

- 进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 41-43.
- [4] 张亚芬, 王江芬, 高润芳. 散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变的分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(8): 1010-1012.
- [5] 栗辰, 靳彦文, 刘晓静, 等. 家族性乳腺癌和健康遗传高危人群 BRCA1/2 基因突变研究[J]. 生物技术通讯, 2015, 11(4): 531-534.
- [6] 杨晓晨, 胡震, 吴灵, 等. 中国汉族人群中 BRCA1 和 BRCA2 基因突变携带者患乳腺癌风险的研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(4): 247-252.
- [7] 栗辰, 黄焰. 乳腺癌 BRCA1、BRCA2 基因突变及其临床应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(2): 138-140.
- [8] 吕生辉. 乳腺疾病术后疗效与中医证型的相关性分析[J]. 中医学报, 2015, 30(7): 939-941.
- [9] 周莉, 高红芳, 张红卫, 等. 乳腺癌中医辨证分型与分子分型关系的临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(1): 32-34.

(责任编辑: 吴凌)

中西医结合治疗非小细胞肺癌临床观察

王碧娟, 葛巧

宁海县中医院, 浙江 宁海 315600

[摘要] 目的: 观察四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性。方法: 选择 106 例气阴两虚证中晚期非小细胞肺癌患者, 随机分为对照组和观察组各 53 例。2 组均予 GP 方案化疗, 每 21 天重复化疗, 观察组加用四君子汤合沙参麦冬汤化裁而成的中药汤剂内服, 以 21 天为 1 疗程, 共治疗 4 疗程。观察 2 组临床治疗的近期效果, 评价机体免疫功能变化情况, 比较用药过程中的毒副作用。结果: 与对照组 37.7% 的近期疗效有效率相比, 观察组的有效率 (62.3%) 明显更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高, 观察组 CD8⁺ 较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高更为明显, CD8⁺ 水平则降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗过程中出现的毒副作用轻于对照组, 2 组白细胞减少、胃肠道反应发生情况比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组血小板减少、骨髓抑制发生情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗能够减毒增效, 用药安全性高, 其机制与药物有效成分可提高机体免疫功能密切相关。

[关键词] 非小细胞肺癌 (NSCLC); 气阴两虚证; 中西医结合疗法; 四君子汤; 沙参麦冬汤; GP 方案; 免疫功能

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 10-0163-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.10.069

肺癌是我国的常见恶性肿瘤之一, 具有发病率、致死率高的特点。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的类型之一, 现代医学治疗以化疗和靶向治疗为主, 以铂类为基础联合吉西他滨的化疗方案已成为治疗中晚期 NSCLC 的标准方案, 不仅能有效改善临床症状, 控制病灶的扩散, 且毒副反应相对较轻, 患者均能耐受^[1]。相比而言, 近年来临床研究认为, 在中医辨证论治的基础上组方, 具有多靶点、全方位的抗肿瘤优势, 能够通过不同的途径抑制肿瘤的发展、转移, 且能够有效减少化疗过程中的毒副作用, 为临床所青睐^[2]。本次研究笔者选择临床多见的气阴两虚证患者为研究对象, 结合其“正气不足、气

阴两虚”本虚标实的病机特点, 给予四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗治之, 近期疗效及安全性效果满意, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《肿瘤学》^[3]、《中医诊疗常规》^[4]中的相关标准。

1.2 辨证标准 临床表现为咳嗽无力, 痰稀少, 神疲倦怠, 气短懒言, 多汗, 口渴咽干, 午后颧红, 潮热, 五心烦热, 舌红、少苔, 脉细弱, 中医辨证为气阴两虚证。

1.3 纳入标准 符合 NSCLC 的诊断标准, 辨证属气阴两虚

[收稿日期] 2016-06-20

[作者简介] 王碧娟 (1975-), 女, 药师, 主要从事中药以及中成药的临床用药观察与用药指导。

证；各项生命体征较好，预计生存期 > 3 月；自愿参与研究，签署知情同意书。

1.4 排除标准 对药物耐受性差、依从性差、药物禁忌症明显的患者；治疗前 3 周服用过其他免疫制剂的患者；合并存在胃癌、胰腺癌等其他恶性肿瘤的患者；合并有严重心血管疾病，肝、肾等器质性病变，凝血功能障碍、造血系统、免疫系统病变的患者。

