

益气复元汤联合化疗 治疗晚期肺鳞癌的临床观察及对血浆 Visfatin 的影响

李跃军, 卓德斌, 贺海辉, 戴 娟, 朱欧宁, 任剑书

(湖南中医药高等专科学校第一附属医院, 湖南 株洲, 412000)

[摘要] 目的: 评价益气复元汤联合化疗对晚期肺鳞癌的临床疗效及对血浆 Visfatin 水平的影响。方法: 将 60 例晚期肺鳞癌患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 对照组接受 DP 方案化疗: 多西他塞 $75\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, d1; 顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1-3; 21d 为 1 个疗程, 至少完成 2 个疗程。治疗组在此基础上口服益气复元汤治疗。评定 2 组临床疗效, 观察治疗期间的不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、乏力), 通过观察 2 组患者治疗前血浆 Visfatin 水平与疾病进展时间(PFS)、总生存期(OS)之间的关系, 了解其相关性。结果: 总有效率治疗组为 20.0%, 对照组为 16.7%, 2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。PFS 治疗组为 (4.9 ± 0.5) 个月, 对照组为 (3.7 ± 0.4) 个月; OS 治疗组为 (9.0 ± 0.9) 个月, 对照组为 (7.5 ± 0.7) 个月, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 但治疗组 PFS、OS 有延长趋势。治疗组不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、乏力)发生率均较对照组明显下降($P<0.05$)。所有患者治疗前血浆 Visfatin 水平与 PFS 存在相关性($P=0.046$), 与 OS 之间无相关性($P=0.307$)。治疗组治疗后血浆 Visfatin 水平较治疗前明显下降($P<0.05$), 对照组治疗前后血浆 Visfatin 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 益气复元汤联合化疗可减轻晚期肺鳞癌患者不良反应, 使其 PFS、OS 有延长趋势。晚期肺鳞癌患者血浆 Visfatin 水平与 PFS 存在相关性, 但与 OS 无相关性; 益气复元汤联合化疗可降低血浆 Visfatin 水平。

[关键词] 肺癌; 化疗; 益气复元汤; Visfatin

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.08.003

Clinical effect of Yiqi Fuyuan decoction combined with chemotherapy in treatment of advanced lung squamous cell carcinoma and its influence on plasma visfatin level

LI Yue-jun, ZHUO De-bin, HE Hai-hui, DAI Juan, ZHU Ou-ning, REN Jian-shu

(The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effect of Yiqi Fuyuan decoction combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma and its influence on plasma visfatin level. Methods: A total of 60 patients with advanced lung squamous cell carcinoma were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given chemotherapy with DP regimen (intravenous dripping of docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and cisplatin $25\text{mg}/\text{m}^2$ on days 1-3 for at least two cycles

降浊解毒汤由法半夏、石菖蒲、草果、桃仁、重楼、马鞭草、白花蛇舌草、甘草 8 味药组成。法半夏性味辛温, 入脾胃经, 燥湿化痰散结; 石菖蒲味辛性温, 合法半夏加强祛痰降浊之效; 合为君药。重楼性味苦寒, 入肝经, 清热解毒, 消肿止痛; 白花蛇舌草性味苦寒, 清热解毒, 活血消肿散结; 草果味辛性温, 归脾胃经, 燥湿健脾化痰, 与重楼、蛇舌草苦降清热, 一辛一苦, 体现辛开苦降法, 3 药合为臣药。马鞭草入脾、肝经, 微苦寒, 清热解毒, 活血散瘀; 桃仁性甘平味苦, 入肝经, 活血祛瘀, 润肠通便, 共为佐药。甘草性味甘平, 补脾益气, 缓急解毒, 调和诸药, 为使药。全方补虚泻实, 从而使气机流畅, 瘀血

消散, 痰消结散。结果表明, 降浊解毒汤能明显改善甲亢患者的症状, 调节甲状腺功能, 特别是对降低 TGA 和 TPOAb 效果明显。

参考文献

- [1] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2008(358): 2594-2605.
- [2] 王曙, 郭华. Graves 病的发病机制[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(2): 153-159.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学(13 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1014-1022.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 226-229.

