

引用:周斌.参芪补髓汤治疗气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌 45 例[J].湖南中医杂志,2023,39(7):22-25.

参芪补髓汤治疗气血两虚型 晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌 45 例

周 斌

(邵东市人民医院肿瘤科,湖南 邵东,422800)

[摘要] 目的:观察参芪补髓汤联合化疗加免疫疗法治疗气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌的临床疗效。方法:将 90 例气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌患者随机分为治疗组和对照组,每组各 45 例。对照组患者采用化疗(吉西他滨+顺铂)加信迪利单抗治疗,治疗组在对照组基础上加用参芪补髓汤治疗。治疗结束后,观察 2 组中医证候疗效、Karnofsky 量表(KPS)评分及骨髓抑制分度(白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板下降分度)情况。结果:中医证候疗效总有效率治疗组为 84.44%(38/45),对照组为 57.78%(26/45),2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);KPS 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后治疗组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板下降分度情况均优于对照组($P<0.05$)。结论:参芪补髓汤联合化疗加免疫疗法治疗晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌,能改善患者中医证候,提高生活质量,减轻骨髓抑制程度。

[关键词] 参芪补髓汤;化疗;免疫疗法;气血两虚证;晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.07.006

Clinical effect of Shenqi Busui decoction in treatment of Qi-blood deficiency-type advanced non-small cell lung cancer without driver mutations: An analysis of 45 cases

ZHOU Bin

(Department of Oncology, Shaodong People's Hospital, Shaodong 422800, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Shenqi Busui decoction combined with chemotherapy and immunotherapy in the treatment of Qi-blood deficiency-type advanced non-small cell lung cancer without driver mutations. Methods: A total of 90 patients with Qi-blood deficiency-type advanced non-small cell lung cancer without driver mutations were randomly divided into treatment group and control group, with 45 patients in each group. The patients in the control group were given chemotherapy (gemcitabine+cisplatin) combined with sintilimab, and those in the treatment group were given Shenqi Busui decoction in addition to the treatment in the control group. After treatment, the two groups were observed in terms of the treatment outcome of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, Karnofsky Performance Scale (KPS) score, and myelosuppression grading (the grade of reductions in leukocytes, neutrophils, hemoglobin, and platelets). Results: There was a significant difference in the overall response rate of TCM syndrome between the treatment group and the control group [84.44% (38/45) vs 57.78% (26/45), $P<0.05$]. Both groups had a significant change in KPS score after treatment, and there was a significant difference in KPS score between the two groups after treatment ($P<0.01$). Compared with the control group after treatment, the treatment group had a significantly better grade of reductions in leukocytes, neutrophils, hemoglobin, and platelets ($P<0.05$). Conclusion: In the treatment of Qi-blood deficiency-type advanced non-small cell lung cancer without driver mutations, Shenqi Busui decoction combined with chemotherapy and immunotherapy can improve TCM syndrome and quality of life and alleviate myelosuppression.

[Keywords] Shenqi Busui decoction; chemotherapy; immunotherapy; Qi-blood deficiency; advanced non-small cell lung cancer without driver mutations

