

肺抑瘤合剂对中、晚期肺鳞状细胞癌预后的影响

刘显涛^{1*}, 郑心²

(1. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011; 2. 山东中医药大学, 济南 250014)

[摘要] **目的:** 评价肺抑瘤合剂辅助化疗和免疫支持对Ⅲb、Ⅳ期肺鳞状细胞癌(SQCC)患者无进展生存期(PFS), 生存率的影响及对外周血肿瘤标志物和细胞因子的干预效果。**方法:** 将132例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各66例, 均给予盐酸吉西他滨+顺铂的GP方案, 替代方案为紫杉醇+顺铂, 并给予注射用胸腺肽。观察组同期口服肺抑瘤合剂, 对照组同期口服肺抑瘤合剂模拟药。两组患者均连续治疗4个周期。随访记录PFS和12个月生存率, 进行治疗前后欧洲生命质量协作组癌症核心量表(EORTC QLQ-C30)评价; 检测治疗前后CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺水平, 检测治疗前后细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1), 鳞状细胞癌抗原(SCC), 糖抗原125(CA125), 血管内皮生长因子(VEGF), 基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和MMP-9; 进行治疗前后实体瘤大小的评价。**结果:** 观察组实体瘤疗效临床缓解率为(35/66)53.03%, 高于对照组的(23/66)34.85% ($\chi^2 = 4.286, P < 0.05$); 观察组PFS为9.8个月(95% CI, 4.58 ~ 22.37), 长于对照组的5.7个月(95% CI, 4.69 ~ 20.41) ($P < 0.05$); 观察组12个月的生存率为(30/36)45.45%, 高于对照组的(18/48)27.27% ($\chi^2 = 4.714, P < 0.05$); 观察组躯体功能、社会功能和整体生活质量评分均高于对照组 ($P < 0.01$), 疲乏、恶心呕吐、食欲丧失、便秘、腹泻评分均低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组CD3⁺, CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组CYFRA21-1, SCC, CA125, VEGF, MMP-2和MMP-9水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** 采用肺抑瘤合剂配合化疗和免疫支持治疗Ⅲb、Ⅳ期SQCC患者可延长患者PFS, 提高生存率, 能稳定免疫功能, 提高生活质量, 并能抑制CYFRA21-1等肿瘤标志物和VEGF等细胞因子表达, 起到改善预后的效果, 值得进一步研究和应用。

[关键词] 非小细胞肺癌; 鳞状细胞癌; 肺抑瘤合剂; 无进展生存期; 生存率; 生活质量; 肿瘤标志物; 细胞因子

[中图分类号] R273; R734; R246.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)08-0118-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200131

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191021.0958.006.html>

[网络出版时间] 2019-10-21 10:17

Effect of Feiyiliu Mixture on Prognosis of Patients with Middle and Advanced Squamous Cell Carcinoma of Lung

LIU Xian-tao^{1*}, ZHENG Xin²

(1. *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250011, China;*

2. Shandong University of TCM, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Feiyiliu mixture as an adjuvant method for chemotherapy and immune support on progression-free survival (PFS) and survival rate of patients with III b and IV stage squamous cell carcinoma of lung (SQCC), and to investigate its intervention effect on tumor markers and cytokines in peripheral blood. **Method:** One hundred and thirty-two patients were randomly divided into control group (66 cases) and observation group (66 cases) by random number table. Patients in control group received programme of gemcitabine hydrochloride combined with cisplatin (alternative paclitaxel combined with cisplatin) and they also got thymopolypeptides for injection, while the patients in observation group received Feiyiliu mixture, with a treatment course of 4 cycles in both groups. PFS and 12 months' survival rate were recorded during follow-

[收稿日期] 20190912(010)

[基金项目] 山东省中医药科技计划项目(2016072)

