

益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证的疗效分析

张坤 谢致远 唐超

(河南省开封市兰考县中医院药械科 兰考 475300)

摘要:目的:探讨益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证的效果。方法:前瞻性选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 64 例肺腺癌患者为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 32 例。对照组采用常规化疗,观察组在此基础上采用益气除痰方加减治疗。两组均治疗 4 个周期(1 个周期 21 d)。比较两组治疗 4 个周期时的临床疗效,治疗前、治疗 4 个周期时中医证候评分、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]水平、癌因性疲乏评分[Piper 疲乏修订量表(RPFS)评分]及治疗期间毒副反应发生情况。结果:观察组疾病控制率为 93.75%,高于对照组的 75.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 个周期时,两组中医证候评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 个周期时,两组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 个周期时,观察组 RPFS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组骨髓抑制、血小板减少症发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证效果较好,可降低患者肿瘤标志物水平,改善癌因性疲乏。

关键词:肺腺癌;脾虚痰湿证;益气除痰方;肿瘤标志物;癌因性疲乏

中图分类号:R734.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.06.017

肺癌属于常见恶性肿瘤,发病率以及死亡率极高,且以非小细胞型肺癌(Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC)为主。肺腺癌作为肺癌常见组织学类型,是非小细胞肺癌细胞系的一种,约占肺癌的 50%,多起源于支气管黏膜上皮及黏液腺,主要临床表现为咳嗽、咯血等症状,且总体生存率较低,需及时采取有效措施治疗^[1]。目前治疗多以手术、放疗及化疗等为主,但手术创伤较大,放疗恢复效果不佳,且具有较大副作用,化疗作为临床治疗肺腺癌的常用方案,易产生耐药性。但多数患者在接受化疗后易产生癌因性疲乏、呕吐等不良反应,甚至加重咳嗽症状,增加了肺腺癌的治疗难度。中药抗肿瘤经济性好,副作用小,临床应用广泛。中医学认为,肺腺癌属“肺癆”范畴,多由于正气虚损,水液失于输布,湿聚成痰,痰阻经脉,故而发病。寻找天然、高效、低毒的中药抗癌活性成分成为研究热点^[2]。中药复方抗肿瘤机制的研究也是热点之一,本研究中所采用的益气除痰方因具有补气健脾、除痰通瘀之功效,在临床其他疾病治疗中显示出显著的临床效果^[3]。基于此,本研究探讨益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批号:2021-03-B012)。选取医院 2018 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 64 例肺腺癌患者为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 32 例。对照组男 20 例,女 12 例;年龄 47~61 岁,平均(53.43±2.24)岁;疾病类型:原位腺癌 13 例,微浸润性腺癌 10 例,浸润性腺癌亚型 9 例;肿瘤分期:IIIb 期 15 例,IV 期 17 例。观察组男 18 例,女 14 例;年龄 48~60 岁,平均(53.85±2.09)岁;疾病类型:原位腺癌 15 例,微浸润性腺癌 11 例,浸润性腺癌亚型 6 例;肿瘤分期:IIIb 期 19 例,IV 期 13 例。两组一般资料比较,差异显著($P>0.05$),具有可比性。患者对本研究内容知情并签署知情同意书。诊断标准:西医诊断参照《现代肿瘤学》^[4]中肺腺癌的诊断标准;中医辨证标准参照《肺癌中医证治》^[5]中脾虚痰湿证,主症咳嗽、咳白色痰、疲乏无力、纳呆;次症气短喘促、腹胀便溏、胸闷胸痛;舌淡胖、苔白腻、脉濡滑。纳入标准:符合上述诊断标准;用药依从性较好;预计生存期≥6 个月。排除标准:合并其他呼吸道疾病;肝肾功能不全;严重精神系统疾病。

1.2 治疗方法 对照组于化疗第 1 天静脉滴注多西他赛注射液（国药准字 H20020543），75 mg/m²，3 h/次，1 个周期 21 d；于化疗第 1、3 天缓慢静脉滴注注射用顺铂（国药准字 H37021358），25 mg/m²，1 个周期 21 d，共 4 个周期。观察组在对照组基础上采用益气除痰方加减治疗。基础方：党参 30 g、白术 15 g、茯苓 25 g、浙贝 15 g、杏仁 15 g、法半夏 15 g、土鳖虫 8 g、桃仁 10 g、壁虎 6 g、僵蚕 10 g、地龙 10 g、山慈菇 15 g、半枝莲 30 g、龙葵 30 g、肿节风 25 g、全蝎 10 g、甘草 6 g。随症加减：贫血者加山药 30 g、鹿角胶 10 g；呕吐者加竹茹、旋覆花各 10 g。每日一剂，水煎取汁 300 ml，分早晚服用，随化疗方案治疗时间治疗 4 个周期。

