

抗癌方辅助治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察

杨吉荣¹, 傅水桥²

1. 安吉县中医医院, 浙江 安吉 313300; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009

[摘要] 目的: 观察抗癌方辅助治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对肿瘤标志物、凋亡基因和蛋白表达的影响。方法: 选取78例中晚期非小细胞肺癌患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组各39例。对照组采取化疗及对症支持治疗, 观察组在对照组基础上辅以抗癌方治疗。对比2组临床疗效及治疗前后肿瘤标志物、凋亡基因和蛋白表达水平, 记录不良反应情况。结果: 观察组治疗总有效率92.3%, 高于对照组的69.2% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组糖类抗原125 (CA-125)、癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 以及细胞角蛋白19片断抗原21-1 (CYFRA21-1) 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 观察组4项肿瘤标志物水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组B淋巴细胞瘤/白血病-2 (Bcl-2) 基因表达水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), B淋巴细胞瘤/白血病-2基因相关X蛋白 (Bax) 表达水平均较治疗前提升 ($P < 0.05$); 观察组Bcl-2基因表达水平低于对照组 ($P < 0.05$), Bax表达水平高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率12.8%, 低于对照组的41.0% ($P < 0.05$)。结论: 抗癌方辅助治疗可提高中晚期非小细胞肺癌的治疗效果, 其作用机制可能与诱导癌细胞凋亡有关。

[关键词] 非小细胞肺癌; 中晚期; 中西医结合疗法; 化疗; 抗癌方; 肿瘤标志物; 细胞凋亡

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0175-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.052

Clinical Observation of Anti-cancer Prescription for Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Adjuvant Treatment

YANG Jirong, FU Shuiqiao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of anti-cancer prescription for advanced non-small cell lung cancer in adjuvant treatment and its influence on tumor markers, apoptosis genes and protein expressions. **Methods:** Selected 78 cases of patients with advanced non-small cell lung cancer as study subjects, and divided them into the observation group and the control group, 39 cases in each group. The control group was given chemotherapy and symptomatic supportive treatment, while the observation group was additionally supplemented with anti-cancer prescription. Compared the clinical effect and the levels of tumor markers, apoptotic genes and protein expressions before and after treatment in the two groups, and recorded adverse reactions. **Results:** The total effective rate was 92.3% in the observation group, being higher than that of 69.2% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of carbohydrate antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of the four tumor markers mentioned above in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression levels of B lymphocytoma/leukemia-2 (Bcl-2) gene in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the expression levels of gene-associated X protein (Bax) in the B lymphocytoma/leukemia-2 gene were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the expression level of Bcl-2 gene in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the expression level of Bax was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 12.8%, being lower than that of 41.0% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of anti-cancer prescription in the adjuvant treatment can improve the curative effect in treating advanced non-small cell lung cancer, and its mechanism may be related to the induction of cancer cell apoptosis.

[收稿日期] 2018-05-03

[作者简介] 杨吉荣 (1972-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 中医药治疗肺癌。

Keywords: Non-small cell lung cancer; Advanced stage; Integrated Chinese and western medicine therapy; Chemotherapy; Anti-cancer prescription; Tumor markers; Apoptosis

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,有研究显示,男性肺癌患者的发病率和死亡率占所有恶性肿瘤的第1位,女性发病率占第2位。因此,采取积极有效的治疗措施是挽救患者生命的重要手段。目前,化疗作为肺癌的常见治疗手段,在中晚期非小细胞肺癌的治疗中取得了一定疗效。中医药治疗不但可以减少化疗后的毒副作用,还能提高机体免疫力,有效控制癌细胞的复发和转移,对提高患者的生存质量、延长生存期有确切疗效^[1]。为探究抗癌方对中晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、凋亡蛋白的影响,选取78例患者为研究对象,进行随机对照研究,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取安吉县中医医院2013年1月—2017年12月收治的78例中晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,随机分为观察组和对照组各39例。观察组男21例,女18例;年龄39~81岁,平均(53.8±6.5)岁。对照组男23例,女16例;年龄37~79岁,平均(54.1±6.7)岁。2组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①经病理学和细胞学检查确诊。②中医辨证属气滞血瘀证^[2],症见胸部疼痛、胀闷,疼痛部位固定,性质为刺痛,症状可随情绪改变而改变,夜间加重,舌紫暗、伴瘀点,脉结代或细涩。③患者病灶均可测量,心电图、血常规、肝肾功能正常。④患者同意参与本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①有精神病史;②合并严重肝肾功能不全者;③治疗依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照组 患者于第1天、第8天和第15天静脉滴注注射用盐酸吉西他滨(ELI LILLY AND COMPANY,批准文号H20160224)1次,剂量1 000 mg/m²,30 min滴注完成;于第2天静脉滴注顺铂注射液(齐鲁制药有限公司,批准文号H20023461),剂量为80 mg/m²,6 h滴注完成,每3周给药1次。3周为1疗程,连续治疗3疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上联合抗癌方治疗,处方:黄芪、鸡血藤、丹参、苦参各30 g,党参25 g,茯苓、白术各15 g。在连续治疗3周后,加黄精、瓜蒌各30 g,女贞子、百部各25 g,沙参20 g,麦冬、枇杷叶各15 g,苦杏仁、紫金牛各10 g。每天1剂,加适量清水煎至200 mL,分早晚2次温服,每次100 mL。持续治疗9周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①对比分析2组临床疗效;②检测2组肿瘤标志物水平,治疗前后抽取空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min速度离心10 min,采用电化学发光分析仪测定糖类抗原125

