

临床研究

晚期非小细胞肺癌中医药联合外治法的临床研究

朱丽华 陈尚雅 李和根 赵丽红 田建辉 姚逸临 徐蔚杰 周 蕾 周之毅

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海, 200032)

摘要 目的:评价中医药联合外治法对晚期非小细胞肺癌(Non-small Cell lung Cancer, NSCLC)中医症状及免疫功能的影响。方法:以60例Ⅲb-Ⅳ期NSCLC患者为研究人群,观察路径组与非路径组患者在中医症状量化评分表及外周血T淋巴细胞水平方面的差异。结果:2组治疗后的中医症状评分均低于治疗前,临床路径组显著低于非路径组($P < 0.05$);2组治疗后 $CD8^+CD28^+$ 均有所提高,路径组治疗后显著高于治疗前($P < 0.05$),同时显著高于非路径组($P < 0.05$)。结论:中医药治疗联合外治法,能有效改善晚期非小细胞肺癌患者临床症状,并可通过改变免疫状态来提高抗肿瘤能力。

关键词 肺癌;中医症状; $CD8^+CD28^+$

Combined External Therapy of Traditional Chinese Medicine in the Treatment
of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Zhu Lihua, Chen Shangya, Li Hegen, Zhao Lihong, Tian Jianhui, Yao Yilin, Xu Weijie, Zhou Lei, Zhou Zhiyi

(Longhua Hospital Shanghai University of TCM, 725 South Wanping Road, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of combined external therapy of Traditional Chinese Medicine on advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and body's immunity. **Methods:** Sixty cases of Ⅲb-Ⅳ NSCLC patients were collected to observe the differences in the TCM symptoms and peripheral blood T lymphocyte level between people included in pathway and not include.

Results: After treatment, TCM symptom scores were lower than before treatment in both groups, and the scores of patients treated with pathway is significantly lower than that of patients not included in pathway ($P < 0.05$). After treatment, $CD8^+CD28^+$ both increased in the two groups, and in the treatment group, the level was obviously higher than before treatment, also higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined external treatment of traditional Chinese medicine can effectively improve clinical symptoms in patients with advanced NSCLS, and also can improve their anti-tumor ability by improving immunity.

Key Words Lung cancer; TCM symptoms; $CD8^+CD28^+$

中图分类号:R273;R244 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.008

肺癌已成为目前发病率最高及死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。经过多年的临床实践和发展,中医药综合防治恶性肿瘤已经形成了系统的体系,外治法由于疗效确切、实施简便、消化道反应小等优点而日益受到重视^[2]。我们对60例晚期非小细胞肺癌患者采用中医药联合外治法的中医临床路径方案,获得一定临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例来源 2012年7月至2013年7月,我院肿瘤科收治的晚期NSCLC患者。经病理学或细胞学检验为非小细胞肺癌,Ⅲb-Ⅳ期患者,接受中医药治疗。共60例患者。男34例(56.7%),女26例(43.3%);平均年龄(62.3 ± 9.96)岁;组织学类型:

腺癌43例,鳞癌9例;临床分期:Ⅲb期8例,Ⅳ期52例;中医证型:气虚证33例,阴虚证27例;PS评分:0分9例,1分43例,2分8例。分为中医路径组、中医非路径组各30例。2组治疗前在性别、年龄、组织学分型上比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 中医路径组治疗方案:运用肺癌中医临床路径的中医综合治疗方案。辨证选择口服中药汤剂,1剂/d,分早晚两次水煎服,200 mL/次,口服。气虚型:治以益气健脾、化痰散结,方选六君子汤加减治疗。阴虚型:治以益气养阴、清热化痰,方选生脉饮合沙参麦冬汤加减治疗。根据辨证依据选择中药注射液,1次/d,静滴,10 d为1个疗程,每21

基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(编号:ZY3-CCCX-3-3023);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(编号:JDZX2012125);上海中医药领军人才建设项目(编号:IH01.22.003)

作者简介:朱丽华(1986.11—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤,E-mail:walking137@163.com

