

复方守宫散对 TP 方案治疗的晚期非小细胞肺癌患者血液学毒性及免疫功能的影响

徐国品¹, 夏黎明²

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察复方守宫散对晚期非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)化疗患者血液毒性及免疫功能的影响。方法 将62例晚期肺癌患者随机分为治疗组和对照组, 每组31例, 对照组予以TP(紫杉醇+顺铂)方案化疗, 治疗组予以复方守宫散联合TP方案治疗。观察两组患者近期疗效、血液毒性, 比较两组治疗前后免疫功能及生存质量。结果 两组患者WBC、HGB减少分级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), PLT分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, TP方案治疗后对照组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值均显著下降($P < 0.05$), 治疗组CD3⁺、CD4⁺ T细胞绝对值均显著下降($P < 0.05$), CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值变化不明显($P > 0.05$); 治疗组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值的差值均明显小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组近期疗效分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者生存质量分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 复方守宫散可以改善晚期肺癌患者免疫功能, 减轻化疗的血液学毒性及提高生存质量。

[关键词]复方守宫散; 非小细胞肺癌; 血液学毒性; 免疫功能

[中图分类号]R734.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2018.06.005

原发性肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一^[1], 其中非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的80%^[2]。与小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)比较, NSCLC癌细胞生长分裂较慢、扩散转移相对较晚, 就诊时已有80%属于中晚期, 失去了手术机会^[3]。化疗是NSCLC的重要治疗手段, 以铂类为基础的联合化疗是国际标准一线方案^[1], 但化疗可直接导致外周血粒细胞减少、免疫功能抑制^[4-5]。众多临床研究指出, 中医药配合化疗可减轻毒性和不良反应, 提高免疫力, 改善患者生存质量^[6]。复方守宫散为安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科经验方, 临床运用20余载, 具有补虚解毒、消肿止痛之功效^[7]。前期实验研究显示, 复方守宫散可以提高免疫力低下小鼠(环磷酰胺诱导)的吞噬指数和碳廓清指数, 促进血清IgM和IgG生成及迟发性超敏反应, 提升CD4⁺、CD8⁺ T细胞数及IL-2含量, 增强免疫功能; 复方守宫散能提高荷瘤小鼠TNF- α 水平, 抑制瘤体生长; 复方守宫散联合放化疗可减轻毒性和不良反应, 改善临床症状^[8-10]。本研究运用复方守宫散配合TP(紫杉醇+顺铂)方案治疗晚期NSCLC, 观察患者血

液学毒性、免疫功能的变化情况, 以期进一步指导临床。

1 临床资料

1.1 纳入标准 经细胞学或病理学确诊为晚期(IV期)NSCLC患者; 卡氏(Karnofsky, KPS)评分 > 70 分, 预计生存时间大于3个月; 近21 d内未接受任何放射治疗、化学治疗及中药治疗; 入组前所有检查指标满足化疗条件; 存在至少1个客观评价疗效的指标; 患者知情同意, 依从性好。

1.2 排除标准 不符合上述标准者; 不能按规定服药或对化疗药物及中药过敏者; 出现严重并发症者; 伴有脑转移者; 哺乳期或妊娠期妇女。

1.3 一般资料 将2015年11月至2017年6月于安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科住院治疗且满足纳入标准的62例患者运用随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组31例。对照组男18例, 女13例; 平均年龄(65.29 \pm 7.53)岁; 病理分型: 鳞癌7例, 腺癌23例, 大细胞癌1例。治疗组男17例, 女14例; 平均年龄(66.77 \pm 4.92)岁; 病理分型: 鳞癌8例, 腺癌21例, 大细胞癌2例。两组患者性别、年龄、病理分型比较, 差异无统计学意义(性别: $\chi^2 = 0.066, P = 0.798$; 年龄: $t = -0.918, P = 0.362$; 病理分型: $\chi^2 = 0.491, P = 0.782$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组予以TP方案化疗: 紫杉醇注射液135 mg/m², 静脉滴注, 第1天; 顺铂注射液

基金项目:安徽中医药大学中医膏方基金项目(校秘科[2015]8号)

