◆肿瘤研究◆

益肺清化颗粒联合含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察及对细胞毒T细胞的影响

张丽红[1]，庄志江[2]，崔云[1]

1. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院中西医结合科，河南 郑州 450003
2. 郑州大学第五附属医院神经内科，河南 郑州 450052

［摘要］**目的：**观察益肺清化颗粒联合含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的临床疗效及对细胞毒T（Tc）细胞的影响。**方法：**将110例2021年1月—2023年8月郑州大学附属肿瘤医院收治的晚期NSCLC患者按随机数字表法分为对照组、观察组各55例。对照组采用含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗治疗，观察组在对照组的基础上加用益肺清化颗粒。比较2组中医证候评分、免疫功能相关指标[Tc细胞、自然杀伤（NK）细胞和调节性T（Treg）细胞]、不良反应和临床疗效。**结果：**观察组客观缓解率、疾病控制率分别为65.45%（36/55）、94.55%（52/55），对照组分别为36.36%（20/55）、80.00%（44/55），2组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组评分低于对照组（$P<0.05$）。2组Tc、NK细胞占比较治疗前增加（$P<0.05$），Treg细胞占比较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组Tc、NK细胞占比高于对照组（$P<0.05$），Treg细胞占比低于对照组（$P<0.05$）。观察组不良反应发生率为21.82%（12/55），对照组为41.82%（23/55），2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**益肺清化颗粒联合含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC可提高临床疗效，有效改善中医证候及免疫功能，减轻化疗的毒副反应。

［关键词］非小细胞肺癌；益肺清化颗粒；含铂两药化疗方案；卡瑞利珠单抗；细胞毒T细胞
［中图分类号］R734.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）02-0127-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.02.024

Observation on Curative Effect of Yifei Qinghua Granules Combined with Platinum-Based Doublet Chemotherapy Regimen and Camrelizumab on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Its Effect on Cytotoxic T Cells

ZHANG Lihong[1], *ZHUANG Zhijiang*[2], *CUI Yun*[1]

1. Department of Integrated Chinese and Western Medicine Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou Henan 450003, China; 2. Neurological Department, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan 450052, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Yifei Qinghua Granules combined with platinum-based doublet chemotherapy regimen and Camrelizumab on advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on cytotoxic T (Tc) cells. **Methods:** A total of 110 cases of patients with advanced NSCLC were divided into the control

［收稿日期］2024-04-08
［修回日期］2024-10-18
［基金项目］河南省科技攻关项目（202102310172）；河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20230402）
［作者简介］张丽红（1980-），女，副主任中医师，E-mail：zyxylihong@163.com。

group and the observation group according to the random number table method, with 55 cases in each group. The control group was treated with platinum-based doublet chemotherapy regimen and Camrelizumab, and the observation group was additionally treated with Yifei Qinghua Granules in addition to the treatment given to the control group. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, immune function-related indicators [Tc cells, natural killer (NK) cells, and regulatory T (Treg) cells], adverse reactions, and clinical effects were compared between the two groups. **Results**: The objective remission rate and disease control rate were 65.45%(36/55) and 94.55%(52/55) respectively in the observation group and 36.36%(20/55) and 80.00%(44/55) respectively in the control group, with significant differences between the two groups ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), with the observation group scoring lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the proportions of Tc and NK cells in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the proportions of Treg cells were decreased ($P<0.05$); the observation group had higher proportions of Tc and NK cells and a lower proportion of Treg cells compared to the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 21.82%(12/55)in the observation group and 41.82%(23/55)in the control group, with a significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion**: Yifei Qinghua Granules combined with platinum-based doublet chemotherapy regimen and Camrelizumab can enhance clinical efficacy, effectively improve TCM syndromes and immune function, and reduce the toxic side effects of chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Yifei Qinghua Granules; Platinum-based doublet chemotherapy regimen; Camrelizumab; Cytotoxic T cells

