

救必应汤联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效综合评价

林才志^{1*}, 胡乃强², 赵海燕², 廖丹², 邵文慧², 韩丹²

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 532022; 2. 广西中医药大学, 南宁 532001)

[摘要] **目的:**综合评价救必应汤联合 DP 化疗方案[多西他赛(docetaxel) + 顺铂(cisplatin)]治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法:**选取确诊的晚期(Ⅲb~Ⅳ)非小细胞肺癌(NSCLC)患者120例,随机分为两组,各60例,治疗组采用救必应汤联合 DP 化疗方案,对照组仅采用 DP 化疗方案。比较两组患者近期临床疗效、免疫情况、生活质量、生存情况及毒副反应。**结果:**近期临床疗效,治疗组总有效率和疾病控制率均优于对照组,尤其是疾病控制率方面更优($P < 0.05$)。免疫功能,治疗组中的 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺水平明显高于治疗前及对照组($P < 0.01$);两组患者白细胞介素-2受体(SIL-2R),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均下降($P < 0.01$)。生活质量,治疗后治疗组在肺癌特异情况、社会(家庭)作用及总评分方面优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。生存情况,治疗组平均无进展生存期(PFS)(4.45月)高于对照组(3.40月),1年生存率治疗组(56.67%)高于对照组(30.00%)($P < 0.05$)。毒副反应,治疗组在Ⅲ~Ⅳ度骨髓、胃肠道反应及周围神经毒性方面优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**救必应汤联合 DP 方案可以提高晚期 NSCLC 患者的临床有效率及免疫功能,改善患者的生活质量,延长患者的生存时间,降低化疗的毒副反应。

[关键词] 救必应汤; 非小细胞肺癌; DP 方案; 疗效评价

[中图分类号] R287;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)15-0184-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017150184

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170511.0935.048.html>

[网络出版时间] 2017-05-11 9:35

Clinical Efficacy of Ovateleaf Holly Bark Decoction Combined with DP Chemotherapy Regimen in Treating Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIN Cai-zhi^{1*}, HU Nai-qiang², ZHAO Hai-yan², LIAO Dan², SHAO Wen-hui², HAN Dan²

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 532022, China;

2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 532001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Ovateleaf Holly Bark decoction combined with DP chemotherapy (docetaxel + cisplatin) in treatment of advanced (Ⅲb-Ⅳ) non-small cell lung cancer. **Method:** A total of 120 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomly divided into two groups. The treatment group (60 cases) was given Ovateleaf Holly Bark decoction combined with DP chemotherapy regimen, while the control group (60 cases) received chemotherapy alone. Clinical efficacy, immune function, quality of life, survival and adverse reactions were compared between two groups. **Result:** In terms of the short-term clinical efficacy, the total effective rate and the disease control rate of treatment group were better than those of control group, especially in the disease control rate ($P < 0.05$). Regarding the immune function, levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). Two groups showed decreases in serum interleukin-2 receptor (SIL-2R), interleukin-6 (IL-

[收稿日期] 20170207(008)

[基金项目] 广西自然科学基金项目(2013GXNSFAA278007)

[通讯作者] *林才志, 硕士, 副主任医师, 从事中医药防治肿瘤的临床研究, Tel:0771-3125318, E-mail:lincaizhi710103@163.com

6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels ($P < 0.01$). As for the quality of life, after treatment, specific situations of lung cancer, social (family) functions and total score of the treatment group were better than those of control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). With respect to the survival, the mean progression free survival (PFS) (4.45 months) in treatment group was higher than that in control group (3.40 months). The one-year survival rate of treatment group (56.67%) was higher than that of control group (30.00%) ($P < 0.05$). In terms of the adverse reaction, the treatment group was superior to control group in the III-IV degree of bone marrow, gastrointestinal reactions and peripheral nerve toxicity, with statistically significant differences ($P < 0.05$).

Conclusion: Ovateleaf Holly Bark decoction combined with DP regimen can improve the clinical efficiency and the immune function of patients with advanced NSCLC, improve their quality of life, prolong their survival time and reduce the adverse reactions of chemotherapy.

