

固本解毒祛瘀法与化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

许斌¹,李文婷^{2,3},李丽¹,刘丹¹,王羽超¹

[1. 南京医科大学附属脑科医院(胸科院区),江苏 南京 210029;2. 南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210029;
3. 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心,岐黄学者吴勉华工作室,江苏 南京 210029]

摘要:目的 研究固本解毒祛瘀法与化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究。方法 选取南京医科大学附属脑科医院(胸科院区)呼吸内科102例被确诊为晚期非小细胞肺癌的患者按随机数字表分为两组,对照组51例予以化疗,研究组51例使用固本解毒祛瘀法、化疗联合治疗。观察比较两组患者的临床疗效。结果 研究组客观缓解率与对照组相比,96.08%(49/51)高于对照组74.51%(38/51),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,研究组与对照组CEA、CA125以及CYFRA21-1对比,研究组低于对照组,研究组与对照组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 对比,研究组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 高于对照组, CD_8^+ 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组胃肠道、肝功损害、血细胞不良反应程度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 被确诊为强迫症的患者通过服用氯丙咪嗪、温胆汤联合治疗后,临床作用显著,可有效改善患者的临床症状,且安全性较高,临床应用价值较高。

关键词:晚期非小细胞肺癌;固本解毒祛瘀法;化疗;免疫功能

中图分类号:R273.342

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0048-04

Clinical Study on Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer by Combination of Consolidating Root, Removing Toxin and Dispelling Blood Stasis Method and Chemotherapy

XU Bin¹, LI Wenting^{2,3}, LI Li¹, LIU Dan¹, WANG Yuchao¹

[1. Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing Chest Hospital), Nanjing 210029, Jiangsu, China;
2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China;
3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine (TCM) Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing 210029, Jiangsu, China]

Abstract: *Objective* To study the clinical study of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with the combination of consolidating root, removing toxin and dispelling blood stasis method and chemotherapy. *Methods* A total of 102 patients diagnosed as advanced non-small cell lung cancer were divided into two groups according to the random number table. Fifty-one patients in the control group were treated with chemotherapy, and the other 51 patients in the study group were treated with consolidating root, removing toxin and dispelling blood stasis method and chemotherapy. The clinical efficacy of the two groups was observed and compared. *Results* Compared with that of the control group, the objective remission rate of the study group was 96.08% (49/51), higher than that of the control group (74.51%, 38/51), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the values of carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA125) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in the study group were lower than those in the control group, while the levels of CD_3^+ , CD_4^+ and CD_8^+ in the study group were higher than those in the control group, and the level of CD_8^+ was lower than that in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). The degree of gastrointestinal tract damage, liver function damage and blood cell toxicity in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). *Conclusion* The patients diagnosed as obsessive-compulsive disorder were treated with clomipramine and Wendan Decoction (温胆汤) in combination, and the clinical effect was significant, which could effectively improve the clinical symptoms of patients with high safety and clinical application value.

Keywords: advanced non-small cell lung cancer; consolidating root, removing toxin and dispelling blood stasis method; chemotherapy; immune function

基金项目:国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(国中医药人教函[2018]284号)