(CA-125)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)以及细胞角蛋白19片断抗原21-1(CYFRA21-1)水平;③检测2组凋亡相关基因和蛋白表达水平,取瘤块组织切片,脱蜡脱水后,采用免疫组化法测定B淋巴细胞瘤/白血病-2(Bcl-2)基因以及B淋巴细胞瘤/白血病-2基因相关X蛋白(Bax)水平;④观察2组不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS18.0统计学软件对数据进行统计分析。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 采用实体瘤疗效评价标准^[3]。完全缓解(CR):全部病灶消失维持4周以上;部分缓解(PR):病灶直径之和减少 $\geq 30\%$,持续4周以上;疾病稳定(SD):病灶未明显变化,病灶直径之和减少 $< 30\%$,或病灶直径之和增大 $< 20\%$;疾病进展(PD):病灶直径之和增大 $\geq 20\%$ 。总有效率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组治疗总有效率92.3%,高于对照组的69.2%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效 例(%)
观察组	39	3(7.7)	23(59.0)	10(25.6)	3(7.7)	36(92.3) ^①
对照组	39	0	10(25.6)	17(43.6)	12(30.8)	27(69.2)

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组治疗前后肿瘤标志物水平比较 见表2。治疗前,2组CA-125、CEA、NSE及CYFRA21-1水平比较无明显差异($P>0.05$)。治疗后,2组CA-125、CEA、NSE及CYFRA21-1水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组4项肿瘤标志物水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后Bcl-2基因及Bax表达水平比较 见表3。治疗前,2组Bcl-2基因及Bax表达水平比较无明显差异($P>0.05$)。治疗后,2组Bcl-2基因表达水平均较治疗前降低,Bax表达水平均较治疗前提升,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组Bcl-2基因表达水平低于对照组,Bax表达水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2组不良反应发生情况比较 见表4。观察组不良反应发生率12.8%,低于对照组的41.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

5 讨论

肺癌是目前对人类健康与生命危害较大的恶性肿瘤之一,由于多数患者在确诊时已处于中晚期,已经失去了根治性切除

表2 2组治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA-125(U/mL)		CEA(ng/mL)		NSE(ng/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	123.52 ± 15.21	71.81 ± 8.24 ^{①②}	15.58 ± 2.72	2.33 ± 0.52 ^{①②}	24.57 ± 5.53	13.91 ± 2.03 ^{①②}	17.35 ± 4.18	3.12 ± 0.74 ^{①②}
对照组	39	124.58 ± 14.97	82.43 ± 10.42 ^①	15.91 ± 2.19	3.35 ± 1.16 ^①	24.72 ± 5.67	14.95 ± 2.11 ^①	16.99 ± 3.98	3.95 ± 0.67 ^①

与同组治疗前比较, 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Bcl-2基因及Bax表达水平比较($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	Bcl-2		Bax	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	31.25 ± 5.21	17.28 ± 1.92 ^{①②}	11.71 ± 2.19	22.85 ± 3.58 ^{①②}
对照组	39	29.88 ± 5.73	25.97 ± 3.74 ^①	12.27 ± 3.04	14.67 ± 1.84 ^①

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

表4 2组不良反应发生情况比较 例(%)

组别	n	胃肠道反应	发热	骨髓抑制	皮肤过敏	不良反应发生
观察组	39	3(7.7)	1(2.6)	0	1(2.6)	5(12.8) ^①
对照组	39	9(23.1)	2(5.2)	2(5.2)	3(7.7)	16(41.0)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