[通信作者] *刘显涛, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗呼吸系统疾病临床工作, E-mail: xiantaoliu1225@163.com

up. Scores of European quality of life collaboration cancer core scale (EORTC QLQ-C30) were graded before and after treatment. Levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate antigen 125 (CA125), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 were detected, and size of solid tumor was evaluated before and after treatment. **Result:** Clinical remission rate of solid tumor was (35/66) 53.03% in observation group, higher than (23/66) 34.85% in control group ($\chi^2 = 4.286, P < 0.05$). PFS in observation group was 9.8 months (95% CI, 4.58-22.37), more than 5.7 months in control group (95% CI, 4.69-20.41) ($P < 0.05$). 12 months' survival rate was 45.45% (30/36) in observation group, more than 27.27% (18/48) in control group ($\chi^2 = 4.714, P < 0.05$). Scores of physical function, social function and overall quality of life in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$), and scores of fatigue, nausea and vomiting, shortness of breath, loss of appetite, constipation and diarrhea were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$), while levels of CD8⁺, CYFRA21-1, SCC, CA125, VEGF, MMP-2 and MMP-9 were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Adjuvant Feiyiliu mixture combined with chemotherapy and immune support can prolong PFS, improve survival rate, stabilize immune function, improve quality of life, inhibit the expression of cytokines such as CYFRA21-1 and vascular endothelial growth factor, and improve prognosis for patients with III b and IV stage SQCC. Therefore, it is worth further study and use

[**Key words**] non-small cell lung cancer; squamous cell carcinoma; Feiyiliu mixture; progressive survival; survival rate; quality of life; tumor markers; cytokines

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是主要的原发性肺癌, 其组织类型为鳞状细胞癌 (SQCC) 和腺癌 (ADC), 其中 SQCC 约占 30% ~ 40%, ADC 40% ~ 55%^[1]。随着放化疗、手术技术不断进展, 肺鳞癌的生存期得到明显延长, 但同时放化疗的毒副作用、手术创伤及局限性、肿瘤的复发和转移等问题依然严重地影响了肺癌患者的生活质量, 中晚期肺癌患者放、化疗后 5 年生存率不足 10%^[2], SQCC 的发病多为中央型, 容易累及大血管, 出现中心空泡和大出血, 危及生命, 其治疗具有局限性, 晚期肺癌患者预后较 ADC 更差, 因此 III b, IV 期 SQCC 的研究是目前的热点、难点^[3]。

中医认为 NSCLC 的病机特点为气血虚损, 癌毒 (痰瘀) 内蕴, 虚实夹杂, 全身属虚、局部属实, 治疗上主张中西医结合, 扶正抗癌, 带瘤生存, 追求患者的长期存活和生存质量, 在配合西医治疗措施中显示了独特的效果^[4]。肺抑瘤合剂是以李东垣《脾胃论》之补中益气汤加减而成, 针对 NSCLC 中晚期正气不足, 阴虚热毒瘀结的病机特点而设, 前期观察显示肺抑瘤合剂联合 AP 化疗方案能更有效地改善 NSCLC 患者生活质量、临床症状及实体瘤大小, 降低细胞炎性因子和临床不良事件的发生^[5]。实验研究显示肺抑瘤合剂可能通过抑制 p38, GSK3 β 和 AKT 蛋白的磷酸化水平, 起到抑制肺癌 A549 裸鼠

移植瘤生长作用^[6]。赵粤^[7]临床观察肺抑瘤合剂配合化疗和免疫支持可减轻 III b, IV 期肺腺癌的主要症状, 提高生存质量, 延长了患者生存时间, 并能调节机体免疫功能, 降低血清 VEGF 水平, 抑制肿瘤血管形成。本研究进一步地评价了肺抑瘤合剂配合化疗和免疫支持对 III b, IV 期 SQCC 患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共筛选符合要求的患者 132 例, 纳入时间为 2017 年 3 月至 2018 年 6 月, 病例来源于山东中医药大学附属医院和山东中医药大学第二附属医院各 66 例。依据随机按数字表法分为对照组和观察组各 66 例。对照组男性 40 例, 女性 26 例; 年龄 48 ~ 72 岁, 平均 (64.09 \pm 7.57) 岁; 分期为 III b 期 38 例, IV 期 28 例; 卡氏 (KPS) 评分 (73.54 \pm 7.62) 分。观察组男性 42 例, 女性 24 例; 年龄 50 ~ 75 岁, 平均 (63.79 \pm 7.17) 岁; 分期为 III b 期 40 例, IV 期 26 例; KPS 评分 (72.64 \pm 7.09) 分。两组患者年龄、性别、KPS 评分、分期等基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查批准 (批号 SYFY201704036-01)。