[Key words] Ovateleaf Holly Bark decoction; non-small cell lung cancer; docetaxel combined with cisplatin regimen; clinical efficacy evaluation

肺癌已成为严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤之一^[1]。据 WHO 国际癌症研究署 (IARC) 2015 年发布的癌症研究报告表明^[2], 2012 年全球癌症新发病例约 1 400 万例, 死亡约 820 万例, 我国新增癌症患者及死亡人数分别占全球的 21.9%, 26.8%, 肺癌居各类恶性肿瘤之首^[3], 且发病率呈年均 1.63% 增长趋势逐年上升^[4]。其中, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 占总肺癌患者的 80% ~ 90%^[5], 其癌发病较为隐匿, 容易转移等特点, 大部分的患者已进展至 IIIb ~ IV 才被确诊, 往往失去最佳手术时期^[6]。虽然随着西医学的快速发展, 比如生物免疫疗法及生物靶向治疗的相继问世, 肺癌的治疗方法取得了一定的突破, 但患者生存率并无明显改善, 传统放化疗仍是经典的治疗方法之一。放化疗手段虽一定程度上能降低肿瘤活性, 减轻肿瘤负荷, 减少肿瘤转移, 但其毒副作用大, 对免疫功能破坏明显^[7]。随着现代生物学模式转变, 以“杀死最后一个肿瘤细胞”为目的的肿瘤治疗方式也随之向提高患者生存质量转变^[8]。因此, 中医药治疗肿瘤成为新的研究热点且具有优势, 相关研究充分利用这一优势^[9-10], 应用中药联合化疗来提高机体的免疫能力, 减轻化疗的毒副

反应及耐药等方面取得良好疗效。目前研究多从 T 淋巴细胞亚群单方面改变验证对免疫的影响, 少有论及对细胞因子的影响。救必应汤是全国名老中医秦家泰教授根据治疗肺癌的临床经验, 由肺痈名方千金苇茎汤加入抗肿瘤特效药救必应和翠云草化裁而来。笔者通过多年临床观察发现救必应汤治疗晚期肺癌疗效显著^[11]。本研究发现救必应汤联合 DP 化疗能正向升高免疫细胞和负向降低促炎症细胞因子白细胞介素-2 受体 (SIL-2R), 白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 提高患者的免疫功能, 改善患者的生活质量, 延长患者的生存时间, 降低化疗的毒副反应。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2013 年 8 月 1 日—2015 年 7 月 30 日广西中医药大学第一附属医院治疗的晚期 NSCLC 患者 120 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 各 60 例。两组病例治疗过程中均无脱落, 后期随访脱落 5 例, 治疗组 3 例, 对照组 2 例。两组患者年龄, 性别, 病理类型, 肿瘤分期 (TNM) 和 Karnofsky (KPS) 评分等比较差异无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 60$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($n = 60$)

组别	性别/例		年龄 ($\bar{x} \pm s$) /岁	有吸烟史 /例	有家族肿瘤史/例	病理类型/例			TNM 分期/例		KPS 评分 ($\bar{x} \pm s$)/分
	男	女				腺癌	鳞癌	其他	III b	IV	
治疗	33	27	64.25 \pm 6.13	49	8	32	20	8	26	34	71.58 \pm 6.42
对照	36	24	65.04 \pm 5.27	50	7	28	24	8	21	39	72.18 \pm 8.02

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考全国肿瘤防治研究办

公室和中国抗癌协会联合颁布的《中国常见恶性肿瘤诊治规范·第6分册·原发性支气管肺癌》^[12]。经

病理组织学(经纤维支气管镜镜检,经皮 B 超或 CT 引导下细针穿刺术等途径获取)或细胞学(由痰或胸水等脱落细胞检查获取)确诊的 NSCLC。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中医内科学》^[13],中医证型参照《中药新药临床研究指导原则》^[14],符合气虚痰湿夹瘀证者,主证,咳嗽,痰多色黄或白,胸闷,气短;次证,胸痛,身重,神疲乏力。纳差,便溏,舌质暗淡或有齿印,苔白腻,脉濡滑或濡缓。