的机会, 无法进行手术切除。对于无法进行手术切除的中晚期非小细胞肺癌患者, 传统的放化疗虽能获得一定疗效, 但毒副作用较大。近年来有研究表明, 中医药经过对中晚期非小细胞肺癌患者多元素、多途径、多靶点的治疗, 有标本兼治及个体化的治疗优势^④。

中医学认为, 肺癌属于肺积、喘证、胸痛范畴, 患者由于肺脏亏虚、气血失调以及毒瘀所致, 受邪毒影响, 肺失宣降, 气血不通, 邪气侵入肺部, 痰瘀交阻, 形成肿块, 故治疗应以活血、化痰、行气为原则, 以达治疗效果。本研究采用抗癌方进行治疗, 方中鸡血藤归肾、肝经, 可养血调经; 黄芪归脾肺经, 有补气固表之功效; 丹参活血通瘀、除烦止痛; 白术补气健脾, 茯苓健脾渗湿, 与党参合用可治气虚。而在患者治疗3周后, 加入麦冬、百部、沙参、女贞子润肺止咳, 配伍苦参可达清热燥湿之功效。方中紫金牛、瓜蒌可清肺止咳, 涤痰散结; 黄精润燥生津; 枇杷叶、苦杏仁止咳下气、平喘。诸药共用, 可达活血化痰、行气止痛、扶正祛邪之功效。本研究结果显示, 在化疗基础上联合抗癌方治疗总有效率为92.3%, 高于仅采取化疗的对照组(69.2%)。

血清肿瘤标志物作为肿瘤细胞癌变过程中基因表达产生的抗原等活性物质, 广泛用于检测肿瘤的复发和转移情况, 若患者得到较好的治疗可有效降低血清肿瘤标志物水平。CEA作为一种细胞黏附分子, 会导致肿瘤细胞在微循环中聚集, 延长在血管床中的滞留时间, 属于中医血瘀范畴。现代药理学研究表明, 黄芪多糖能够增加巨噬细胞、淋巴细胞以及白细胞数量, 提高患者的非特异性抵抗力; 党参可提高外周血红蛋白, 白术可清除自由基, 抑制癌细胞转移合成纤维细胞; 鸡血藤、

丹参则可保护血管内皮细胞, 改善患者的血液循环; 麦冬、百部、沙参、女贞子可增加肺组织表面活性物质的分泌, 提高机体免疫力^{⑤-⑥}。在化疗基础上辅以抗癌方进行治疗的观察组CA-125、CEA、NSE及CYFRA21-1水平均低于仅采取化疗的患者。

Bcl-2和Bax是一对细胞凋亡的控制基因, 通过抑制细胞的凋亡来延长细胞的寿命。肿瘤的分化程度越高, Bcl-2阳性表达率越高, Bax表达阳性率则降低, 在对患者进行治疗后, 肿瘤的增殖分化受到抑制, Bcl-2阳性表达率降低, Bax表达阳性率则升高^⑦。本研究结果显示, 在化疗基础上辅以抗癌方进行治疗, 患者的Bcl-2水平低于仅采取化疗的患者, Bax水平高于仅采取化疗的患者。

化疗药物因其毒副作用, 患者治疗后多见不同程度的不良反应。本研究结果显示, 在化疗基础上辅以抗癌方治疗不良反应发生率为12.8%, 低于仅采取化疗的患者(41.0%)。

综上所述, 抗癌方辅助治疗中晚期非小细胞肺癌, 可提高治疗效果, 改善患者的预后, 值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 朱华宇, 周岱翰. 益气解毒法治疗晚期肺癌的思路探讨[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(4): 235-236.
- [2] 王芬, 胡凯文, 陈文强, 等. 晚期非小细胞肺癌中医证候与生存质量的关系[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(6): 16-17.
- [3] 黄受方. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会多学科肺癌分类(2011年版)解读[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(12): 793-796.
- [4] 邵金星. 中医辨证施护对肺癌化疗患者免疫功能及毒副作用的影响[J]. 西部中医药, 2016, 29(12): 112-114.
- [5] 张阳, 张伟. 扶正补虚法在肺癌治疗中的应用探讨[J]. 中医学报, 2014, 29(1): 7-8.
- [6] 胡小勤, 曾学文, 林国彪, 等. 益气养阴方药不同配伍对肺癌肿瘤血管生成影响的研究[J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 47-48.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 177-183.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)