

火针四花穴治疗非小细胞肺癌化疗患者 临床疗效及对 Th1/Th2 平衡的影响

裴文娅¹, 赵玮璇², 刘琨², 曾婧纯³, 阮经文¹, 林国华³

1. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080
2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 观察火针四花穴治疗非小细胞肺癌化疗患者的临床疗效, 并通过检测血清中干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 的含量探讨其可能机制。方法: 将 60 例非小细胞肺癌患者随机分为 2 组各 30 例。对照组给予常规化疗 (采用 TP、GP、DP、AP 方案进行化疗); 观察组在常规化疗的基础上给予火针四花穴 (膈俞、胆俞) 治疗, 治疗 21 天。治疗后, 采用 RECIST 标准进行肿瘤客观指标评定, 并分别在治疗前后检测患者血清 IFN- γ 、IL-4 的含量。结果: 治疗后, 有效率 (ORR) 观察组 20.0%, 稳定率 (OSD) 观察组 73.3%, 分别与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 对照组 IFN- γ 低于治疗前, 而 IL-4 高于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后, 观察组 IFN- γ 高于治疗前, 而 IL-4 低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组 IFN- γ 与 IL-4 呈负相关; 治疗后, 血清 IFN- γ 水平与 RECIST 评价呈正相关; 治疗后, 血清 IL-4 与 RECIST 评价不相关。结论: 火针四花穴可能通过调节血清 IFN- γ 、IL-4 含量调节 Th1/Th2 平衡逆转 Th1 向 Th2 漂移。

[关键词] 非小细胞肺癌; 化学疗法; 火针; 四花穴; 肿瘤坏死因子- γ (IFN- γ); 白细胞介素-4 (IL-4)

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0211-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.063

Observation on Curative Effect of Fire Needle at Sihua Point for Patients Undergoing Chemotherapy with Non-small Cell Lung Cancer and Its Effect on Th1/Th2 Balance

PEI Wenya, ZHAO Weixuan, LIU Kun, ZENG Jingchun, RUAN Jingwen, LIN Guohua

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of fire needle at Sihua point for patients undergoing chemotherapy with non-small cell lung cancer and investigate its possible mechanism by detecting the contents of interferon- γ (IFN- γ) and interleukin 4 (IL-4) in serum. Methods: Divided 60 cases of patients with non-small cell lung cancer into two groups randomly, 30 cases in each group. The control group was treated with routine chemotherapy in which TP, GP, DP and AP methods were used for chemotherapy, while the observation group was additionally given fire needle at Sihua point (Geshu and Danshu points) based on the routine chemotherapy. The treatment of the two groups lasted for 21 days. After treatment, the objective index of tumor was evaluated by RECIST criteria, and the contents of IFN- γ and IL-4 in serum were detected respectively before and after treatment. Results: After treatment, ORR was 20.0% and OSD was 73.3% in the observation group. There was no significant difference being found in the respective comparison of ORR and OSD between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, IFN- γ in the control group was lower than that before treatment while IL-4 was higher, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, IFN- γ in the observation group was higher than that before treatment while IL-4 was lower, the difference being significant ($P < 0.05$). IFN- γ and IL-4 were negatively correlated with the counterparts respectively in the two groups. After treatment, the level of IFN- γ was positively correlated with the RECIST evaluation; IL-4 in serum was not correlated with RECIST evaluation. Conclusion: The therapy of fire needle at Sihua point possibly adjusts Th1/Th2 balance to reverse Th1 to drift to Th2 by regulating the contents of IFN- γ and IL-4 in serum.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Fire needle; Sihua point; Interferon- γ (IFN- γ); Interleukin 4 (IL-4)

[收稿日期] 2017-10-23

[作者简介] 裴文娅 (1988-), 女, 医学博士, 医师, 主要从事针灸治疗疼痛疾病的临床工作。

Th1/Th2 平衡在非小细胞肺癌的发生、发展及转移中起到重要作用^[1-2]。针灸作为一种辅助疗法可以缓解非小细胞肺癌患者的临床症状,改善患者的生存质量,提高患者的免疫功能^[3]。因此,探讨针灸对非小细胞肺癌患者可能的免疫机制及其对 Th1/Th2 平衡的调节作用具有重要意义。本研究旨在通过观察火针四花穴对非小细胞肺癌化疗患者临床疗效的影响,检测血清中干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4 的含量,探讨其可能机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①诊断标准:参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]中原发性支气管肺癌的诊断标准;②分期标准:参照国际抗癌协会(UICC)2009年修订的《肺癌 TNM 国际分期方法》^[5],符合 IIIa、IIIb、IV期的非小细胞肺癌患者。