1.2 诊断标准 ① NSCLC 诊断标准, 参见《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[8] 制定标准, 根据临床表现、影像学检查、病理诊断等检查明确诊断。

②气阴两虚兼热毒证诊断标准,参照《中药新药临床研究指导原则》制定,咳嗽,无痰或少痰,或痰中带血,可伴胸痛、胸闷,神疲乏力,气短,发热,口干咽燥,盗汗,心烦,大便干结,尿短赤,舌质红,舌苔薄黄,或光绛无苔,脉细弱。

1.3 纳入标准 ①符合 NSCLC 鳞状细胞癌的诊断;②TNM 分期为 III b 期或 IV 期患者;③符合气阴两虚兼热毒证标准;④年龄 40 ~ 75 岁,性别不限;⑤预计生存期 ≥ 3 个月;⑥KPS ≥ 50 分;⑦能测量瘤灶,不伴胸腔积液;⑧未经任何方法治疗或经放疗、化疗已结束 3 个月以上而无效者,或经手术探查未能切除者;⑨取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重肝、肾功能不全者,合并其他系统严重疾病者;②合并严重急性感染,未能有效控制者;③精神病患者,认知功能障碍者;④依从性差,难以配合治疗或随访者;⑤同期采用其他中医药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组采用化疗加免疫支持方案。GP 方案为注射用盐酸吉西他滨(Lilly France,注册证号 H20100300), $1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注,第 1, 8 天;顺铂注射液(Hospira Australia Pty Ltd, H20140372), $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注,第 1 天,每 3 周重复 1 次。需更换方案者给予 PC 方案,紫杉醇注射液(Bristol-Myers Squibb S. r. l. 意大利,注册证号 H20171227) $135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注,第 1 天,加顺铂注射液(使用同上),每 3 周重复 1 次。注射用胸腺肽(南京新百药业有限公司,国药准字 H20067124),160 mg,静脉滴注,1 次/d,连续注射 7 d,每 3 周重复 1 次。观察组西医治疗同对照组。并给予肺抑瘤合剂(山东中医药大学附属医院,鲁 ZBZ0012018),药物组成有党参片 24 g,黄芪 18 g,麸炒白术 12 g,茯苓 15 g,白花蛇舌草 30 g,半枝莲 24 g,薏苡仁 30 g,夏枯草 18 g,浙贝母 15 g,女贞子 21 g,山慈菇 9 g,甘草片 6 g。对照组同时口服肺抑瘤合剂模拟药(医院)制剂室提供。50 mL/次,温服,3 次/d。两组患者共治疗 4 个周期。

1.6 观察指标 ①无进展生存期(PFS),记录从纳入研究至病情进展(病灶体积增加 > 25% 或出现新病灶)或死亡时间。②生存率,随访记录患者 12 个月内的生存率。③生活质量,采用欧洲生命质量协作组癌症核心量表(EORTC QLQ-C30)^[9],本研究取 QLQ-C30 的躯体功能、社会功能、整体健康,疲乏、疼痛、恶心呕吐、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻条目进行评价,评分均为 0 ~ 100 分,功能领域和总体健康

