

· 中医药 · 中西医结合 ·

化痰逐瘀散结汤联合放化疗对 Ⅲ期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响

李明利¹, 王承恩², 杨丽辉³, 王首星⁴

1. 邯郸市第一医院肿瘤内科, 河北 邯郸 056002;
2. 北京医院肿瘤微创治疗中心, 北京 100730;
3. 邯郸市第一医院门诊部, 河北 邯郸 056002;
4. 邯郸市第一医院普外七科, 河北 邯郸 056002

摘要: **目的** 探讨化痰逐瘀散结汤联合放化疗对Ⅲ期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响。**方法** 将2018年6月到2020年1月邯郸市第一医院收治的86例Ⅲ期非小细胞肺癌患者随机分配到研究组与对照组,各43例。研究组患者行化痰逐瘀散结汤联合放化疗治疗,对照组患者仅接受放化疗。所有患者于治疗完成后进行评价,比较两组患者机体免疫功能指标、生活质量评分和毒副反应情况。**结果** 治疗后,研究组KPS评分改善情况优于对照组($P<0.01$)。研究组骨髓抑制、消化道反应、放射性肺炎发生情况少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。研究组CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD4⁺/CD8⁺比值、IgG、IgM和IgA高于治疗前及对照组水平($P<0.05$)。**结论** 对Ⅲ期非小细胞肺癌患者,采用化痰逐瘀散结汤联合放化疗治疗可以提高患者机体免疫功能、改善生活质量及减轻毒副反应。

关键词: 化痰逐瘀散结汤; 放化疗; 肺癌; 免疫功能

中图分类号: R273 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)02-0234-04

Effect of Huatan Zhuyu Sanjie decoction combined with radiotherapy and chemotherapy on immune function in NSCLC patients with stage III

LI Ming-li*, WANG Cheng-en, YANG Li-hui, WANG Shou-xing

* Department of Medical Oncology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Huatan Zhuyu Sanjie Decoction (HZSD) combined with radiotherapy and chemotherapy on immune function and quality of life in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 86 patients with stage III NSCLC treated in Handan First Hospital from June 2018 to January 2020 were randomly assigned to the study group and the control group ($n=43$, each). HZSD combined with radiotherapy and chemotherapy was given in study group, while the radiotherapy and chemotherapy were conducted alone in control group. Immune function, quality of life score and toxic and side effects were compared after treatment between two groups. **Results** The improvement of Karnofsky performance scale (KPS) score in study group was significantly superior to that in control group ($P<0.01$). The incidence of bone marrow suppression, gastrointestinal reaction and radiation pneumonia in study group was significantly lower than that in control group ($P<0.05, P<0.01$). The levels of CD3, CD4, CD4 / CD8 ratio as well as IgG, IgM and IgA in study group were significantly higher than those before treatment and those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Huatan Zhuyu Sanjie decoction combined with radiotherapy and chemotherapy can enhance the immune function, improve the quality of life, and reduce the side effects for the patients with stage III NSCLC.

Keywords: Huatan Zhuyu Sanjie decoction; Radiotherapy and chemotherapy; Lung cancer; Immune function

Fund program: Hebei Provincial Scientific Research Program of Traditional Chinese Medicine (2019385)

我国肺癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中居第一位,且逐年上升,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%,其中30%为局部晚期病变,即Ⅲ期肺癌^[1]。70%的Ⅲ期NSCLC为不可手术切除病变,同步放化疗是目前常用的治疗方案^[2]。但是,放化疗会增加毒副反应,增加患者不适,让患者无法继续坚持治疗,从而影响疗效^[3]。因此,围绕放化疗期间减毒增效的各种疗法在肿瘤综合治疗中的地位日益突显。肺癌在中医上属于“肺积”、“痞癖”、“胸痛”的范畴,为气滞、血瘀、痰凝、毒聚的病理改变。在辨证与辨病相结合思想指导下,结合临床长期诊治肺癌的经验,针对肺癌的特点拟出“化痰软坚、清热化痰、行气活血、利湿解毒”的药方——化痰逐瘀散结汤,在临床上配合放化疗取得了良好效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年6月至2020年6月邯郸市第一医院收治的Ⅲ期NSCLC患者共86例,随机分配到研究组和对照组,各43例,研究组应用化痰逐瘀散结汤联合放化疗,对照组仅接受放化疗。肺癌分期参照国际抗癌联盟(UICC)第八版肺癌TNM分期标准^[4]。病例纳入标准:(1)经病理学确诊为NSCLC,临床分期为Ⅲ期;(2)患者不愿或无法行手术治疗;(3)既往未接受抗肿瘤治疗;(4)无大量胸水、心包积液;(5)年龄30~75岁;(6)治疗前生活质量卡氏评分(KPS)≥60分;(7)肝肾功能正常;(8)预期生存时间>3个月。排除标准:(1)妊娠、哺乳期妇女;(2)严重感染性疾病者;(3)合并其他部位肿瘤或严重基础疾病;(4)正在参加其他临床试验或接受肿瘤治疗者;(5)不能完成治疗者。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 治疗方法 对照组:患者仅接受放化疗,应用三维适形放射治疗,总剂量60~70 Gy,2 Gy/次,5次/周。化疗采用DP(多西他赛+顺铂)方案,第1天按照75 mg/m²静脉应用多西他赛;第1~3天,按照