肺癌目前发病率和死亡率均居于恶性肿瘤的首位[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌重要类型之一，占肺癌患者的80%～90%，发病早期常无明显症状，多数患者发现时已错过最佳治疗时间，进入疾病中晚期阶段[2]。晚期NSCLC患者常有刺激性咳嗽、胸腔积液、乏力、水肿、疼痛、体质量减轻等一系列临床表现，严重影响患者的生命安全和生活质量[3]。针对晚期NSCLC患者，临床治疗有免疫、靶向、化疗、放疗等多种方案[4]。含铂两药化疗和免疫治疗均为晚期NSCLC患者的常用治疗方案[5]；卡瑞利珠单抗作为一种免疫检查点抑制剂，在晚期肝细胞癌、NSCLC、鼻咽癌、食管鳞癌患者中均有良好抗肿瘤效果[6]，两者联合应用在疗效提升的同时，不良反应也随之增加。中医学认为，NSCLC发病多由热毒之邪所致，病机在于正气亏损、邪毒外侵，瘀毒伤阴，导致肺腑失调，阴虚内热；治疗多以益气养阴、化瘀解毒、滋阴清热为原则[7]。益肺清化颗粒为临床常用中成药，用于治疗肺癌疗效肯定[8]。本研究观察了益肺清化颗粒与含铂两药及卡瑞利珠单抗联合应用对晚期NSCLC患者疾病控制及细胞毒T(Tc)细胞的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准 西医诊断符合《原发性肺癌诊疗规范》[9]中NSCLC相关标准。中医辨证参考《中医病机辨证学》[10]中气阴两虚证辨证标准。主症：干咳少痰，咳声低弱，气短喘促；次症：神疲乏力，面色㿠白，口干少饮；舌脉：舌红或淡、少苔，脉细弱。

1.2 纳入标准 符合NSCLC诊断标准，并经病理诊断确诊；符合气阴两虚证辨证标准；年龄＞18岁；TNM分期为Ⅳ期，临床就诊信息齐全，预计生存时间≥3个月；东部肿瘤协作组(ECOG)评分在0～1分之间；卡氏功能状态(KPS)评分≥60分；表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因检测结果均为阴性；本人或家属知情同意并签订相关责任书。

1.3 排除标准 存在重要脏器功能不全；存在凝血、免疫系统疾病，传染性疾病或合并有其他恶性肿瘤性疾病；存在严重基础疾病(如高血压病、糖尿病等)难以控制者；存在化疗、免疫禁忌证或对受试药

物过敏；妊娠或哺乳期妇女；精神异常、认知失常，无法配合治疗研究。

1.4 一般资料 将2021年1月—2023年8月郑州大学附属肿瘤医院收治的晚期NSCLC患者110例通过随机数字表法分为对照组、观察组各55例。对照组男38例，女17例；年龄34～68岁，平均(49.27±10.33)岁；平均体质量指数22.14±0.83；病理类型：腺癌34例，鳞癌14例，其他7例。观察组男39例，女16例；年龄36～71岁，平均(50.11±9.34)岁；平均体质量指数22.20±0.79；病理类型：腺癌36例，鳞癌13例，其他6例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗(艾瑞卡)治疗。含铂两药化疗方案，参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2023)》[11]，具体为AP(培美曲塞+卡铂)/PP(紫杉醇+卡铂)+卡瑞丽珠单抗方案。化疗第1天，注射用培美曲塞二钠(广州白云山明兴制药有限公司，国药准字H20110059)依据500 mg·m^{-2}用量静脉滴注，或者紫杉醇注射液(江苏奥赛康药业有限公司，国药准字H20083849)静脉滴注，依据135～175 mg·m^{-2}用量静脉滴注；卡铂(江苏联环药业股份有限公司，国药准字H20034064)，依据血浆浓度X时间曲线下面积(AUC)为5计算具体用量。卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字S20190027)200 mg静脉滴注，每3周1次。上述药物均以3周为1个疗程，共治疗2个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上加用益肺清化颗粒(北京华神制药有限公司，国药准字Z20050851)治疗，每次20 g，每天3次，温水冲服。以3周为1个疗程，共治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。参考《晚期肺癌的中医证候研究》[12]相关内容，对治疗前后2组干咳少痰、咳声低弱、气短喘促、神疲乏力、面色㿠白、口干少饮等症状按照严重程度从无至重分别计为0、1、2、3分，得分与患者的症状严重程度呈正比。②免疫学相关指标。于2组患者治疗前后分别取外周血5 mL，采用流式细胞仪(天津美瑞特医疗科技有限公司)检测Tc细胞、自然杀伤(NK)细胞和调节性T(Treg)细胞占比。③不良反应。观察记录2组患者皮疹、脱发、胃肠道反应、白细胞减少等不良反应的发生情况。④临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析所有数据。经K-S检验后，计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较行独立样本t检验，组内比较行配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗效果

4.1 疗效标准 参考《实体肿瘤疗效评价标准》[13]拟定相关疗效标准。完全缓解：癌症病灶直径均在10 mm内；部分缓解：病灶直径缩小程度均在30%以上；疾病进展：病灶直径扩大程度在20%以上或有≥1个新发病灶；疾病稳定：当患者病情介于部分缓解与疾病进展之间。客观缓解率=(部分缓解+完全缓解)例数/总例数×100%。疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组客观缓解率和疾病控制率分别65.45%、94.55%，对照组分别为36.36%、80.00%，2组比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前，2组中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组中医证候评分均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观缓解	疾病控制
观察组	55	0	36(65.45)	16(29.09)	3(5.45)	36(65.45)	52(94.55)
对照组	55	0	20(36.36)	24(43.64)	11(20.00)	20(36.36)	44(80.00)
χ^2值						9.312	5.238
P值						0.002	0.022

