

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.06.029

自拟益气养阴方辅助放疗治疗晚期非小细胞肺癌 33例临床观察

乔志安¹, 白晓蔚², 郭春霞³, 李金良⁴

(1. 河北省邢台市人民医院, 河北 邢台 054031; 2. 河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000;

3. 河北省邢台市第二医院, 河北 邢台 054000; 4. 河北省邢台市巨鹿县医院, 河北 邢台 055250)

摘要:目的 观察自拟益气养阴方辅助放射治疗(简称放疗)对于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的效果。方法 选取河北省邢台市人民医院2013年5月至2015年4月收治的晚期NSCLC患者66例,按随机数字表法分为对照组与研究组,各33例。对照组采取放疗,研究组在对照组治疗基础上加用自拟益气养阴方,持续治疗2个月。治疗结束后,对比两组临床疗效,免疫功能指标(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_4^+/CD_8^+),血清细胞因子[转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)]水平,以及血清肿瘤标志物[细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)]水平,并于疗程结束后随访12~24个月,对比两组患者生存情况。结果 研究组总有效率为75.76%,显著高于对照组的51.51%($P < 0.05$);治疗后,研究组患者的 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 较对照组高, CD_8^+ 较对照组低($P < 0.05$);治疗后,两组患者的血清TGF- β_1 , TNF- α , IL-1 β , IL-6水平均降低,且研究组较对照组低($P < 0.05$);治疗后,两组患者的血清CYFRA21-1, CEA, CA125水平均降低,且研究组较对照组低($P < 0.05$);研究组患者中位生存期较对照组长($P < 0.05$);研究组患者12个月生存率为63.64%,高于对照组的39.39%($P < 0.05$)。结论 自拟益气养阴方辅助放疗治疗晚期NSCLC效果显著,可减少血清细胞因子及肿瘤标志物含量,改善患者机体免疫功能,提高疗效,延长患者生存期。

关键词: 益气养阴方; 放射治疗; 晚期非小细胞肺癌; 疗效

中图分类号: R285.6; R273

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)06-0087-04

Clinical Observation on Self-Made Supplementing Qi and Nourishing Yin Prescription Combined with Radiotherapy for Treating Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in 33 Cases

Qiao Zhi'an¹, Bai Xiaowei², Guo Chunxia³, Li Jinliang⁴

(1. Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei, China 054031; 2. Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054000;

3. The Second Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei, China 054000; 4. Julu County Hospital, Xingtai, Hebei, China 055250)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of self-made supplementing qi and nourishing yin prescription combined with radiotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Totally 66 NSCLC patients in Xingtai People's Hospital from May 2013 to April 2015 were selected and divided into the control group and the study group by the random number table method, 33 cases in each group. The control group was treated with radiotherapy, on this basis, the study group was treated with self-made supplementing qi and nourishing yin prescription. The treatment lasted for 2 months. After treatment, the clinical efficacy, immune function indexes(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_4^+/CD_8^+), levels of serum cytokines(TGF- β_1 , TNF- α , IL-1 β , IL-6), levels of serum tumor markers(CYFRA21-1, CEA, CA125) were compared between two groups. The patients were followed up for 12-24 months after the treatment, and the survival outcomes of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the study group was 75.76%, which was significantly higher than 51.51% of the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the study group were higher than those in the control group, but the level of CD_8^+ in the study group was lower than that in the control group($P < 0.05$). The levels of serum TGF- β_1 , TNF- α , IL-1 β , IL-6 in the two groups were decreased, and those in the study group were lower than those in the control group($P < 0.05$). The levels of serum CYFRA21-1, CEA and CA125 in the two groups were decreased, and those in the study group were lower than those in the control group($P < 0.05$). The median survival time of the study group was longer than that of the control group($P < 0.05$). The 12-month survival rate of the study group was 63.64%, which was higher than 39.39% of the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Self-made supplementing qi and nourishing yin prescription combined with radiotherapy in the treatment of advanced NSCLC has significant effect, it can reduce the content of serum cytokines and tumor markers, improve the immune function and the curative effect, and prolong the survival time of the patients.

