

清肺合剂对晚期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响

王丽丽¹, 石磊², 钱祥², 李召东¹

1. 杭州市红十字会医院检验科, 浙江 杭州 310003; 2. 浙江省肿瘤医院化疗科, 浙江 杭州 310022

[摘要] 目的: 观察清肺合剂对晚期非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响。方法: 纳入 82 例晚期非小细胞肺癌患者, 随机分为观察组和对照组各 41 例。对照组采取常规剂量化疗, 观察组在化疗基础上予清肺合剂连续治疗 8 周。观察 2 组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、自然杀伤细胞 (NK)、血清免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 等指标的变化, 采用 CT 评价实体肿瘤大小。结果: 治疗后, 观察组实体瘤疗效总有效率为 68.29%, 高于对照组的 43.90%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 CD8⁺ 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 其他指标与治疗前比较均无统计学差异 ($P > 0.05$); 观察组 NK、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 并高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 并低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组 IgG、IgA、IgM 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), 并高于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 在化疗的同时采用清肺合剂治疗晚期热毒炽盛型非小细胞肺癌患者, 可改善患者的免疫功能, 提高治疗效果。

[关键词] 非小细胞肺癌 (NSCLC); 热毒炽盛证; 中西医结合疗法; 化学药物治疗; 清肺合剂; 免疫功能

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 01-0105-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.029

Effect of Qingfei Mixture on Immune Function in Patients with Advanced NSCLC

WANG Lili, SHI Lei, QIAN Xiang, LI Zhaodong

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Qingfei mixture on immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer with chemotherapy. **Methods:** Divided 82 cases of patients with advanced non-small cell lung cancer into observation group and the control group, 41 cases in each group. The control group received conventional dose chemotherapy, while the observation group was additionally given Qingfei mixture as treatment for 8 weeks based on chemotherapy. Detected the changes of T-lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), natural killer (NK), serum immune globulin (IgA, IgG, IgM) in two groups. Evaluated the solid tumor size with CT. **Results:** After treatment, the total effective rate for curative effect of solid tumor was 68.29% in the observation group, being higher than 43.90% in the control group ($P < 0.05$). CD8⁺ levels in the control group were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), while no significant difference being found in other indexes when compared with before treatment ($P < 0.05$). The levels of NK, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$) and were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of CD8⁺ were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of IgG, IgA, IgM were increased in the observation group when compared with those before treatment ($P < 0.05$) and were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Based on chemotherapy, additional application of Qingfei mixture in treating advanced toxic heat flourishing type patients with NSCLC can improve the curative effect and immune function of the patients.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); Toxic heat flourishing type; Integrated Chinese and western medicine therapy; Chemotherapy; Qingfei mixture; Immune function

非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌的 80% 以上, 大部分患者在临床确诊时已属中晚期, 错失了手术根治的

最佳时机。晚期 NSCLC 以化学药物治疗 (以下简称化疗) 为主, 但化疗药物的有效率已达平台期, 且不良

[收稿日期] 2017-09-28

[基金项目] 浙江省杭州市科委项目 (20150633B30)

[作者简介] 王丽丽 (1981-), 女, 医学硕士, 主管检验师, 研究方向: 临床检验诊断学。

反应大,还可导致机能状态和免疫功能下降,影响患者的生活质量,降低患者的依从性^[1]。近年研究证实,中医药是临床治疗肺癌的重要措施之一,可起到增效减毒的效果,能提高患者的免疫功能,有效改善其生活质量,获得了广大学者的认可^[2]。本研究观察了在常规化疗基础上加用清肺合剂对 NSCLC 患者免疫功能的影响。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月—2017 年 1 月在杭州市红十字会医院就诊的晚期 NSCLC 患者,共 82 例,按随机数字表法分为观察组和对照组各 41 例。观察组男 25 例,女 16 例;年龄 55~69 岁,平均(61.45±7.82)岁;病理类型^[3]:腺癌 12 例,鳞癌 25 例,鳞腺混合 4 例;卡氏(KPS)评分平均(72.45±8.16)分;转移情况:发生转移 32 例,未发生转移 9 例。对照组男 26 例,女 15 例;年龄 56~68 岁,平均(61.27±7.88)岁;病理类型:腺癌 11 例,鳞癌 26 例,鳞腺混合 4 例;KPS 评分平均(72.30±8.11)分;转移情况:发生转移 31 例,未发生转移 10 例。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 NSCLC 诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]相关标准,经 CT、MRI 及病理学穿刺等检查确诊。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]拟定热毒炽盛证辨证标准:症见高热,咳嗽,气促,胸痛,痰黄稠或咯血痰,口苦,口渴欲饮,尿短赤,便秘,舌质红,脉大而数。