1.3 纳入标准 ①符合中、西医诊断标准;②年龄 18~80 岁;③根据 UICC(V7.0)TNM 分期为 III b~IV 期,KPS 评分 ≥ 60 分,预计生存期 >6 个月者;④未接受其他抗肺癌相关治疗,且治疗前后至少有 1 种可比较肿瘤大小的同类影像学资料;⑤白细胞(WBC)计数 $\geq 4\ 000$ 个/ mm^3 ,中性粒细胞(N)计数 $\geq 2\ 000$ 个/ mm^3 ,血红蛋白(Hb) $\geq 80\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,肝肾功能指标 <1.5 倍正常值,心功能及凝血功能无异常者;⑥患者医属性好,知晓本研究的性质、目的和意义,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ① I~III a 期 NSCLC 患者;②年龄 <18 岁或 >80 岁;③无明确的肿瘤病灶(包括可测量和不可测量的)者;④妊娠期或哺乳期患者;⑤对本化疗药和中药过敏者;⑥合并“肝炎”、“结核病”处于活动期者;⑦合并有心脑血管、肾、免疫系统和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者等影响疗效与安全性判断者;⑧同时进行放疗或使用其他抗癌药物者。

1.5 治疗方法 对照组干预措施为单纯 DP 化疗方案,化疗时第 1 天采用多西他赛(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20031244)75 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉滴注,4~6 h 后静脉滴注顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20023460)25 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,连用 3 d。治疗组在对照组的基础上联合救必应汤,药物组成:救必应 20 g,翠云草 15 g,薏苡仁 30 g,南沙参 15 g,连翘 15 g,鸡内金(炒)20 g,蛤蚧 1 条,浙贝母 10 g,紫苑 10 g,桃仁 10 g,苦杏仁 10 g,山楂 15 g,甘草 6 g。随证加减,痛甚者加全蝎 6 g,蜈蚣 1 条;热毒甚者加重楼 10 g;痰热者加鱼腥草 20 g;寒痰者加姜半夏 10 g;咽喉不利者加木蝴蝶 10 g,射干 10 g,岗梅 30 g。饮片来源于南宁景昌中药饮片有限公司,许可证号(桂)2016-0143。煎煮方法,第 1 次加水 800 mL,武火煮开后文火煎煮 30 min;第 2 次加水 400 mL,武火煮开后文火煎煮 20 min。两次药液去渣滤净后混匀约 600 mL。服用方法,200 mL/次,3 次/d,饭后 30 min 温服。两组均以 21 d 为 1 个疗程,

连续治疗 4 个疗程。

1.6 疗效评定及观察指标

1.6.1 近期疗效评定 4 个疗程治疗结束后,以胸部 X 射线/CT 改变,评定患者近期疗效。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[15]分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和疾病进展(PD)。

临床有效率 = (PR + CR) / 总例数 $\times 100\%$;

疾病控制率 = (PR + CR + SD) / 总例数 $\times 100\%$

1.6.2 免疫功能 治疗前 1 d 和治疗后 2 周,各抽取受试者(空腹)2 管外周静脉血 2 mL 于真空 EDTA 抗凝管中,分别用于流式细胞仪检测和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。将一管外周静脉血,小心混匀,将抗 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 单克隆抗体 20 μL (BD Biosciences 公司,批号 11648),加入抗凝全血 50 μL ,混匀,室温避光 15 min。加入溶血素 450 μL ,室温避光 30 min,用流式细胞仪(FACSCalibur)检测,运用 Multiset 软件分析。记录 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T 细胞的百分比,计算 CD4⁺/CD8⁺;另一管外周静脉血,3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取上清液于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 留存 1 周内待测。用 SIL-2R, IL-6, TNF- α 试剂盒(上海纪宁实业有限公司,批号分别为 20161001, 20161006, 20161005)检测 SIL-2R, IL-6, TNF- α 水平,操作严格按照说明书。根据治疗前后患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化和血清细胞因子 SIL-2R, IL-6, TNF- α 水平升降情况评价免疫功能。

1.6.3 生存情况 观察两组患者无进展生存期(PFS)和 1 年生存率。PFS 是指从纳入研究开始到最早发现疾病进展的时间。1 年生存率是指从纳入研究开始至 1 年后仍存活患者的百分比。