Key words: self-made supplementing qi and nourishing yin prescription; radiotherapy; advanced non-small-cell lung cancer; curative effect

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)临床多通过放射治疗(简称放疗)进行辅助治疗,可有效杀灭癌灶,延长患者生存期,疗效较好^[1]。但有研究认为,放疗可导致骨髓抑制、放射性食管炎、放射性肺炎等不良反应,且10%~15%的患者会因无法耐受而终止放疗^[2]。近年来,中医药在晚期NSCLC辅助治疗中的应用价值已逐渐受到重视,NSCLC属中医“息贲”“胸痛”“咯血”“肺积”等范畴,基本病机在于正虚邪实,其发病多因正气不足,脏腑功能紊乱,气血阴阳失衡,以致机体抗病能力减弱,邪气趁虚而入所致,邪气入内,并留滞不去,阻于胸中,宣降失常,肺气瘀滞,气滞血瘀,气机不畅,阻塞脉络,津液输布不利,壅而为痰,痰瘀胶结,进而产生肿块^[3]。本研究中采用自拟益气养阴方与放疗联合治疗晚期NSCLC,效果较好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医诊断标准符合第8版《外科学》中NSCLC临床诊断标准^[4],中医诊断标准符合《中医内科学》^[5]中气阴两虚型NSCLC。

纳入标准:经细胞学等检查确诊;TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期;预计生存期长于6个月;知晓本研究干预方案,签署知情同意书;研究经医院医学伦理委员会审批通过。

排除标准:并发其他恶性肿瘤;并发肾、肝、心功能障碍;对研究药物有过敏史或为过敏体质;并发免疫系统及全身感染性疾病。

病例选择与分组:选取河北省邢台市人民医院2013年5月至2015年4月收治的晚期NSCLC患者66例,按随机数字表法分为对照组与研究组,各33例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=33$)

组别	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	TNM分期(例)		病理类型(例)	
			Ⅲb	Ⅳ期	鳞癌	腺癌
研究组	19/14	53.85 ± 10.64	14	19	15	18
对照组	21/12	54.04 ± 10.27	16	17	12	21
χ^2/t 值	0.254	0.074	0.244		0.564	
P 值	0.614	0.941	0.621		0.453	

1.2 方法

对照组给予放疗,以热塑体膜固定体位,经CT扫描勾画病灶与周边组织区域,肿瘤靶区(GTV)范围涵盖原发病灶及转移淋巴结区域,临床靶区(CTV)范围为GTV各个方向分别外扩8~10 mm,计划靶区(PTV)范围为GTV各个方向分别外扩6~10 mm;首先进行50 Gy剂量照射,参照残余病灶体积实施加量65~70 Gy照射,放射剂量为1.8~2 Gy/d,并于照射期间以PTV,双

肺V20 ≤ 30%及V30 ≤ 20%,脊髓剂量 ≤ 45 Gy,心脏V40 ≤ 50%作95%等剂量曲线标准(V20指双肺接受20 Gy剂量照射的体积呈全肺体积呈全肺体积的百分比。V30及V40以此类推)。研究组于对照组放疗基础上加用自拟益气养阴方,组方为陈皮6 g,甘草9 g,玉竹、天花粉、女贞子、仙灵脾、茯苓、白术各10 g,黄精、白花蛇舌草、鱼腥草、麦冬、北沙参、南沙参各15 g,黄芪30 g,以水煎煮,1剂/日,收汁400 mL,分早晚2次服用,持续治疗2个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

免疫功能:分别于入院时及疗程结束后抽取两组患者外周静脉血4 mL,EPICSXL型流式细胞仪(美国Coulter公司)测定CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺。

血清细胞因子:分别于入院时及疗程结束后抽取两组患者外周静脉血4 mL,离心处理,取上清液,以酶联免疫吸附法测定血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)水平;以电化学法测定血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平,以放射免疫法测定血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)水平,所用试剂盒均购于北京晶美生物工程有限公司。疗程结束后,随访12~24个月,对比两组患者的生存情况。

临床疗效:目标病灶彻底消失,持续时间不短于4周为完全缓解;目标病灶最长径之和缩小不低于30%,持续时间不短于4周为部分缓解;目标病灶最长径之和缩小或增加低于30%为稳定;未达上述标准为进展。总有效=完全缓解+部分缓解^[6]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。研究组患者中位生存期为16.4个月,对照组为10.3个月,组间比较有统计学差异($P<0.05$);研究组患者12个月生存率为63.64%,明显高于对照组患者的39.39%($\chi^2=3.882$, $P<0.05$),两组患者24个月生存率比较无统计学差异($\chi^2=1.148$, $P>0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=33$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
研究组	6(18.18)	19(57.58)	6(18.18)	2(6.06)	25(75.76)
对照组	4(12.12)	13(39.39)	11(33.33)	5(15.15)	17(51.51)
Z/χ^2 值			1.770		4.191
P 值			0.077		0.041

表3 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=33$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	59.15 ± 5.05	67.13 ± 7.73	38.25 ± 5.32	49.30 ± 6.12	31.67 ± 7.26	29.03 ± 5.04	1.18 ± 0.26	1.42 ± 0.22
对照组	60.04 ± 4.65	58.54 ± 7.11	37.30 ± 6.11	36.45 ± 7.09	32.04 ± 6.14	32.34 ± 6.21	1.20 ± 0.28	1.12 ± 0.23
<i>t</i> 值	0.745	4.698	0.674	7.881	0.224	2.377	0.301	5.415
<i>P</i> 值	0.459	0.000	0.503	0.000	0.824	0.020	0.765	0.000