1.3 观察指标 （1）临床疗效：根据实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）^[6] 进行评估。完全缓解（Complete Response, CR），所有目标病灶消失，且无新病灶；部分缓解（Partial Response, PR），基线病灶长径总和缩小≥30%；稳定（Stable Disease, SD），基线病灶长径总和缩小，但少于 30%，或有增加，少于 20%；进展（Progressive Disease, PD），基线病灶长径总和增加超过 20%，新病灶出现。疾病控制率=（CR 例数+PR 例数+SD 例数）/总例数×100%。（2）中医证候评分：参照《肺癌中医证治》评估两组患者中医症状，根据临床症状严重程度（无、轻度、中度、重度）记分，主症记 0、2、4、6 分，次症记 0、1、2、3 分；舌脉不正常 1 分，正常 0 分，总分 36 分，评分越高则临床症状越严重。（3）肿瘤标志物水平：采集两组治疗前、治疗 4 个周期时清晨空腹静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min，采用电化学发光免疫法检测癌胚抗原（Carcinoembryonic Antigen, CEA）、神经元特异性烯醇化酶（Neuro-specific Enolase, NSE）、细胞角蛋白 19 片段（Cytokeratin 19 Fragment, CYFRA21-1）水平。（4）癌因性疲乏评分：采用 Piper 疲乏修订量表（Revision of the Piper Fatigue Scale, RPFS）^[7]判定，包括行为、情感、感觉、认知 4 个维度共 22 个条目，每条计 0~10 分。RPFS 评分=22 个条目评分之和/22，0~3 分为无疲乏或轻度疲乏，3~6 分为中度疲乏，6~10 分为重度疲乏。（5）毒副反应发生情况：记录两

组治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、血小板减少症、红斑等毒副反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态分布检验，正态分布计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较用独立样本 *t* 检验，组内比较用配对样本 *t* 检验；计数资料用%表示，采用 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

2.1 两组临床疗效对比 观察组疾病控制率为 93.75%，高于对照组的 75.00%，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比[例(%)]						
组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	疾病控制
观察组	32	2(6.25)	12(37.50)	16(50.00)	2(6.25)	30(93.75)
对照组	32	1(3.12)	9(28.12)	14(43.75)	8(25.00)	24(75.00)
<i>Z</i> χ ²		1.696				4.267
<i>P</i>		0.090				0.039

2.2 两组中医证候评分对比 治疗前，两组中医证候评分比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；治疗 4 个周期时，两组中医证候评分均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 2。

表 2 两组中医证候评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 4 个周期	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	32	19.78± 4.52	8.75± 2.85	12.385	0.000
对照组	32	20.05± 4.58	10.65± 3.24	11.233	0.000
<i>t</i>		0.237	2.491		
<i>P</i>		0.813	0.015		

2.3 两组 RPFS 评分对比 治疗前，两组 RPFS 评分比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；治疗 4 个周期时，观察组 RPFS 评分低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 3。

表 3 两组 RPFS 评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 4 个周期	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	32	7.11± 0.65	2.96± 0.31	32.599	0.000
对照组	32	7.20± 0.62	7.08± 0.67	0.744	0.460
<i>t</i>		0.567	31.570		
<i>P</i>		0.573	0.000		

2.4 两组肿瘤标志物水平对比 治疗前,两组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平对比,差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组肿瘤标志物水平对比 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1
治疗前	观察组	32	17.26± 1.58	19.61± 1.92	9.85± 2.54
	对照组	32	17.64± 1.60	19.68± 1.90	9.64± 2.50
	t		0.956	0.147	0.333
	P		0.343	0.884	0.740
治疗 4 个 周期	观察组	32	5.91± 0.47*	8.02± 0.74*	4.38± 1.63*
	对照组	32	10.53± 1.16*	12.16± 1.35*	6.13± 1.82*
	t		20.881	15.212	4.052
	P		0.000	0.000	0.000

注:与同组治疗前对比,* $P<0.05$ 。

2.5 两组毒副反应发生情况对比 观察组骨髓抑制、血小板减少症发生率均低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组毒副反应发生情况对比[例(%)]					
组别	n	胃肠道反应	骨髓抑制	血小板减少症	红斑
观察组	32	27 (84.38)	8 (25.00)	17 (53.12)	8 (25.00)
对照组	32	29 (90.62)	16 (50.00)	25 (78.12)	10 (31.25)
χ^2		0.143	4.267	4.433	0.309
P		0.705	0.039	0.035	0.578

3 讨论

肿瘤的发生受到多因素、多环节及多阶段变化的影响,与细胞凋亡、周期调控密切相关,严重危害人们的生命健康^[8]。大部分肺癌属于非小细胞肺癌,肺癌治疗的传统手段已进入平台期,新药物的出现尤为关键。目前对于肺癌的治疗多以化学药物为主,但化学药物治疗会对正常细胞造成伤害,患者多伴有疲乏症状,还可能使患者病情加重,进而影响患者生活质量及身心健康。随着中医药研究不断发展,中药也逐渐应用在肿瘤治疗中,对患者后期康复起到重要作用。中医药在肿瘤治疗中,具有多成分、多途径、多靶点、疗效佳等优势。