1.4 纳入标准 符合晚期 NSCLC 诊断标准和热毒炽盛证辨证标准;年龄 45~70 岁;临床分期为 II~III 期者;KPS 评分>65 分;近 1 月未服用过中药;患者或患者家属签署知情协议书。

1.5 排除标准 伴心、肝、肾等功能不全及精神障碍;伴其他系统肿瘤;肺癌伴有脑转移病灶,症状未能控制;伴肺部出血症状;预计生存期小于 6 月。

2 治疗方法

2 组均给予基础治疗:低盐、低钠饮食,适度运动,补充维生素、优质蛋白等,常规保肝、水化利尿、营养支持等,对感染等进行对症治疗。

2.1 对照组 给予常规剂量化疗:NP 方案[顺铂(云南生物谷药业股份有限公司)90 mg/m²,分 2~3 天静脉滴注;长春瑞滨(国药一心制药有限公司)25 mg/m²,

静脉滴注约 30 min,第 1、8 天];或 GP 方案[顺铂(云南生物谷药业股份有限公司)90 mg/m²,分 2~3 天静脉滴注;吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司)1 000 mg/m²,第 1、8 天,静脉滴注 30 min]。以上方案 1 个周期为 3 周,共进行 2 个周期的治疗。

2.2 观察组 在对照组基础上予清肺合剂,处方:重楼 20 g,黄芪、党参、生地黄、仙鹤草、夏枯草各 15 g,麦冬、白花蛇舌草、龙葵、白茅根、半枝莲、汉防己、浙贝母各 10 g,守宫 1.5 g。由杭州市红十字会医院中药制剂室制成 500 mL 合剂,每次口服 50 mL,每天 3 次,连续治疗 8 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①免疫功能:T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、自然杀伤细胞(NK)、血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)。方法:空腹抽静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清于-80℃冰箱保存待检测。采用免疫透射比浊法检测 IgA、IgG、IgM;采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群和 NK。治疗前及治疗 8 周各检测 1 次。②采用 CT 检测化疗前及化疗结束后 1 月内实体瘤大小。

3.2 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布的数据行 *t* 检验;不符合正态分布的数据采用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)^[6]:完全缓解(CR):可测量病灶消失,维持 4 周以上;部分缓解(PR):可测量病灶减少≥30%,减少维持 4 周以上;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD):可测量病灶增加≥20%,或出现新的病灶。以 CR、PR 计算总有效率。

4.2 2 组实体瘤疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 68.29%,高于对照组的 43.90%,差异有统计学意义($\chi^2=4.951, P<0.05$)。

4.3 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 水平比较 见表 2。治疗后,对照组 CD8⁺ 水平较治疗前下降($P<0.05$)。观察组 NK、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高($P<0.05$),并高于对照组($P<0.05$),CD8⁺ 水平较治疗前下降($P<0.05$),并低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2 组治疗前后 IgG、IgA、IgM 水平比较 见表

3. 治疗后, 观察组 IgG、IgA、IgM 水平较治疗前升高($P < 0.05$), 并高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 2 组实体瘤疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
对照组	41	2	16	14	9	43.90
观察组	41	4	24	9	4	68.29 ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=41$)