表2　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	55	13.55 ± 2.04	7.24 ± 1.38	19.000	< 0.001
对照组	55	13.45 ± 2.11	9.56 ± 1.82	10.353	< 0.001
t值		0.227	7.533		
P值		0.821	< 0.001		

4.4　2组治疗前后免疫学指标比较　见表3。治疗前，2组Tc、NK、Treg细胞占比比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组Tc、NK细胞占比较治疗前增加（$P<0.05$），Treg细胞占比较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组Tc、NK细胞占比高于对照组（$P<0.05$），Treg细胞占比低于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后免疫学指标比较（$\bar{x}\pm s$）　%

组　别	时　间	例数	Tc	NK	Treg
观察组	治疗前	55	11.34±1.86	16.22±2.88	8.14±1.02
	治疗后	55	16.04±2.15①②	20.95±3.37①②	4.76±0.73①②
对照组	治疗前	55	11.52±1.73	16.31±2.82	8.10±1.06
	治疗后	55	13.76±2.03①	18.63±3.10①	6.11±0.88①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组不良反应发生率比较　见表4。观察组不良反应发生率21.82%，对照组为41.82%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表4　2组不良反应发生率比较　例（%）

组　别	例数	皮疹	脱发	胃肠道反应	白细胞减少	总发生
观察组	55	3(5.45)	4(7.27)	3(5.45)	2(3.64)	12(21.82)
对照组	55	5(9.09)	6(10.91)	7(12.73)	5(9.09)	23(41.82)
χ^2值						5.070
P值						0.024

5　讨论

由于NSCLC发病早期患者多无明显症状，待到就诊时疾病已处于晚期阶段，此时手术难以有效改善症状，临床多采用放化疗、免疫治疗、靶向治疗、中医药治疗等以延长患者生存时间。根据中国CSCO指南和原发性肺癌诊疗规范，不可手术切除的晚期NSCLC患者中，肺腺癌驱动基因阴性、鳞癌患者可采用免疫联合化疗的治疗方案，较单一化疗能够有效提高疾病控制率，延长生存期[14]。本研究应用含铂两药化疗方案及卡瑞利珠单抗体治疗，培美曲塞作为一种抗叶酸制剂，能够通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程，抑制细胞复制，从而达到抑制肿瘤增长的目的；卡铂为第二代铂类化合物，能够引起DNA链间及链内交联，干扰DNA合成，产生细胞毒作用；紫杉醇为一种抗微管药物，能够聚合、稳定微管，干扰其再排列，抑制有丝分裂，进而抑制肿瘤细胞生长增殖；卡瑞利珠单抗能够与程序性死亡蛋白1靶向结合，进而抑制其与程序性死亡配体2之间的作用效果，加快免疫功能恢复，提高抗肿瘤效果。

近年来，中药治疗方式在肺癌的早期预防、晚期维持、联合放化疗增效减毒方面均取得了良好效果。中医学认为，NSCLC归属于肺积、咳嗽、喘证等范畴，疾病的特点为本虚标实，病机与患者正气不足，气阴两虚，脏腑功能减退，癌毒、热毒、药毒等实邪侵袭，痰瘀蕴结有关，治当益气养阴、活血化痰。益肺清化颗粒由黄芪、党参、北沙参、麦冬、仙鹤草、拳参、败酱草、白花蛇舌草、川贝母、紫菀、桔梗、苦杏仁、甘草组成，组方严扣虚、毒、瘀之病机，功能清热解毒、止咳化痰、益气养阴。方中黄芪补气升阳、益卫固表；党参健脾益肺、补中益气；北沙参清肺化痰、养阴润燥；麦冬清心润肺、养阴生津；仙鹤草、拳参均能够发挥止血作用；败酱草、白花蛇舌草清热解毒；川贝母清热润肺、化痰止咳；紫菀温肺下气、止咳化痰；桔梗宣肺利咽、止咳祛痰；苦杏仁止咳平喘；甘草止咳化痰、调和诸药。本研究结果显示，观察组客观缓解率、疾病控制率均显著高于对照组，观察组中医证候评分低于对照组。提示益肺清化颗粒联合含铂两药及卡瑞利珠单抗能够有效改善NSCLC患者临床症状，提高临床疗效。NSCLC的发生与机体免疫功能紊乱具有密切相关的联系，机体主要通过细胞免疫的方式来发挥抗肿瘤效果，但临床大多数化疗药物在进行治疗过程中无法有效识别正常细胞和癌症细胞，具有一定免疫抑制作用，在改善患者症状的同时易增加不良反应。Tc细胞又被称为杀伤性T细胞，能够杀灭机体内的肿瘤细胞或病毒；NK细胞可发挥免疫调节、抗病毒和抗肿瘤等作用，是反映机体免疫功能状态的重要指标；Treg是一种具有负调节机体免疫反应的淋巴细胞，可抑制抗肿瘤免疫反应[15]。本研究结果显示，治疗后观察组的Tc、NK细胞占比明显高于对照组，Treg细胞占比明显低于对照组。提示益肺