作者简介:徐国品(1991-), 男, 硕士研究生

通信作者:夏黎明, limx123@sina.com

30 mg/m², 静脉滴注, 第1~3天。21 d为1个治疗周期, 持续接受3个周期治疗。治疗组在行TP方案化疗前1周开始服用复方守宫散, 每次5 g, 早晚饭后30 min, 温水送服, 化疗间期持续服用。期间两组均予以对症、支持治疗。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血液毒性评定 所有患者在治疗前后均通过血液自动分析仪检测白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)水平, 然后根据WHO抗癌药物毒性分度(0~IV)评价标准^[11]进行血液毒性评定。

2.2.2 T细胞亚群检测 在化疗前后清晨取患者静脉血3 mL, 通过流式细胞仪检测T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值。

2.2.3 近期疗效评价 3个疗程结束后, 根据实体瘤疗效评价标准1.1版(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST1.1)进行评估。完全缓解(complete remission, CR): 所有目标病灶完全消失, 至少维持1个月; 部分缓解(partial remission, PR): 所有目标病灶直径总和减少

率≥30%, 至少维持1个月; 疾病进展(progressive disease, PD): 基线病灶最大径之和增加率≥20%或出现新病灶; 稳定(stable disease, SD): 介于PR与PD之间。

2.2.4 生存质量评价 按KPS评分标准对患者治疗前、治疗后各进行1次评分。改善: 治疗后KPS评分比治疗前增加不少于10分; 降低: KPS评分减少不少于10分; 稳定: KPS评分变化不足10分。

2.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析, 连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。同组治疗前后数据比较, 数据均满足正态分布时, 采用 t 检验, 否则采用Wilcoxon检验; 两组疗效分布及差值分布比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗后血液学毒性比较 两组患者WBC、HGB减少分级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), PLT分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 结合平均秩次可以认为, 治疗组患者WBC、HGB减少发生率低于对照组。见表1。

表1 两组患者治疗后血液学毒性比较

| 不良反应 | 组别 | <i>n</i> | 0级/例 | I级/例 | II级/例 | III级/例 | IV级/例 | 平均秩次 | Z值 | P值 |
|-------|----|----------|------|------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| WBC减少 | 对照 | 31 | 15 | 7 | 7 | 2 | 0 | 35.98 | -2.247 | 0.025 |
| | 治疗 | 31 | 23 | 5 | 3 | 0 | 0 | 27.02 | | |
| HGB减少 | 对照 | 31 | 18 | 7 | 6 | 0 | 0 | 35.77 | -2.340 | 0.019 |
| | 治疗 | 31 | 26 | 4 | 1 | 0 | 0 | 27.23 | | |
| PLT减少 | 对照 | 31 | 24 | 4 | 3 | 0 | 0 | 31.95 | -0.278 | 0.781 |
| | 治疗 | 31 | 25 | 3 | 3 | 0 | 0 | 31.05 | | |

3.2 两组患者治疗前后T细胞亚群比较 治疗前两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与治疗前比较, TP方案治疗对照组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值均明显下降($P < 0.05$), 治疗组患者CD3⁺、

CD4⁺ T细胞绝对值均显著下降($P < 0.05$), CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值变化不明显($P > 0.05$); 治疗组患者治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞绝对值及CD4⁺/CD8⁺比值的差值均明显小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后T细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | CD3 ⁺ T细胞/ μL^{-1} | | | CD4 ⁺ T细胞/ μL^{-1} | | |
|----|----------|--|----------------|----------------|---|----------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 差值 | 治疗前 | 治疗后 | 差值 |
| 对照 | 31 | 922.61±363.90 | 546.79±196.79* | 375.82±334.68 | 522.22±148.22 | 280.77±84.87* | 241.45±126.75 |
| 治疗 | 31 | 888.86±222.63 | 699.84±248.55* | 189.02±143.78# | 482.85±116.11 | 383.12±137.76* | 99.73±63.16# |
| 组别 | <i>n</i> | CD8 ⁺ T细胞/ μL^{-1} | | | CD4 ⁺ T细胞/CD8 ⁺ T细胞 | | |
| | | 治疗前 | 治疗后 | 差值 | 治疗前 | 治疗后 | 差值 |
| 对照 | 31 | 348.11±137.99 | 254.35±72.49* | 93.76±102.15 | 1.69±0.73 | 1.20±0.55* | 0.49±0.44 |
| 治疗 | 31 | 349.96±121.71 | 325.79±111.75 | 24.17±19.57# | 1.57±0.80 | 1.33±0.76 | 0.24±0.24# |