(收稿日期: 2017-11-13)

(21 days/cycle), and those in the treatment group were given oral Yiqi Fuyuan decoction in addition to the treatment in the control group. Clinical outcome was analyzed for both groups, adverse reactions (gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, and weakness) were evaluated during treatment, and the correlation of plasma visfatin level before treatment with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was analyzed. Results: There was no significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (20.0% vs 16.7%, $P > 0.05$). There were also no significant differences in PFS and OS between the treatment group and the control group (PFS: 4.9 ± 0.5 months vs 3.7 ± 0.4 months, $P > 0.05$; OS: 9.0 ± 0.9 months vs 7.5 ± 0.7 months, $P > 0.05$), but PFS and OS in the treatment group tended to increase. The treatment group had significantly lower incidence rates of adverse reactions (gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, and weakness) than the control group ($P < 0.05$). For all patients, plasma visfatin level before treatment was correlated with PFS ($P = 0.046$), while it was not correlated with OS ($P = 0.307$). The treatment group had a significant reduction in plasma visfatin level after treatment ($P < 0.05$), while the control group showed no significant change ($P > 0.05$). Conclusion: Yiqi Fuyuan decoction combined with chemotherapy can alleviate adverse reactions and prolong PFS and OS in patients with advanced lung squamous cell carcinoma. In such patients, plasma visfatin level was correlated with PFS, but was not correlated with OS; Yiqi Fuyuan decoction combined with chemotherapy can reduce plasma visfatin level.

Key words: lung cancer; chemotherapy; Yiqi Fuyuan decoction; visfatin

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤, 2/3 的患者确诊时即为 IIIb - IV 期, 已失去手术机会, 晚期肺鳞癌首选治法为全身化疗。但目前化疗总体疗效仍不满意, 总体有效率 (完全缓解 CR + 部分缓解 PR) 只有 17% ~ 21%, 中位生存期只有 7.4 ~ 8.1 个月^[1]。寻找能预测化疗疗效的生物标记物, 进一步提高晚期肺鳞癌患者化疗疗效, 是临床亟需解决的难题。笔者于临床中采用益气复元汤联合化疗治疗晚期肺鳞癌 30 例, 取得了较好疗效, 现报告如下。

内脏脂肪素 Visfatin, 又名前 B 细胞增强因子 (Pre-B cell enhancing factor, PEBF) 或烟酰胺磷酸核糖转移酶 (Nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt), 是一类具有类胰岛素作用、促炎、促进脂肪组织分化和合成等多种生物学活性的脂肪细胞因子, 参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸代谢过程, 调节细胞代谢, 诱导肿瘤发生。在肺癌、胃癌、结直肠癌、子宫内膜癌等多种不同类型肿瘤中均有显著性表达^[2-5]。现有研究表明, Visfatin 可促进肿瘤细胞增殖; 参与肿瘤新生血管形成; 调节细胞周期蛋白表达, 抑制肿瘤细胞凋亡^[6-7]。本课题同时检测患者血浆 Visfatin 水平, 了解其与晚期肺鳞癌生存期的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料 60 例患者均为 2014 年 9 月至 2015 年 12 月于我院住院治疗的晚期肺鳞癌患者, 其中男 52 例, 女 8 例; 年龄最大 65 岁, 最小 37 岁, 中位年龄 54 岁; 所有男性患者均有长期吸烟史, 所有女性患者 EGFR 外显子检测均为阴性。化疗前查骨髓功能、肝肾功能、心电图均正常并均取得患者

知情同意。2 组性别、年龄、职业、文化程度、病程、病情等比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肺癌诊疗指南 (2016. V1)》^[8] 中的有关诊断标准, 所有患者均经病理证实为晚期肺鳞癌患者, 有明确病理学资料及影像学依据。ECOG (美国东部肿瘤协作组) 体力状态 (PS) 评分^[8]: 0 ~ 2 分。至少有 1 个明确可评价病灶, 可经 CT 或 MRI 测量病变大小; 预计生存期 > 3 个月, 治疗前均无脑转移。所有患者既往均无化疗史。