状况领域得分越高则表示生存质量越高,疾病与治疗相关症状领域得分越高表示症状或问题越多,即生存质量越差;于治疗前后各评价 1 次。④实体瘤大小,采用核磁共振成像(MRI)或 CT 于治疗前后测量瘤体病灶变化情况。⑤T 淋巴细胞亚群,采用流式细胞仪检测治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平,试剂盒(上海哈灵生物科技有限公司,批号 201711084A, 201806072C)。⑥肿瘤标志物,细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1),鳞状细胞癌抗原(SCC)和糖抗原 125(CA125),采用化学发光微粒子免疫分析法检测,试剂盒(德国 Wakchemie 公司,批号分别为 1706A, 0814B, 171203A);于治疗前后各检测 1 次。阳性界值为 CYFRA21-1 > 3.3 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, SCC > 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, CA125 > 35 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。⑦细胞因子,血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(杭州联科生物科技有限公司,批号分别为 20171063, 20170742, 201803920);于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 实体瘤疗效评价标准见文献[8]。完全缓解(CR),所有病灶消失;部分缓解(PR),病灶体积减少 ≥ 50%;病情稳定(SD),病灶体积减少 < 50% 或增加 ≤ 25%;进展或恶化(PD),病灶体积增加 > 25% 或出现新病灶。

1.8 统计学方法 数据管理与统计采用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,PFS 和生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析法,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者实体瘤疗效比较 观察组实体瘤疗效临床缓解(CR + PR)率为(35/66)53.03%,高于对照组(23/66)的 34.85%,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.286, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者实体瘤疗效比较

Table 1 Comparison of effect on solid tumor in two groups

组别	CR /例	PR /例	SD /例	PD /例	缓解率(CR + PR) /例(%)
对照	2	21	29	14	23(34.85)
观察	4	31	22	9	35(53.03) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 PFS 比较 随访时间 4 ~ 29 个月,中位随访 9 个月,观察组 PFS 为 9.8 个月(95% CI, 4.58 ~ 22.37),长于对照组的 5.7 个月(95% CI,

4.69 ~ 20.41) ($P < 0.05$), PFS 曲线图, 见图 1。

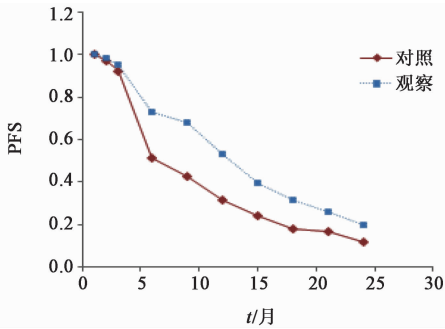


图 1 两组患者 PFS 曲线

Fig.1 Curve of PFS in two groups

2.3 两组患者 12 个月的生存率比较 观察组 12 个月的生存率为 (30/36) 45.45%, 高于对照组的 (18/48) 27.27%, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.714, P < 0.05$); 生存率曲线图, 见图 2。

2.4 两组患者治疗前后生活质量情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 QLQ-C30 量表的躯体

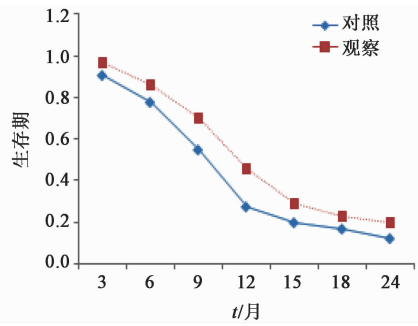


图 2 两组患者生存期曲线

Fig.2 Curve of survival period in two groups

功能、社会功能和整体生活质量评分均较治疗前升高 ($P < 0.01$), 疲乏、疼痛、恶心呕吐、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻评分均较治疗前上升 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者躯体功能、社会功能和整体生活质量评分均高于对照组 ($P < 0.01$), 疲乏、疼痛、恶心呕吐、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后生活质量情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

Table 2 Comparison of quality of life in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

分

组别	时间	躯体功能	社会功能	整体生活质量	疲乏	疼痛
对照	治疗前	46.35 ± 5.74	44.62 ± 6.53	45.77 ± 6.12	49.72 ± 5.94	47.03 ± 6.75
	治疗后	63.81 ± 7.96 ¹⁾	60.13 ± 8.15 ¹⁾	62.49 ± 7.76 ¹⁾	65.47 ± 8.83 ¹⁾	63.95 ± 7.64 ¹⁾
观察	治疗前	45.69 ± 5.91	42.93 ± 6.48	45.29 ± 6.35	48.68 ± 5.76	48.47 ± 6.54
	治疗后	75.93 ± 9.74 ^{1,2)}	71.26 ± 8.48 ^{1,2)}	74.05 ± 8.19 ^{1,2)}	55.36 ± 6.43 ^{1,2)}	60.23 ± 6.84 ¹⁾