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

3.3 两组患者近期疗效比较 两组患者近期疗效

分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

3.4 两组患者生存质量比较 两组患者生存质量分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),结合平均秩次可以认为治疗组生存质量优于对照组。见表4。

表3 两组患者近期疗效比较

| 组别 | <i>n</i> | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | 平均秩次 | Z值 | <i>P</i> 值 |
|----|----------|------|------|------|------|-------|--------|------------|
| 对照 | 31 | 0 | 9 | 13 | 9 | 31.85 | -0.615 | 0.869 |
| 治疗 | 31 | 0 | 10 | 12 | 9 | 31.15 | | |

表4 两组患者生存质量比较

| 组别 | <i>n</i> | 改善/例 | 稳定/例 | 降低/例 | 平均秩次 | Z | <i>P</i> |
|----|----------|------|------|------|-------|--------|----------|
| 对照 | 31 | 5 | 12 | 14 | 35.68 | -1.972 | 0.049 |
| 治疗 | 31 | 8 | 17 | 6 | 27.32 | | |

4 讨论

TP方案(紫杉醇+顺铂)是治疗晚期NSCLC标准一线方案之一^[1],可提高患者生存时间,但TP方案在杀灭肿瘤细胞时也会损伤人体的正常细胞与功能,导致免疫功能下降、骨髓抑制等毒性和不良反应。强烈的毒性和不良反应使患者免疫功能减退,易引发肺部感染等并发症,同时降低患者生存质量,最终导致其不能耐受而停止化疗方案,从而限制了化疗发挥更大的临床疗效。因此,如何最大程度减轻化疗引起的血液学毒性,增强机体免疫功能,提高患者生存质量,延长生存时间是目前亟需解决的问题。临床运用中医药治疗可提高晚期肺癌患者生活质量,改善患者相关症状,增强患者体质,控制肿瘤进展,从而达到延长患者生存期的目的^[12]。

中医学虽无肺癌之病名,但“息贲”“积聚”“肺积”“咳嗽”“咯血”等病证与肺癌十分相似。《难经·五十六难》很早就记载有“肺之积,名曰息贲,在右肋下,履大如杯”,描述的“肺积”症状与肺癌出现包块、咳嗽等临床表现非常接近。《圣济总录》载有“凡积气在右肋下,复大如杯者,肺积也,气上贲冲,息有所妨,名曰息贲”,详细阐述了“肺积”与“息贲”的病名。故现代医家多将肺癌归属于上述病证范畴。其病因病机常涉及饮食、起居、外邪、情志等多个方面,但总以“正虚邪实”为纲要。《诸病源候论》记载“积聚者,由阴阳不和,腑脏虚弱,受于风邪,搏于脏腑之气所也为也”“诸脏受邪,初未能为积聚,留滞不去,乃成积聚”,认为积聚因虚而起,机体阴阳不和,外邪乘虚而入,正邪交争,病理产物长期滞留不去而形成积聚。明朝李中梓《医宗必读》曰:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”更是提出“正虚”乃积证发病的前提条件。清代《杂病源流犀烛》中同样提出正气亏虚而致阴阳失衡,外邪乘虚来犯,肺肃降宣发失常,气血津液易聚积为痰、瘀,二者互结,肺积日久乃成。故治

法亦扶正补虚为主,佐以散结消肿,临证加减。

复方守宫散由守宫、何首乌、三七、生晒参、梅花、没药组成,治以补虚解毒、消肿止痛。方中生晒参为人参干燥品,用量较大,主大补元气。本方选用制首乌,为补益精血之品。守宫,即壁虎,为“五毒”之一,具有通络止痛、散结解毒功效。梅花入肝、肺经,性味酸涩,可疏肝和胃、清肺化痰。三七、没药均为活血化瘀之品,前者具有“止血不留瘀,化瘀不伤正”的特点,尚有消肿止痛之功用,后者偏于活血化瘀行气。全方结构严谨,兼顾扶正、抗癌,患者临床获益确切。