1.3 排除标准 (1) ECOG (美国东部肿瘤协作组) 体力状态 (PS) 评分: 3 ~ 4 分; (2) 化疗前血常规、肝肾功能、心电图存在异常; (3) 同时合并脑转移、大咯血、呼吸困难。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯采用 DP 方案化疗。多西他塞 (山东齐鲁医药股份有限公司生产) $75\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, d1; 顺铂 (山东齐鲁医药股份有限公司生产) $25\text{mg}/\text{m}^2$, d1 - 3; 21d 为 1 个疗程, 至少完成 2 个疗程。

2.2 治疗组 在对照组基础上加益气复元汤治疗。处方: 太子参 15g, 黄芪 15g, 白术 15g, 山药 15g, 益智仁 15g, 川贝 15g, 陈皮 15g, 枸杞 15g, 当归 15g, 茯苓 15g, 炙甘草 6g。水煎, 每天 1 剂, 早晚分服。

2 组患者均定期复查血常规、肝肾功能。每 2 个疗程后评价 1 次疗效, 疾病进展者停用, 无进展

者化疗 4~6 个疗程。化疗期间及间歇期对症治疗化疗不良反应。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察 2 组治疗期间不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、乏力)发生情况。按照美国 NCI 制定的不良反应评价标准(CTCAE, Version 4.0)^[9]将不良反应分为 0~Ⅳ级。完全缓解或病情稳定者 4 周后复查影像学检查,如患者在症状缓解后再次加重则及时复查。随访时间从化疗结束开始到死亡、失访或随访结束,比较 2 组疾病进展时间(PFS)和生存时间(OS)。PFS 为本方案化疗开始之日起至出现疾病进展的时间,OS 为治疗开始至死亡的时间。各组患者均于首次化疗前采血,ELISA 法检测血浆 Visfatin 水平。

3.2 疗效标准 按 RECIST 1.1 标准^[10]制定。完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶消失,任何病理性淋巴结的短轴值必须<10mm;部分缓解(partial response, PR):以临界半径的总和为参照,所有目标病灶半径的总和至少减小 30%;病情稳定(stable disease, SD):以目标病灶半径的总和最小值为参照,既达不到缓解标准,也达不到进展者;病情进展(progressive disease, PD):所有目标病灶半径的总和至少增加 20%。以 CR+PR 统计有效率(RR)。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计学软件处理,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;2 组生存时间比较采用 Kaplan-Meier 生存分析;血浆 Visfatin 水平与生存关系采用直线相关性检测;2 组治疗前后 Visfatin 水平的比较,采用配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 20.0%,对照组为 16.7%,2 组比较,差异无统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较(<i>n</i>)						
组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
治疗组	30	2	4	14	10	20.0 ^a
对照组	30	1	4	11	14	16.7

注:与对照组比较,^a*P*>0.05。

3.4.2 2 组PFS、OS 比较 采用 Kaplan-Meier 生存分析。PFS 治疗组为(4.9±0.5)个月,对照组为(3.7±0.4)个月;OS 治疗组为(9.0±0.9)个月,对照组为(7.5±0.7)个月,2 组差异均无统计学意义;但治疗组患者 PFS 和 OS 均有延长趋势。(见图 1、图 2)

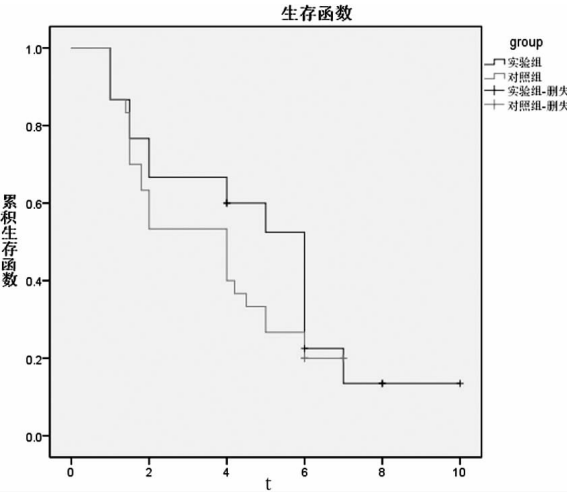


图 1 2 组患者 PFS 比较(*P*=0.309)