1.6.4 生活质量 采用 FACT-L(V4.0)中文版^[16]对晚期 NSCLC 患者治疗前后的生活质量进行评价。量表中主要由日常活动、社会(家庭)生活、情绪状态、活动能力及肺癌特异情况等 5 大项目(34 个小项目)组成,每个小项目采用 5 级评分法,评分时正向条目正向计分,即一点也不(0 分),有一点点(1 分),有几分(2 分),颇有些(3 分),相当多(4 分),非常多(5 分),反之,逆向条目反向计分。计算各大项目和总得分,分值越高提示生活质量越好。

1.6.5 不良反应 参考 WHO 颁布的《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》^[17],

结合 DP 化疗方案的临床常见不良反应,主要观察患者治疗后的骨髓抑制、周围神经毒性、胃肠道反应和肝功能损害情况。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料以率表示,进行 χ^2 检验。PFS 采用 Kaplan-Meier 分析,两组患者 1 年生存率比较采用 Log-rank 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 治疗后与对照组比较,治疗组有效率稍高,但无统计学意义;治疗组疾病控制率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 ($n = 60$)

Table 2 Comparison of short-term efficacy between two groups ($n = 60$)

组别	CR /例	PR /例	SD /例	PD /例	临床有效率 /%	疾病控制率 /%
治疗	1	25	30	4	43.33	93.33 ¹⁾
对照	0	22	18	20	36.67	66.67

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 5, 7 同)。

2.2 两组患者治疗前后免疫功能比较

2.2.1 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群数量的差异比较 与治疗前比较,治疗后治疗组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 升高 ($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 升高 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群的差异性比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
治疗	治疗前	50.79 ± 3.71	35.54 ± 2.48	29.27 ± 3.22	1.23 ± 0.17
	治疗后	64.95 ± 2.98 ^{1,2)}	46.30 ± 2.74 ^{1,2)}	29.17 ± 3.57	1.61 ± 0.23 ^{1,2)}
对照	治疗前	51.23 ± 3.69	34.72 ± 3.09	30.34 ± 3.14	1.16 ± 0.15
	治疗后	44.32 ± 2.59	29.92 ± 1.97	28.18 ± 2.80	1.07 ± 0.13

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.2.2 两组患者治疗前后血清细胞因子 SIL-2R, IL-6, TNF- α 比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 SIL-2R, IL-6, TNF- α 水平均降低 ($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组 SIL-2R, IL-6, TNF- α 水平均降低 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清细胞因子 IL-6, SIL-2R, TNF- α 变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of changes in serum cytokines IL-6, SIL-2R, TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	SIL-2R/U·mL ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
治疗	治疗前	277.34 ± 84.74	592.45 ± 125.42	406.17 ± 139.55
	治疗后	79.01 ± 12.48 ^{1,2)}	285.51 ± 102.79 ^{1,2)}	236.64 ± 38.45 ^{1,2)}
对照	治疗前	261.33 ± 82.98	570.74 ± 115.54	382.16 ± 166.70
	治疗后	101.89 ± 20.48 ¹⁾	496.60 ± 155.04 ¹⁾	316.67 ± 58.36 ¹⁾

2.3 两组患者治疗后生存情况比较 患者每 2 月常规住院评估疾病情况,结合每周电话或者门诊随访 1 次。截止随访时间为 2016 年 10 月 30 日。共脱落 5 例患者,其中治疗组 3 例,对照组 2 例,随访率 95.83%。研究中脱落的患者,均以最后 1 次疗效评价日期计入。结果显示,患者的平均 PFS 分别为 4.45 月(治疗组),3.40 月(对照组),PFS 生存曲