25 mg/m²静脉应用顺铂,21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。治疗组:在对照组基础上同步联合化痰逐瘀散结汤治疗,放化疗方案同对照组。化痰逐瘀散结汤药方为:制半夏30 g;苍术、白术、白附子、白芥子、太子参、神曲、香附、僵蚕及夏枯草各10 g;瓜蒌、鱼腥草及浙贝母各20 g;陈皮、炙甘草各6 g。采用水煎服的方式,每日1剂,统一由医院代煎,于早晚餐后30 min后各服用1次,21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.3 生活质量评价 采用KPS评分,总分100分,得分越高代表身体状况越好。生活质量变化状况评定标准为:治疗后KPS分值增加≥10分评定为提高,KPS分值降低≥10分评定为下降,若居两者之间评定为稳定。

1.4 毒副反应评价 治疗期间每周查血常规,每两周查肝肾功能指标,并记录出现的毒副反应,如消化道反应、骨髓抑制、放射性肺炎、放射性食管炎等。化疗急性及亚急性毒副反应参照世界卫生组织(World health organization, WHO)标准分为0~4级,放疗急性副反应参照肿瘤放射治疗协作组(Radiationtherapy oncology group, RTOG)标准分为0~4级。

1.5 免疫功能指标 在治疗前和放化疗结束后抽取患者外周静脉血4 ml,通过美国BD公司FACSCalibur流式细胞仪检测T细胞亚群分布,包括CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞水平以及CD4⁺/CD8⁺比值;通过免疫比浊法检测血液中免疫球蛋白IgA、IgG以及IgM的含量。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生活质量情况 研究组KPS评分优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表1 两组一般资料比较 (n=43)

Tab. 1 Comparison of general information between two groups (n=43)

组别	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女 (例)	临床分期(例)			临床分型(例)		病理类型(例)		KPS评分 (分, $\bar{x}\pm s$)
			ⅢA	ⅢB	ⅢC	中央型	周围型	鳞癌	腺癌	
研究组	60.44±8.59	26/17	15	19	9	16	27	13	30	79.01±12.69
对照组	58.12±7.74	30/13	18	15	10	19	24	17	26	81.40±13.02
χ^2 值	1.316	0.819	0.796			0.434		0.819		0.862
P 值	0.192	0.365	0.672			0.510		0.365		0.391

2.2 毒副反应情况 放化疗治疗期间,研究组骨髓抑制、消化道反应、放射性肺炎发生情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。两组放射性食管炎发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 免疫功能变化 治疗后,对照组 $CD3^+、CD4^+、CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前下降, $CD8^+$ 水平较治疗前升高($P<0.05$),研究组 $CD3^+、CD4^+、CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前和对照组升高, $CD8^+$ 水平较治疗前和对照组下降($P<0.05$)。治疗后,对照组 IgG、IgA、IgM 水

平较治疗前下降($P<0.05$),研究组 IgG、IgA、IgM 水平较治疗前和对照组升高($P<0.05$)。见表4。

表2 两组 KPS 评分变化情况
Tab. 2 Changes of KPS scores in two groups

组别	例数	KPS 评分变化[例(%)]		
		提高	稳定	降低
研究组	43	16(37.21)	26(60.47)	1(2.33)
对照组	43	7(16.28)	25(58.14)	11(25.58)
χ^2 值		11.875		
P值		0.003		

表3 两组治疗后毒副反应情况比较 (n=43,例)
Tab. 3 Comparison of side effects between the two groups after treatment (n=43, case)