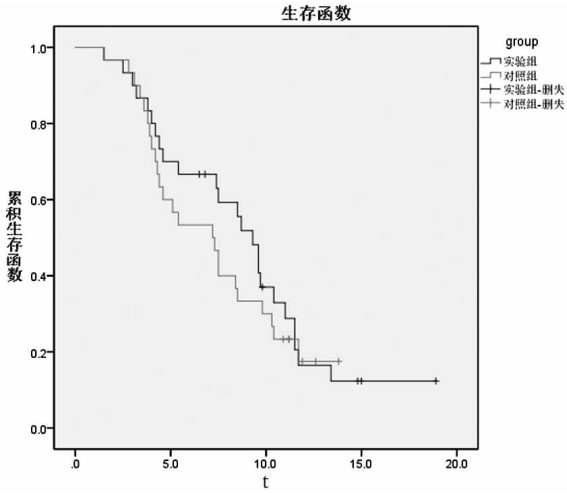


图 2 2 组患者 OS 比较(*P*=0.538)

3.4.3 2 组Ⅲ、Ⅳ度不良反应发生情况比较 2 组患者均无Ⅳ度胃肠道反应及Ⅳ度乏力情况发生。与对照组比较,治疗组Ⅲ度胃肠道反应、Ⅲ度乏力情况发生率明显降低,Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制发生率明显降低。(见表 2)

表 2 2 组Ⅲ、Ⅳ度不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胃肠道反应	骨髓抑制	乏力
治疗组	30	5(16.7) ^a	6(20.0) ^a	3(10.0) ^a
对照组	30	12(40.0)	14(46.7)	10(33.3)

注:与对照组比较,^a*P*<0.05。

3.4.4 2 组治疗前血浆 Visfatin 水平与生存期的关系 采用直线相关性检测结果显示,所有患者化疗前血浆 Visfatin 水平与 PFS 之间存在相关性(*P*=0.046),与 OS 之间无相关性(*P*=0.307)。

3.4.5 2 组治疗前后血浆 Visfatin 水平比较 治疗组患者治疗后血浆 Visfatin 水平较治疗前明显下降,差异有统计学意义;对照组治疗前后血浆

Visfatin 水平无明显差异。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后血浆 Visfatin 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	2.19 ± 0.38	1.76 ± 0.65 ^a
对照组	30	2.12 ± 0.46	1.89 ± 0.67 ^b

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P > 0.05$ 。

4 讨 论

肺癌多属中医学“咳嗽”“积聚”等病范畴,正气不足是其发生的根本^[11]。《黄帝内经》载:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”;《诸病源候论》载:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受于风邪,搏于脏腑之气所为也”;《医宗必读》载:“积之成者,正气虚也,正气不足而后邪气踞之”;陈藏器曰:“夫众病积聚,皆起于虚”;《外证医案》中则明确指出:“正气虚则成岩”;以上论述均说明,脏腑虚损、气血亏虚或先天禀赋不足是引起肺癌的内在因素。正气不足、脏腑失调为本,加之情志失调,外来客邪居之致气滞血瘀、痰凝毒聚互相胶结,形成肿块。肺癌形成后,由于其进展迅猛,病情险恶,进一步损伤机体正常组织赖以荣养的气、血、津液,从而引起正气的进一步损伤^[11]。