通信作者:李和根(1965.03—),男,本科,主任医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤,E-mail:shlaogen@163.com

d 为 1 个周期。中药外治法:隔姜艾灸:将生姜切成薄片,中间针刺数孔,置关元穴施灸,每次 15 min,以温补肾阳;穴位敷贴:取穴肺俞、肾俞、膻中、足三里、列缺等,每次按压 50 次,3 次/d,以健脾益肺。均为 10 d 为 1 个疗程,每 21 d 为 1 个周期。中医非路径组治疗方案:不严格按照中医临床路径的中医治疗方法,根据医生的经验和习惯用药,未接受相关外治方法。观察周期:所有患者接受 2 个周期的治疗。观察指标:治疗前后中医症状分级量化评分及外周血 T 细胞免疫功能评价。

1.3 统计学方法 运用 IBM SPSS Statistics 19 统计软件包对数据进行统计学处理。计量资料:治疗前后均数比较用配对 *t* 检验,组间均数的相互比较采用 *t* 检验,不符合正态分布者,则采用 2 组间秩和检验。计数资料用 χ^2 相检验,有序等级资料用 Ridit 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 中医症状 通过采用中医症状量化评分表,对每位入组患者中医症状进行评分,2 个疗程后计算各自平均值。分别对中医路径组、中医非路径组进行统计学分析,各组症状评分的均值:中医路径组治疗后均分为 (8.27 ± 2.02) 低于治疗前 (10.23 ± 2.30) ($P < 0.01$),差异有统计学意义;中医非路径组治疗后低于治疗前,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中医路径组治疗后均分为 (8.27 ± 2.02) ,低于非路径组 (11.67 ± 2.45) ($P < 0.01$),差异有统计学意义。见表 1。

表 1 中医症状分级量化评分分析

组别	治疗前平均值	治疗后平均值
路径组	10.23 ± 2.30	8.27 ± 2.02 * *
非路径组	12.03 ± 2.33	11.67 ± 2.45 △△

注:与治疗前比较 * * $P < 0.01$,与 2 组间比较 △△ $P < 0.01$ 。

2.2 外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等表达水平与肺肿瘤临床病理参数的关系 应用流式细胞检测方法对肺癌患者进行外周血 T 淋巴细胞表达水平测定。结果显示不同病理类型的肺肿瘤患者之间的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等细胞表达水平虽有差异,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同临床分期的肺肿瘤患者之间的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等细胞表达水平虽有差异,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 ECOG-PS 评分的肺肿瘤患者之间的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等细胞表达水平虽有差异,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同中医证型的肺肿瘤患者之间的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等细胞表达水平虽有差异,但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺ 等表达水平与中医药治疗前后的关系 结果显示,2 组治疗后外周 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞水平均有所升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组治疗后 CD4⁺CD25⁺ 水平均有所下降,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组 CD8⁺CD28⁺ 均有所提高,路径组治疗后 10.77% 显著高于治疗前 8.66%,治疗后路径组 CD8⁺CD28⁺ 显著高于非路径组 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

上海中医药大学附属龙华医院刘嘉湘教授早在上世纪 70 年代就率先提出了“扶正治癌”学说^[3],认为肺癌乃因虚而得病,因虚而致实,全身属虚、局部属实之疾患,其虚以气虚、阴虚、气阴两虚多见,实则在于气滞、血瘀、痰凝、毒聚。中医扶正培本,就是要以辨证论治为基础,选用培植本元、扶助正气的中药,调节气血阴阳、脏腑经络,达到“带瘤生存”的目的^[4]。近年研究表明,中医药联合外治法干预晚期

表 2 外周血 T 淋巴细胞表达水平与肺肿瘤临床病理参数的关系 (%)

