

补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其对血清一氧化氮和血管内皮生长因子水平的影响研究

冯原^{1*}, 陈斯宁¹, 江颖², 周颖³, 廖海菲¹, 冯洁¹, 黎展华¹, 朱林¹, 林伟楠¹, 李健哲⁴

【摘要】 背景 肺癌是当今威胁人类生命健康的第一杀手,而非小细胞肺癌发生率占肺癌的70%~80%,放化疗是治疗非小细胞肺癌的主要措施,但难以获得令人满意的治疗效果。补肺化痰汤是治疗肺癌的临床经验方,对常见肺部疾病和肺癌均有一定的疗效,但现有研究仅局限于补肺化痰汤治疗非小细胞肺癌的疗效,对其作用机制的研究鲜见报道。**目的** 观察补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌患者的临床疗效,及其对患者血清一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选择2015年1月—2017年12月在广西中医药大学附属瑞康医院进行治疗的非小细胞肺癌患者87例,采用随机平行对照研究,将患者分为对照组($n=43$)和观察组($n=44$)。对照组采用常规一线化疗方案(长春瑞滨+顺铂)进行化疗,观察组在对照组基础上加用补肺化痰汤,1剂/d,3周为1个疗程,治疗2个疗程。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后血清NO、VEGF水平、外周血T淋巴细胞水平、中医证候评分、生存质量[KPS评分、健康调查简表(SF-36)评分]以及毒副作用发生情况。**结果** 观察组总有效率、稳定率高于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组血清NO、VEGF水平低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组外周血CD₃⁺T淋巴细胞、CD₄⁺T淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺水平均高于对照组,CD₈⁺T淋巴细胞水平低于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组中医证候评分、KPS评分、SF-36评分高于对照组($P<0.05$)。观察组脱发、胃肠道反应、骨髓抑制、腹泻发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌能明显提高临床疗效,下调血清NO、VEGF水平,改善患者细胞免疫功能、生存质量,减轻化疗带来的毒副作用。

【关键词】 癌,非小细胞肺;一氧化氮;血管内皮生长因子类;补肺化痰汤;治疗结果

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.414

冯原, 陈斯宁, 江颖, 等. 补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其对血清一氧化氮和血管内皮生长因子水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(18): 2223-2229. [www.chinagp.net]

FENG Y, CHEN S N, JIANG Y, et al. Clinical and serological responses to Bufei huayu decoction adjuvant therapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(18): 2223-2229.

Clinical and Serological Responses to Bufei huayu Decoction Adjuvant Therapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer FENG Yuan^{1*}, CHEN Sining¹, JIANG Ying², ZHOU Ying³, LIAO Haifei¹, FENG Jie¹, LI Zhanhua¹, ZHU Lin¹, LIN Weinan¹, LI Jianzhe⁴

1. Department of Respiratory Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

2. Department of Neurology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

3. Department of Oncological Radiotherapy, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

4. Department of Pharmacy, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

*Corresponding author: FENG Yuan, Associate chief physician; E-mail: fengyuan14616@163.com

【Abstract】 **Background** Lung cancer is the first killer threatening human life and health. The incidence of non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 70% to 80% of lung cancer. Radiotherapy and chemotherapy are the main measures to treat NSCLC, but it is difficult to obtain satisfactory therapeutic effect. Bufei huayu Decoction is a clinical experience prescription for the treatment of lung cancer. It has certain curative effect on common lung diseases and lung cancer. However, the existing research is limited to the curative effect of Bufei huayu Decoction on NSCLC, and its mechanism is rarely reported. **Objective**

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017056); 广西卫生计生委中医药民族医药传承创新专项课题(GZLC14-23); 广西中医药大学自然科学研究项目(P2006031)

1. 530011 广西南宁市, 广西中医药大学附属瑞康医院呼吸内科 2. 530011 广西南宁市, 广西中医药大学附属瑞康医院神经内科

3. 530011 广西南宁市, 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤放疗科 4. 530011 广西南宁市, 广西中医药大学附属瑞康医院药学部