组别	时间	失眠	食欲丧失	便秘	腹泻	恶心呕吐
对照	治疗前	38.43 ± 5.01	51.46 ± 7.49	33.68 ± 4.98	46.44 ± 5.94	40.14 ± 5.45
	治疗后	53.06 ± 6.59 ¹⁾	69.12 ± 8.28 ¹⁾	45.53 ± 5.62 ¹⁾	58.23 ± 6.31 ¹⁾	71.47 ± 8.99 ¹⁾
观察	治疗前	40.01 ± 5.22	50.04 ± 7.25	35.72 ± 4.85	44.29 ± 5.71	42.02 ± 5.69
	治疗后	51.24 ± 6.38 ¹⁾	60.27 ± 8.63 ^{1,2)}	40.19 ± 5.24 ^{1,2)}	51.07 ± 6.82 ^{1,2)}	62.29 ± 7.15 ^{1,2)}

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, 5 同)。

2.5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后对照组 CD3⁺, CD4⁺ 水平下降, CD8⁺ 升高, CD4⁺/CD8⁺ 降低 ($P < 0.05$), 治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺ 水平均有下降 ($P < 0.05$), CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 变化差异无统计学意义; 治疗后, 观察组 CD3⁺, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.6 两组患者治疗前后外周血 CYFRA21-1, SCC 和 CA125 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者外周血 CYFRA21-1, SCC 和 CA125 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者外周血 CYFRA21-1, SCC 和 CA125 水平均低于对照组,

比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.7 两组患者治疗前后 VEGF, MMP-2 和 MMP-9 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 VEGF, MMP-2 和 MMP-9 水平均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 VEGF, MMP-2 和 MMP-9 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

肺癌仍居恶性肿瘤发病率及死亡率的第一位, SQCC 在遗传学等方面具有自身的特点, 治疗手段仍较局限, 含铂双药联合化疗仍然为其标准治疗方案, 可供调整的药物少, 现有的分子靶向药物对 SQCC 治疗作用非常有限, 亟需寻找新的 SQCC 治疗

表 3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

Table 3 Comparison of changes of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照	治疗前	56.37 ± 6.63	37.14 ± 4.36	27.29 ± 3.38	1.31 ± 0.24
	治疗后	47.29 ± 5.57 ¹⁾	31.86 ± 3.48 ¹⁾	32.05 ± 4.15 ¹⁾	0.98 ± 0.17 ¹⁾
观察	治疗前	57.13 ± 6.83	36.95 ± 4.27	27.53 ± 3.46	1.30 ± 0.21
	治疗后	53.42 ± 5.56 ^{1,2)}	34.39 ± 3.62 ^{1,2)}	28.85 ± 3.73 ²⁾	1.25 ± 0.16 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后外周血 CYFRA21-1, SCC 和 CA125 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

Table 4 Comparison of changes of CYFRA21-1, SCC and CA125 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

组别	时间	CYFRA21-1 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	SCC / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CA125 / $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	9.52 ± 1.68	2.69 ± 0.37	74.12 ± 9.84
	治疗后	6.78 ± 1.25 ¹⁾	2.14 ± 0.28 ¹⁾	53.75 ± 8.46 ¹⁾
观察	治疗前	9.68 ± 1.41	2.71 ± 0.42	73.25 ± 9.59
	治疗后	5.84 ± 1.07 ^{1,2)}	1.78 ± 0.21 ^{1,2)}	41.06 ± 6.38 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后 VEGF, MMP-2 和 MMP-9 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

Table 5 Comparison of changes of VEGF, MMP-2 and MMP-9 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

组别	时间	MMP-2 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	VEGF / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	126.63 ± 14.87	131.29 ± 15.73	354.62 ± 46.85
	治疗后	85.14 ± 10.32 ¹⁾	87.05 ± 11.29 ¹⁾	287.53 ± 31.47 ¹⁾
观察	治疗前	127.15 ± 13.81	135.65 ± 16.47	359.38 ± 42.69
	治疗后	63.38 ± 9.44 ^{1,2)}	65.39 ± 8.87 ^{1,2)}	224.29 ± 28.16 ^{1,2)}

