

解毒散结方联合中药静脉制剂对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效

诸君, 张国磊, 韩力, 方志红*
(上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科, 上海 200071)

摘要: **目的** 考察解毒散结方联合中药静脉制剂对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效。**方法** 208例患者随机分为对照组和观察组, 每组104例, 对照组给予单药化疗方案联合中药静脉制剂, 观察组给予解毒散结方联合中药静脉制剂。检测近期疗效、KPS评分、中位生存期、生存率、细胞免疫指标(CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈)、体液免疫指标(IgG、IgA、IgM)、Tregs、MDSCs、安全性指标(血常规、肝肾功能)变化。**结果** 观察组客观缓解率、疾病控制率低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组KPS评分高于对照组($P < 0.05$), Tregs、MDSCs更低($P < 0.05$)。2组中位生存期、生存率、细胞免疫指标、体液免疫指标、安全性指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 解毒散结方联合中药静脉制剂可安全有效地抑制晚期非小细胞肺癌患者Tregs、MDSCs水平, 可能与对负性免疫细胞的调节作用有关。

关键词: 解毒散结方; 中药静脉制剂; 晚期非小细胞肺癌

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)09-2843-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.017

Clinical effects of Jiedu Sanjie Decoction combined with intravenous traditional Chinese medicinal preparation on patients with advanced non-small cell lung cancer

ZHU Jun, ZHANG Guo-lei, HAN Li, FANG Zhi-hong*

(Department of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

KEY WORDS: Jiedu Sanjie Decoction; intravenous traditional Chinese medicinal preparation; advanced non-small cell lung cancer

目前, 肺癌在世界上的发病率和死亡率均居前列, 对于驱动基因阴性、进展期的非小细胞肺癌患者, 接受含铂两药化疗的中位生存期只有10个月^[1-2]。目前, 中医正应用于肺癌晚期治疗, 在稳定瘤体、提高生活质量、延长生存期方面疗效明确, 但缺乏大规模临床试验数据^[3]。解毒散结方是上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科的经验处方, 对Lewis肺癌小鼠有明显抑瘤作用, 临床疗效显著, 患者反馈良好, 故本研究考察该方联合中药

静脉制剂对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及对免疫功能的调节作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年9月至2018年12月收治于上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科的208例晚期非小细胞肺癌患者, 随机数字表法分为对照组(103例)和观察组(105例), 其间对照组脱落4例, 脱落率为3.88%; 观察组脱落4例, 脱落率为3.80%, 最终2组分别纳入99、101例。其中, 对

收稿日期: 2021-08-03

基金项目: 上海市自然科学基金(19ZR1452200); 上海市全国中医药创新骨干人才培训项目(2019); 上海市卫生和计划生育委员会中医特色诊疗技术提升项目(zjyx-2017010); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201740059)

作者简介: 诸君(1996—), 男, 硕士, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤。Tel: 17765138961, E-mail: zj08230823@163.com

*通信作者: 方志红(1975—), 女, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤。Tel: 13818657026, E-mail: ffwf2001@126.com

照组年龄31~75岁,平均年龄(60.95±8.72)岁;病程1~3年,平均病程(1.97±0.53)年;疾病分期Ⅲb期34例,Ⅳ期65例;病理类型腺癌65例,鳞癌24例,腺鳞癌10例,而观察组年龄40~74岁,平均年龄(63.96±4.83)岁;病程1~3年,平均病程(2.06±0.47)年;疾病分期Ⅲb期32例,Ⅳ期69例;病理类型腺癌61例,鳞癌27例,腺鳞癌13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。研究经医院伦理委员会批准(伦理批件号2017HL-KYYS-24)。

1.2 诊断与分期标准 采用2017年国际肺癌研究学会(IASLC)第八版肺癌TNM分期标准进行分期^[4]。根据《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[5],组织病理学或细胞病理学诊断为非小细胞肺癌;根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6],辨证为热毒瘀结证。

1.3 纳入标准 ①符合非小细胞肺癌临床或(和)病理学诊断标准;②预计生存期 ≥ 3 个月;③年龄18~75岁,男女不限;④一般状况 $PS \leq 2$;⑤具有化疗适应证;⑥治疗期间未进行靶向、免疫治疗;⑦体力状况评分(KPS评分) ≥ 70 分^[7];⑧入选观察前停用其他抗癌药物1个月以上,纳入研究前西医三线治疗方案无效;⑨患者接受治疗方案及各项理化检查,依从性较好,配合随访,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合“1.3”项下纳入标准;②未按规定用药;③合并严重心、肝、肾功能损害;④无法判断疗效,或资料不全而影响疗效判断;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥合并严重凝血功能障碍或有明确出血倾向;⑦合并精神及认知功能障碍。