*通信作者: 冯原, 副主任医师; E-mail: fengyuan14616@163.com

To explore NSCLC patients' clinical response and serological response [changes in serological markers of both nitric oxide (NO) and vascular endothelial growth factor (VEGF)] to Bufei huayu decoction, an adjuvant therapy. **Methods** This randomized, double-blind study was conducted in 87 cases of NSCLC from Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine from January 2012 to December 2015. Patients were divided into control group (n=43) and observation group (n=44) by randomized parallel control study. Both groups received vinorelbine plus cisplatin, a conventional chemotherapy program as first-line therapy, in addition, the observation group received Bufei huayu decoction [for 2 courses of treatment (once daily, 3 weeks as a course of treatment)]. Comparisons were made between the two groups in terms of clinical response [assessed by TCM syndrome score and quality of life evaluated by the Karnofsky Performance Scale (KPS) and SF-36], serological response (evaluated by serum NO and VEGF), immune response (evaluated by peripheral T-lymphocyte subsets) and safety (evaluated by the incidence of toxicity and side effects) during the treatment period. **Results** After treatment, compared with the control group, the observation group had much higher overall response rate, and rate of achieving stable disease ($P<0.05$), significantly lower serum NO and VEGF levels ($P<0.05$), obviously higher levels of peripheral CD₃⁺ T cells, CD₄⁺ T cells and CD₄⁺/CD₈⁺ ratio, and much lower level of CD₈⁺ T cells ($P<0.05$). Moreover, the TCM syndrome score, KPS score and SF-36 score in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of alopecia, gastrointestinal reactions, myelosuppression, and diarrhea was much lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** As an adjuvant therapy to first-line chemotherapy for NSCLC, Bufei huayu decoction can significantly enhance the overall clinical response, down-regulate the levels of serum NO and VEGF, improve the cellular immune function and quality of life, and reduce the side effects caused by chemotherapy.

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Nitric oxide; Vascular endothelial growth factors; Bufei huayu decoction; Treatment outcome

肺癌是当今威胁人类生命健康的第一杀手,而非小细胞肺癌发生率占肺癌的70%~80%^[1]。大多数非小细胞肺癌患者发现时已是中晚期,无法进行手术,只能采用姑息性治疗^[2]。放化疗是治疗非小细胞肺癌的主要措施,但因患者对放疗不敏感,化疗易进入瓶颈期,难以获得令人满意的治疗效果^[3]。近年来,抗血管生成治疗通过抑制促血管生成因子的分泌、减少肿瘤血管的生成,从而抑制肿瘤生长和转移,延长患者的生命^[4]。研究表明,具有补益脾肾、祛瘀解毒功效的中药能抑制肺癌的生长转移,改善患者的生活质量^[5]。补肺化痰汤是治疗肺癌的临床经验方。研究报道,补肺化痰汤对常见肺部疾病和肺癌均有一定的疗效^[6-7]。而且补肺化痰汤中的半枝莲、白花蛇舌草、黄芪、莪术等已被证实具有显著的抗肿瘤作用^[8-9]。但现有研究仅局限于补肺化痰汤治疗非小细胞肺癌的疗效,对其作用机制的研究鲜见报道。本研究旨在观察补肺化痰汤治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其对血清一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响,探讨补肺化痰汤是否通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用,以期补肺化痰汤在临床上抗肿瘤的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月—2017年12月在广西中医药大学附属瑞康医院进行治疗的非小细胞肺癌患者87例,采用随机平行对照研究。试验中注意随机方法的隐藏,用SAS系统软件生成随机数字表,由与本试验无关的专人控制分配方案,将患者分为对照组(n=43)和观察组(n=44)。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1)。本研究经本院伦理学委员会审议通过;患者家属和/或患者本人签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《临床肿瘤内科手册》^[10],并根据咳嗽、咯血、胸痛、发热、体质量明显下降等临床特征,CT等影像学检查(发现孤立性结节或肿块、肺部周围淋巴结肿大等),肺穿刺、支气管镜检查等病理组织学活检诊断为非小细胞肺癌。

1.2.2 中医辨证依据 参考《中药新药临床研究指导原则》^[11],气阴两虚兼有热毒标准:主证为咳嗽、乏力、胸痛、发热、心烦,次证为大便秘结、盗汗、舌质红或舌苔薄黄、脉细弱。

1.3 纳入标准 (1)经CT、X线、纤维支气管镜检查、肺穿刺活检等确诊为非小细胞肺癌;(2)符合中医辨证依据,判定为气阴两虚型肺癌;(3)估计患者生存期超过3个月;(4)无化疗禁忌证。

1.4 排除标准 (1)有严重心血管病和肝肾功能不全;(2)KPS评分<60分;(3)有相关药物过敏史。

1.5 治疗方法 对照组采用常规一线化疗方案长春瑞滨[齐鲁制药有限公司,国药准字H20093078,25 mg/m²,静脉滴注,第1天]和顺铂[江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040813,75 mg/m²,静脉滴注,第1天]进行化疗。观察组在对照组基础上联合使用补肺化痰汤进行辅助治疗。将补肺化痰汤(黄芪18g、沙参21g、麦冬20g、桑白皮12g、杏仁10g、紫菀10g、浙贝母15g、白花蛇舌草30g、半枝莲24g、三棱10g、莪术20g、鳖甲10g、三七10g)用水煎煮,1剂/d(分两次服用)。所有患者以3周为1个疗程,治疗2个疗程。