清化颗粒联合含铂两药及卡瑞利珠单抗能够有效调节机体免疫力。现代药理学研究结果显示，黄芪多糖能够激活多种免疫细胞从而发挥免疫调节作用，且其与黄芪提取物能够有效抑制多种癌细胞，发挥抗肿瘤效应[16]；党参中的多糖类成分[17]、北沙参提取物和多糖成分[18]等也可有效提高机体免疫功能；北沙参中聚乙炔类和香豆素类成分[19]、仙鹤草中的仙鹤草素[20]、麦冬提取物[21]均具有显著的抗肿瘤活性。以上诸药可通过改善患者的免疫功能而起到良好的抗肿瘤作用。本研究结果还显示，观察组不良反应发生率低于对照组，提示益肺清化颗粒联合含铂两药及卡瑞利珠单抗在晚期NSCLC患者的抗肿瘤中能够有效减少机体不良反应，具有良好的安全性。

综上所述，益肺清化颗粒联合含铂两药及卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC，可提高患者免疫力，改善中医证候，值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 丁洁，张胜. 血清趋化因子对老年非小细胞肺癌患者一线化疗效果的影响[J]. 中国老年学杂志，2024，44(5)：1050-1053.

[2] 廖荣鑫，廖佳颖，邓银河，等. 大剂量加味四君子汤序贯治疗老年中晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医，2023，55(18)：112-117.

[3] 许斌，李文婷，李丽，等. 固本解毒祛瘀法与化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华中医药学刊，2024，42(10)：48-51.

[4] 朱金秀，谢强，黄燕芳，等. 信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中国新药与临床杂志，2024，43(3)：207-212.

[5] 任莹，蒋文婷，刘苏雅，等. 帕博利珠单抗联合培美曲塞和卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物和细胞免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2024，24(1)：136-139.

[6] 陈培杰，张珊珊，许凤芸，等. 卡瑞利珠单抗联合化疗对晚期非鳞非小细胞肺癌患者免疫功能和NLR、CAR的影响[J]. 现代生物医学进展，2024，24(2)：329-332，342.

[7] 刘晶晶，易良杰. 参芪扶正注射液辅助卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2024，32(2)：29-33.

[8] 孙凤艳，王志飞. 益肺清化颗粒对肺癌术后化疗患者免疫功能和营养状态的影响[J]. 中外医学研究，2023，21(3)：57-60.

[9] 支修益，杨跃，王长利，等. 原发性肺癌诊疗规范(2015年版)：外科部分[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2015，7(2)：28-31.

[10] 周仲瑛，周学平. 中医病机辨证学[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：11-15.

[11] 周彩存，王洁，程颖，等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2023)[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：67-88.

[12] 左明焕，王芬，孙韬. 晚期肺癌的中医证候研究[J]. 现代中医临床，2003，10(4)：7-9.

[13] EISENHAUER E A，THERASSE P，BOGAERTS J，et al. New response evaluation criteria in solid tumours：revised RECIST guideline(version1.1)[J]. Eur J Cancer，2009，45(2)：228-247.

[14] 刘尧尧，苗健龙. 免疫治疗在EGFR突变晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志，2023，26(12)：934-942.

[15] 屈虎军. 百合固金汤加减联合酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌患者的效果[J]. 中外医学研究，2022，20(17)：37-40.

[16] 白媛媛，李洲强，邱汉波，等. 黄芪对肺癌的影响及潜在机制[J]. 中华中医药学刊，2024，42(3)：138-141.

[17] 李芳，杨扶德. 党参多糖提取分离，化学组成和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊，2023，41(4)：42-49.

[18] 李建业，刘运周，张薇，等. 北沙参对小鼠免疫功能的影响研究[J]. 中国实验诊断学，2012，16(9)：1599-1601.

[19] 徐晓华，李刘生，吴煜. 应用补虚药物治疗肿瘤体会[J]. 山东中医杂志，2023，42(8)：869-873.

[20] 彭丽蓉，彭海燕. 仙鹤草抗癌作用的临床与实验研究进展[J]. 中华中医药杂志，2022，37(7)：3992-3994.

[21] 高剑坤，梁雪兰，江洪波，等. 麦冬抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊，2024，42(5)：160-164.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)