作者简介:许斌(1986-),男,江苏江都人,副主任中医师,硕士,研究方向:中西医诊治肺癌。

通讯作者:王羽超(1986-),女,江苏南京人,副主任中医师,博士,研究方向:肺癌的中西医结合治疗。E-mail:lxu7528@163.com。

肺癌属于临床上较为常见的呼吸系统恶性肿瘤,主要是来源于支气管黏膜或是腺体的肿瘤,具有极高的发病率和病死率。按照肺癌的病理学可分为非小细胞肺癌、小细胞肺癌。其中,非小细胞肺癌的发病率更高,约占肺癌的80%~85%,并且确诊时基本已到达晚期,严重危及患者的生命安全^[1]。目前,临床上治疗晚期非小细胞肺癌多采取化疗,临床效果好,可有效延长患者的生存期。但是,不良反应较多,给患者带来了极大的痛苦,严重影响后续疗程。中医认为,晚期非小细胞肺癌属于“肺积”“肺癰”等范畴,多由于机体的正气亏虚、毒邪侵袭等导致^[2]。因此,予以患者固本解毒祛瘀法以解毒、祛痰、祛瘀,同时还能改善由于化疗导致的不良反应,减轻患者的疼痛。基于此,为探讨固本解毒祛瘀法、化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床效果,选取我院102例被确诊为晚期非小细胞肺癌的患者作为研究对象,对比其临床效果。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2021年3月—2023年3月在南京医科大学附属脑科医院(胸科院区)呼吸内科收入治疗的被确诊为晚期非小细胞肺癌的患者作为研究对象,按随机数字表法划分组别,各51例。研究组男31例,女20例;年龄38~63岁,平均(49.45±10.12)岁;病程5~18个月,平均(10.52±5.45)月;其中,肺腺癌患者23例,肺鳞癌患者20例,肺腺鳞癌患者8例;根据肿瘤TNM分期可分为Ⅲb期28例,Ⅳ期23例。对照组男29例,女22例;年龄40~68岁,平均(50.82±10.51)岁;病程5~18个月,平均(10.56±5.41)月;其中,肺腺癌患者25例,肺鳞癌患者21例,肺腺鳞癌患者5例;根据肿瘤TNM分期可分为Ⅲb期27例,Ⅳ期24例。两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 ①符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[3]中对该病的诊断标准;②KPS评分在60分以上。

1.3 中医辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[4]中对晚期非小细胞肺癌的辨证,属热毒蕴肺证;伴高热寒战,咳呛气急,胸满痛。舌质红,苔黄腻,脉滑数。

1.4 纳入标准 ①符合晚期非小细胞肺癌的中西医诊断标准,经临床病理组织学检查被确诊的患者;②预估生存期大于6个月;③患者耐受化疗;④患者及家属对该研究知情,签署相关文件参与。

1.5 排除标准 ①患者合并其余恶性肿瘤;②患者对研究药物过敏;③患者合并严重心脑血管疾病或肝肾功能异常;④无法耐受治疗的患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以化疗治疗。采取吉西他滨、顺铂进行化疗。治疗第1天,予以患者注射用盐酸吉西他滨(江苏豪森药业有限公司;国药准字H20030105),剂量为1000 mg/m²,加以0.9%氯化钠注射液100 mL进行静脉滴注。治疗第1天~第3

天,予以患者顺铂(齐鲁制药有限公司;国药准字H20023461),剂量为20 mg/m²,加以0.9%氯化钠注射液500 mL进行静脉滴注。若患者化疗期间出现不良反应,应及时予以止呕、止吐等对症处理,监测患者的生命体征。以3周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

2.2 研究组 与对照组治疗一致,并在此基础上使用固本解毒祛瘀法。方药如下:党参30 g,白花蛇舌草30 g,黄芪30 g,半枝莲20 g,灵芝20 g,山慈菇30 g,丹参30 g,赤芍15 g,莪术15 g,白术15 g,郁金15 g,姜黄15 g,法半夏10 g,苦杏仁10 g,浙贝母10 g,甘草6 g。水煎服,1剂/d,2次/d,早晚温服。以3周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血清肿瘤标志物对比。取两组患者治疗前后空腹静脉血,检测患者癌胚抗原(CEA)、癌抗原125(CA125)以及细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)。③免疫功能对比。取两组患者治疗前后空腹静脉血,检测患者T淋巴细胞水平,包括CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺。④不良反应对比。根据NCI-CTC3.0(美国癌症研究所第3版常规毒性判定标准)作为评价依据,评价内容包括胃肠道、肝功损害、血细胞三个方面。0~4级为不良反应发生程度。级数越高,说明化疗后的不良反应程度就越高,其中,3~4级属于严重不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据WHO指定的实体肿瘤疗效评价标准^[5]进行评价。完全缓解(CR):治疗后,患者病灶彻底消失,病理淋巴结直径<10 mm;部分缓解(PR):治疗后,病灶直径减小,且超过30%;疾病进展(PD):治疗后,病灶直径增大,且超过20%;疾病稳定(SD):治疗后,病灶的直径在PR、PD间变化。客观缓解率为CR与PR百分率的和。