1.6 观察指标及标准 观察患者临床疗效、血清NO水平、血清VEGF水平、外周血T淋巴细胞水平、中医证候评分、生活质量及毒副作用发生情况。

1.6.1 临床疗效评价 治疗后3个月患者均行CT检查以了解

病灶的变化情况，并根据世界卫生组织发布的实体瘤疗效评价标准（RECIST）进行临床疗效评价^[12]。完全缓解（CR）：原病灶完全消失，4周内无复发；部分缓解（PR）：原病灶缩小50%以上，且保持该状态超过4周；进展（PD）：原病灶扩大超过25%或发现新的病灶；稳定（SD）：病灶变化程度介于PR和PD之间。患者处于CR和PR状态判定为治疗有效。总有效率 = (CR例数 + PR例数) / 总例数 × 100%；稳定率 = (CR例数 + PR例数 + SD例数) / 总例数 × 100%。

1.6.2 血清NO、VEGF水平检测 治疗前和治疗后3个月收集患者外周血，提取血清样本并采用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定NO、VEGF水平：将ELISA试剂盒平衡至室温，标记所需要的反应孔，向孔中加入10 μl的对照品或患者待测血清，随后每孔加入50 μl酶联物，轻轻混匀，密封反应板，室温下孵育120 min。去除封闭液体，每孔内加入350 μl洗涤液，拍干水分，同样方法洗涤5次。每孔加入100 μl反应底物，轻轻混匀，室温下放置20 min。每孔加入100 μl终止液，轻轻混匀，450 nm处读取吸光度，30 min内读取吸光度值。以吸光度值为纵坐标，以对照品浓度为横坐标，绘制标准曲线，并计算出NO、VEGF水平。

1.6.3 外周血T淋巴细胞水平检测 采用流式细胞术检测患者治疗前及治疗后3个月外周血中T淋巴细胞（CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺）水平：每管各加入相应流式抗体10 μl，与抗凝处理后的外周血100 μl混匀，4℃条件下避光孵育30 min；每管加入溶血剂2 ml，常温放置3 min后，终止反应，300 × g离心10 min，去除上清液，加PBS清洗1次；管内2%多聚甲醛固定。上流式细胞仪（BD FACSCalibur，BD公司）检测CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平。

1.6.4 中医证候评分及生活质量评估 记录所有患者非小细胞肺癌临床症状的变化情况，参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]进行中医证候评分评估，中医证候评分越高表明患者症状改善越明显。采用KPS评分^[13]（根据患者的正常活动、病情和生活自理程度，对患者状况进行评分，总分100分）和健康调查简表^[14]（SF-36，主要包括生理健康和心理健康两大类，具体分为8个方面，即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康）

评分对患者生活质量进行评估；KPS、SF-36评分越高表明患者生活质量越好。

1.6.5 毒副作用发生情况 采用电话、定期复诊等方式对患者进行随访，观察记录治疗后患者脱发、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤等毒副作用发生情况。每个月随访1次，共随访6个月，随访日期截至2015年11月。

1.7 统计学方法 采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用成组t检验，组内治疗前后比较采用配对t检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者总有效率（31.8%，14/44）、稳定率（88.6%，39/44）高于对照组（14.0%，6/43）、（60.5%，26/44），差异有统计学意义（ $\chi^2=3.920$ 、9.135，P=0.048、0.003，见表2）。

2.2 两组患者治疗前后血清NO、VEGF水平比较 治疗前两组患者血清NO、VEGF水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后观察组患者血清NO、VEGF水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组治疗前后血清NO、VEGF水平组内比较，差异有统计学意义（P<0.05，见表3）。

2.3 两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞水平比较 治疗前两组患者外周血T淋巴细胞水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）。治疗后观察组患者外周血CD₃⁺T淋巴细胞、CD₄⁺T淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺水平高于对照组，CD₈⁺T淋巴细胞水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组治疗前后CD₃⁺T淋巴细胞、CD₄⁺T淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺水平组内比较，差异有统计学意义（P<0.05，见表4）。

2.4 两组患者治疗前后中医证候评分、KPS评分和SF-36评分比较 治疗前两组患者中医证候评分、KPS评分和SF-36评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后观察组患者中医证候评分、KPS评分和SF-36评分高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05，见表5）。

2.5 两组患者毒副作用发生率比较 观察组脱发、胃肠道反应、骨髓抑制、腹泻发生率低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05，见表6）。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general clinical data between the two groups of patients