1.5 中止指标 ①出现严重并发症,病情恶化,必须采取紧急措施;②依从性差,不能坚持治疗;③接受可能会对研究结果产生影响的放疗、化疗、靶向、免疫等治疗手段;④因个人原因要求退出研究。

1.6 治疗手段

1.6.1 中药静脉制剂 鸦胆子油乳注射液(10 mL/支,广州白云山明兴制药有限公司,批号20170311)30 mL,加到0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注,每天1次,连续14 d,间隔15 d后再进行下一周期治疗,共3个周期;或复方苦参注射液(5 mL/支,山西振东制药股份有限公司生产,批号Z14021231)20 mL,加到0.9%氯化钠注射液

250 mL中静脉滴注,每天1次,连续14 d,间隔15 d后再进行下一周期治疗,共3个周期。

1.6.2 对照组 在中药静脉制剂基础上采用单药化疗方案,吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,批号20170625)1 000 mg/m²,第1、8天静脉注射;或培美曲塞(齐鲁制药有限公司,批号20140505)500 mg/m²,第1天静脉滴入,每21天为1个周期,共4个。

1.6.3 观察组 在中药静脉制剂基础上采用解毒散结方,组方药材石见穿30 g、石上柏30 g、蛇舌草30 g、半枝莲30 g、夏枯草30 g、海藻30 g,气虚严重者,加黄芪30 g;阴虚者,加沙参9 g、麦冬9 g;呕吐者,加生姜9 g、半夏6 g,药材由上海市中医医院中药房提供,加1 000 mL水,在100℃下煎煮30 min,煎取药液400 mL,密封袋封装,每袋200 mL,每天早晚2次分服,每次1袋,每21天为1个周期,共4个周期。

1.7 疗效评价 参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[8],分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展,客观缓解率=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数]×100%,瘤体控制率=[(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数]×100%。

1.8 指标检测

1.8.1 试剂与仪器 人源荧光抗体PE-CD127、FITC-CD25、PE-CD4、PE-CD16、FITC-CD3、APC-CD56、FICD11b、PerCP-HLA-DA、FITC-CD33,均购自美国Biolegend公司;PBS缓冲液,购自江苏凯基生物技术股份有限公司;人外周血淋巴细胞分离液,购自北京索莱宝科技有限公司。低温离心机,购自美国Thermo Scientific Multifuge公司;流式细胞仪,购自美国Beckman Coulter公司。

1.8.2 生活质量 采用KPS评分进行评价,治疗前后各记录1次。

1.8.3 生存期 ①中位生存期,生存时间为入组时间至死亡时间或随访结束时间;②6个月、1年、2年生存率。

1.8.4 细胞免疫指标 取15 mL离心管标记后,加入2 mL人外周血淋巴细胞分离液,再缓慢加入2 mL抗凝管中全血于分离液上层,3 000 r/min离心20 min后抽取中间絮状淋巴细胞,置于3 mL PBS中,1 000 r/min离心10 min,除去上清,加入400 μ L PBS重悬,均等分装于1.5 mL EP管中,分别加入其相应的荧光抗体3 μ L,设置同型对照,在4℃下避光孵育30 min,每管加入1 mL PBS,

1 000 r/min 离心 5 min, 洗涤 1 次, 除上清, 加入 100 μ L PBS, 混匀, 流式仪上机检测 CD₃、CD₄、CD₈ 水平, 计算 CD₄/CD₈。

1.8.5 肿瘤微环境细胞因子 ①体液免疫指标, 包括 IgG、IgA、IgM 水平, 采用单项免疫扩散法检测; ②外周血 Tregs 水平, 采用 Foxp3 流式细胞仪检测; ③外周血 MDSCs 水平, 采用流式细胞术检测。各指标变化程度分为提高 (治疗后由异常提高 $\geq 10\%$, 或由异常恢复到正常)、降低 (治疗后由异常下降 $\geq 10\%$, 或由正常变为异常)、稳定 (治疗后上升或下降不足 10%, 或维持在正常范围)。

1.8.6 安全性指标 ①血常规、肝肾功能指标; ②不良事件发生情况。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理 (双侧检验), 计量资料符合正态分布者 [以 ($\bar{x} \pm s$) 表示] 组间比较采用 *t* 检验, 不符合者采用秩和检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用秩和检验, 两两比较采用 Wilcoxon 检验; 2 个总体率 (或构成比) 比较采用卡方检验或确切概率法; 等级资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 生存分析、中位生存期比较采用乘积极限法 (Kaplan-Meier)。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 观察组客观缓解率、疾病控制率低于对照组 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 2 组近期疗效比较