组别	时间	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8 ⁺	NK(%)
对照组	治疗前	45.85±5.75	31.43±4.21	47.52±6.48	0.69±0.20	22.43±3.56
	治疗后	47.73±6.15	33.55±4.66	43.25±5.37 ^①	0.75±0.24	24.15±4.05
观察组	治疗前	44.63±5.34	30.54±4.45	48.29±6.75	0.70±0.21	22.32±3.74
	治疗后	55.14±6.59 ^{①②}	37.39±5.53 ^{①②}	36.20±5.05 ^{①②}	1.02±0.25 ^{①②}	27.88±4.75 ^{①②}

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 3 2 组治疗前后 IgG、IgA、IgM 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=41$) g/L

组别	时间	IgG	IgA	IgM
对照组	治疗前	7.88±1.67	1.32±0.47	1.45±0.47
	治疗后	8.24±2.29	1.49±0.55	1.53±0.51
观察组	治疗前	7.72±1.79	1.39±0.30	1.47±0.42
	治疗后	10.02±2.67 ^{①②}	1.85±0.68 ^{①②}	1.94±0.54 ^{①②}

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.05$

5 讨论

肺癌归属于中医学肺岩、肺积、息积等疾病范畴, 其发生多与正气不足、痰湿瘀血交阻有关。肺癌早期多见气滞血瘀, 痰湿内蕴之证, 以肺郁痰结为主要证型; 中期以热毒炽盛多见; 晚期热毒进一步耗气伤阴, 多致气阴两虚证^[7-8]。故对于晚期肺癌患者应以清热化痰解毒、软坚散结、益气养阴为主要治则。

清肺合剂是复方水提液, 其中黄芪健脾益气固表, 党参健脾补气; 麦冬生津解渴、润肺止咳, 生地黄滋阴降火、养阴生津; 白花蛇舌草、半枝莲、重楼清热解毒、消肿止痛; 浙贝母清肺化痰、止咳平喘、开郁散结; 夏枯草、守宫、龙葵、汉防己消肿散结, 祛风活络, 清热解毒; 仙鹤草收敛止血、解毒消肿、补虚健脾; 白茅根凉血止血, 治热病烦渴。综合全方, 有清热解毒、开郁化痰、散结通络之功。既往研究证实, 清肺合剂可抑制肺癌瘤灶的生长, 对化疗有协同增效作用, 临床常用于晚期肺癌的辅助治疗, 其疗效受到较为广泛的认可^[9]。肿瘤的发生、发展、消退与人体的免疫功能密切相关, 其中 T 细胞介导的

细胞免疫是抗肿瘤免疫应答中的主要效应细胞^[10]。化疗造成骨髓抑制, 对患者的免疫功能产生影响, 很容易引起医院感染, 造成病情恶化, 也容易发生肿瘤免疫逃逸^[11]。因此提高化疗期间患者的免疫功能, 有利于疗效的提高和病情的控制。

本研究结果显示, 观察组实体瘤疗效优于对照组($P < 0.05$), NK、CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA、IgM 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 值均高于对照组($P < 0.05$), CD8⁺ 水平低于对照组($P < 0.05$), 提示在化疗的同时采用清肺合剂治疗晚期热毒炽盛型 NSCLC 患者, 可改善患者的免疫功能, 提高治疗效果。

【参考文献】

- [1] 王容容, 王其美, 赵晔, 等. 中药防护治疗方案联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3828-3833.
- [2] 朱明章, 吴万垠. 中医专病专方联合化疗治疗 III ~ IV 期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2013, 33(6): 534-541.
- [3] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 401.
- [4] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2014, 25(suppl 3): iii27-39.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第 1 辑[S]. 1993: 64-67.
- [6] 郝希山. 简明肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 801.
- [7] 刘扬帆, 屈中玉. 绞股蓝抗癌方辨证同步化疗和维持治疗中晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 192-196.
- [8] 司富春, 宋雪杰, 陈瑞, 等. 原发性支气管肺癌中医证候和方药分布规律文献研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1146-1151.
- [9] 周佳佳, 毛伟敏, 芦柏震, 等. 清肺合剂研究的回顾与设想[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1299-1301.
- [10] 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.
- [11] 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.

(责任编辑: 吴凌)