措施^[10]。近来对 SQCC 治疗向免疫检查点抑制剂和单克隆抗体等多种方案的新时代。GP 方案为 SQCC 一线化疗方案,临床缓解率为 24% ~ 46%,总生存期一般为 8 ~ 10 个月,无进展生存期一般为半年,1 年生存率不超过 30% ~ 40%^[11]。

NSCLC 患者多因气阴失衡,脏腑失和,枢机不利、运化不调等导致气滞痰阻、血停成瘀、渐成癌毒,肺为娇脏,积聚日久,耗损机体正气,销铄精血津液,加之化疗、放疗、免疫治疗等措施更是严重耗损气阴,形成气阴两虚,邪盛正衰的病机特点,正如《杂病源流犀烛》指出:“邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰……为血,皆邪正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块”^[12]。国医大师刘嘉湘教授认为虽然精准医学助推靶向和免疫新药不断上市,但其适合人群、耐药、不良反应等问题突出,总体生存

期仍亟待突破,中西医结合医学防治 NSCLC 的模式是我国的特色与优势,二者的融合有望产生更好的肿瘤防治效果,其倡导的“扶正治癌”防治肺癌疗效国内领先,实现了良好的“滞瘤生存”^[13]。

肺抑瘤合剂基于“扶正治癌”的思想而设,以党参片、茯苓、麸炒白术、甘草片配黄芪以补益脾肺,培土以生金;麦冬养阴生津、润肺止咳,女贞子补肾滋阴,金水相生;白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、抗癌抑瘤;浙贝母、山慈菇、夏枯草清热解毒、化痰散结,薏苡仁配茯苓健脾化湿,消中焦痰湿,全蝎、蜈蚣通络、解毒、散结;全方扶正祛邪、调和阴阳、攻补兼施、动静结合,共奏益气养阴,清热解毒,消痰散结之功。

本组资料显示,对照组实体瘤疗效临床缓解率为 34.85%,对照组 PFS 为 5.7 个月,12 个月生存率为 27.27%,与文献[11]基本一致,观察组临床缓解率为 53.03%,PFS 为 9.8 个月,12 个月生存率为 45.45% 均分别高于对照组,提示了肺抑瘤合剂的使用提高了肿瘤的临床缓解率,延长了 PFS,提高了 12 个月的生存率,能更好地实现延长生存时间、提高生存率、控制肿瘤进展的目的。

同时也观察到治疗后观察组 QLQ-C30 量表躯体功能、社会功能和整体生活质量评分高于对照组,疲乏、恶心呕吐、食欲丧失、便秘、腹泻评分均低于对照组,提示了肺抑瘤合剂提高了患者的生活质量。

机体免疫功能下降,免疫监视、免疫清除功能降低是肿瘤细胞逃逸、转移的重大原因,化疗可进一步导致机体免疫功能降低,患者出现治疗不耐受,影响治疗效果,因此,提高机体免疫功能是提高治疗效果,改善肿瘤预后的重要措施。胸腺肽可促进 T 淋巴细胞的成熟,并增加 T 淋巴细胞上淋巴因子受体的水平,可能提高肺癌患者免疫功能^[14]。本组资料显示治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺ 水平, CD4⁺ / CD8⁺ 均高于对照组, CD8⁺ 低于对照组,提示了肺抑瘤合剂能稳定/提高患者免疫功能,发挥免疫监视功能,减轻免疫逃逸的发生,对肿瘤的生长、发展、转移起