Tab. 1 Comparison of recent efficacy between the two groups

组别	例数/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
观察组	101	0	5	41	55	5*	45.5*
对照组	99	0	14	45	40	14.1	59.6

注: 与对照组比较, **P* < 0.05。

2.2 生活质量 治疗后, 观察组 KPS 评分高于对照组 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of KPS scores between the two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	治疗前	治疗后
观察组	101	73.50 \pm 10.68	84.20 \pm 9.23*
对照组	99	75.61 \pm 7.41	76.01 \pm 8.25

注: 与对照组治疗后比较, **P* < 0.05。

2.3 中位生存期 治疗后, 2 组中位生存期比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见图 1。

2.4 生存率 2 组 6 个月、1 年、2 年生存率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

2.5 细胞免疫指标 治疗后, 2 组 CD₃、CD₄、CD₈ 水平及 CD₄/CD₈ 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 4。

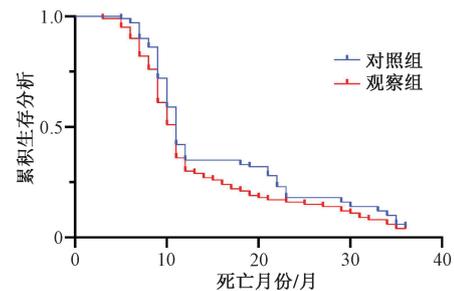


图 1 2 组生存曲线

Fig. 1 Survival curves in the two groups

表 3 2 组生存率比较 [例 (%)]

Tab. 3 Comparison of survival rates between the two groups [case (%)]

组别	例数/例	6 个月生存	1 年生存	2 年生存
观察组	101	77(76.23)	30(29.70)	16(15.84)
对照组	99	81(81.81)	35(35.35)	18(18.18)

表 4 2 组细胞免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of cellular immune indices between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗后
CD ₃ /%	观察组	101	66.75 \pm 9.08	67.49 \pm 8.95
	对照组	99	66.12 \pm 9.79	65.19 \pm 10.70
CD ₄ /%	观察组	101	40.91 \pm 9.67	41.44 \pm 9.27
	对照组	99	38.55 \pm 8.91	37.05 \pm 9.16
CD ₈ /%	观察组	101	23.11 \pm 7.21	23.40 \pm 7.92
	对照组	99	24.37 \pm 8.62	24.44 \pm 9.37
CD ₄ /CD ₈	观察组	101	2.06 \pm 1.13	2.06 \pm 1.07
	对照组	99	1.82 \pm 0.85	1.80 \pm 0.94

2.6 体液免疫指标 治疗后, 2组 IgG、IgA、IgM 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表5。

2.7 外周血 Tregs、MDSCs 水平 治疗后, 观察组 Tregs、MDSCs 水平低于对照组 ($P<0.05$), 见表6。

表5 2组体液免疫指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Comparison of humoral immune indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗后
IgG/(g·L ⁻¹)	观察组	101	14.36±3.24	14.89±2.96
	对照组	99	13.98±4.16	14.25±4.57
IgA/(g·L ⁻¹)	观察组	101	2.43±1.39	2.52±1.45
	对照组	99	2.32±1.19	2.47±1.25
IgM/(g·L ⁻¹)	观察组	101	1.34±0.69	1.42±0.63
	对照组	99	1.29±0.54	1.33±0.66

表6 2组外周血 Tregs、MDSCs 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 6 Comparison of Tregs and MDSCs levels in peripheral blood between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗后
Tregs/%	观察组	101	3.87±2.71	3.24±2.60*
	对照组	99	3.90±3.04	3.89±1.14
MDSCs/%	观察组	101	6.41±4.27	5.76±4.19*
	对照组	99	6.49±3.98	6.32±3.74

注: 与对照组治疗后比较, * $P<0.05$ 。

2.8 安全性指标 治疗后, 2组血常规、肝肾功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 并且均未发生明显不良事件。

TGF- β 等促血管生成因子, 促进肿瘤血管生成^[19-20]。本研究发现, 解毒散结方对细胞免疫、体液免疫指标无明显改善作用, 但在调节 Tregs、MDSCs 水平方面优于单药化疗, 推测该方抗肿瘤作用可能与其对负性免疫细胞的干预有关。

