

清气化痰汤联合化疗对中晚期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平的影响

龚时夏 尤建良

(无锡市中医医院肿瘤科,无锡,214000)

摘要 目的:观察清气化痰汤联合化疗对中晚期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的影响。方法:选取 2013 年 1 月至 2016 年 12 月无锡市中医医院收治的 IIIB、IV 期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者 40 例,随机分为对照组和观察组,每组 20 例。对照组患者采用化疗,观察组患者在对照组基础上加用清气化痰汤联合治疗。比较 2 组治疗方案的近期疗效,评价患者的生命质量变化,监测治疗前后血清肿瘤标志物 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平变化,记录不良反应。结果:观察组近期疗效 65.0%,高于对照组的 30%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组经治疗后与生命质量相关的情感、活动功能、生理、社会 FACT-L 评分较对照组升高显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者均出现恶心呕吐、便秘、血小板降低、白细胞减少等不良反应,观察组发生率均明显降低,与对照组比较差异性显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:清气化痰汤联合化疗能显著提高中晚期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者的生命质量,减毒增效优势突出,其机制与下调 CEA、CA125、CYFRA21-1 等因子表达而诱导癌细胞凋亡有一定相关性,值得临床推广运用。

关键词 非小细胞肺癌;清气化痰汤;化疗;痰热阻肺证;CEA;CA125;CYFRA21-1

Influence of Qingqihuatan Decoction Combined with Chemotherapy on CEA, CA125 and CYFRA21-1 in Treating Patients with Non-small Cell Lung Cancer at Middle-late Stage of Phlegm Heat Resistance Pulmonary Syndrome

Gong Shixia, You Jianliang

(Oncology Department of Wuxi Hospital of traditional Chinese medicine, Wuxi 214000, China)

Abstract Objective: To explore the influence of Qingqihuatan Decoction combined with chemotherapy on CEA, CA125 and CYFRA21-1 in treating patients with non-small cell lung cancer at middle-late stage of phlegm heat resistance pulmonary syndrome.

Methods: 40 patients with non-small cell lung cancer at middle-late stage of phlegm heat resistance pulmonary syndrome who were treated in our hospital from January 2013 to December 2016 were randomly divided into a control group of 20 cases and an observation group of 20 cases. The patients in the control group were given pemetrexed and cisplatin for chemotherapy; while the patients in the observation group were given Qingqihuatan Decoction on the basis of control treatment. The paper was aimed at observing the recent curative effect, evaluating the living quality, monitoring the levels of CEA, CA125 and CYFRA21-1, and recording the adverse reactions. **Results:** The recent efficiency of the patients in observation group was 65.0%, which was higher than 30% of the control group ($P < 0.05$); the living quality scores of emotional, activity function, physical and social for the patients in observation group were higher than that of the control group ($P < 0.05$); the levels of CEA, CA125 and CYFRA21-1 of the patients in observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$); Two groups of patients had adverse reactions such as nausea, vomiting, constipation, reduced platelet and white blood cells, hair loss, and liver and kidney impairment, the incidence of observation group were significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy can improve the patients' living quality. It has the advantage of toxicity reducing and efficacy enhancing. The mechanism may be associated with regulating CEA, CA125 and CYFRA21-1 to induce apoptosis of cancer cells, and it is worthy of clinical promotion.

Key Words Non-small cell lung cancer; Qingqihuatan Decoction; Pemetrexed; Cisplatin; Phlegm heatresistance pulmonary syndrome; CEA; CA125; CYFRA21-1

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.017

近年来,随着生存环境的恶化,临床上肺癌发病率逐年增高,成为严重影响生命质量、威胁人类健康

的常见肿瘤之一^[1-2]。非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)是其最常见的组织类型,约占肺癌构成的80%~85%,约75%的患者发现时已处于中晚期,5年生存率极低^[3-4]。化学药物治疗是晚期非小细胞肺癌的主要方式,但化疗会对机体的正常细胞产生一定的细胞毒性,损伤机体免疫力,反而加重病情^[5-6]。因此,探究增效减毒的有效方式进行干预对于非小细胞肺癌患者的预后至关重要。文章结合临床经验,以清气化痰汤联合化疗进行中西医结合治疗,效果满意,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2016年12月我院收治的ⅢB、Ⅳ期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者40例,随机分为对照组和观察组,每组20例,其中女7例,男13例;年龄40~75岁,平均年龄(60.3±2.5)岁;其中ⅢB期患者7例,Ⅳ期患者13例;病理类型:腺癌15例,鳞癌4例,腺鳞癌1例;观察组患者20例,其中女8例,男12例;年龄38~78岁,平均年龄(61.2±2.3)岁;其中ⅢB期患者8例,Ⅳ期患者12例;病理类型:腺癌14例,鳞癌5例,大细胞癌1例;2组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]、《中医诊疗常规》^[8]确诊。TNM分期为ⅢB和Ⅳ期。患者咳嗽气短,胸闷气促、痰多,黄而黏稠,发热,心胸胀痛或刺痛,纳呆,舌质红,苔黄腻,脉弦涩,中医辨证为痰热阻肺证。