4.2 临床疗效比较 研究组客观缓解率与对照组相比,研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

表1 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗效果比较
单位:例(%)

组别	例数	CR	PR	PD	SD	客观缓解
对照组	51	28(54.90)	10(19.61)	6(11.76)	7(13.73)	38(74.51)
研究组	51	35(68.63)	14(27.45)	1(1.96)	1(1.96)	49(96.08)
χ^2 值						11.67
P 值						<0.01

4.3 血清肿瘤标志物比较 治疗前,两组患者肿瘤标志物指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组与对照组CEA、CA125以及CYFRA21-1对比,研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

4.4 T细胞亚群水平比较 治疗前,两组CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组与对照组

CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 对比,研究组 CD₃⁺、CD₄⁺ 高于对照组,CD₈⁺ 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

4.5 不良反应比较 研究组胃肠道、肝功损害、血细胞不良反应程度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表4。

5 讨论

肺癌多起源于支气管黏膜的上皮,发病因素较多,公认的诱发该病的主要危险因素是吸烟,其次是环境因素、遗传因素、职业因素、个人饮食习惯等^[6-11]。非小细胞肺癌是原发性肺癌中占比较大的类型,确诊时大多已到达晚期,错过最佳的手术时间,甚至出现转移,严重威胁患者的生命安全。晚期非小细胞肺癌患者,通常只能选择化疗进行治疗,通过化疗杀伤细胞,对肿瘤的病灶进行有效控制,进而达到治疗目的^[8]。但是由于化疗带来的不良反应,常导致患者出现不良反应,难以耐受长期的大剂量化疗,治疗终止,进而放弃继续治疗^[12-16]。同时也会导致机体免疫功能降低,甚至出现器官衰竭,严重影响患者预后,降低患者的生活质量。

现如今,随着传统中医学的不断提高和发展,为治疗晚期非小细胞肺癌提供了更多的选择。中医药对晚期非小细胞肺癌有较好的治疗效果,而中药与化疗结合,既可防止或缓解与化疗有关的不良反应,又可通过调控多个信号通路而起到抗癌作用^[17-21]。从中医的角度上看,晚期非小细胞肺癌的病机为正气受损,气血亏虚,致使阴阳失衡,六淫趁虚而入,邪气郁结,致肺机能失调。肺气郁结,肺失宣降,致使气血循环受阻,气滞则血瘀,脉络受阻,津液不布,积聚成痰,日积月累,积聚于肺,痰、瘀、毒、热交织,便成癥积^[22-25]。因此,治疗时应以解毒、祛

瘀、祛痰为主。而化疗药在使用时易出现“攻邪伤正”的现象,对心、肝、肾等重要器官造成损害,造成机体气血、津液、脏腑功能的失调。因此,治疗时还需要加以健脾益肾、养血补气的药物,不仅可以治疗晚期非小细胞肺癌,还可以改善化疗带来的不良反应。本研究选取固本解毒祛瘀法,可有效治疗晚期非小细胞肺癌患者。方中党参具有补中益气、养血生津的功效,黄芪益气固表、补气养血,白花蛇舌草具有清热解毒、活血止痛的功效,半枝莲、莪术、山慈菇、赤芍解毒、清热、散瘀,灵芝养气养肺、理气化痰,丹参祛瘀止痛,郁金活血止痛、行气解郁,姜黄活血行气、疏通经络,法半夏降逆止呕、燥湿化痰,苦杏仁止咳、平喘、化痰,浙贝母清热化痰,甘草调和诸药,达到解毒、祛瘀、祛痰的功效,滋阴利湿,补而不滞,治疗的同时平稳患者化疗带来的不良反应^[26-27]。从现代药理学的角度上看,黄芪^[28]具有提高免疫力、抑制癌细胞生长和扩散的作用。白术^[19]可以抗肿瘤、调节免疫功能,还能降低化疗的不良反应。而半夏^[29]中的活性成分可以提高胃部肌肉的兴奋性,促进胃肠的蠕动,同时调节机体内分泌,缓解化疗导致的消化系统不良反应。在本研究中,研究组客观缓解率更高,不良反应更低,且研究组 CEA、CA125 以及 CYFRA21 -1 低于对照组,研究组 CD₃⁺、CD₄⁺ 高于对照组,CD₈⁺ 低于对照组,说明采取固本解毒祛瘀法、化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效更好,能有效降低肿瘤标志物,改善患者的免疫功能,降低化疗后的不良反应^[30-33]。