毒副反应	研究组			对照组			χ^2 值	P值
	0级	1~2级	3~4级	0级	1~2级	3~4级		
骨髓抑制	25	17	1	13	25	5	7.980	0.019
消化道反应	28	15	0	9	34	0	17.124	<0.001
放射性肺炎	34	9	0	22	18	3	8.571	0.014
放射性食管炎	35	8	0	29	14	0	2.199	0.138

表4 两组治疗前后免疫功能变化情况 (n=43, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 4 Changes in immune function between two groups before and after treatment (n=43, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	细胞免疫				体液免疫		
		$CD3^+(\%)$	$CD4^+(\%)$	$CD8^+(\%)$	$CD4^+/CD8^+$	IgG(%)	IgA(%)	IgM(%)
研究组	治疗前	61.73±7.76	35.61±6.14	31.12±4.58	1.31±0.63	13.03±1.51	3.11±0.26	1.73±0.15
	治疗后	67.58±6.90 ^{ab}	39.29±5.05 ^{ab}	28.09±3.83 ^{ab}	1.59±0.55 ^{ab}	14.80±1.74 ^{ab}	3.78±0.21 ^{ab}	2.08±0.12 ^{ab}
对照组	治疗前	62.21±8.52	36.47±7.02	30.47±5.08	1.40±0.61	13.68±1.45	3.32±0.19	1.67±0.09
	治疗后	57.18±5.37 ^a	32.38±6.11 ^a	32.81±4.88 ^a	1.17±0.39 ^a	10.36±1.39 ^a	2.25±0.13 ^a	1.21±0.08 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

肺癌在中医上属于“肺积”、“痞癖”、“胸痛”的范畴,其主要原因为邪毒侵肺、痰瘀内积,日久则发展为肺部肿瘤^[5]。放化疗虽有治疗效果,但是毒副反应极大影响患者生活质量和疗效^[6]。中医主要通过化痰散结、益气健脾等方式调理机体、治疗肺癌^[7]。中医治疗在改善临床症状、减轻放化疗毒副反应和提高生活质量方面具有一定优势^[8]。本研究采用化痰逐瘀散结汤联合放化疗治疗肺癌取得良好效果,该药方中的制半夏可燥湿化痰、消痞散结;苍术可燥湿健脾;白术健脾益气、燥湿利水;神曲健脾开胃、消食化积;香附理气解郁;太子参健脾补气、生津润肺;夏枯草散结消肿、祛痰止咳;僵蚕化痰散结;白附子解毒散结、祛风痰;白芥子温肺化痰、利气散结;鱼腥草清热解毒;浙贝母散结消痈、清热化痰;瓜蒌清热化痰、利气宽胸、散结消痈;陈皮降逆化痰;炙甘草可止咳平喘、止痛润肺,通过调和诸药,共奏健脾益气、扶正祛

邪及化痰散结的功效。

中医观点认为放疗之射线属于“热邪、热毒或火邪”范畴,侵袭人体后易耗气伤阴^[9]。化疗药对肿瘤细胞和正常组织细胞没有选择性,静脉用药毒性大,使得热毒入侵,耗伤津液,容易引起恶心、呕吐、纳差、腹泻等消化道相关症状以及骨髓抑制、肝肾功能障碍等不良反应^[10]。从而使患者体质变差,不能如期完成化疗方案,影响疗效^[11]。另外,化疗药还会阻碍放疗所致组织损伤的修复,使放射性肺炎、放射性食管炎的发生增加,放化疗对骨髓的双重抑制使血液毒副反应相应提高,严重影响了患者的生活质量^[12]。本研究中,研究组应用化痰逐瘀散结汤治疗后放射性肺炎、放射性食管炎、骨髓抑制及消化道反应发生率较对照组减低,而且没有出现3~4级的放射性肺炎。有分析显示,KPS评分与NSCLC患者的预后呈正相关,KPS评分越高,代表预后越好。现在临床医生在追求治愈肿瘤的同时,也更加重视肿瘤患者生存质量的改善情况^[13]。在本研究中,研究组患者应用化痰

逐瘀散结汤治疗后, KPS 评分改善情况明显优于对照组。由此可知, 针对肺癌在放化疗过程中出现的热毒瘀结、气阴两虚及脾胃虚弱等征象, 中医从整体出发, 在辨病及辨证思想指导下应用化痰逐瘀散结汤明显降低了毒副反应的发生, 提高了患者生活质量。

