

青蒿鳖甲汤对肺癌骨转移患者细胞因子的影响

王红兵 蒲志忠 邓彬 雷霄

(重庆市开州区人民医院普外科,重庆,405400)

摘要 目的:观察青蒿鳖甲汤对提高肺癌骨转移患者的临床疗效和安全性,并探索其对细胞因子的影响。方法:选取2015年2月至2017年8月重庆市开州区人民医院收治的肺癌并发骨转移的患者90例,随机分成对照组和观察组,每组45例。2组患者均予紫杉醇与顺铂化疗,观察组在此基础上加用青蒿鳖甲汤,比较2组治疗的临床疗效、各细胞因子水平、临床受益情况等。结果:1)治疗后观察组有效率86.22%,对照组有效率68.12%,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组优于对照组;2)2组患者治疗前各免疫功能差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组均较治疗前明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)观察组在KPS方面的改变及其体重稳定率的例数比对照组优($P < 0.05$);4)治疗前的血浆IL-2、IL-6、IL-10及TNF- α 浓度,2组差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后指标均降低,观察组降低显著。结论:青蒿鳖甲汤可明显改善肺癌并骨转移患者的免疫力和抗炎水平,同时可提高其临床疗效,值得推广。

关键词 青蒿鳖甲汤;肺癌;骨转移;细胞因子

Effects of Qinghao Biejia Decoction on Cytokines in Patients with Bone Metastasis of Lung Cancer

Wang Hongbing, Pu Zhizhong, Deng Bin, Lei Xiao

(Department of General Surgery, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and safety of Qinghao Biejia decoction in improving the bone metastasis of lung cancer and to explore its effects on cytokines. **Methods:** Ninety patients with lung cancer complicated with bone metastasis admitted in our hospital from February 2015 to August 2017 were randomly divided into control group and observation group, with 45 cases in each group. Two groups of patients were treated with paclitaxel and cisplatin chemotherapy. The observation group was added Qinghao Biejia Decoction. The clinical efficacy, the level of cytokines, and clinical benefit of two groups were compared.

Results: 1) The effective rate was 86.22% in the observation group and 68.12% in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group. 2) There was no difference in immune function of the two groups of patients before treatment ($P > 0.05$). The observation group was significantly improved after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 3) The stability and improvement of KPS and body weight in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 4) There was no significant difference in the levels of IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the above indicators were lower than before treatment, but the observation group decreased more significantly. **Conclusion:** Qinghao Biejia decoction can significantly improve the immunity and anti-inflammatory level of patients with lung cancer and bone metastasis, and can improve its clinical curative effect.

Key Words Qinghao Biejia soup; Lung cancer; Bone metastasis; Cytokines

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.030

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,随着目前工业发展迅速所随之而来的日益厉害的环境污染,吸烟风气的日盛,我国肺癌的发病率逐年上升。据研究统计,我国肺癌目前以每年8万人的死亡速度增长,其发病率高达23%^[1]。肺癌又称为原发性支气管肺癌,不仅是呼吸系统疾病中,发病率最高的恶性疾病之一,同时,也是我国发病率最高的肿瘤。该病早期可无临床表现,或者仅有不明显、不特异的临床症

状,比如咳嗽(多为干咳)、咳白黏痰,早期较少有胸痛或者咯血,当出现胸痛或咯血,甚至是胸腔积液时,提示疾病已经到了晚期^[2]。肺癌中晚期患者常有癌细胞的转移,其转移途径多为血性转移和淋巴转移,其中,以肺癌的骨转移最为多见^[3]。肺癌骨转移不仅是肺癌最常见的转移部位,且其临床症状不仅是肺部本身的咳嗽、咯血和胸痛,最重要的是骨的癌痛,给患者带来巨大的痛苦,和沉痛的经济负担。

基金项目:重庆市卫生局2011年医学科技计划项目(2011-1-138)