组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8	CD56 ⁺ 16	CD4 ⁺ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD45RA ⁺	CD8 ⁺ CD28 ⁺
病理									
腺癌	43	73.9 ± 11.06	46.53 ± 11.00	24.30 ± 6.94	2.60 ± 3.66	20.41 ± 11.14	10.25 ± 3.62	13.37 ± 6.51	8.87 ± 4.12
鳞癌	9	80.53 ± 6.52	47.71 ± 9.48	29.38 ± 8.88	1.85 ± 0.94	18.28 ± 11.14	10.40 ± 4.44	13.30 ± 8.33	10.16 ± 4.38
其他	8	68.81 ± 6.22	43.09 ± 10.58	23.01 ± 8.72	2.24 ± 1.19	26.03 ± 11.14	8.03 ± 3.29	13.84 ± 10.64	6.94 ± 3.45
分期									
Ⅲb	8	75.44 ± 12.59	42.08 ± 13.50	29.04 ± 4.70	1.51 ± 0.61	18.70 ± 14.28	7.69 ± 3.52	12.05 ± 6.24	9.01 ± 3.54
Ⅳ	52	74.03 ± 10.12	46.19 ± 10.15	24.25 ± 7.79	2.58 ± 3.36	21.17 ± 10.11	10.33 ± 3.66	13.64 ± 7.46	8.77 ± 4.21
ECOG-PS									
0	9	74.72 ± 14.07	46.02 ± 13.57	26.03 ± 10.34	4.21 ± 7.96	20.78 ± 14.32	9.56 ± 4.59	16.11 ± 9.13	8.10 ± 4.60
1	43	74.64 ± 10.00	46.48 ± 10.37	24.93 ± 7.60	2.15 ± 1.00	20.51 ± 10.29	10.16 ± 3.74	13.39 ± 7.31	8.62 ± 4.07
2	8	71.36 ± 8.32	45.29 ± 9.95	23.39 ± 3.70	2.00 ± 0.61	22.71 ± 8.99	9.48 ± 2.90	10.58 ± 3.51	10.60 ± 3.74
中医证型									
气虚	33	75.02 ± 10.70	47.30 ± 10.17	24.75 ± 6.35	2.14 ± 0.93	20.50 ± 11.48	10.33 ± 3.14	12.47 ± 5.06	9.07 ± 4.45
阴虚	27	73.24 ± 10.06	44.97 ± 11.26	25.06 ± 9.03	2.80 ± 4.60	21.26 ± 9.73	9.55 ± 4.36	14.59 ± 9.29	8.48 ± 3.69

表3 外周血 T 淋巴细胞表达水平与中医药治疗前后的关系

分组	例数	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8	CD56 ⁺ 16	CD4 ⁺ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD45RA ⁺	CD8 ⁺ CD28 ⁺
路径组	30	治疗前	73.54	46.55	24.09	2.17	19.29	10.14	14.68	8.66
	30	治疗后	75.79	48.34	23.42	2.25	19.82	9.41	15.81	10.77* [△]
非路径组	30	治疗前	72.64±9.85	44.16	25.36	2.77	20.39	10.55	12.17	8.95
	30	治疗后	73.15±8.62	45.92	24.15	2.7	19.54	10.47	11.75	7.24

注:与治疗前比较**P*<0.05,与组间比较[△]*P*<0.05。

NSCLC,可起到减轻放化疗不良反应^[5]、改善症状^[6]、提高生活质量^[7]、调节免疫功能^[8]等作用。对238例NSCLC术后病例回顾性研究显示:中医药联合外治法与术后患者DFS相关^[9]。本研究提示,对于晚期NSCLC患者,中医药联合多种外治法的综合治疗模式能有效改善患者临床症状,并且可通过调节患者的免疫状态起到抗肿瘤的作用。

早在《素问》就有相关记载:“年四十,阳气衰,而起居乏;五十体重,耳目不聪明矣;六十阳气大衰,阳痿,九窍不利,上实下虚,涕泣皆出矣。”关元穴为生气之源,五脏六腑之本,为强壮保健的重要穴位。常灸关元穴能大补元气、养肾气、升阳举陷、温经散寒。因此《扁鹊心书》就有记载:“每夏秋之交,即灼关元十壮,久久不畏寒暑,累日不饥……人至三十,可三年一灸脐下三百壮;五十,可二年一灸脐下三百壮;六十,可一年一灸脐下三百壮,令人长生不老。”并且灸法亦能治疗脱症,虚劳羸瘦、遗精、阳痿等症。《扁鹊心书》又有记载:“医之治病用灸,如煮菜需薪,今人不能治大病,良由不知针灸故也……凡大病宜灸脐下五百壮。补接真气,即此法也。”

现代机理研究表明灸关元穴有抗衰老,提高免疫力的作用。高洪泉等^[10-12]通过针刺老年大鼠足三里和关元穴,观察针刺对脑、心、肝、肾组织中的SOD、MDA、NO含量的影响。结果发现针刺可升高SOD的活性,降低MDA的含量。雷菲等^[13]实用温和灸衰老大鼠的双侧肾腧发现能有效提高血清皮质醇含量,胸腺GR表达显著下降。吴霞等^[14]系统分析针灸延缓衰老的有效性,发现在有效率、衰老症状积分、SOD方面针灸延缓衰老的疗效明显高于对照组。闫亚南等^[15]采用直接灸原发性肝癌癌前病变大鼠发现通过直接灸、隔姜灸干预后CD3⁺、CD4⁺T细胞的含量显著升高,对肝癌癌前病变病理形态学变化有改善作用,提高充分免疫应答效应。T细胞免疫状态在肿瘤的发生、发展及转归等方面扮演重要角色。共刺激分子CD28主要表达在95%的CD4⁺T细胞和约50%的CD8⁺T细胞上,与B细胞上的B7相互作用产生“第二信使”使T细胞活化,