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	组织学类型 [n (%)]		解剖分型 [n (%)]		临床分期 [n (%)]	
				鳞癌	腺癌	中央型	周围型	III期	IV期
对照组	43	28/15	52.7 ± 4.6	23 (53.5)	20 (46.5)	30 (69.8)	13 (30.2)	28 (65.1)	15 (34.9)
观察组	44	26/18	53.4 ± 3.6	25 (56.8)	19 (43.2)	28 (63.6)	16 (36.4)	27 (61.4)	17 (38.6)
$\chi^2(t)$ 值		0.335	0.872 ^a		0.098		0.368		0.132
P值		0.563	0.386		0.755		0.544		0.717

注：^a为t值

表2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of the clinical response between the two groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率	稳定率
对照组	43	3 (7.0)	3 (7.0)	20 (46.5)	17 (37.2)	6 (14.0)	26 (60.5)
观察组	44	6 (13.6)	8 (18.2)	25 (56.8)	5 (11.9)	14 (31.8)	39 (88.6)

注：CR=完全缓解，PR=部分缓解，SD=稳定，PD=进展

2.6 典型病例治疗前后的影像学表现 对照组患者胸部 CT 图像可见右肺靠近肺门处的肿瘤组织, 与治疗前图像相比, 治疗后 3 个月未见明显差异 (见图 1A); 观察组患者胸部 CT 图像可见左肺靠近肺门处的肿瘤组织, 与治疗前图像相比, 治疗后 3 个月的肿瘤组织明显缩小 (见图 1B)。

3 讨论

近年来肺癌发病率和病死率一直高居恶性肿瘤之首, 非小细胞肺癌作为肺癌的主要类型, 采用传统的放化疗方法治疗一直没有取得令人满意的效果, 其 5 年生存率仅约 17%^[15]。目前临床上采用的铂类联合第三类新药的一线化疗方案虽然能一定程度上控制肺癌的发展, 但在化疗过程中出

现的毒副作用, 使很多患者无法耐受, 严重影响了治疗效果和患者生存质量^[16]。因此, 临床上迫切需要寻找非小细胞肺癌创新性的联合治疗方法。

我国的中医药结合治疗具有独特优势, 不仅能协同化疗药物提高疗效, 还能减少化疗产生的毒副作用, 调节患者的免疫功能, 在临床上已经取得了一定的效果。肺癌在中医学上归因于外邪入侵, 致肺气滞而血瘀或湿热痰浊于肺^[17]。补益脾肾、祛瘀解毒的中药方剂根据气虚、血瘀、毒热、痰湿肺癌的主要证型进行施治, 在增强化疗效果的同时, 调节患者的免疫功能, 以起到辅助治疗的作用^[18]。本研究结果显示, 观察组总有效率、稳定率高于对照组。补肺化痰汤是对多年经验治疗肺癌的基本方进行辨证加减后, 针对中晚期非小细胞肺癌患者肺气亏虚、肺阴不足的证候, 配合化疗能抑制肿瘤进展, 改善患者临床症状。补肺化痰汤中的主要成分黄芪和麦冬能益气养阴润肺, 白花蛇舌草、半枝莲、桑白皮清肺解毒, 三棱、莪术、鳖甲能祛瘀软坚散结。现代药理学研究也证实黄芪、白花蛇舌草、半枝莲等中药中富含的多糖、黄酮和生物碱等活性成分能抑制肿瘤生长, 阻

表 6 两组患者毒副作用发生率比较 [n (%)]

Table 6 Comparison of the incidence of side effects in the two groups

组别	例数	脱发	胃肠道反应	骨髓抑制	肝肾功能损伤	腹泻
对照组	43	20(46.5)	16(37.2)	15(34.9)	8(18.6)	12(27.9)
观察组	44	10(22.7)	4(9.1)	5(11.4)	2(4.6)	3(6.8)
χ^2 值		5.445	8.189	6.795	2.956	5.381
P 值		0.020	0.004	0.009	0.086	0.020

表 4 两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of peripheral blood T lymphocyte levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞 (%)				CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞 (%)			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	43	64.75 ± 7.43	59.23 ± 8.56	3.193	0.002	37.12 ± 6.43	34.87 ± 5.89	1.692	0.094
观察组	44	65.18 ± 8.06	71.89 ± 6.89	4.198	<0.001	36.98 ± 6.58	48.23 ± 6.55	8.038	<0.001
t 值		0.259	7.589			0.165	10.009		
P 值		0.796	<0.001			0.869	<0.001		