3 讨论

中医对于恶性肿瘤的认识最早源于《黄帝内经》, 首次提出了“瘤”的概念, 认为“癌毒”是导致其发生、发展的根本因素^[9-10], 历代医家在治疗时常加入清热解毒之剂以荡涤热毒。现代药理研究也表明, 以石见穿为代表的清热解毒类中药能通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、调节和增强机体免疫、抑制肿瘤血管生成、逆转多药耐药等机制来控制肿瘤生长和转移^[11-15], 并且夏枯草等中药可通过 p53、PI3K/Akt 等信号通路在治疗中发挥作用^[16]。

晚期非小细胞肺癌预后较差, 化疗仍是主要治疗手段, 但对三线及以上化疗的有效率不足 20%, 而且无标准方案, 可能导致患者因无法耐受不良反应而减量甚至停药, 从而影响疗效, 故亟需新的补充和替代疗法。虽然解毒散结方在近期临床疗效方面稍逊于单药化疗, 但生存率、中位无进展生存期已接近后者, 同时可显著改善患者生活质量, 抑制体内 Tregs、MDSCs 水平, 而且安全性较好, 有望成为备选治疗方案。但本研究仍存在不足, 如样本量偏少, 可能导致研究结果偏倚; 随访时间较短, 目标人群筛选不够精确, 故今后应增加样本量, 延长随访时间, 完善相关结局指标, 并将中医药与免疫调控、微环境、分子生物等领域相结合, 深入探讨其抗癌作用机制, 从而进一步提高临床疗效。

本研究发现, 解毒散结方干预后客观缓解率、疾病控制率均低于单药化疗, 提示化疗在缩小瘤体方面可能优于中医药; 在 6 个月、1 年、2 年生存率和中位无进展生存期方面两者无显著差异, 提示仍需进行更长时间随访; KPS 评分更高, 表明该方可明显提高晚期非小细胞肺癌患者生活质量。

参考文献:

调节性 T 细胞 (Tregs) 在机体免疫自稳态中起到了关键作用, 对肿瘤的免疫起负向调节作用, 其数目在患者肿瘤组织和外周血中增多, 并且通常与不良预后相关^[17-18]。髓系来源的抑制细胞 (MDSCs) 可诱导 T 细胞发生凋亡, 抑制 T 细胞抗肿瘤免疫应答, 此外还会分泌 VEGF、MMPs、

[1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[2] Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(30): 3484-3515.

- [3] 张富亮, 李冬生, 徐桐柏. 中医治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(17): 151-152.
- [4] 王 鑫, 支修益. 国际肺癌研究协会 (IASLC) 第八版肺癌 TNM 分期解读[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(2): 70-76.
- [5] Dettlerbeck F C, Franklin W A, Nicholson A G, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(5): 651-665.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216; 227.
- [7] 于世英. 癌症化疗手册[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 54.
- [8] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, *et al.* Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [9] 刘 浩, 林洪生. 林洪生治疗肿瘤思路与临证经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(20): 1724-1726.
- [10] 陈滨海, 张光霁. 肺癌的“痰毒瘀”微观模型初探[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 50-54.
- [11] 刘磊磊, 陈 娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1203-1212.
- [12] Zheng S Y, Li Y, Jiang D, *et al.* Anticancer effect and apoptosis induction by quercetin in the human lung cancer cell line A-549[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 822-826.
- [13] 钱晓萍, 徐敬宣, 林 黎, 等. 中药石见穿提取物熊果酸体外抑制肿瘤细胞增殖的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(11): 2244-2248.
- [14] 周玲玉, 徐 彩, 王乐琴, 等. β -谷甾醇对人肺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 865-867.
- [15] 周文静, 马艳苗, 张 萌, 等. 石见穿治疗肺癌的网络药理学机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 677-684.
- [16] 刘雨晴, 王爱帅, 蒋 珊, 等. 基于网络药理学探讨夏枯草对非小细胞肺癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 159-165.
- [17] 钱芳芳, 罗 斌, 阙祖俊, 等. 中医药调控免疫功能防治肺癌的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1098-1102.
- [18] 胡晓雨, 刘 超, 岳金波. IV期非小细胞肺癌患者外周血 Treg 细胞与预后相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9): 720-724; 729.
- [19] 罗 斌, 阙祖俊, 朱丽华, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 CD11b⁺CD33⁺CD15⁺CD14⁻及 CD11b⁺CD33⁺CD15⁻CD14⁺髓系细胞的比例变化及临床意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(1): 25-31.
- [20] 秦国慧, 张 毅. 髓源抑制性细胞的功能及其逆转策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(10): 1073-1080.