目前认为机体免疫功能与肺癌的发生、发展和预后关系密切^[14]。本研究中对对照组患者仅接受单纯放化疗, 在治疗后细胞免疫功能和体液免疫功能均出现不同程度降低, 可能与放化疗杀伤正常组织细胞和抑制人体免疫功能有关。T 细胞介导的细胞免疫在肿瘤免疫中占据着主导地位, CD3⁺ 表示机体细胞免疫功能状态; CD4⁺ 抑制细胞免疫和体液免疫的作用^[15]。体液免疫在肿瘤免疫中也具有重要作用, B 细胞负责体液免疫, IgG、IgM 和 IgA 的测定是明确体液免疫功能最常用的方法。研究组的患者配合化痰逐瘀散结汤治疗后 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IgG、IgM 和 IgA 明显高于治疗前及对照组水平, 表明应用化痰逐瘀散结汤可进一步提升患者的细胞和体液免疫功能, 增强抵抗力。

综上所述, 针对Ⅲ期非小细胞肺癌患者, 采用化痰逐瘀散结汤联合放化疗治疗可以提高患者机体免疫功能、改善生活质量及减轻毒副反应。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120. National Health Commission of the People's Republic of China. Primary lung cancer diagnosis and treatment specification (2018 edition) [J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2019, 5(3): 100-120.
- [2] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 254-266.
- [3] Akdeniz N, Küçüköner M, Kaplan MA, et al. Comparison of three different chemotherapy regimens for concomitant chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(12): 2015-2024.
- [4] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- [5] 刘伟, 李晓丹, 孙增涛, 等. 肺结节中医认识和中医药治疗概况 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(7): 1228-1231. Liu W, Li XD, Sun ZT, et al. Pulmonary nodules knowledge and traditional Chinese medicine treatment [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2020, 32(7): 1228-1231.
- [6] 郑佳彬, 袁嘉萌, 刘益华, 等. 中医药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5026-5030. Zheng JB, Yuan JM, Liu YH, et al. Research progress in the clinical efficacy of TCM combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(11): 5026-5030.
- [7] 彭爽, 胡陵静, 陈皎皎. 中晚期肺癌辨治体会 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(12): 112-115. Peng S, Hu LJ, Chen JJ. Syndrome differentiation and treatment experience of middle-late lung cancer [J]. Clin J Chin Med, 2019, 11(12): 112-115.
- [8] 邢祎蕾, 刘培民. 基于心肺相关理论探讨加味复脉汤应用于中晚期肺癌的可行性 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(1): 40-43. Xing YL, Liu PM. Discussion on the feasibility of the Jiawei Fumai Decoction on treating advanced lung cancer based on the theory of Xinfei [J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(1): 40-43.
- [9] 李芊芊, 张伟. 从“伏毒”论治肺癌 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(2): 126-129. Li QQ, Zhang W. Discusses lung cancer based on the Fudu theory [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2019, 38(2): 126-129.
- [10] 丁士超. 调中降逆方对非小细胞肺癌患者化疗相关恶心呕吐的作用及机制 [J]. 山东医药, 2019, 59(1): 58-60. Ding SC. Effect and mechanism of Tiaozhong Jiangni Recipe on chemotherapy-related nausea and vomiting in patients with non-small cell lung cancer [J]. Shandong Med J, 2019, 59(1): 58-60.
- [11] Yang WH, Xie J, Lai ZY, et al. Radiofrequency deep hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(8): 922-927.
- [12] Li J, Zhu GH, Liu TT, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections combined with GP regimen chemotherapy for patients with advanced NSCLC: a protocol for systematic review and network meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(28): e21041.
- [13] 杨松, 徐力. 健脾除湿化痰方治疗气虚痰湿型非小细胞肺癌脑转移的效果及对患者生活质量的影响 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 138-141, 166. Yang S, Xu L. Effect of Jianpi Chushi Huatan Decoction on brain metastasis of non-small cell lung cancer patients with syndrome of qi deficiency and phlegm dampness and its influence on patients' quality of life [J]. China Med Her, 2020, 17(23): 138-141, 166.
- [14] 张晓芳, 樊莉, 尤江云, 等. 外周血免疫细胞表达水平对肺癌患者生存期的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 180-185. Zhang XF, Fan L, You JY, et al. Effect of immune cell expression level in peripheral blood on survival of lung cancer patients [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(2): 180-185.
- [15] Tian L, Wang W, Yu B, et al. Efficacy of dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer [J]. J BUON, 2020, 25(5): 2364-2370.

收稿日期: 2021-08-06 修回日期: 2021-08-31 编辑: 王宇