1.5 一般资料 本研究选择 2012 年 2 月—2015 年 7 月本院收治的 106 例中晚期 NSCLC 患者作为研究对象，按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 53 例，女 27 例，男 26 例；年龄 55~75 岁，平均(62.2±2.7)岁；b 期 32 例，c 期 21 例；病理类型：鳞癌 20 例，腺癌 29 例，腺鳞癌 4 例。观察组 53 例，女 28 例，男 25 例；年龄 55~75 岁，平均(61.7±2.5)岁；b 期 34 例，c 期 19 例；病理类型：鳞癌 21 例，腺癌 27 例，腺鳞癌 5 例。2 组一般资料经统计学处理，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予 GP 方案，盐酸格拉司琼注射液(齐鲁制药有限公司)6 mg 于化疗前 30 min 静脉推注；化疗过程中第 1、8 天，将注射用盐酸吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司)1000 mg/m² 静脉滴注 30 min，4~6 h 后，将注射用顺铂[费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司]按照体表面积每次 20 mg/m² 静脉滴注，连用 5 天。化疗的同时给予保肝、利尿、护胃、止吐等对症处理，每 21 天重复化疗，共治疗 4 疗程。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上加用四君子汤合沙参麦冬汤加减治疗，方药组成：茯苓、薏苡仁各 30 g，北沙参 20 g，炙黄芪、半枝莲、太子参、山慈姑、桃仁各 15 g，生地黄、黄精各 12 g，五味子 10 g，木香 8 g，炙甘草 6 g。随症加减：气虚甚者加入炒白术 15 g；阴虚甚者加入旱莲草 10 g，玄参 12 g；恶心呕吐甚者加入淡竹茹 9 g，姜半夏 10 g；心烦易怒甚者加入郁金 12 g，淡竹叶 9 g；睡眠差者加入珍珠母 15 g。每天 1 剂，水煎，去渣取汁，早晚分服，21 天为 1 疗程，连服 4 疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①用流式细胞仪检测治疗前与治疗 4 疗程后的外周血 CD3⁺、CD4⁺ 的水平与 CD4⁺/CD8⁺ 值。②参照世界卫生组织(WHO)不良反应分级标准^[9]评价化疗过程中的毒副作用，按照程度由轻至重分为 0 度、Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度、Ⅳ度，并据此判定安全性。

3.2 统计学方法 采用 SPSS18.0 软件分析数据。计数资料采用 χ^2 检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 认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 参照 WHO 实体瘤疗效评价标准^[9]拟定，在治疗 4 疗程后对疗效进行评价。完全缓解(CR)：全部病灶消失；

部分缓解(PR)：病灶缩小 > 1/2；进展(PD)：出现新病灶，或病灶增加 > 1/4；稳定(SD)：病灶发展程度介于 PR 与 PD 之间。有效率以 CR 加 PR 来计算。

4.2 2 组近期疗效比较 见表 1。与对照组 37.7% 的近期疗效有效率相比，观察组的有效率(62.3%)明显更高，差异有统计学意义($\chi^2=6.377, P=0.019$)。

表 1 2 组近期疗效比较

组别	n	例(%)				有效率(%)
		CR	PR	SD	PD	
观察组	53	0	33(62.3)	17(32.0)	3(5.7)	62.3 ^①
对照组	53	0	20(37.7)	22(41.5)	11(20.8)	37.7

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后免疫功能指标比较 见表 2。治疗后，2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前升高，观察组 CD8⁺ 较治疗前降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的 CD8⁺ 与治疗前比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比，观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高更为明显，CD8⁺ 水平则明显降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	53	治疗前	56.2±2.4	26.1±2.5	31.7±3.4	1.01±0.22
		治疗后	63.5±3.7 ^②	35.4±3.3 ^②	25.6±2.7 ^②	1.32±0.28 ^②
对照组	53	治疗前	56.5±2.6	25.8±2.8	31.5±3.7	1.04±0.20
		治疗后	59.3±3.0 ^①	30.2±2.9 ^①	28.2±2.5	1.25±0.23 ^①

与治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

4.4 2 组不良反应情况比较 见表 3。观察组治疗过程中出现的毒副作用显著轻于对照组，2 组白细胞减少、胃肠道反应发生情况比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组血小板减少、骨髓抑制发生情况比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组不良反应情况比较

组别	程度	例(%)			
		白细胞减少	血小板减少	胃肠道反应	骨髓抑制
观察组	0 度	41(77.4)	44(83.0)	42(79.2)	43(81.1)
	Ⅰ度	7(13.2)	4(7.5)	5(9.4)	8(15.1)
	Ⅱ度	5(9.4)	5(9.4)	3(5.7)	2(3.8)
	Ⅲ度	0	0	2(3.8)	0
	Ⅳ度	0	0	1(1.8)	0
对照组	0 度	20(37.7)	38(71.7)	24(45.3)	35(66.0)
	Ⅰ度	15(28.3)	6(11.3)	11(20.8)	12(22.6)
	Ⅱ度	10(18.9)	7(13.2)	9(17.0)	4(7.5)
	Ⅲ度	6(11.3)	2(3.8)	6(11.3)	2(3.8)
	Ⅳ度	2(3.8)	0	3(5.7)	0