线见图 1。1 年生存率治疗组 (56.67%) 高于对照组 (30.00%) ($P < 0.05$)。见表 5。

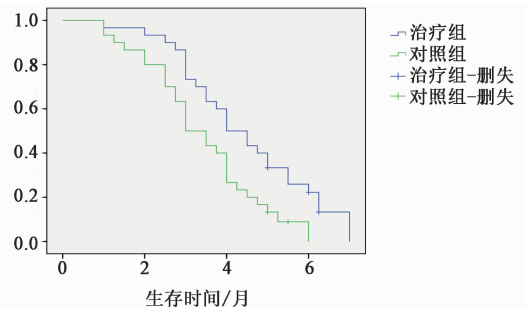


图 1 两组患者 PFS 生存曲线比较

Fig. 1 Comparison of PFS survival curves between two groups

表 5 两组患者 PFS 及 1 年生存率比较

Table 5 Comparison of PFS and one-year survival between two groups

组别	PFS 生存时间 ($\bar{x} \pm s$)/月	95% 置信区间	1 年生存率 /%
治疗	4.45 ± 0.301	(3.862, 5.041)	56.67 ¹⁾
对照	3.40 ± 0.259	(2.892, 3.908)	30.00

2.4 两组患者治疗前后生活质量方面比较 治疗后与对照组比较,治疗组在身体状况、肺癌特异情况、社会(家庭)作用及总评分方面评分均升高 ($P <$

0.05, $P < 0.01$)。见表 6。

2.5 毒副反应 治疗后与对照组比较,治疗组在发

生 III ~ IV 度骨髓、胃肠道反应及周围神经毒性方面人数降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者治疗前后生活质量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	身体状况	社会/家庭作用	情绪状态	活动能力	肺癌特异情况	总量表评分
治疗	治疗前	15.20 ± 2.58	17.80 ± 3.96	15.53 ± 2.35	16.27 ± 3.64	25.77 ± 3.63	90.57 ± 8.83
	治疗后	20.00 ± 3.53 ¹⁾	20.13 ± 4.61 ^{1,3)}	18.43 ± 3.52 ¹⁾	17.50 ± 3.53	26.93 ± 3.33 ²⁾	109.30 ± 9.82 ^{1,3)}
对照	治疗前	14.33 ± 2.49	17.83 ± 2.29	14.92 ± 2.49	17.47 ± 3.03	24.47 ± 4.23	89.02 ± 6.20
	治疗后	18.93 ± 3.49 ¹⁾	17.97 ± 3.45	17.23 ± 3.11 ¹⁾	18.37 ± 4.08	25.17 ± 5.41	97.67 ± 7.66 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;治疗后与对照组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

表 7 两组患者治疗后不良反应比较 ($n = 60$)

组别	骨髓抑制		胃肠道反应	周围神经毒性	肝功能损害
	I ~ II	III ~ IV			
治疗	33	8 ¹⁾	12 ¹⁾	6 ¹⁾	11
对照	27	22	30	20	8

3 讨论

NSCLC 发病较为隐匿,确诊时往往已失去手术机会。因此,化疗成为失去手术可能性晚期 NSCLC 患者治疗的最主要手段,但目前尚无统一的标准化化疗方案^[18]。DP 方案作为目前治疗晚期 NSCLC 常用的化疗方案之一,虽有研究显示 DP 方案可将患者中位生存期 (MST) 延长至 8 ~ 10 个月^[19]。但临床观察发现^[20-21],晚期 NSCLC 患者免疫功能低下,初始化学治疗可以在短期内提高部分患者的免疫功能,如长期反复的化疗会降低机体对化疗所产生的胃肠反应、骨髓抑制、肝肾功能损害等毒副反应的耐受性而中断治疗,并进一步削弱患者的免疫功能,免疫功能的各项指标是评估肺癌患者预后的关键指标,对免疫功能的最终影响使得化疗在肺癌治疗上具有明显的局限性。

救必应汤方是全国名老中医秦家泰独创用于治疗肺癌的经典方,该方以两广地区的特有中草药救必应和翠云草活血化瘀、抗癌解毒、行气散结为主药;以蛤蚧、鸡内金、薏苡仁、山楂健脾消积、益气行滞为臣药;以南沙参、浙贝母、紫苑、桃仁、杏仁化痰止咳,且防止伤阴,连翘合君药可加强清热解毒、祛瘀散结功效,共为佐使药佐助君药;以甘草调和诸药为使药,全方具有抗癌解毒、化痰祛瘀、理肺散结之功。此外,现代药理研究表明,救必应有抑制癌细胞生长、抑菌抗炎镇痛的作用^[22-24];苏恒海等^[25]研究发现,翠云草的主要有效成分翠云草总碱 (TAS) 能