1.2 纳入标准 ①TNM 分期为 IIIa、IIIb、IV期的非小细胞肺癌患者;②估计生存期超过3月;③卡尔诺夫斯基体力状况(Karnofsky performance status, KPS) > 60分;④年龄40~70岁;⑤各项检查指标符合化疗适应证;⑥全部为住院患者,病人在签署知情同意书下愿意接受本方案治疗。

1.3 排除标准 ①无明确的肿瘤病灶(包括可测量和不可测量的);②已接受其它和本研究措施相类似的治疗,可能影响本研究的效应指标观测者;③半年内曾接受放疗或化疗者;④伴有发热、感染者;⑤合并严重的心脑血管疾病,糖尿病或精神障碍等疾病;⑥依从性差者。符合以上任何1项者,此受试者不能参加临床观察。

1.4 一般资料 研究对象为2013年9月—2016年12月广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心符合诊断标准的非小细胞肺癌住院患者。采用随机数字表法分为2组各30例。观察组男17例,女13例;年龄40~69岁,平均(58.90±8.73)岁;其中 IIIa 期2例, IIIb 期3例, IV期25例;病理类型中腺癌19例,鳞癌8例,其他3例。对照组男15例,女15例;年龄40~69岁,平均(59.63±8.51)岁;其中 IIIa 期1例, IIIb 期2例, IV期27例;病理类型中腺癌22例,鳞癌6例,其他2例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用 TP、GP、DP、AP 方案化疗。①TP 方案:紫杉醇 135 mg/m², 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 第1~3天。②GP 方案:吉西他滨 1000 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天; 顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 第1~3天。③DP 方案:多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天; 顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 第1~3天。④AP 方案:培美曲塞 500 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天; 顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 第1~3天。化疗期间给予充分水化, 常规应用预防化疗毒副作用药物治疗:地塞米松, 每次 5 mg, 口服, 每天2次(隔天); 昂丹司琼注射液, 每次 4 mg, 静脉滴注, 每天2次(在给予化疗药物前、后)。

2.2 观察组 采用 TP、GP、DP、AP 方案化疗配合火针疗法治疗。①化疗方案同对照组。②火针治疗。取穴定位:四花穴[膈俞(BL17)、胆俞(BL19)]按照国家技术监督局发布的《中华人民共和国国家标准·经穴部位》中的穴位定位取穴。操作方法:患者俯卧位, 定位取穴后, 用 2.5% 碘酒棉球消毒, 然后用 75% 酒精棉球脱碘, 待酒精干后, 再涂上一层薄薄的万花油(广州敬修堂药业, 国药准字号 244017598)。点燃酒精灯, 右手执笔式持针(4 cm×0.8 mm 贺氏火针), 将针体下3分烧红至发白, 垂直快速点刺穴位, 深度约 0.1 mm。每穴点3下, 点完用棉球按压针孔片刻, 并再涂上一层薄薄的万花油。治疗时间:从化疗第1天开始火针治疗, 每天1次, 治疗7天为1疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肿瘤客观指标评定标准(RECIST 标准):在患者治疗前和治疗开始的第21天对患者行影像学(胸部 CT 或 MRI 复查)评价疗效。②血清中 IFN- γ 、IL-4 含量:在患者治疗前及治疗开始的第21天对患者进行静脉抽血(5 mL), 3 500 r/min 离心 15 min, 分装至 EP 管, 置于 -20℃ 保存。采用 IFN- γ 、IL-4 ELISA 试剂盒(Neuroscience, 广州欣博盛公司)进行检测。检测方法按照 ELISA 说明书进行操作。