组别	例数	CD ₈ ⁺ T 淋巴细胞 (%)				CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	43	32.23 ± 6.14	34.95 ± 6.11	2.059	0.043	1.33 ± 0.23	1.01 ± 0.15	7.652	<0.001
观察组	44	32.81 ± 6.03	22.31 ± 4.06	9.581	<0.001	1.32 ± 0.25	2.51 ± 0.32	19.439	<0.001
t 值		0.444	11.338			0.194	28.095		
P 值		0.658	<0.001			0.846	<0.001		

表 5 两组患者治疗前后中医证候评分、KPS 评分和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 5 Comparison of TCM syndrome score, KPS score and SF-36 score between the two groups before and after treatment

组别	例数	中医证候评分				KPS 评分				SF-36 评分			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	43	44.9 ± 5.9	59.3 ± 5.5	9.040	<0.001	66.4 ± 4.6	73.0 ± 6.0	5.739	<0.001	42.9 ± 4.1	47.2 ± 5.1	4.313	<0.001
观察组	44	45.3 ± 5.7	69.2 ± 6.7	17.927	<0.001	66.9 ± 4.7	78.9 ± 7.1	9.248	<0.001	42.4 ± 4.1	58.7 ± 6.0	14.728	<0.001
t 值		0.306	7.579			0.546	4.201			0.478	9.679		
P 值		0.760	<0.001			0.587	<0.001			0.634	<0.001		

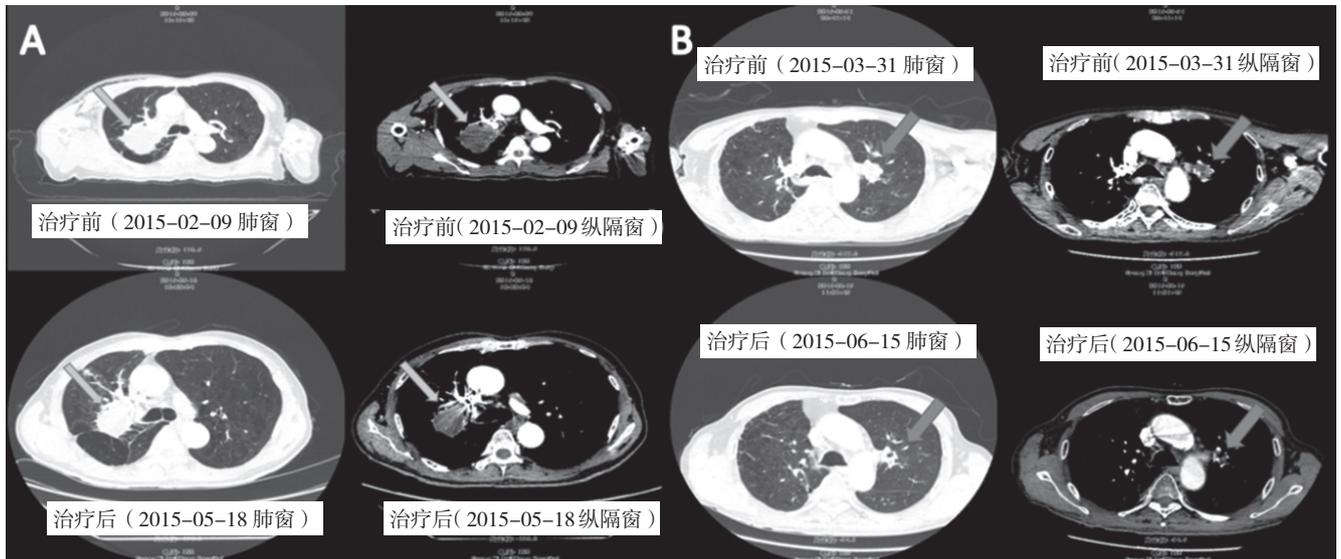
注: SF-36= 健康调查简表

表 3 两组患者治疗前后血清 NO、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum NO and VEGF levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	NO ($\mu\text{mol/L}$)				VEGF (ng/L)			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	43	125.08 ± 14.89	89.77 ± 11.35	12.367	<0.001	789.12 ± 97.95	596.15 ± 59.78	11.027	<0.001
观察组	44	126.56 ± 14.57	78.12 ± 8.12	19.043	<0.001	803.98 ± 91.19	412.56 ± 48.39	25.087	<0.001
t 值		0.468	5.495			0.732	15.724		
P 值		0.641	<0.001			0.466	<0.001		

注: NO= 一氧化氮, VEGF= 血管内皮生长因子



注: A 为对照组患者治疗前后的胸部 CT 图像(左侧为肺窗、右侧为纵隔窗); B 为观察组患者治疗前后的胸部 CT 图像(左侧为肺窗、右侧为纵隔窗)