作者简介:王红兵(1982.08—),男,硕士,主治医师,研究方向:中医治疗结直肠癌,E-mail:HeXieShengHuo1@163.com

通信作者:雷霄(1983.05—),男,硕士,主治医师,研究方向:中医治疗老年直肠癌,E-mail:leixiaocq@163.com

中医学中对肺癌骨转移并没有具体命名和记载,多属于“骨瘤”范畴。其症候也主要为骨痛、病理性骨折等。中医认为,骨瘤因虚邪、寒气入骨,寒多于体热,致骨痛肉腐,骨蚀持久,郁结与肾,肾主骨,加重骨蚀,骨瘤即为留也,邪气瘀滞,气血不通,不通则痛^[4]。目前现代医学中认为,肺癌骨转移的发生与体内炎性反应细胞因子及免疫因子的水平有密切关联,但目前西医多采用非甾体类消炎药消炎止痛,治标不治本,且其不良反应显著,比如消化性溃疡出血、白细胞降低等。近年来,中药的抗炎镇痛作用逐步倍受关注,其用药的安全性良好。青蒿鳖甲汤解热镇痛作用效果显著,且安全性极佳,本研究采用青蒿鳖甲汤对90例肺癌骨转移患者进行治疗,并观察其细胞因子的改变,探索该药的临床作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2017年8月重庆市开州区人民医院收治的肺癌并发骨转移的患者90例,其中,男45例,女45例,年龄40~80岁,平均年龄(45.8±7.2)岁,平均住院天数8~12d,平均住院时间(6.2±2.2)d。用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组45例。2组患者一般资料(包括性别、年龄、病程、住院天数和肺癌分型等)的比较差异无统计意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组患者一般情况比较

组别	性别(男/女,例)	年龄(岁)	病程(月)
观察组($n=45$)	18/27	48.1±4.1	9.3±1.9
对照组($n=45$)	27/18	47.1±4.4	9.9±2.3
χ^2	3.22	3.11	3.01
P	0.123	0.232	0.612

1.2 诊断标准 西医的诊疗标准:1)采用《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,文中之关于肺癌的诊断标准^[5],此外,需经过我院PET-CT扫描发现骨转移;2)根据国际肺癌TNM分期标准,入选的患者都在Ⅲ~Ⅳ期^[6];3)Kanoarfly >60 ^[7]。中医诊断,则参照《中医肺癌诊断学》标准,即“肺浊中骨瘤”,及其相关征候群^[8]:咳嗽或偶可咳痰(有血丝或者血痰),胸部紧憋,偶可心悸,气闷,纳差,体重减轻超过百分之五,全身骨(尤其长骨)痛而止痛药未能缓解,脉滑细缓^[8]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)在本研究之前的1个月内无进行本病相关的治疗;3)所有入选患者及家属均知情同意,并签署知情同意书;4)无全身转移者。

1.4 排除标准 1)严重心、肝、肾脏功能异常者;2)同时伴有其他脏器癌细胞转移者;3)全身或严重感染者;4)接受本研究治疗时接受其他相关治疗者;5)妊娠期、哺乳期妇女;6)精神障碍或语言沟通不畅者;7)中药、西药不耐受者或药物过敏;8)不予配合者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予肺癌骨转移的基础治疗,及化学疗法:紫杉醇1500 mg/m² 参入5%葡萄糖注射液500 mL,顺铂40 mg/m² 参入5%葡萄糖注射液500 mL 静滴。观察组在对照组基础上加用青蒿鳖甲汤治疗,该药的组成:青蒿15 g、鳖甲20 g、生地黄14 g、知母8 g、牡丹皮8 g,1剂/d,早晚分次服用,先加入500 mL温水中浸泡超过0.5 h,然后水煎法煎成200 mL的药精,分2次服用,早晚餐后0.5 h各1次。2组患者均治疗14 d。

1.7 观察指标

1.7.1 临床受益情况评估 体力状况参考KPS(即Kamofsky评分)^[9]:如果是体力有提高,就是治疗后比治疗前增多的分值超过10分者,降低就是减低超过10分者,稳定即增加或减少在10分之内的。治疗前后体重变化:改善:增加超过1 kg,减少:降低超过1 kg,稳定:增加或降低都在1分之内,同时计算稳定率。

1.7.2 免疫功能综合评价 免疫功能的检查我们采取查CD3⁺(总T淋巴细胞)、CD4⁺(辅助T淋巴细胞)、CD8⁺(抑制/细胞毒T淋巴细胞)和NK(自然杀伤)细胞,炎性反应指标则取IL-2、IL-6、IL-10及TNF- α 。具体方法:由专门培训过的技术人员,采取由江苏常州医疗公司提供的专业试剂盒,以及流式细胞仪测定^[9]。注意先抽取患者清晨空腹的手肘静脉血15 mL,在室温凝固之后,以3500 r/min的速度离心差不过20 min左右,先采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)(试剂盒由北海道医疗器械股份公司提供),再用机器测定^[9]。