3.2 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学分析软件进行统计学分析。计量资料:先进行正态性检验和方差齐性检验, 符合正态性和方差齐性的数据进行 t 检验或方差分析, 否则使用非参数检验。2组间比较采用独立样本 t 检验(ANOVA), 不符合则采用2组间秩和检验;组内治疗前后自身比较采用配对 t 检验(Paired-Samples T Test), 不符合则采用配对秩和检验(Wilcoxon 法)。计数资料:两个总体率(或构成比)之间比较, 用 χ^2 检验。相关性分析:计数资料之间采用 Person 分析, 计数资料与等级资料之间采用 Sperm 分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①按 WHO RECIST 标准^[6]分为 CR(完全缓解)、PR(部分缓解)、SD(疾病稳定)、PD(疾病进展)。有效率(ORR)=(PR+CR)/总例数×100%, 稳定率(OSD)=(PR+CR+SD)/总例数×100%。②目标病灶的评价:完全缓解(CR):所有目标病灶消失。部分缓解(PR):目标病灶最长径之和与基线状态比较, 至少减少30%。病变进展(PD):目标病灶最长径之和与治疗开始之后所记录到的最小的目标病灶最长径之和比较, 增加20%, 或者出现一个或多个新病灶。病变稳定(SD):介于部分缓解和疾病进展之间。③非目标病灶的评价:完全缓解(CR):所有非目标病灶消失和肿瘤标志物恢复正常。未完全缓解/稳定(IR/SD):存在一个或多个非目标病灶和(或)肿瘤标志物持续高于正常值。病变进展(PD):出现一个或多个新病灶和(或)已有的非目标病灶明确进展。④最佳总疗效评价:根据目标病灶和非目标病灶的最好效果, 综合目标病灶、非目标病灶和新出现的病灶进行总疗效的评价。见表1。

4.2 2组 RECIST 情况比较 见表2。ORR 观察组 20.0%，对照组 16.7%，2组 ORR 比较，经 χ^2 检验， $P = 0.739$ ，差异无统计学意义($P > 0.05$)；OSD 观察组 73.3%，对照组 63.3%，经 χ^2 检验， $P = 0.405$ ，2组 OSD 比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，提示2组疗效相当。

4.3 2组治疗前后 IFN- γ 、IL-4 情况比较 见表3。治疗后，对照组 IFN- γ 低于治疗前，而 IL-4 高于治疗前，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，提示化疗对非小细胞肺癌患者 IFN- γ 有降低作用，对 IL-4 有升高作用，从而对 Th1/Th2 平衡有一定的抑制作用。治疗后，观察组 IFN- γ 高于治疗前，而 IL-4 低于治疗前，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，提示观察组的火针四花穴对 IFN- γ 有升高作用，对 IL-4 有降低作用，可调节 Th1/Th2 平衡，逆转 Th1 向 Th2 漂移。

4.4 2组 IFN- γ 及 IL-4 相关性分析情况 见表4。2组 IFN- γ 与 IL-4 呈负相关；治疗后，血清 IFN- γ 水平与 RECIST 评价呈正相关；治疗后，血清 IL-4 与 RECIST 评价不相关。提示 IFN- γ 与 IL-4 仅反映患者 Th1、Th2 细胞因子水平，从而反映患者的免疫功能，不能作为患者临床疗效及预后评价的指标。

表1 最佳总疗效评价

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	否	CR
CR	非 CR/ 非 PD	否	PR
PR	非 PD	否	PR
SD	非 PD	否	SD
PD	任何	是或否	PD
任何	PD	是或否	PD
任何	任何	是	PD

表2 2组 RECIST 情况比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	OSD(%)
观察组	30	0	6	16	8	20.0	73.3
对照组	30	0	5	14	11	16.7	63.3

表3 2组治疗前后 IFN- γ 、IL-4 情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗后
IFN- γ	观察组	15.21 \pm 3.50	19.02 \pm 3.51 ^①
	对照组	15.49 \pm 3.43	12.34 \pm 2.95 ^①
IL-4	观察组	39.30 \pm 5.07	29.45 \pm 3.14 ^①
	对照组	38.61 \pm 4.30	50.74 \pm 4.47 ^①