1.3 纳入标准 1)ⅢB和Ⅳ期非小细胞肺癌患者;2)至少有1个可测量病灶(采用螺旋CT为主要评价手段,层厚7 mm。选择实体瘤为测量病灶时最大径 ≥ 10 mm;选择淋巴结为测量病灶时最大径 ≥ 20 mm;骨转移病灶不作为可测量病灶);3)预计生存期 >3 个月;4)依从性、耐药性良好;5)各生命体征较好,无肝肾严重病变;6)中医辨证为痰热阻肺证。

1.4 排除标准 排除中医证型不符者;排除正在接受其他任何抗肿瘤治疗者;排除合并发生严重活动性感染等并发症或存在其他肿瘤者;排除既往有癫痫或痴呆等明确的神经或精神障碍史患者;排除合并肝肾功能衰竭、心力衰竭、内分泌系统、免疫系统严重病变者。

1.5 脱落与剔除标准 试验过程中自行退出者;试验过程中严重不良反应甚至死亡者;资料不全影响疗程判定者;因耐受性差等原因不能坚持服用中药

者。

1.6 治疗方法 对照组患者采用化疗,其中肺腺癌采用培美曲塞二钠(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字:H08218520)500 mg/m²,d1联合顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司生产,国药准字H20073653)30 mg/m²,d1~3;肺鳞癌患者采用吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字:H20030105)1 000 mg/m²,d1、d8联合顺铂30 mg/m²,d1~3;腺鳞癌及大细胞癌采用紫杉醇(扬子江药业集团有限公司生产,国药准字:H20053001)135 mg/m²,d1联合顺铂30 mg/m²,d1~3;每3周为1个周期,连续治疗4个周期。所有化疗患者均予适当水化止吐护胃等治疗,用紫杉醇者行预处理预防过敏反应。

观察组患者在对照组基础上加服清气化痰汤,从化疗第1天开始服用直至最后1个周期化疗结束。基本处方组成:黄芩10 g、杏仁10 g、瓜蒌仁15 g、制南星10 g、半夏10 g、枳实10 g、陈皮10 g、茯苓10 g,1剂/d,水煎煮400 mL分2次饭后温服。

1.7 观察指标 1)2组患者治疗方案的近期疗效;2)2组患者治疗后与生命质量相关的情感、活动功能、生理、社会FACT-L评分;3)2组患者治疗前后血清肿瘤标志物CEA、CA125及Cyfra21-1水平;4)2组患者治疗后不良反应发生率。

1.8 疗效判定标准 1)近期疗效参照世界卫生组织实体瘤疗效评价标准^[9]。完全缓解(CR):病灶全部消失;部分缓解(PR):病灶缩小 $\geq 1/2$;进展(PD):病灶增加 $> 1/4$,或出现新病灶;稳定(SD):病灶缩小 $< 1/2$ 或扩大 $< 1/4$;有效率=(CR+PR)/总病例。2)用癌症治疗功能性量表(FACT-L)重点对生命质量相关的情感、活动功能、生理、社会等进行评分,生命质量随评分升高而提高。3)用全自动化学发光免疫分析仪检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及细胞角蛋白19可溶性片段(CY-FRA21-1)水平,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,所有操作均严格按照试剂盒说明进行。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析,计量数据采用 t 检验,计数数据采用 χ^2 检验;等级型数据采用Wilcoxon秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较 观察组近期疗效65.0%,高于对照组的30%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率 (%)
观察组(n=20)	0(0)	13(65.0)	5(25.0)	2(10.0)	13(65.0)*
对照组(n=20)	0(0)	6(30.0)	7(35.0)	7(35.0)	6(30.0)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.912$, * $P < 0.05$

2.2 2组患者治疗前后生命质量评分比较 观察组经治疗后与生命质量相关的情感、活动功能、生理、社会 FACT-L 评分较对照组升高显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者生命质量 FACT-L 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	情感	活动功能	生理	社会/家庭
观察组(n=20)	24.2 ± 1.7	22.7 ± 3.5	28.9 ± 2.5	28.5 ± 2.7
对照组(n=20)	21.3 ± 1.4*	17.8 ± 3.2*	19.0 ± 2.3*	22.3 ± 2.4*