肺癌是我国临床最常见的恶性肿瘤之一^[1],其中非小细胞肺癌占比为 80%~85%,且初诊时多已是晚期^[2],对于晚期有驱动基因突变非小细胞肺癌患者,可进行靶向治疗,但对于晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌患者,无法进行靶向治疗,且化疗效果不佳^[3]。随着肿瘤“免疫逃逸”机制的发现以及免疫药物的问世^[4],对晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌患者进行化疗联合免疫治疗成为晚期肺癌患者新的治疗选择^[5-6]。但化疗药物对细胞特异性缺乏选择,在杀伤肿瘤细胞的同时,也会损害正常细胞,不但导致机体免疫力下降,影响了化疗联合免疫治疗的协同抗肿瘤效果,也会产生各种毒副作用。中药作为天然的免疫调节剂,可提高机体免疫水平,改善机体抗肿瘤能力,也能减缓化疗药物的毒副作用。参芪补髓汤是我院肿瘤科治疗晚期肺癌的常用基础方,晚期肺癌多为气血两虚证,而参芪补髓汤具有益气补血的功效,因此,本研究采用参芪补髓汤联合化疗、免疫治疗气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌 45 例,观察其增效减毒效果,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2021 年 9 月至 2022 年 12 月我院肿瘤科收治的 90 例气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组各 45 例。治疗组中,男 34 例,女 11 例;年龄 48~73 岁,平均 (59.95 ± 7.72) 岁;病理类型:鳞癌 31 例,腺癌 12 例,大细胞癌 2 例。对照组中,男 33 例,女 12 例;年龄 46~72 岁,平均 (57.33 ± 7.65) 岁;病理类型:鳞癌 29 例,腺癌 14 例,大细胞癌 2 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2020》^[7]中的诊断标准。1)经病理学诊断为非小细胞肺癌;2)肺癌分期标准 TNM 分期为Ⅳ期,即临床肺癌晚期;3)经基因检测为无驱动基因突变,无法行靶向治疗。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中的有关标准拟定气血两虚证的辨证标准。主症:1)神疲乏力;2)面色萎黄或淡白;3)气短;4)头晕眼花。次症:1)懒言;2)自汗;3)心悸失眠;4)手足麻木;5)月经量少、色淡;舌脉:舌淡白、

苔薄白,脉弱。具备主症 2 项,或主症 1 项加次症 2 项,并结合舌苔脉象即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)年龄 18~75 岁,性别不限;3)预计生存期>3 个月;4)Karnofsky 量表(KPS)评分>60 分;5)体力状况(ECOG)评分为 0~2 分;6)满足化疗联合免疫治疗指征;7)近 3 个月内未接受化疗、免疫、抗血管生成等治疗;8)自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)对本研究所用药物过敏;2)合并心、肝、肾和造血系统等严重疾病;3)合并严重精神障碍;4)依从性差。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用化疗(吉西他滨+顺铂)加信迪利单抗方案治疗。吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字 H20030104,规格:200 mg/瓶)按 1000 mg/m²静脉滴注,第 1、8 天;顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 H20023460,规格:10 mg/支)按 75 mg/m²静脉滴注,第 1 天;信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,批准文号:国药准字 S20180016,规格:100 mg/瓶]200mg 静脉滴注,第 1 天。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上联合参芪补髓汤治疗,处方:生黄芪 20 g,党参 15 g,当归 10 g,熟地黄 10 g,菟丝子 15 g,杜仲 15 g,枸杞子 10 g,山茱萸 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,川贝母 10 g,甘草 6 g。上述中药均由我院中药房提供,每天 1 剂,水煎,取汁 400 ml,分早晚服用。

2 组均以 21 d 为 1 个周期,共治疗 2 个周期。治疗过程中若出现白细胞、中性粒细胞下降Ⅱ°及以上的情况,可给予重组人粒细胞刺激因子(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 S19990049,规格:100 μg/支)对症治疗,治疗过程中若出现血红蛋白下降Ⅳ°及以上的情况,可申请输注红细胞,治疗过程中若出现血小板细胞下降Ⅱ°及以上的情况,可给予使用白介素-11(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 S20030016,规格:1.5 mg/支)对症治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中的有关标准对 2 组治疗前后的中医证候进行评价。主症按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分;次症按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。分值越高,表示症状越严重。根据尼莫地

平法计算中医证候积分改善率,中医证候积分改善率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。2)生活质量。采用 KPS 评分^[9]评价 2 组治疗前后的生活质量。正常、无疾病相关症状和体征,计 100 分;能进行正常活动、有轻微症状和体征,计 90 分;勉强可进行正常活动,有一定症状和体征,计 80 分;生活可自理,但不能维持正常活动或工作,计 70 分;有时需人扶助,但大多数时间可自理,计 60 分。得分越高表示整体生活质量越好。3)骨髓抑制情况。根据世界卫生组织《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》^[10]进行评价,分为 0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度,具体见表 1。