5 讨论

肺癌属于中医学咳嗽、肺胀、息贲、肺积等范畴,临床所见患者以晚期居多。中医学认为该病为虚多实少阶段,虽病位在肺,但亦与脾关系密切。笔者认为,晚期患者多因病程缠绵,脏腑功能虚衰,正气不足,易为邪毒乘虚侵入,导致脾失健运,肺气积郁,失于宣降,化痰生浊,日久不化,积聚成瘤。另外,考虑到化疗药物会损伤人体气阴,使患者出现口干、乏力之象,并在杀伤肿瘤细胞的同时,也会损伤人体的正常细胞,进一步导致机体正气受损,患者还会表现出剧烈呕吐、腹泻等胃肠道反应,加剧津液丢失,使阴伤更甚^[6]。因此,气阴两虚为晚期肺癌患者的主要病机特点。临床治之须注重气阴双补。

笔者所用的四君子汤合沙参麦冬汤化裁而成的中药方中,黄芪主补益脾肺,可大补一身正气;现代医学研究认为,黄芪能够通过增强T淋巴细胞功能、调节Th1/Th2平衡、刺激自然杀伤细胞增殖等机制增强机体的免疫力,抑制肿瘤的增长^[7]。黄精功可补脾益气,滋肾润肺;现代药理研究认为,黄精多糖不仅能有效地改善肿瘤化疗药物环磷酰胺所抑制的免疫功能,诱导癌细胞程序化死亡,还能激发线粒体膜诱导的细胞自吞噬作用^[8]。太子参主气阴双补,可补益肺脾,又可益气生津;北沙参为滋阴良药,重在养肺胃阴,功可养阴清肺,化痰止咳。五味子主收敛固涩,具有敛肺生津、补肾养心功效;现代药理研究认为,五味子抗肿瘤作用突出,其机制多是通过诱导肿瘤细胞凋亡、调节机体的免疫功能、抗氧化、清除自由基、抗突变和逆转肿瘤细胞的多药耐药性等实现^[9]。生地黄可清热凉血、益阴生津,善治虚而多热之症;茯苓可健脾益气、燥湿止泻,现代药理研究认为,茯苓多糖具有良好的抗肿瘤活性^[10]。薏苡仁、半枝莲、山慈姑功可清热解毒、消肿抗癌,尤其是半枝莲的解毒抗癌功效尤其突出,近年来亦备受重视,其有效成分主要通过抗癌细胞增殖及抗血管生成起到抑瘤作用^[11]。桃仁活血化瘀,行血止痛;木香主行气消胀,宽中止痛。炙甘草健脾补中,调和诸药;最新研究认为,甘草中的异戊烯基异黄酮可以通过破坏线粒体功能诱导癌细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用^[12]。总之,全方配伍,标本兼治,攻补兼施,共奏益气养阴、解毒抗癌之功。现代药理研究证实,益气养阴方具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,该抑制作用与提高机体免疫功能、诱导肿瘤细胞凋亡与分化、抑制肿瘤转移、抑制肿瘤血管生成等有关^[13]。

本次研究结果显示,四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合GP方案化疗治疗NSCLC具有良好的协同作用,二者联合治疗的观察组近期疗效优于对照组,且患者的免疫功能改善;不仅如

此,观察组患者在治疗过程中的用药毒副作用轻于对照组。由此可以总结出,四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合GP方案化疗能够减毒增效,用药安全性高,其机制与药物有效成分可改善机体免疫功能等密切相关。

[参考文献]

- [1] 米登海,李征,杨克虎,等. GP或TP化疗联合热疗治疗非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(8): 456-464.
- [2] 孙玺媛,梁隽婷,李松,等. 中医辨证联合第三代细胞毒单药治疗老年晚期非小细胞肺癌22例[J]. 中国老年疾病杂志, 2013, 33(18): 4726-4727.
- [3] 周彩存,王禄化,周道安. 肿瘤学[M]. 上海: 同济大学出版社, 2010: 259-277.
- [4] 王阶. 中医诊疗常规[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 160-163.
- [5] 于世英,胡国清. 肿瘤临床诊疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 412-413.
- [6] 梁平,辛海. 益气养阴方配合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌40例临床观察[J]. 中国医药导报, 2016, 22(1): 30-32.
- [7] 杨璐,沈洪. 黄芪及其主要成分抗肿瘤免疫机制研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3): 281-285.
- [8] 王婷,苗明三. 黄精的化学、药理及临床应用特点分析[J]. 中医学报, 2015, 30(5): 714-715.
- [9] 任丽佳,李林,殷放宙,等. 五味子抗肿瘤活性成分及作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 140-142.
- [10] 黄灿,王玉明,赵骏. 抗肿瘤活性茯苓多糖的提取、纯化与结构分析[J]. 中草药, 2012, 43(11): 2146-2148.
- [11] 满其倩,左琳,吕青涛. 半枝莲抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2251-2253.
- [12] Shunan Tang, Wei Huang, Shuai Ji, et al. Prenylated flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* as promising anti-cancer agents: a preliminary structure-activity study[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2016, 25(1): 23-29.
- [13] 孙静,马丽芳. 益气养阴方抗肿瘤机制及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 101-104.

(责任编辑:吴凌)