注:2组组间比较, * $P < 0.05$

2.3 2组患者肿瘤标志物比较 观察组患者治疗后的肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)
观察组(n=20)			
治疗前	124.5 ± 7.6	269.8 ± 7.5	3.63 ± 0.97
治疗后	32.0 ± 4.3* [△]	91.6 ± 5.3* [△]	1.55 ± 0.77*
对照组(n=20)			
治疗前	121.6 ± 6.5	266.2 ± 6.8	3.55 ± 0.92
治疗后	77.2 ± 5.0*	142.4 ± 6.0*	2.54 ± 0.81*

注:2组组内比较, * $P < 0.05$;组间比较, [△] $P < 0.05$

2.4 不良反应 2组患者均出现恶心、呕吐、便秘、血小板降低、白细胞减少等不良反应,观察组发生率均明显降低,与对照组比较差异性显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	观察组	对照组	χ^2	P
恶心呕吐	7(35.0)	16(80.0)	8.286	0.004
便秘	6(30.0)	13(65.0)	4.912	0.027
血小板降低	4(20.0)	10(50.0)	3.956	0.047
白细胞降低	6(30.0)	13(65.0)	4.912	0.027

3 讨论

非小细胞肺癌是临床上病死率高、预后差的恶性肿瘤之一。现代医学认为,其病因和发病机制仍不明确,但与吸烟、免疫、遗传、职业、环境、饮食等因素密切相关^[10-11]。由于非小细胞肺癌早期诊断不易,大部分患者确诊时病情已进展为中晚期,失去了

手术切除肿瘤的机会,加之周围型肺癌病变发生于肺外周,大多数在支气管镜下较难发现,故获取病理标本困难,导致诊断和及时有效的治疗有所延误^[12]。因此,临床及时的诊断和有效治疗对于非小细胞肺癌的预后至关重要。本次研究中,CEA 一种酸蛋白,具有胚胎抗原特异性决定簇,是临床上广谱性的肿瘤标志物,对于肿瘤诊断及预后评估具有重要意义^[13]。CA125 亦是临床常用的肿瘤标志物,已有研究证实,血清 CEA、CA125 水平均与恶性肿瘤的骨转移和脑转移有关^[14]。CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 可溶性片段,是诊断恶性肿瘤的重要多肽,细胞癌变时其释放增加,能标示肿瘤的存在^[15]。本次研究结果显示,非小细胞肺癌患者 CEA、CA125、CYFRA21-1 表达均明显升高,随着病情的好转,其水平明显下降,可进一步证实 CEA、CA125、CYFRA21-1 参与非小细胞肺癌的发病过程,其对于肿瘤诊断及预后评估至关重要;另一方面,通过调控 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平而诱导肿瘤凋亡亦可能是本次用药起效的机制之一。在治疗方面,化疗已成为治疗中晚期非小细胞肺癌的一线标准方案,但是存在不良反应,而中医药能通过辨证论治起到减毒增效的作用。

中医学认为,肺癌属于“咳嗽”“肺积”“痰饮”等范畴,中晚期患者以中老年人居多,患者多脏腑功能虚衰,肺失宣降,不能通调水道,痰湿内生,久则痰湿郁而化热,加之化疗为一种热毒之邪,耗伤人体津液,故中晚期非小细胞肺癌患者多见痰热阻肺证。临床治之须以清热化痰、宣肺理气为要。清气化痰丸(汤)首载于明代医家吴昆所著《医方考》,是由黄芩、杏仁、瓜蒌仁、胆南星、半夏、枳实、陈皮、茯苓组成,功能下气止咳、清肺化痰,善治痰热阻肺证。方中黄芩、瓜蒌仁、胆南星重在清化痰热,使热去则痰化。现代药理研究认为,黄芩素可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡,抑制肿瘤血管新生,调节侵袭转移相关分子表达及信号通路活性等途径发挥抗肿瘤作用^[16]。结合《丹溪心法》中所云:“善治痰者,不治痰而治气,气顺则一身之津液亦随气而顺矣。”故方中加入半夏降逆下气、燥湿化痰;苦杏仁宣降肺气、止咳平喘;陈皮、枳实健脾行气、宽中除满。现代药理研究认为,半夏对肿瘤细胞有毒性作用,能通过抑制肿瘤细胞侵袭、阻断细胞增殖信号、调节抑癌基因表达、逆转耐药诱导肿瘤细胞凋亡等方面发挥抗肿瘤作用^[17]。而苦杏仁昔亦具有良好的抗肿瘤活性,其能选择性杀死肿瘤细胞,影响肿瘤的细胞周