通过抑制核转录因子 (NF)- κ B 和环氧合酶 (COX)-2 的表达,抑制向肿瘤输送营养的血管生长,从而抑制小鼠 S180 实体瘤的生长。

本研究显示,治疗组的近期疗效 (临床有效率 and 疾病控制率) 优于对照组,表明救必应汤联合 DP 方案,有一定的增强化疗效果的作用,可以提高晚期 NSCLC 患者的近期疗效,特别是疾病控制率方面。与多项临床研究^[26-27] 应用中药联合 DP 方案治疗晚期 NSCLC 的结果相似。本研究也显示,在无进展期及 1 年生存期,治疗组明显优于对照组,笔者认为主要有 2 方面可能,一是救必应汤降低了 DP 方案的毒副反应,提高了机体对化疗药物的耐受性,保证了化疗周期的连续性,提高化疗的效果;另一方面是救必应汤本身就具有抗癌作用,联合 DP 方案增加了抗癌效果,延长了患者的无进展期和生存期。

细胞免疫和细胞因子在肺癌的发生、发展过程中对患者免疫功能起到了重要的调节作用。细胞免疫是最重要的抗肿瘤免疫,尤其是 T 淋巴细胞亚群在维持免疫系统内部稳定方面起着举足轻重的作用,并被广泛应用于检测肿瘤的发展、预后及临床疗效判定^[28-29]。研究表明,NSCLC 患者 T 淋巴亚群 CD3⁺, CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平升高,提示患者免疫功能低下,免疫正处于抑制状态,预示临床疗效不佳或者疾病进展^[28]。与细胞免疫一样,细胞因子 SIL-2R, IL-6, TNF- α 可以间接反应患者机体免疫状态。血清中 SIL-2R 可与 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群分泌的 IL-2 结合,使其失去生理活性,从而抑制机体免疫状态。血清中 IL-6 水平可反映炎症情况,研究发现晚期 NSCLC 患者 IL-6 水平升高与肿瘤进展时浸润性炎症有关^[30]。血清中 TNF- α 升高主要原因是恶性肿瘤细胞在浸润和转移过程中刺激单核-巨噬细胞,导致 TNF- α 合成并被释放,以及肿瘤细胞自身的分泌^[31]。朱洪等^[30] 研究也

表明肺癌患者细胞因子 SIL-2R, IL-6, TNF- α 水平明显高于健康人,与 TNM 分期呈正相关,但与病理类型无关。本研究结果显示,无论直接从细胞免疫还是间接从细胞因子方面比较,均表明救必应汤可以调节正负向免疫细胞的水平,从而维持免疫系统内部稳定,提高机体免疫功能,降低化疗药物的毒副作用,进而改善患者的生活质量和提高临床疗效。

对于晚期 NSCLC 的治疗,秦老特别重视患者的生活质量。秦老认为要坚持以“人”为本,不要仅仅着眼于肿瘤的大小,而是想方设法提高患者的生活质量和减轻患者的痛苦,达到“带瘤(癌)生存”效果。本次研究显示,治疗后两组患者的身体状况、情绪状态、总评分均较治疗前明显改善,说明救必应汤可以提高 DP 方案化疗后患者的生活质量。治疗组在 III ~ IV 度骨髓、胃肠道反应、周围神经毒性方面优于对照组,并未增加新的毒副作用,说明救必应汤在一定程度上有减轻化疗毒副作用的效果,并且有良好的安全性。

综上,救必应汤联合 DP 方案化疗不仅有抗晚期 NSCLC 的功效,而且可以提高患者的免疫功能,减轻化疗的毒副作用,提高患者的生活质量,进而实现控制肿瘤进展速度和延长患者生存时间。但本次研究有一定的局限性,如纳入样本量少、研究观察时间不长以及纳入研究的病例是否存在基因突变等问题。有关救必应汤抗治疗 NSCLC 的作用机制仍需要进一步研究,为临床医师提供更为确凿的理论依据。

[参考文献]

[1] 张仁锋,张岩,温丰标,等. 6058 例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016,19(3):129-135.