形成免疫应答^[16]。机体对肿瘤细胞的反应主要是CD8⁺T淋巴细胞承担的。根据CD28的表达与否,可将CD8⁺T细胞分为细胞毒性T细胞(CD8⁺CD28⁺,CTL)和抑制性T细胞(CD8⁺CD28⁻,Ts)^[17]。CD8⁺CD28⁺T细胞为MHC类限制性细胞毒前体细胞,在CD4⁺T细胞的细胞因子作用下,分化为效应性杀伤T细胞,同时还可释放某些细胞因子诱导靶细胞的凋亡,对肿瘤细胞具有特异性杀伤作用^[18]。方治^[19]对晚期肿瘤患者外周血T细胞CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁻进行检测,治疗前,Ⅲ~Ⅳ期恶性肿瘤患者CD8⁺CD28⁻明显高,CD8⁺CD28⁺明显低于正常;治疗后,治疗有效患者趋于正常。另有相关研究显示艾灸科有效改善洪流患者的临床症状,卢璐等^[20]用循证医学证据评价了艾灸结合化疗对恶性肿瘤患者生活质量的影响,结果显示艾灸联合化疗科显著提高患者的功能评分,同时可减低疲劳、恶性呕吐的症状分值,降低食欲丧失、失眠、便秘、腹泻等症状评分。另外一项Meta^[21]提示针灸治疗能有效纠正白细胞减少症。

本研究显示经中医综合治疗后,肺癌患者的CD8⁺CD28⁺T细胞水平有所提高,亦与文献报道相符^[22-23]。可以初步揭示多元中医综合治疗包括相关外治方法,可以改善肿瘤的微环境,从而提高免疫功能,进一步达到控制肿瘤,延长生存的作用。

参考文献

[1] 顾勤花,沈琦斌,李冬,等. 非小细胞肺癌化疗的研究进展[J]. 中国医药,2013,8(12):1811-1812.

[2] 毕凌,李和根,许玲,等. 恶性肿瘤中医外治进展[A]. 2013年全国中医肿瘤学术年会论文汇编[C]. 2013.

[3] 刘嘉湘. 阴阳平衡与扶正治癌理论在癌症治疗中的应用[J]. 上海中医药大学学报,2010,24(1):1-2.

[4] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药,2007,2(2):67-70.

[5] 芦殿荣,芦殿香,王桔,等. 中医外治防治顺铂导致恶心呕吐临床研究进展[J]. 河北中医,2016,38(1):138-141.

[6] 朱孝娟,李杰. 手足综合征中医临床治疗方式浅析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(11):4032-4035.