与治疗前比较，^① $P < 0.05$

表4 2组 IFN- γ 及 IL-4 相关性分析情况

统计值	IFN- γ 与 IL-4 相关性分析	IFN- γ 与 RECIST 评价相关性分析	IL-4 与 RECIST 评价相关性分析
r 值	-0.509	0.538	0.040
P 值	0.000	0.000	0.762

5 讨论

肺为娇脏，喜润恶燥，不耐寒热，易为燥伤。烟毒秽气、邪热耗津均可致肺阴不足，故肺脏受病，常有伤阴表现。同时肺癌患者大多屡经手术、放疗、化疗，术中失血、化疗致呕等均可致津血亏乏严重，进一步加重阴伤而出现肺阴虚的证型特征。肺阴虚则致燥热灼伤肺阴，阴虚阳无所制则虚火上炎，虚热内炽，火邪刑金日久，渐至肺热叶焦，而瘀热内结或气滞血瘀，导致瘀阻肺络。化疗采用峻猛攻邪之药，邪热耗津，灼伤肺阴，临床观察发现，肺癌化疗患者以气阴两虚多见⁷。

四花穴作为经典的配穴，胆俞疏调肝气，通调一身之气，配以养血活血之膈俞，可谓气血并治。同时，胆俞主气属阳，膈俞主血属阴，一阳一阴，一气一血，相互制约，相互为用，调气和血，调整阴阳相得益彰。四花穴中膈俞为血会，胆俞为胆腑之背俞穴，二者可清虚热，益气血，同时借火针温热之气，以达到扶正祛邪的作用。本研究中，火针四花穴辅助化疗治疗，患者治疗后观察组有效率(ORR)为 20.00%，稳定率(OSD)为 73.33%，同对照组有效率(16.67%)、稳定率(63.33%)比较，观察组有效率、稳定率均高于对照组，但差异无统计学意义，提示火针四花穴对非小细胞肺癌患者临床疗效有一定影响。

正常情况下，Th1 和 Th2 处于相互制约、转化的平衡状态，机体 Th1/Th2 应答的动态平衡是机体处于正常状态的保证⁸。一旦这种平衡状态被打破，出现 Th2 细胞或 Th1 细胞优势漂移，机体的免疫力就会遭到破坏，从而发生病理反应，严重者会产生肿瘤⁹。在实际研究中，多以高表达的 IFN- γ 和 IL-4 分别代表 Th1 和 Th2。Yamazaki KL 等¹⁰认为，患者血清中的 IFN- γ 和 IL-4 水平可分别代表肺腺癌患者 Th1、Th2 水平，且二者水平与肺腺癌患者手术预后相关。有动物实验表明，化疗药物可以逆转 Th1 向 Th2 的漂移，从而增强机体免疫力⁹。晚期非小细胞肺癌患者存在 Th1/Th2 类细胞因子水平紊乱，合理应用化疗药物能够控制肿瘤恶性增生，并维持 Th1/Th2 类细胞因子水平稳定。但长疗程的化疗会使 Th1 及 Th2 类细胞因子表达水平降低¹¹，机体的抗肿瘤免疫显著受损。

本研究结果显示，对照组治疗后 Th1(IFN- γ)较治疗前降低，而 Th2(IL-4)较治疗前升高，且均具有统计学意义($P < 0.05$)，并且对照组治疗后 Th1(IFN- γ)低于观察组，Th2(IL-4)高于观察组，化疗后非小细胞肺癌患者 Th1(IFN- γ)下降，Th2(IL-4)升高，说明化疗后非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 仍处于失衡状态。对于 Th1、Th2 型细胞因子，针灸有双向调节作用。