到一定的抑制效果。

CYFRA21-1 主要存在于肺癌等上皮起源肿瘤细胞的胞浆中,肿瘤细胞溶解或坏死时,其释放入血,是肺癌的肿瘤标志物之一,尤其是鳞癌敏感性较高;CA125 在组织恶变或者肿瘤浸润引起组织结构破坏时释放入血,二者水平升高与 PFS 存在明显的相关性,监测二者可反映疾病的预后情况^[15-16]。SCC 来源于鳞状上皮细胞癌组织中,是诊断鳞癌的重要标志物,其联合 CYFRA21-1 对 SQCC 诊断具有较大的价值^[17]。VEGF 具有很强的促进血管内皮细胞分裂、繁殖以及增强毛细血管通透性的能力,是肿瘤血管新生的重要刺激因子,其表达与肺癌的转移及分期有关,是肿瘤转移的重要预测因子,也是反映肺癌预后的重要指标,目前 VEGF 已经成为肺癌分子靶向治疗的有效靶点^[18]。基质金属蛋白酶主要参与细胞外基质的代谢,MMP-2, MMP-9 可降解细胞基底膜和细胞外基质,能够加快肿瘤细胞的浸润和转移过程,并能促进 VEGF 的表达,诱导肿瘤血管生成^[19]。本组资料显示,治疗后观察组患者外周血 CYFRA21-1, SCC, CA125, VEGF, MMP-2 和 MMP-9 水平均低于对照组,提示了肺抑制剂可抑制 CYFRA21-1 等肿瘤标志物的表达,抑制 VEGF 和基质金属蛋白酶,可起到抑制肿瘤的转移效果,有利于肿瘤预后的改善。

综上,采用肺抑制剂配合化疗和免疫支持治疗 IIIb, IV 期 SQCC 患者可延长患者 PFS, 提高生存率,能稳定免疫功能,提高生活质量,并能抑制 CYFRA21-1 等肿瘤标志物和 VEGF 等细胞因子表达,起到改善预后的效果,值得进一步研究和应用。

[参考文献]

[1] 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.

[2] CUFER T, OVCARICEK T, O'BRIEN, et al. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major developments of the last 5-years [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6):1216-1225.

[3] 刘欢,李高峰. 肺鳞癌的个体化治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15):2771-2775.

[4] 韩荣龙,周家明,胡陵静. 癌康宁合剂对晚期非小细胞肺癌化疗后患者维持治疗的临床评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19):201-206.

[5] 刘思远,李志鹏,郑心. 肺抑制剂联合 AP 化疗方案

治疗非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3):185-190.

[6] 曹玉凤,宋海燕,孙庆兰,等. 肺抑制剂合剂对 A549 裸鼠移植瘤生长抑制的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(10):901-904.

[7] 赵粤. 肺抑制剂合剂治疗 IIIb, IV 期肺腺癌的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2012.

[8] 支修益,石远凯,于金明,等. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):67-78.

[9] 孟琼,万崇华,罗家洪. 癌症患者生活质量测定量表 EORTC QLQ-C3D 的应用概况[J]. 国外医学:社会医学分册, 2004, 21(4):147-150.

[10] 姜晶,孙秀威,朱锦红,等. 肺鳞状细胞癌的遗传学特点及靶向治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(3):172-178.

[11] 张莹,郭其森,张初峰,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂与吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期肺鳞癌患者的疗效比较[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(4):429-432.

[12] 左武琪,胡梦迪,丁晨曦,等. 徐荷芬从气阴论治非小细胞肺癌经验撷菁[J]. 江苏中医药, 2018, 50(12):13-15.

[13] 刘嘉湘. 扶正治癌 融汇中西 继承创新[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1):10-12.

[14] 刘滔,王春茂,文峰,等. 奥沙利铂联合胸腺肽胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的疗效及对老年肺癌病人免疫功能的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(3):252-255.

[15] 杜军华,乔洪源,尹宜发. 血清 CEA, CA125 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2):137-140.

[16] OKAMURA K, TAKAYAMA K, IZUMI M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 80(1):45-49.

[17] 陈一超,鞏伟奇,冉静,等. 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1):32-37.

[18] 王堃,何娜萍,吴琼,等. 血管内皮生长因子在肺癌中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2016, 31(9):765-769.

[19] 薛慧君,方圆,杨娟利,等. 非小细胞肺癌组织 MMP-2, MMP-9 的表达与组织学类型及临床分期的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20):3870-3873.

[责任编辑 何希荣]