图 1 典型非小细胞肺癌病例治疗前后的 CT 表现
Figure 1 CT of non-small cell lung cancer cases before and after treatment

止肺癌复发转移^[19-20]。

血管生成是肿瘤发生发展过程中的重要步骤。研究表明, VEGF 和 NO 可协同参与非小细胞肺癌的血管生成^[21]。VEGF 是公认的参与肿瘤血管生成的重要细胞因子。非小细胞肺癌患者肿瘤组织 VEGF 水平和血清 VEGF 水平相较于正常人均显著升高。而且针对 VEGF 的抑制剂或中和抗体已成为治疗肿瘤的新兴分子靶向药物^[22]。NO 调节肿瘤细胞 VEGF 的产出, 另一方面 VEGF 也可以介导 NO 的合成。这些结果提示 VEGF 和 NO 存在某些反馈机制, 这也为研究者们提供了抑制肿瘤进展的新思路。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 NO、VEGF 水平低于对照组, 表明非小细胞肺癌患者给予补肺化痰汤联合化疗能显著下调 VEGF、NO 水平, 效果优于单纯化疗的患者。有研究显示, 白花蛇舌草注射液能下调患者 VEGF 水平, 增强化疗对非小细胞肺癌的疗效^[9]。黄芪提取物能抑制 NO 产出, 降低肿瘤组织的微血管密度, 从而抑制肿瘤生长和转移^[23]。半枝莲通过抑制肿瘤细胞 VEGF 表达, 抑制小鼠移植瘤的生长和血管生成^[24]。以上研究结果均表明, 补肺化痰汤中含有多种对非小细胞肺癌进展有抑制作用的有效成分, 联合化疗能取得良好的治疗效果。

针对 VEGF 的特异性治疗药物虽然已获得批准可在临床上使用, 但其对心血管的毒副作用严重限制了其在临床上的应用。中药复方毒副作用小, 且治疗费用低, 在寻找低毒高效的抗血管生成药物中具有独特的优势。临床研究表明, 非小细胞肺癌患者存在细胞免疫功能低下的情况, 具体表现为 CD₃⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平降低, T 淋巴细胞发挥细胞免疫的功能降低, 不能有效发挥细胞免疫的作用^[25]。化疗药物进行治疗时不仅杀伤了肿瘤细胞, 同时损伤了机体正常的免疫细胞, 使得非小细胞肺癌患者免疫功能低下的情况更加严重。本研究结果显示, 治疗后观察组患者外

周血 CD₃⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平高于对照组, CD₈⁺T 淋巴细胞水平低于对照组, 表明补肺化痰汤能显著提高患者外周血的 CD₃⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平, 同时降低 CD₈⁺T 淋巴细胞水平; 治疗后观察组患者中医证候评分、KPS 评分和 SF-36 评分高于对照组, 表明联合治疗后提高了患者的生存质量。该结果表明补肺化痰汤在产生协同抗肿瘤效果的情况下, 还能纠正非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞失衡的情况, 提高机体细胞免疫功能。相关研究显示, 以黄芪等作为主要成分的中药复方可改善化疗导致的机体免疫功能低下, 患者对治疗的耐受度和生存质量得到提高^[26], 本研究结果与之基本一致。

非小细胞肺癌患者术后联合化疗能有效延长患者的生存时间^[27]。但目前临床上常用的化疗方案常导致患者出现骨髓抑制、恶心呕吐、肝肾功能损伤等毒副作用, 严重影响治疗的进行和患者的生活质量。本研究发现, 在采用一线化疗方案的基础上联合给予补肺化痰汤进行治疗, 能显著改善非小细胞肺癌患者由于化疗导致的毒副作用, 提高患者的生存质量。刘思远等^[28]报道中药复方肺抑癌合剂能降低不良反应事件的发生率, 提高患者生活质量评分。以上结果均提示中药复方联合化疗能降低非小细胞肺癌患者不良反应发生率。

综上所述, 补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌能明显提高临床疗效, 下调血清 NO、VEGF 水平, 改善患者细胞免疫功能、生存质量, 减轻化疗带来的毒副作用, 具有向临床推广应用的价值。