本研究结果显示,3个治疗周期后,除PLT外,治疗组WBC、HGB减少的分级优于对照组,说明复方守宫散可以减轻化疗引起的血液学毒性。两组治疗后T细胞亚群比较,TP方案化疗后两组CD3⁺、CD4⁺T细胞绝对值均显著下降($P<0.05$),说明化疗后患者免疫力均降低,但对照组较治疗组下降更显著($P<0.05$),从而证实复方守宫散具有适度保护化疗患者免疫力的作用。同时治疗组患者的生存质量明显优于对照组($P<0.05$)。

上述结果说明复方守宫散配合TP化疗方案,可以降低血液学毒性,保护患者免疫功能,提高生存质量,体现中医药“增效减毒”特色和优势。但两组患者近期实体瘤疗效未见明显差异,且未观察两组生存时间的差异,这需要后续进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(1):1-15.
- [2] VARUGHESE S, JAHANGIR K S, SIMPSON C E, et al. A paradigm shift in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Am J Med Sci, 2012, 344(2): 147-150.
- [3] 苗文红.曹利平教授学术思想及健脾清肺汤改善晚期非小细胞肺癌生活质量的临床研究[D].北京:中国中医科学院,2017.
- [4] FOGH S E, DESHMUKH S, BERK L B, et al. A randomized phase 2 trial of prophylactic manuka honey for the reduction of chemoradiation therapy-induced esophagitis during the treatment of lung cancer: results of NRG oncology RTOG 1012[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2017, 97(4): 786-796.
- [5] YU K, SANG Q A, LUNG P Y, et al. Personalized chemotherapy selection for breast cancer using gene expression profiles[J]. Science Reports, 2017, 7: 43294.
- [6] 马超,许玲.中医药治疗肺癌的研究进展[J].中华中医

- 药学期刊,2017,35(5):1100-1103.
- [7] 吴健,高家荣,吴小明,等.超高效液相色谱法同时测定复方守宫散中皂苷类含量[J].中国医院药学杂志,2014,34(8):647-649.
- [8] 吴健,高家荣,韩燕全,等.复方守宫散对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(7):39-42.
- [9] 吴健,高家荣,韩燕全,等.复方守宫散对S180小鼠抗肿瘤作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(5):41-44.
- [10] 许晓洲,苏丽,凡巧云.复方守宫散联合放疗化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌90例[J].安徽中医学院学报,2010,29(3):15-17.
- [11] LEFEBVRE C W, HOEKSTRA J. Approach to non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the emergency department: risk stratification and treatment strategies[J]. Hosp Pract (Minneap), 2010, 38:40.
- [12] 沈丽萍,刘苓霜,姜怡,等.中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌患者改善生活质量的临床研究[J].中华中医药学刊,2014,32(7):1677-1681.

(收稿日期:2018-05-16;编辑:曹健)

Effect of Compound Shougong Powder on Hematological Toxicity and Immune Function in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with TP Regimen

XU Guo-pin¹, XIA Li-ming²

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Compound Shougong Powder on hematological toxicity and immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy. **Methods** A total of 62 patients with advanced NSCLC were randomly divided into treatment group and control group, with 31 patients in each group. The patients in the control group received paclitaxel+cisplatin (TP) chemotherapy, and those in the treatment group were given Compound Shougong Powder combined with TP chemotherapy. The two groups were compared in terms of short-term response, hematological toxicity, immune function before and after treatment, and quality of life. **Results** There were significant differences in the reductions in white blood cell count and hemoglobin between the two groups ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the reduction in platelet count between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the control group had significant reductions in the absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.05$), and the treatment group had significant reductions in the absolute counts of CD3⁺ and CD4⁺ T cells ($P < 0.05$), without significant changes in the absolute count of CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P > 0.05$); the control group had significantly greater reductions in the absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio compared with the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the distribution of short-term outcomes between the two groups ($P > 0.05$). There was a significant difference in the distribution of quality of life between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with advanced NSCLC, Compound Shougong Powder can enhance their immune function, alleviate the hematological toxicity of chemotherapy, and improve quality of life.

[Key words] Compound Shougong Powder; Non-small cell lung cancer; Hematological toxicity; Immune function