综上所述,晚期非小细胞肺癌患者化疗的同时加以固本解毒祛瘀法进行治疗后,能有效提高治疗效果,降低患者的血清肿瘤标志物,促进患者免疫功能的恢复,降低化疗的不良反应,

表2 两组晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CA125/(IU/mL)		CEA/(ng/mL)		CYFRA21 -1/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	239.23±40.23	99.25±16.45	128.55±13.33	68.97±9.31	19.02±3.13	12.11±3.19
研究组	51	238.33±41.44	65.21±12.17	129.56±12.42	47.35±7.25	19.53±3.45	6.31±2.12
<i>t</i> 值		0.111 3	11.880 0	0.395 9	13.084 6	0.781 9	10.814 1
<i>P</i> 值		0.911 6	<0.001	0.693 0	<0.001	0.436 1	<0.001

表3 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗前后 T 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$) 单位:%

组别	例数	CD ₃ ⁺		CD ₄ ⁺		CD ₈ ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	53.61±4.31	56.57±5.42	28.05±4.54	32.45±5.18	23.26±5.20	20.15±2.41
研究组	51	53.98±4.49	64.74±5.78	28.19±4.51	36.10±6.41	23.14±5.17	18.17±1.12
<i>t</i> 值		0.424 5	7.363 4	0.156 2	3.162 8	0.116 9	5.320 7
<i>P</i> 值		0.672 1	<0.001	0.876 2	0.002 1	0.907 2	<0.001

表4 两组晚期非小细胞肺癌患者不良反应比较 单位:例(%)

组别	例数	肝功损害		胃肠道		血细胞	
		0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级
对照组	51	41(80.39)	10(19.61)	34(66.67)	17(33.33)	36(70.59)	15(29.41)
研究组	51	48(94.12)	3(5.88)	44(86.27)	7(13.73)	45(88.24)	6(11.76)
χ^2 值		4.319 8		5.448 7		4.857 1	
<i>P</i> 值		0.037 7		0.019 6		0.027 5	

值得推广。

参考文献

[1] 陈务华,潘宗奇,罗仁瀚,等. BIM 基因多态性与以中药复方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效相关性研究[J]. 中国处方药,2021,19(4):100-102.

[2] 潘恩媛,夏琴. 贝伐珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果及对 T 细胞亚群、免疫功能的影响[J]. 中国医药导报,2021,18(29):118-121.

[3] 支修益,石远凯,于金明. 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.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:4-5.

[5] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90,111.

[6] 迟彦君,刘宁,汪莉. 益气养血、解毒化痰法联合 TP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(33):3723-3726.

[7] 黄金沐,蔡金星,陈国庆. 化痰逐瘀散结汤对放化疗非小细胞肺癌免疫功能、肿瘤标记物及疗效的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(11):42-45.

[8] 王娟,周明春. 固本解毒汤联合化疗治疗非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 山西医药杂志,2021,50(22):3162-3164.

[9] 吴磊,韩秋芳,袁永刚,等. 扶正固本汤联合化疗对宫颈癌患者临床近远期疗效及毒副作用的影响[J]. 四川中医,2022,40(5):175-178.