作者贡献: 冯原、陈斯宁、林伟楠进行研究设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 江颖、周颖、廖海菲、黎展华、李健哲进行研究实施、评估、资料收集; 冯洁、朱林进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LI A, WEI Z, DING H, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (34): 57365-57378. DOI: 10.18632/oncotarget.17071.
- [2] CHANDRASEKAR D, TRIBETT E, RAMCHANDRAN K. Integrated palliative care and oncologic care in non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17 (5): 23. DOI: 10.1007/s11864-016-0397-1.
- [3] HEINEMAN D J, DANIELS J M, SCHREURS W H. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9 (9): 599-609. DOI: 10.1177/1758834017722746.
- [4] STRATIGOS M, MATIKAS A, VOUTSINA A, et al. Targeting angiogenesis in small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5 (4): 389-400. DOI: 10.21037/tlcr.2016.08.04.
- [5] 张富亮, 孔凡铭, 李冬生, 等. “固本解毒祛瘀”方药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *天津中医药*, 2017, 34 (5): 320-322. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2017.05.10.
- ZHANG F L, KONG F M, LI D S, et al. Effect of Guben Jiedu Quyu prescription with chemotherapy on the NSCLC [J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 34 (5): 320-322. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2017.05.10.
- [6] 王苹, 肖云艳. “补肺化痰通络汤”对慢性肺栓塞患者血浆 D-二聚体水平的影响研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16 (80): 27-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.80.019.
- WANG P, XIAO Y Y. Effect study of "Invigorating lung and removing blood stasis and dredging collaterals decoction" for plasma D-dimer level of chronic pulmonary embolism patients [J]. *World Latest Medicine Information*, 2016, 16 (80): 27-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.80.019.
- [7] 李柳宁, 李倩, 何春霞, 等. 消积饮对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和肿瘤生长转移的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20 (12): 212-216. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014120212.
- LI L N, LI Q, HE C X, et al. Clinical study of Xiaoji Yin on metastasis and serum vascular endothelial growth factor of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2014, 20 (12): 212-216. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014120212.
- [8] 石梦莹, 卢小路, 熊思会, 等. 半枝莲抗肿瘤药理研究进展 [J]. *世界中医药*, 2016, 11 (4): 741-743. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.046.
- SHI M Y, LU X L, XIONG S H, et al. The pharmacological effect of barbated skullcup herb on cancer [J]. *World Chinese Medicine*, 2016, 11 (4): 741-743. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.046.
- [9] 冯祺, 赵劲松. 白花蛇舌草注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及免疫功能的临床观察 [J]. *癌症进展*, 2016, 14 (5): 464-467. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.05.18.
- FENG Q, ZHAO J S. Efficacy of Baihua Sheshicao injection combined with GP regimen in advanced non-small cell lung cancer and the effect on immune function [J]. *Oncology Progress*, 2016, 14 (5): 464-467. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.05.18.
- [10] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 389.
- SHI Y K, SUN Y. *Medical handbook of clinical oncology* [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 389.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216.
- ZHENG X Y. *Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine* [S]. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 216.
- [12] JUNG S G, KIM J H, KIM H S, et al. Tumor response assessment by the single-lesion measurement per organ in small cell lung cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28 (2): 161-167. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.03.
- [13] 裴文娅, 林诗雨, 曾婧纯, 等. 火针对非小细胞肺癌化疗患者生存质量的影响 [J]. *中国针灸*, 2017, 37 (11): 1191-1195. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.11.014.
- PEI W Y, LIN S Y, ZENG J C, et al. Effects of fire needle on quality of life in patients with chemotherapy of non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2017, 37 (11): 1191-1195. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.11.014.
- [14] 王玉凤, 商敏, 关淑芬, 等. 老年肺癌患者服用吉非替尼期间 SF-36 生活质量问卷评分的意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (9): 2516-2518. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.09.098.
- WANG Y F, SHANG M, GUAN S F, et al. Significance of SF-36 quality of life questionnaire score in elderly patients with lung cancer during gefitinib [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35 (9): 2516-2518. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.09.098.
- [15] TANG Y, QIAO G, XU E, et al. Biomarkers for early diagnosis, prognosis, prediction, and recurrence monitoring of non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4527-4534. DOI: 10.2147/OTT.S142149.
- [16] XIONG Y, HUANG B Y, YIN J Y. Pharmacogenomics of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: focusing on DNA repair systems [J]. *Med Oncol*, 2017, 34 (4): 48. DOI: 10.1007/s12032-017-0905-6.
- [17] 王斌, 田华琴, 王艳杰, 等. 四虫散联合鸦胆子油乳治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究 [J]. *中医学报*, 2016, 31 (1): 8-11. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.01.003.
- WANG B, TIAN H Q, WANG Y J, et al. Clinical study of Si-chong San combined with brucea javanica oil emulsion for non-small cell lung cancer patients with brain metastasis [J]. *China Journal of Chinese Medicine*, 2016, 31 (1): 8-11. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.01.003.
- [18] 杨佩颖, 李小江, 张瑶, 等. 扶正解毒祛瘀法方药择时给药防治非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制的临床研究 [J]. *天津中医药*, 2016, 33 (5): 265-269. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2016.05.03.
- YANG P Y, LI X J, ZHANG Y, et al. Clinical research on the traditional Chinese medicine of Fuzheng jiedu Quyu method to choose time for the prevention and treatment of bone marrow suppression