益气复元汤是我科治疗晚期肺癌的经验方。方中太子参甘温,益气补中为君;黄芪、白术益气补中,健脾燥湿,为臣;山药、益智仁健脾,川贝、陈皮燥湿化痰,枸杞、当归养血和中,茯苓渗湿健脾,共为佐;炙甘草甘缓和,为使。现代药理学研究发现,太子参、白术、茯苓、甘草具有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长、调节机体免疫功能、对化疗增效减毒、增强机体抗氧化能力及延长荷瘤机体生存等作用^[9]。山药、当归、陈皮、枸杞具有直接抑制肿瘤细胞增殖,干预肿瘤的免疫逃逸,增强机体免疫功能等作用^[12-15]。本研究结果表明,益气复元汤联合化疗治疗晚期肺鳞癌,可减轻化疗不良反应,且患者 PFS 和 OS 均有延长趋势。

多因素分析结果表明血浆 Visfatin 水平是患者死亡和总生存期的独立预后因素^[3]。Tian W 等^[5]发现子宫内膜癌患者血浆 Visfatin 水平与子宫内膜组织 Visfatin 表达水平一致,是子宫内膜癌患者的不良预后因素,可作为判断子宫内膜癌患者预后的潜在生物学标记物。Liu TT 等^[16]报道 Visfatin 可通过上调 CCL₂ 的表达促进小细胞肺癌细胞迁移大脑内皮细胞,从而跨越血脑屏障。Zhou T 等^[17]对全基因组表达数据进行 meta 分析表明,Visfatin 表达可作为预测肺癌患者无复发生存的生物标记物。

本研究也表明,血浆 Visfatin 水平可预测患者化疗后 PFS,但与 OS 无关,可能与后续二线治疗影响相关。益气复元汤联合化疗可降低患者血浆 Visfatin 水平。

参考文献

- [1] Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, et al. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality[J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(7): 41.
- [2] Ntikoudi E, Kiagia M, Boura P, et al. Hormones of adipose tissue and their biologic role in lung cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(1): 22 - 30.
- [3] Lu GW, Wang QJ, Xia MM, et al. Elevated plasma visfatin levels correlate with poor prognosis of gastric cancer patients [J]. Peptides, 2014(58): 60 - 64.
- [4] Stomian G, Swietochowska E, Malinowska - Borowska J, et al. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer[J]. Pharmacol Rep, 2014(66): 902 - 907.
- [5] Tian W, Zhu Y, Wang Y, et al. Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 505 - 512.
- [6] Bi TQ, Che XM. Namp1/PBEF/visfatin and cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(2): 119 - 125.
- [7] Garten A, Petzold S, Korner A, et al. Namp1: Linking NAD biology, metabolism, and cancer[J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(3): 130 - 138.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肺癌诊疗指南 (2016. V1) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [9] Basch E, Dueck AC, Roqak LJ, et al. Feasibility assessment of patient reporting of symptomatic adverse events in multicenter cancer clinical trials[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(8): 1043 - 1050.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228 - 247.
- [11] 展文国. 裴正学教授用扶正固本法治疗肿瘤的临床经验[J]. 甘肃中医, 2013, 32(3): 219 - 223.
- [12] 郑玲英, 赵银鹰. 四君子汤抗肿瘤药理研究[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(6): 93 - 94.
- [13] 赵国华, 李志孝, 陈宗道. 山药多糖 RDPS-1 的结构分析及抗肿瘤活性[J]. 药学报, 2003, 38(1): 37 - 41.
- [14] 成日华, 李焕德. 枸杞多糖抗肿瘤机制研究进展[J]. 中南药学, 2011, 9(12): 921 - 923.
- [15] 韩涛, 胡鹏斌. 当归提取物抗肿瘤研究进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 139 - 141.
- [16] Liu TT, Miao Z, Jiang J, et al. Visfatin mediates SCLC cells migration across brain endothelial cells through upregulation of CCL₂ [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 11439 - 11451.
- [17] Zhou T, Wang T, Garcia JG, et al. Expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase - influenced genes predicts recurrence - free survival in lung and breast cancers[J]. Sci Rep, 2014(8): 1 - 7.

(收稿日期: 2017 - 11 - 17)