近年来,由于肺腺癌在肺癌中的占比逐渐增多,肺腺癌的发生发展机制研究越来越受到重视。在中医药领域,中药复方抗肺腺癌作用机制研究也越来越深入。肺腺癌的发病机制尚未明确,可能主要与吸

烟、大气污染、慢性肺部疾病、家族遗传等因素有关^[9]。肺腺癌因其早期无明显症状,后期缺乏特异性体征,在患者确诊时往往已处于中晚期,需及时采取化学药物治疗。但单纯的西医治疗因受不良反应与疗效不稳定等方面的影响,存在一定的局限,因此需积极探究更合理的治疗方案。

中医学认为,肺为主气之枢,脾为生气之源,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,在肺腺癌的发生、发展过程中,痰凝、气虚具有重要影响^[10-11]。《杂病源流犀烛》中言:“邪积胸中,阻塞气道,气不得通,聚而为痰”。因此,治疗肺腺癌应以扶正、解毒、除痰、通瘀为主要原则。益气除痰方是一种中药汤剂,方中党参、白术、茯苓、甘草为君药,益肺气、扶正抗肿瘤;山慈菇、半枝莲、龙葵、肿节风清热解毒、软坚散结,浙贝、杏仁、法半夏除痰止咳共为臣药;佐以桃仁、土鳖虫、壁虎、僵蚕、地龙、全蝎行气散结、活血解瘀。全方具有补气健脾、解毒、除痰、通瘀、扶正抗癌之功效,可调理全身气机,祛邪而不伤正^[12-13]。

本研究结果显示,两组患者经过 4 个周期的治疗,观察组疾病控制率高于对照组,中医证候评分低于对照组,血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平也均低于对照组,提示益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证疗效确切,能够降低肿瘤标志物水平,抑制肿瘤生长,提高疾病控制率,改善临床症状。分析原因在于,癌细胞内硫氢化酶较正常细胞少,水解氢氰酸能力差。而益气除痰方中杏仁可水解释放大量氢氰酸,抑制癌细胞生长繁殖,影响癌细胞附着和迁移,发挥抗肿瘤的作用,有利于提高患者疾病控制率,改善咳嗽、咯血、呼吸困难等临床症状^[14]。肿节风全草中含有异白蜡树定、琥珀酸、乙酸芳香酯等多种有效成分,对肿瘤具有明显的抑制作用,可阻碍肿瘤细胞生长和繁殖。同时肿节风中的肿节风黄酮可在一定程度上减少癌细胞中脱氧核糖核酸含量,干扰癌细胞对 C- 甘氨酸摄取,促使癌细胞凋亡,进而缩小肿瘤体积,提高患者疾病控制率,改善患者咳嗽、疲乏无力等症状^[15]。党参中的党参多糖具有抗肿瘤活性,且党参多糖中分离得到的 CPS-3、CPS-4 等物质对人体肿瘤细胞增殖具有抑制作用^[16]。而茯苓中的茯苓多糖可通过提高肿瘤坏死因子水平及杀伤性细胞活

性发挥抗肿瘤作用,能够促进淋巴细胞增殖,提高患者机体免疫力,进而降低肿瘤标志物水平^[17]。

本研究结果还显示,治疗 4 个周期,观察组 RPFS 评分高于对照组,骨髓抑制、血小板减少症发生率均低于对照组,提示益气除痰方加减治疗能够降低肺腺癌患者化疗毒副反应发生率,改善患者癌因性疲乏症状。分析原因在于,肿节风能够增强骨髓巨核系统造血功能,对抗 5- 氟尿嘧啶所致血小板减少,从而减轻患者骨髓系统抑制,降低血小板减少症、骨髓抑制等毒副反应发生率,改善患者癌因性疲乏^[18]。党参中的菊糖能够提高人体抵抗力,增加患者血液中血红蛋白与红细胞数量,促进患者症状改善,减轻癌因性疲乏。