表 1 骨髓抑制分度标准

指标	0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度	Ⅳ 度
白细胞($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血红蛋白(g/L)	≥ 110	95~109	80~94	65~79	<65
血小板($\times 10^9/L$)	≥ 100	75~99	50~74	25~49	<25

3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中的有关标准进行评定。临床痊愈:中医证候积分改善率 $\geq 95\%$;显效:中医证候积分改善率 $\geq 70\%$,但 $<95\%$;有效:中医证候积分改善率 $\geq 30\%$,但 $<70\%$;无效:中医证候积分改善率 $<30\%$ 。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组中医证候疗效比较 中医证候疗效总有效率治疗组为 84.44%,高于对照组的 57.78%,2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)。

表 2 2 组中医症候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	14(31.11)	13(28.89)	11(24.44)	7(15.56)	38(84.44)
对照组	45	6(13.33)	9(20.00)	11(24.44)	19(42.22)	26(57.78)
χ^2 值						9.466
P 值						0.024

3.4.2 2 组治疗前后 KPS 评分比较 治疗前 2 组 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组 KPS 评分明显高于治疗前,且高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	45	75.33±7.26	82.67±6.88	-4.919	<0.01
对照组	45	75.78±6.57	71.33±6.94	3.120	0.002
t 值		-0.305	7.781		
P 值		0.761	<0.01		

3.4.3 2 组骨髓抑制分度情况比较

3.4.3.1 2 组白细胞下降分度情况比较 治疗后治疗组白细胞下降分度情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组白细胞下降分度情况比较[例]

组别	例数	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	Ⅳ°
治疗组	45	18	16	9	2	0
对照组	45	11	10	12	10	2
Z 值						2.836
P 值						0.004

3.4.3.2 2 组中性粒细胞下降分度情况比较 治疗后治疗组中性粒细胞下降分度情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 5)

表 5 2 组中性粒细胞下降分度情况比较[例]

组别	例数	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	Ⅳ°
治疗组	45	17	15	9	4	0
对照组	45	9	9	13	12	2
Z 值						3.043
P 值						0.002

3.4.3.3 2 组血红蛋白下降分度情况比较 治疗后治疗组血红蛋白下降分度情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 6)

表 6 2 组血红蛋白下降分度情况比较[例]

组别	例数	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	Ⅳ°
治疗组	45	27	13	3	1	1
对照组	45	18	15	6	4	2
Z 值						2.152
P 值						0.031

3.4.3.4 2 组血小板下降分度情况比较 治疗后治疗组血小板下降分度情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 7)

表 7 2 组血小板下降分度情况比较[例]

组别	例数	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	Ⅳ°
治疗组	45	33	11	1	0	0
对照组	45	21	16	6	2	0
Z 值						2.848
P 值						0.004

4 讨 论

近年来,对于晚期无驱动基因突变非小细胞肺

癌患者,由于无法进行靶向治疗,且化疗效果不佳,因此,化疗联合免疫治疗成为肿瘤治疗领域关注的热点之一,但国外研究表明,化疗药物选择性较差,其在杀伤肿瘤时也会通过阻断细胞 DNA 复制、干扰细胞分裂及核酸合成方式抑制免疫细胞计数、活性及抗体的产生,从而导致机体免疫低下,并引起各种毒副反应^[11-12],然目前现代医学并无有效的防治方案。临床研究表明,中医药配合化疗治疗肿瘤,具有增效减毒的作用,且疗效颇佳^[13-14]。