[10] 王剑锋,卢涛,周天,等. 基于数据挖掘的中医药协同化疗治疗晚期非小细胞肺癌的用药规律分析[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(18):2016-2019,2030.

[11] 苗丽丽,蒋士卿. 中医药治疗小细胞肺癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(19):2766-2769.

[12] 张梦馨,祝云鹤,白月琴,等. 培元抗癌汤联合 NP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(15):2108-2111,2116.

[13] 磨炼,慕晓艳,李和根. 中药改善非小细胞肺癌患者 EGFR-TKIs 获得性耐药研究现状及其中医病机探析[J]. 上海中医药杂志,2023,57(4):24-28.

[14] 李娜,田劭丹,董青,等. 陈信义教授运用中医药分阶段治疗非小细胞肺癌临床经验[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(12):2397-2400.

[15] 周洁,刘志光,谭建龙,等. 百合固金汤治疗非小细胞肺癌的作用机制研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2021,18(2):8-12.

[16] 朱冬菊,朴炳奎,杨晨,等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨固本解毒方治疗肺癌作用机制[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(11):12-20.

[17] 李静静,张茗,张平,等. 朴炳奎运用固本解毒法治疗原发性肺癌经验[J]. 长春中医药大学学报,2022,38(10):1092-1095.

[18] 马艳春,胡建辉,吴文轩,等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报,2022,50(4):92-95.

[19] 杜航,何文生,胡红兰,等. 白术活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药,2022,54(5):76-80.

[20] 李哲,玄静,赵振华,等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(11):154-158.

[21] SUN L L, LAI H Z, CHEN Z Z, et al. Modified liujunzi decoction alleviates chemotherapy-induced anorexia in advanced non-small cell lung cancer: a propensity score matched case-control study[J]. Chin J Integr Med, 2020,26(4):256-262.

[22] WU L, ZHU Y, YUAN X, et al. The efficacy and safety of Zengxiao Jiandu decoction combined with definitive concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Ann Transl Med, 2022,10(14):800.

[23] XIN X L, WANG G D, HAN R, et al. Mechanism underlying the effect of Liujunzi decoction on advanced-stage non-small cell lung cancer in patients after first-line chemotherapy[J]. J Tradit Chin Med, 2022,42(1):108-115.

[24] SUN L L, LAI H Z, CHEN Z Z, et al. Modified liujunzi decoction alleviates chemotherapy-induced anorexia in advanced non-small cell lung cancer: a propensity score matched case-control study[J]. Chin J Integr Med, 2020,26(4):256-262.

[25] 张艳,王澎澎,纪晓辉,等. 扶正化积散结汤联合靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者肺功能的保护作用[J]. 环球中医药,2023,16(4):781-784.

[26] 张莹,陈名涛,陈军梅. 化痰逐瘀散结汤联合放化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 临床合理用药,2023,16(9):16-18,22.

[27] 龙惠东,林云恩,梁仕香. 健脾益肾汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌中 CTCs 水平及临床疗效观察[J]. 国际医药卫生导报,2023,29(2):242-245.

[28] 张春雷,李贵新,宋鹏,等. 扶正解毒汤辅助克唑替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清 Pokemon 及 AGR2 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(2):234-240.

[29] 张双妹,夏国安,章友君. 沙参麦冬汤联合吉非替尼在 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者治疗中的应用[J]. 内蒙古医科大学学报,2022,44(4):414-417,421.

[30] 高海利,吴晋芳,陈尧,等. 下气汤对中晚期非小细胞肺癌因性疲乏的防治作用研究[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(4):769-775.

[31] 毕俊芳,王冠军,张丽曼,等. 补阳还五汤联合艾灸治疗晚期非小细胞肺癌血液高凝状态研究[J]. 河北中医医学报,2022,37(6):21-24.

[32] 乔小燕. 健脾益肾汤辅助治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 实用中医药杂志,2022,38(3):409-411.

[33] 谭明娜,胡芳,李国斌,等. 加味人参养荣汤联合 GP 方案对气血亏虚型晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(7):1763-1767.