综上所述,益气除痰方加减治疗肺腺癌脾虚痰湿证疗效确切,能够降低患者肿瘤标志物水平,改善患者癌因性疲乏症状,具有较好的临床推广价值。

参考文献

[1]中国抗癌协会肺癌专业委员会.2010 中国肺癌临床指南[M].北京:人民卫生出版社,2010.32-39.
[2]高天琦,陈芝强,侯超,等.益气除痰法防治肺癌的理论基础及循证依据[J].辽宁中医杂志,2018,45(1):43-46.
[3]王嵩,刘小斌,吴伟,等.邓铁涛教授益气除痰活血法治疗冠心病经验[J].中华中医药学刊,2019,37(3):699-702.
[4]汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:复旦大学出版社,2011.124-198.
[5]山广志.肺癌中医证治[M].北京:中国中医药出版社,2014.154-160.
[6]Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts 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.
[7]姬艳博,许翠萍,孙菲菲,等.癌因性疲乏自评量表的编制及信效度检验[J].护士进修杂志,2016,31(11):963-967.
[8]杨亮亮,庞瑞.扶正抗癌方联合吉非替尼治疗晚期肺腺癌疗效观察[J].中医学报,2018,33(5):706-708.
[9]杨舒,张文东,郭红兵.益气养阴汤联合厄洛替尼治疗气阴两虚型中晚期肺腺癌疗效及对患者中医症候和毒副反应的影响[J].四川中医,2021,39(6):116-120.
[10]沈丽萍,刘冬霜,姜怡,等.扶正解毒法联合盐酸埃克替尼治疗老年晚期肺腺癌的临床研究[J].天津中医药大学学报,2019,38(5):445-451.
[11]蒋梅,张恩欣,杨丽廷,等.周岱翰治疗脾虚痰湿型非小细胞肺癌的用组药方规律探讨[J].广州中医药大学学报,2020,37(2):348-353.
[12]柏茂树,孙娇,毛成毅,等.痰热清联合参附注射液治疗老年晚期 EGFR 野生型非小细胞肺癌(脾虚痰湿证)疗效及安全性[J].现代肿瘤医学,2018,26(3):350-354.
[13]张荣芹,魏品康.益气除痰方联合顺铂治疗肺癌疗效及对患者生存质量、Akt/FoxO 信号通路的影响[J].陕西中医,2018,39(12):1698-1701.
[14]赵玉升,胡杰,吴佳姝,等.苦杏仁炮制方法及药理作用研究进展[J].中医药导报,2021,27(3):175-180.
[15]林彤,彭立生.基于网络药理学和分子对接探讨肿节风的活性成分及药效机制[J].中医药导报,2020,26(11):106-111.
[16]王超楠,高军,王隶书,等.中药党参药效活性成分的质量控制研究进展[J].中国药师,2021,24(1):127-132.
[17]张超伟,张钰,苏珊,等.茯苓类药材本草学,化学成分和药理作用研究进展[J].湖北农业科学,2021,60(2):9-14,19.
[18]李宏,庄海林,林俊锦,等.肿节风中迷迭香酸成分对乳腺癌细胞增殖、迁移能力及凋亡相关基因表达影响[J].中国中药杂志,2018,43(16):3335-3340.

(收稿日期: 2021-12-24)

(上接第 53 页)

参考文献

[1]白芸,龙启福.美托洛尔联合贝那普利对慢性充血性心力衰竭患者心功能及 NT-proBNP 水平的影响[J].药物评价研究,2017,40(11):1601-1605.
[2]刘曼,游桂英,王雅莉.慢性充血性心力衰竭的临床急诊治疗研究[J].河北医学,2017,23(2):317-320.
[3]邸涛,高小丽,高江彦,等.伊伐布雷定联合美托洛尔治疗心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(21):3613-3616.
[4]陈捷,章瑾瑜,陆建洪,等.阿托伐他汀、辅酶 Q₁₀ 联合治疗冠心病早期心功能减退患者的临床研究[J].心脑血管病防治,2017,17(2):152-154.
[5]阿不来提·海里力,张红玉,文进,等.急性心力衰竭患者血浆氨基末端脑钠肽前体浓度与心功能分级的相关性[J].岭南心血管病杂志,2017,23(3):294-297.
[6]葛均波,徐永健.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013.162-169.

[7]孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010.164-165.
[8]龚开政,张振刚,张昕,等.明尼苏达州心力衰竭生活质量问卷与 36 条简明健康状态调查表对慢性心力衰竭患者生活质量的评估作用[J].中国临床康复,2005,9(28):29-31.
[9]孙春金,曹梦灵,关宏铜,等.肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在高血压和心力衰竭疾病的相关研究进展[J].中国心血管病研究,2020,18(5):446-450.
[10]刘浩林,汪钦,何鸣镛,等.作用于肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的心力衰竭治疗新策略[J].心脏杂志,2018,30(6):720-727.
[11]杨伟海,尹学永,刘满震.美托洛尔联合辅酶 Q₁₀ 对缺血性心脏病并慢性心力衰竭患者的临床效果[J].河北医药,2020,42(13):1995-1997,2002.
[12]赵静,葛晓丽,靳丽君,等.尼可地尔联合辅酶 Q₁₀ 治疗慢性心力衰竭的疗效及对血清炎性因子及氧化应激水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(6):892-895.

(收稿日期: 2021-12-14)