期,诱导细胞的凋亡,还具有细胞毒作用,能通过免疫机制增强抗肿瘤活性^[18]。结合《素问·至真要大论》中所言:“诸湿肿满,皆属于脾。”脾为生痰之源,加入茯苓重在健脾利湿,使脾健则痰无以生。现代研究认为,茯苓多糖具有抗肿瘤、免疫调节、抗感染等作用,能显著提高机体免疫功能,增强机体对肿瘤细胞的杀伤能力。综合全方,组方严谨,谨守病机,以治“气”为要,共奏宣降肺气、清热化痰、理气宽胸、通畅腑气之功。

本次研究结果显示,采用清气化痰汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌痰热阻肺证,观察组患者近期疗效显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与生命质量相关的情感、活动功能、生理、社会FACT-L评分较对照组升高显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后的肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA21-1水平均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此可以总结出,清气化痰汤联合化疗能显著提高中晚期非小细胞肺癌痰热阻肺证患者的生命质量,减毒增效优势突出,其机制与下调CEA、CA125、CYFRA21-1等因子表达而诱导癌细胞凋亡有一定相关性,值得临床推广运用。

参考文献

[1] Deng X, Zhong Z, Lin B, et al. The efficacy and roles of combining temozolomide with whole brain radiotherapy in protection neurocognitive function and improvement quality of life of non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 42.

[2] Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA21-1 tumor markers in primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 80(1): 45-49.

[3] Gong J, Zhang H, He L, Wang L, Wang J. Increased Expression of Long Non-Coding RNA BCAR4 Is Predictive of Poor Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 241(1): 29-34.

[4] Xiu P, Dong XF, Li XP, et al. Clusterin: Review of research progress and looking ahead to direction in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(27): 8262-8270.

[5] Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers[J]. Cell, 2012, 150(6): 1121-1134.

[6] Liu MY, Li XQ, Gao TH, et al. Elevated HOTAIR expression associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer patients[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(11): 3314-3322.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:1-2.

[8] 王阶. 中医诊疗常规[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2013:160-163.

[9] 陈龙邦. 现代肿瘤循证诊疗手册[M]. 郑州:郑州大学出版社, 2007:517.

[10] Koper A, Zeef LA, Joseph L, et al. Whole Transcriptome Analysis of Pre-invasive and Invasive Early Squamous Lung Carcinoma in Archival Laser Microdissected Samples[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 12.

[11] Cheng Z, Shan F, Yang Y, et al. CT characteristics of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1): 5.

[12] 郭梅, 肖林, 周津, 等. 血清CEA、NSE、CYFRA21-1联合支气管活检在周围型肺癌诊断鉴别中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(10): 1908-1909.

[13] Pang L, Wang J, Jiang Y, et al. Decreased levels of serum cytokeratin19 fragment CYFRA21-1 predict objective response to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2): 355-360.

[14] 黎秀月, 张军. 血清CA153、CEA水平与乳腺癌骨转移的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(11): 13-16.

[15] Lin XF, Wang XD, Sun DQ, et al. High serum CEA and CYFRA21-1 levels after a two-cycle adjuvant chemotherapy for NSCLC: possible poor prognostic factors[J]. Cancer Biol Med, 2012, 9(4): 270-273.

[16] 马兴聪, 高晓燕, 闫婉君, 等. 黄芩素抗肿瘤机制的研究现状及最新进展[J]. 西部医学, 2016, 28(3): 430.

[17] 何立丽, 顾恪波. 半夏提取物抗恶性肿瘤的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 685.

[18] 常军, 肖依文, 吴文婷, 等. 苦杏仁苷抗肿瘤机理研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 597-599.

(2017-03-06 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第2934页)

[12] Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, et al. Complications of microwave and radiofrequency lung ablation: personal experience and review of the literature[J]. Radiol Med, 2012, 117(2): 201-213.

[13] 何佩珊, 冯兴中, 杨公博, 等. 养肺方治疗老年晚期非小细胞肺

癌氩氦刀冷冻术后并发病的临床研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 228-231, 235.

[14] 何佩珊. 氩氦刀联合中药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究和预后分析[D]. 北京:北京中医药大学, 2014:31-33.

(2017-06-05 收稿 责任编辑:杨觉雄)