等. 扶正解毒方含药血清对人肺癌细胞(A549)增殖和凋亡的影响[J]. 四川中医,2012,30(12):52-54.

[10] 杨小纯,田菲. 扶正祛邪汤配合化疗对中晚期非小细胞患者疗效的影响[J]. 中医药导报,2015,21(6):69-71.

[11] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(1):1-15.

[12] 杨龙海,叶波,魏星,等. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第8版)修订稿解读[J]. 中国医刊,2016,51(9):22-25.

[13] 周仲英. 中医内科学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1988:78-84.

[14] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Breast Cancer,2005,87(1):881-886.

[15] 张永玲,王保和. 中医证候临床疗效评价方法研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2010(9):463-465.

[16] 王巍. 非小细胞肺癌转移规律与证型相关性研究[D]. 广州:广州中医药大学,2008.

[17] 姚逸临,田建辉,赵丽红,等. 肺癌术后患者证型分布及其与免疫功能、细胞因子关系[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(5):66-68.

[18] 黎金华,田菲,邱崇笙,等. 扶正散结方调控 Lewis 肺癌小鼠 TAMs 免疫重塑作用的相关研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1161-1165.

[19] 董宏超,翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(9):2231-2233.

[20] 杨军,陈明清,董坚. VEGFA-VEGFR2 信号转导通路在抗肿瘤血管生成中的作用[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(34):3611-3616.

[21] 李涛,孙才兴. 肿瘤血管形成的分子调控机制[J]. 中国肿瘤,2014,23(1):44-48.

[22] 李柳宁,吴霞,柴小妹,等. 消积饮不同治则方药对非小细胞肺癌 VEGF 表达调控的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(21):3605-3607.

[23] 熊新军,熊龙军. 六君子汤联合 EP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效评估[J]. 海南医学院学报,2016,22(15):1714-1717,1721.

[24] 刘磊,刘健,万磊,等. 中医药对血管新生相关信号通路的影响[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(3):315-319.

[25] 陈慧彬,陈超,滕鸣健,等. 扶正散结汤拆方配伍中药对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠血清 IL-2、IL-10、IFN- γ 影响的研究[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(3):254-256,275.

[责任编辑 张丰丰]