表4 两组患者血清细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=33$)

组别	TGF-β ₁ (μg/mL)		TNF-α(pg/mL)		IL-1β(pg/mL)		IL-6(pg/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
研究组	7.02 ± 1.87	4.12 ± 1.03	281.35 ± 11.03	143.11 ± 7.01	290.07 ± 12.34	161.22 ± 8.86	227.23 ± 13.54	156.57 ± 10.82
对照组	6.96 ± 1.91	5.97 ± 0.87	279.64 ± 10.84	208.46 ± 12.14	288.91 ± 11.67	224.18 ± 10.45	229.05 ± 14.18	181.45 ± 11.75
<i>t</i> 值	0.129	7.882	0.635	26.779	0.392	26.399	0.533	8.948
<i>P</i> 值	0.898	0.000	0.528	0.000	0.696	0.000	0.596	0.000

表5 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n=33$)

组别	CYFRA21-1(ng/mL)		CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	5.10 ± 0.32	2.02 ± 0.15	20.76 ± 5.24	10.45 ± 5.42	50.02 ± 8.75	35.50 ± 5.93
对照组	5.03 ± 0.27	2.89 ± 0.21	21.04 ± 5.56	14.56 ± 5.40	49.67 ± 9.05	41.51 ± 7.80
<i>t</i> 值	0.960	19.366	0.211	3.086	0.160	3.524
<i>P</i> 值	0.341	0.000	0.834	0.003	0.874	0.001

3 讨论

晚期 NSCLC 癌细胞浸润较严重,仅通过外科手术难以根除癌灶,且操作过程中极易损伤机体,整体疗效不佳^[7]。国内外研究表明,放疗在晚期 NSCLC 治疗中有独特优势,可精准定位,杀灭癌细胞,在改善临床疗效和提高生存率方面均有重要作用^[8-9]。同时,本研究中采取三维适形放疗,可有效提高肿瘤靶区照射剂量,改善肿瘤细胞杀伤效果,且可尽量减少周边正常组织照射剂量,从而最大程度减轻对周边正常器官和组织的辐射损伤,有利于减少不良反应,提高治疗安全性。但也会不同程度损害机体免疫功能,影响患者的生活质量。

中医虽无 NSCLC 病名记载,但存在大量与之相似的病证记录,其发病基础在于正气虚损,强调肿瘤是因阴阳不和及脏腑虚弱、正气无法鼓邪外出而致。结合历代医家观点,临床将 NSCLC 病因总结为脏腑功能虚损,阴阳失和,造成毒蕴、血瘀、痰阻、气虚、毒、痰、血、气交互搏结于肺内,即为因虚发病,因虚致实,治疗应注重益气祛瘀及养阴活血^[10-13]。

肺为贮痰之器,脾为生痰之源,脾虚津液失于运化,痰浊内聚,并贮于肺络,故肺气不利且失于宣降,血行受阻,气机郁滞,痰阻痰凝,胶结日久则为癌^[14-15]。肾为气之根,肺为气之主,病久发生肺损及肾,气不当源,肾气失于摄纳,以致发生肺肾两虚。自拟益气养阴方便

是根据肺癌上述病机所制药方,方中黄芪可健脾补气;麦冬及北沙参、南沙参能生津养阴、滋肾润肺;白术、茯苓有顾护正气、健脾益气之功,可使气血生化得源;陈皮、白花蛇舌草等可解毒清热,并以甘草调和诸药;诸药联用共奏化痰散结、益气养阴之功。本研究结果显示,研究组临床疗效、免疫功能指标、血清细胞因子和肿瘤标志物水平均优于对照组,且患者生存情况优于对照组,表明在放疗基础上加用自拟益气养阴方,可更有效地减少血清细胞因子及肿瘤标志物含量,强化患者机体免疫功能,提高疗效及患者生存率。

综上所述,自拟益气养阴方辅助放疗治疗晚期 NSCLC 效果显著,可减少患者血清细胞因子及肿瘤标志物含量,改善机体免疫功能,提高疗效,延长患者生存期。但本研究样本量较少,随访观察时间较短,仍需进一步探究。

参考文献:

- [1] 刘飞,侯琼. NP 方案化疗联合三维适形放疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 皖南医学院学报, 2013, 32(6): 480-482.
- [2] 赵忠仁,崔淑敏. 复方苦参注射液联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 天津药学, 2013, 25(1): 51-52.
- [3] 武如通. 益气养阴方联合化疗在中晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(16): 2347-2349.
- [4] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,