对于变异性鼻炎患者, 针灸可升高 Th1(IFN- γ)、降低 Th2(IL-4)水平从而促进 Th1、Th2 恢复平衡^[12]; 对于哮喘患者, 火针可提高 IFN- γ 水平、降低 IL-4 水平从而改善 Th1、Th2 平衡失调, 从而对支气管哮喘变态反应的发生产生抑制作用^[13]。对于非小细胞肺癌化疗患者, 火针四花穴可降低 Th2(IL-6)、Th1(TNF- α)水平从而调节机体细胞免疫平衡^[14]。针刺足三里(S36)可使 Fischer 大鼠 Th1(IL-2、IFN- γ)水平升高, 说明针刺可通过 Th1(IL-2、IFN- γ)调节 NK 细胞活性从而调节免疫功能^[15]。针刺可使恶性肿瘤患者 Th1(IL-2)、NK 细胞活性水平降低, 针灸疗法能增强恶性肿瘤患者细胞免疫功能^[16]。通过检测治疗前后非小细胞肺癌患者血清中 Th1(IFN- γ)、Th2(IL-4)的含量, 观察火针四花穴对非小细胞肺癌化疗患者 Th1/Th2 平衡的影响。

IFN- γ 和 IL-4 水平可分别代表非小细胞肺癌患者 Th1、Th2 水平, 通过对二者进行相关性分析, IFN- γ 与 IL-4 负相关($r=0.509$), 虽然具有统计学意义($P<0.01$), 但二者相关性不高。IFN- γ 与 RECIST 评价显著性相关($r=0.538$), 而 IL-4 与 RECIST 评价不相关($r=0.04$), 说明 IFN- γ 与 IL-4 仅反映患者 Th1、Th2 细胞因子水平, 从而反映患者免疫功能, 与患者临床疗效及预后关系不紧密。从结果来看, 观察组治疗后 Th1(IFN- γ)较治疗前升高, 而 Th2(IL-4)较治疗前降低, 且均具有统计学意义($P<0.05$), 并且观察组治疗后 Th1(IFN- γ)高于对照组, 观察组治疗后 Th2(IL-4)低于对照组, 说明火针四花穴对于非小细胞肺癌化疗患者血清中 Th1(IFN- γ)有升高的作用, 而对血清中 Th2(IL-4)有降低的作用, 从而说明火针四花穴通过对 Th1/Th2 平衡的调节提高患者免疫功能。

[参考文献]

- [1] Hatanaka H, Abe Y, Kamiya T, et al. Clinical implications of interleukin (IL)-10 induced by non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(7): 815-819.
- [2] Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(10): 1096-1100.
- [3] 李树成, 张英, 林丽珠, 等. 火针四花穴对晚期非小细胞肺癌化疗患者 IL-6、TNF- α 的影响[J]. *新中医*, 2014, 46(5): 170-173.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1999: 773-781.
- [5] Giamieri E, De Francersco GP, Carico E, et al. Detection, characterization and clinical significance of circulating cancer cells in patients surgically treated for breast cancer[J]. *G Chir*, 2004, 25(5): 194-198.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): S16-S27.
- [7] 屠洪斌, 董志毅, 王少墨, 等. 原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2014, 16(9): 1997-2001.
- [8] 武建国, 李晓军, 王艾丽. 免疫学检验的热点与难点[J]. *临床检验杂志*, 2000, 18(1): 60.
- [9] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, et al. Regulatory CD4 CD25 T cells in tumors from patients with early stage non-small cell lung cancer and late stage ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12): 4766-4772.
- [10] Yamazaki KL, Yano T, Kameyama T, et al. Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *Surgery*, 2002, 131(1 Suppl): S236-S241.
- [11] 徐继业, 王记南, 徐克友, 等. 化疗对晚期非小细胞肺癌外周血 Th1/Th2 细胞因子表达的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(3): 230-235.
- [12] 郑美凤, 林诚, 郑良朴, 等. 针灸对常年性变应性鼻炎患者血清 IFN- γ 、IL-4 细胞因子的影响[J]. *福建中医学院学报*, 2007, 17(4): 40-42.
- [13] 房繁恭. 火针对哮喘患者 IL-4、IFN- γ 的影响及机制探讨[J]. *山东中医药大学学报*, 2006, 30(4): 304-305.
- [14] Yu Y, Kasahara T, Sato T, et al. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, and NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats[J]. *Jpn J Physiol*, 1997, 47(2): 173-178.
- [15] Wu B, Zhou RX, Zhou MS. Effect of acupuncture on interleukin-2 level and NK cell immunoactivity of peripheral blood of malignant tumor patients[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1994, 14(9): 537-539.
- [16] Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(13): 1621-1630.

(责任编辑: 刘淑婷)