当。

参考文献

- [1]何春红,谭妃英,张翔鸿,等. 中医护理对老年膝骨关节炎患者生存质量的影响[J]. 中国医药导刊,2012(8):1420-1421.
 - [2]中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):416-419.
 - [3]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,2002:349-353.
 - [4]袁普卫,刘德玉,郝阳泉,等. 辨病、辨证与辨位“三位一体”诊疗模式在膝痹病诊断中的意义[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(5):63-64.
 - [5]惠仍华,孟祥奇,姜宏. 从痰湿瘀论治膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中医正骨,2007,19(2):12-13.
 - [6]谢兵,范志勇,王卫强,等. 基于“骨病治筋”探讨膝骨性关节炎的临证诊治思维[J]. 新中医,2012,44(12):11-13.
 - [7]杨仁轩. 邓晋丰教授诊治膝痹经验[J]. 时珍国医国药,2007,18(7):1642-1643.
 - [8]杨述华,邱贵兴. 关节置换外科学[M]. 北京:清华大学出版社,2005:9.
 - [9]王丽华,王丽霞,任翠平. 非药物和药物综合治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 中国医药,2013,8(3):369-370.
 - [10]李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社(校点本下册),1991:1803-1805.
 - [11]李文萍,闵云山. 元胡镇痛作用小考[J]. 西部中医药,2012,25(2):108-110.
 - [12]姜永慧. 延胡索药理研究及临床应用进展[J]. 科技创业家,2013,4(10):217.
 - [13]高戈,吴焱,田静,等. 补肾活血祛痹方治疗膝骨关节炎临床疗效及其对血液流变学、抗炎、抗氧化的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(3):390.
 - [14]朱爱江,方步武,吴咸中,等. 芍药甘草汤的抗炎作用研究[J]. 天津医药,2009,37(2):45-48.
 - [15]熊明彪. 黄芪的药理作用及临床研究进展[J]. 亚太传统医药,2013,9(10):70-71.
 - [16]段文杰. 枸杞子的药理作用及价值[J]. 黑龙江医药,2013,26(6):127-128.
- (2016-04-06 收稿 责任编辑:白桦)
-
- (上接第 36 页)
- [7]钟少文,许素文,徐飏,等. 艾灸联合盐酸格拉司琼注射液治疗乳腺癌化疗所致恶心呕吐的临床研究[J]. 河北中医,2016,38(1):138-141.
 - [8]贾立群,李佩文,谭煌英,等. 抗癌消水膏治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2002,25(4):63-65.
 - [9]李和根,朱丽华. 非小细胞肺癌完全切除后无瘤生存期的预后分析及中医药联合外治法疗效评价[A]. 世界中医药学会联合肿瘤外治法专业委员会第一届学术年会[C]. 2014.
 - [10]高洪泉. 针刺老年大鼠足三里、关元穴对脑 SOD、MDA 以及 NO 含量影响的研究[J]. 针灸临床杂志,2001,17(11):47-48.
 - [11]高洪泉. 针刺老年大鼠足三里、关元穴对心 SOD、MDA 以及 NO 含量影响的实验研究[J]. 牡丹江医学院学报,2002,23(2):4-6.
 - [12]高洪泉. 针刺老年大鼠足三里、关元穴对肝 SOD、MDA 以及 NO 含量影响的实验研究[J]. 中华医学写作杂志,2002,9(16):1232-1233.
 - [13]Lei F, Shen WB, Cui YH, et al. Effect of moxibustion at Shenshu (BL 23) on the ethology, corticosterone and glucocorticoid receptor in aging rats[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2016, 14(4):250-256.
 - [14]吴霞,赵彩桥,林娟,等. 针灸延缓衰老有效性的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志,2016,32(8):176-180.
 - [15]闫亚南,王宁,王卓昱,等. 直接灸“肝腧”对原发性肝癌癌前病变大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 针灸研究, 2016, 41(4):321-326.
 - [16]Nociari MM, Telford W, Russo C. Postthymic, development of CD8⁺ CD28⁻ T cells, subset: age-associated expansion and shift from memory to have phenotype[J]. J Immunol, 1999, 16(2):3327-3335.
 - [17]Filace G, Suciuc-Foca N. CD8⁺ suppressor cells are back to the game: are they players in autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2002, 1(5):279-283.
 - [18]Getachew Y, Stout-Delgado H, Miller BC, et al. Granzyme C supports efficient CTL-mediated killing late in primary alloimmune responses[J]. J Immunol, 2008, 181(11):7810-7817.
 - [19]方治. 恶性肿瘤患者外周血 T 细胞 CD8⁺ CD28⁺、CD8⁺ CD28⁻ 及 CD4⁺ CD25⁺ 的表达及意义[J]. 现代实用医学, 2011, 23(6):660-682.
 - [20]卢璐,符文彬,刘月,等. 艾灸对恶性肿瘤患者化疗前后生存质量影响的 Meta 分析[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(1):75-82.
 - [21]李媛,张航飞,邓宏勇,等. 针灸治疗白细胞减少症数据挖掘分析[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(4):494-496.
 - [22]金秀国,刘晓光,刘波,等. 胃癌患者外周血淋巴细胞 CD8、CD28 表达的检测及临床意义[J]. 江西医学检验, 2007, 25(1):17-18.
 - [23]李金星,张春来,高伟. 38 例肺癌患者外周血淋巴细胞 CD8 及 CD28 水平检测分析[J]. 山东医药, 2006, 46(20):64.
- (2016-04-07 收稿 责任编辑:白桦)