[2] Torr L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.

[3] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016,25(1):1-8.

[4] 陈万青,张思维,邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. 中国肺癌杂志, 2010,13(5): 488-493.

[5] 程伟雄,吴北林. 非小细胞肺癌外周血内皮细胞关系初步探讨[J]. 当代医学, 2012,16(14):8-9.

[6] 陆焯,王晨洁,余蓉. 生脉饮加味联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(10):1400-1402.

[7] 徐校成,吕颖颖,徐佳灵. 晚期非小细胞肺癌患者化疗对免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(6):1312-1314.

[8] 李宁. 不同量表评价复方守宫散对肺癌患者生活质量的影响并探讨各量表在中医临床的适用程度[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2014.

[9] 荣震,韦海霞,陈新日,等. 补肺消积方治疗晚期耐药性非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1):173-177.

[10] 郝腾腾,谢雁鸣,廖星,等. 参芪扶正注射液联合一线化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20):4094-4107.

[11] 胡乃强,赵海燕,徐学磊,等. 林才志治疗癌症的方药撷菁[J]. 广西中医药, 2016, 39(4):48-50.

[12] 全国肿瘤防治研究办公室,中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范·第6分册·原发性支气管肺癌[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:1-3.

[13] 田德禄,蔡淦. 中医内科学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 2013:412-415.

[14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1995:125-129.

[15] Eisenhauer E A, 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.

[16] 万崇华,张灿珍,宋元龙等. 肺癌患者生存质量测定量表 FACT-L 中文版[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(3):109-110.

[17] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症, 1992, 11(3):254.

[18] 张敬伟,段冬梅,任中海. 苦参注射液联合 GP 方案对非小细胞肺癌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23):184-187.

[19] Race L E, Lilienbaum R. New developments in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(2):156-161.

[20] 赵林. 化疗对肺癌患者免疫功能影响的研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(2):65.

[21] 吴万垠,王斌,张海波,等. 参附注射液对 TP 方案治疗非小细胞肺癌减毒作用的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(5):387-390.

[22] 戴卫波,梅全喜,曾聪彦. 救必应化学成分研究及临床应用进展[J]. 亚太传统医药, 2008, 4(12): 137-139.

[23] MA L Y, MA S C, WEI F, et al. Uncinoside A and B, two new antiviral chromone glycosides from *Selaginella uncinata* [J]. Chem Pharm Bull:Tokyo, 2003, 51(11): 1264-1267.

[24] 许睿. 救必应化学成分研究及抗肿瘤活性成分初步筛选[D]. 广州:广州中医药大学, 2009.

- [25] 苏恒海,孙会静,李丽,等. 翠云草总生物碱对小鼠 S180 实体瘤的抑制作用[J]. 广西科学,2015,22(6): 646-650.
- [26] 欧阳郴生,古宏晖,杨丽娜,等. 扶正肺癌方联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报,2014,29(2):171-173.
- [27] 柏茂树,王熙才,罗露,等. 艾迪注射液协同 DP 方案改善女性晚期肺癌临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(9):133-138.
- [28] 吴姗姗,严峰,邓玉玲,等. 小细胞和非小细胞肺癌晚期患者 CD3⁺CD4⁺ 及 CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞亚群的差异[J]. 中国免疫学杂志,2015,39(1): 114-116,121.
- [29] 杨绿英,黄丽蓉,贾非非,等. CD3⁺CD28⁺T 细胞与晚期非小细胞肺癌化疗疗效的相关性研究[J]. 临床军医杂志,2011,39(6):1121-1123.
- [30] 朱洪,巫翠萍,符火. 肺癌化疗前后血清 SIL-2R、IL-6、TNF- α 浓度变化及临床价值[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,8(9):1597-1600.
- [31] 余文明. 健康高龄者外周血 NK 细胞活性及肿瘤坏死因子分泌的研究[J]. 同济大学学报:医学版,2007,28(3):63-65.

[责任编辑 张丰丰]