中医学认为肺癌多因正气不足,邪毒趁虚而入导致气滞、血瘀、痰凝相互交结,久而渐成肿块。《外证医案汇编》载:“正气虚则成岩。”因此,正气内虚是肿瘤发生发展的根本原因。李中梓《医宗必读》中载:“末者病势经久,邪气侵袭,正气消残,则任受补。”论述了肺癌晚期以补为主的大法。患者正气亏虚,复受化疗,而放化疗药物毒性峻猛,致正气进一步受损,气为血之帅,气能生血,气偏虚,则血生成不足,从而形成气血两虚之证,临床主要表现为神疲乏力、面色萎黄或淡白、少气懒言等。因此,对于气血两虚型晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌需行化疗联合免疫治疗的患者,应选用益气补血类中药治疗,通过补益疗法恢复人体正气,促进机体内环境稳定,从而增加化疗联合免疫治疗的效果。

参芪补髓汤是我院肿瘤科治疗晚期肺癌的常用基础方,该方扶先天且补后天。方中黄芪、党参健脾益气;当归补血活血;菟丝子、杜仲、枸杞子、山茱萸滋补肝肾;熟地黄滋阴补血、益精填髓;白术、茯苓健脾益肺、燥湿利水,并防熟地黄、当归之滋腻;川贝母清热润肺、化痰止咳、散结消痞;甘草调和诸药。纵观全方,扶正气,健脾气,扶先天补后天,气血双补,诸药合用,共奏益气补血之功。现代药理研究表明,党参、当归、黄芪、杜仲、枸杞子、白术、茯苓等中药具有抗肿瘤作用;党参、当归、黄芪、枸杞子、山茱萸、熟地黄、白术、茯苓能增强免疫,其中枸杞子对细胞、体液免疫功能具有调节作用,山茱萸对非特异性免疫功能有增强作用,黄芪中含有的黄芪多糖、白术中含有的白术多糖、茯苓中含有的茯苓多糖能增强细胞免疫功能;同时,该方中多味中药能减轻骨髓抑制程度,如党参能升高外周血红蛋白,促进脾脏代谢造血功能,菟丝子可促进造血功能,山茱萸可升高因化疗引起的白细胞下降,熟地黄能促进血红蛋白恢复等^[15-18]。

本研究结果显示,治疗组治疗后的中医证候疗

效明显优于对照组,KPS 评分明显高于对照组,白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板下降分度情况优于对照组,表明参芪补髓汤联合化疗加免疫治疗晚期无驱动基因突变非小细胞肺癌能改善患者中医证候,提高生存质量,提升机体免疫功能,且对癌细胞具有一定的杀灭作用,可较好地促进化疗后骨髓抑制患者骨髓造血功能恢复,临床疗效较好。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 李兰曼, 魏玮. 肺癌流行病学和危险因素研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 875-879.
- [3] 夏冰, 江洪, 王利民, 等. 肺癌 30 年临床研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(4): 296-300.
- [4] 周彩存, 王洁, 步宏, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76.
- [5] HERBST RS, GIACCONE G, MARINIS FD, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1328-1339.
- [6] MOK TSK, WU YL, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEY-NOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [7] 赫捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 91-131.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-382.
- [9] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1787.
- [10] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症, 1992(3): 254.
- [11] VAN MEIR H, NOUT RA, WELTERS MJP, et al. Impact of (chemo) radiotherapy on immune cell composition and function in cervical cancer patients[J]. Oncoimmunology, 2017, 6: e1267095.
- [12] 林恒, 谢强. PD-1 抑制剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(6): 436-440.
- [13] 于欣, 孟晓皓. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(6): 1089-1097.
- [14] 祝敏. 参沙参麦冬汤对非小细胞肺癌化疗增效减毒的效果[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(4): 138-140.
- [15] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 369-401.
- [16] 武静莲, 徐强, 谢新建, 等. 党参抗肿瘤药理作用研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(8): 18-21.
- [17] 向璐, 张巧艳, 赵琦明, 等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(7): 2196-2213.
- [18] 龙家英, 李小芳, 王嫒, 等. 白术抗肿瘤活性成分及其抗肿瘤机制研究进展[J]. 中药与临床, 2021, 12(1): 65-71.

(收稿日期: 2023-02-08)

[编辑: 徐霜俐]