- caused by chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 33 (5): 265-269. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2016.05.03.
- [19] 张莹, 王蕾, 杜梦楠. 注射用黄芪多糖治疗肿瘤的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39 (6): 1092-1094. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.037.
- ZHANG Y, WANG L, DU M N. Research progress on treatment of tumor with Astragalus polysaccharides for injection [J]. Drug Evaluation Research, 2016, 39 (6): 1092-1094. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.037.
- [20] GONG T, WANG C F, YUAN J R, et al. Inhibition of tumor growth and immunomodulatory effects of flavonoids and scutebarbatines of scutellaria barbata D. Don in Lewis-Bearing C57BL/6 mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 630760. DOI: 10.1155/2015/630760.
- [21] HIRSCH F R, SUDA K, WIENS J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2016, 388 (10048): 1012-1024. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 31473-8.
- [22] FREZZETTI D, GALLO M, MAIELLO M R, et al. VEGF as a potential target in lung cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21 (10): 959-966. DOI: 10.1080/14728222.2017.1371137.
- [23] HE X R, HAN S Y, LI P P. Recent highlights of Chinese medicine for advanced lung cancer [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23 (5): 323-330. DOI: 10.1007/s11655-016-2736-2.
- [24] NIE J, ZHAO C, DENG L I, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer [J]. Biomed Rep, 2016, 4 (1): 3-14. DOI: 10.3892/br.2015.537.
- [25] 迟佳琦, 李泉旺, 胡凯文. 免疫微环境与非小细胞肺癌预后关系的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26 (9): 714-720. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.09.A011.
- CHI J Q, LI Q W, HU K W. Research progress on the relationship between immunologic microenvironment and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. China Cancer, 2017, 26 (9): 714-720. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.09.A011.
- [26] 朱元章, 张贵彪, 朱国福. 中药复方抗肿瘤机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (16): 227-234. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160227.
- ZHU Y Z, ZHANG G B, ZHU G F. Research progress in mechanism of anti-tumor effects of Chinese medicinal formula [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 23 (16): 227-234. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160227.
- [27] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (9): 849-861. DOI: 10.1056/NEJMra1703413.
- [28] 刘思远, 李志鹏, 郑心. 肺抑制瘤剂联合 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.
- (收稿日期: 2018-07-11; 修回日期: 2018-09-28)
(本文编辑: 崔莎)

· 名刊推荐 ·

British Journal of General Practice 2019 年 5 月 目次选登

- Impact of GP gatekeeping on quality of care, and health outcomes, use, and expenditure: a systematic review
全科医生对护理质量、健康结果、使用和支出的影响: 一项系统回顾
 - General medical services by non-medical health professionals: a systematic quantitative review of economic evaluations in primary care
非医疗卫生专业人员的全科医疗服务: 初级保健经济评价的一项系统定量性回顾
 - Physiotherapist as an alternative to a GP for musculoskeletal conditions: a 2-year service evaluation of UK primary care data
物理治疗师替代全科医生治疗肌肉骨骼疾病: 英国初级保健数据的 2 年服务评估
 - GPs' and practice staff' s views of a telephone first approach to demand management: a qualitative study in primary care
全科医生和诊所工作人员有关电话先诊对需求管理的看法: 初级保健的定性研究
 - Factors affecting the changing role of GP clinicians in community hospitals: a qualitative interview study in England
影响社区医院 GP 临床医生角色转变的因素: 来自英国的定性访谈研究
 - Patient use of an online triage platform: a mixed-methods retrospective exploration in UK primary care
患者在线分诊平台的使用: 英国初级保健的混合方法回顾性研究
 - The Patient-Held Active Record of Medication Status (PHARMS) study: a mixed-methods feasibility analysis
患者持有药物状态主动记录研究: 混合方法可行性分析
 - A method for measuring continuity of care in day-to-day general practice: a quantitative analysis of appointment data
一种测量日常护理连续性的方法: 预约数据的定性分析
 - Facilitated group work for people with long-term conditions: a systematic review of benefits from studies of group-work interventions
促进长期条件下的组工作: 对组工作干预研究益处的系统回顾
 - Is the future of general practice safe for patients?
对患者来说, 全科医疗的未来是安全的吗?
 - The investigation of chronic diarrhoea: new BSG guidance
慢性腹泻的调查: 新的 BSG 指南
 - Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018
慢性心力衰竭的诊断和管理: NICE 指南更新 2018 版
- (本刊编辑部整理)