1.8 疗效判定标准 本研究评估该药对肺癌骨转移的疗效是通过评价用药后患者的癌痛情况来实现,所用的是VAS,即视觉模拟评分法来进行评估,分别是:癌痛痊愈:患者骨痛或者肺癌所致胸痛等癌痛,几乎消失殆尽(VAS评分在CR范围内,属于完全缓解),日常生活指标如睡眠质量和二便、食欲等都如前正常;有效:疼痛明显减轻(即VAS评分在

PR的区间,即部分缓解),日常生活指标(睡眠、食欲、二便)好转;显效:癌痛较前有所减轻(VAS评分在MR范围,即轻度缓解),日常生活指标(睡眠、食欲、二便)无大改善;无效:疼痛无变化甚至加重,VAS在NR区间,生活指标无变化甚至加重^[10]。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数采用t检验,计数资料采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组和对照组有效率分别是:81.11%和63.43%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效比较

组别	癌痛痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组(n=45)	16	11	14	5	81.11
对照组(n=45)	12	13	10	8	63.43
χ^2					4.01
P					0.091

2.2 2组患者治疗前后免疫功能比较 治疗前2组患者的免疫功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组明显提高($P < 0.05$),而对照组变化不明显。见表3。

表3 2组患者治疗前后各免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
对照组(n=45)					
治疗前	59.1±8.21	59.4±7.11	23.4±4.21	1.1±0.07	19.1±7.01
治疗后	60.1±6.52	60.3±7.37	24.3±6.14	1.1±1.02	19.3±6.11
观察组(n=45)					
治疗前	60.2±6.42	60.2±7.02	23.3±7.11	1.3±0.01	19.3±7.11
治疗后	68.2±7.51	69.4±4.22	27.7±7.02	1.9±1.07	22.3±7.01

2.3 2组患者治疗前后临床受益情况分析 观察组在KPS方面的改变及其体重稳定率的例数优于对照组($P < 0.05$)。见表4、表5。

表4 2组患者治疗前后KPS评分比较

组别	改善(例)	稳定(例)	降低(例)	稳定率(%)
观察组(n=45)	9	24	12	62.01
对照组(n=45)	9	18	18	50.01
χ^2				4.11
P				0.019

2.4 2组患者血清IL-2、IL-6、IL-10及TNF- α 含量比较 血浆IL-2、IL-6、IL-10及TNF- α 浓度水平比较,在治疗前2组差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组都减小,但观察组降低显著。见表6。

表5 2组患者治疗前后体重变化比较

组别	改善(例)	稳定(例)	降低(例)	稳定率(%)
观察组(n=45)	13	20	9	64.11
对照组(n=45)	19	18	11	48.01
χ^2				4.30
P				0.019

表6 2组患者血浆IL-2、IL-6、IL-10及TNF- α 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-10
对照组(n=45)				
治疗前	27.1±5.27	9166.2±202.10	152.0±49.39	150.11±63.23
治疗后	15.7±5.67	7161.7±202.42	102.0±30.39	151.12±58.11
观察组(n=45)				
治疗前	26.7±7.61	9166.2±101.72	159.8±59.11	149.71±57.11
治疗后	10.6±2.56	5066.2±128.66	90.7±29.11	177.11±64.45

3 讨论

肺癌作为我国最多发的恶性肿瘤,它常由各种因素共同作用所致,是基于遗传因素之下,由吸烟和有害气体、粉尘、职业致癌因子如石棉、砷等有害辐射(如射线)、不健康饮食等因素共同刺激,我国作为工业大国,该病发病率肺城市高于农村,男性多于女性^[11]。肺癌根据其病理类型,可以分为鳞癌、腺癌、小细胞肺癌、肺类癌等,以鳞癌的发病率居多^[12]。随着近年来工业水平的大力发展,我国肺癌发病率居高不下,以超过全球平均水平。该病恶性程度较高,当出现临床症状时,往往已经到了晚期。肺癌的中晚期易发生转移,多以骨转移为主。患者可表现为剧烈癌痛,止痛药无法缓解,严重影响患者生命质量和疾病预后。因此,早期诊断和治疗肺癌,尤其是改善肺癌并发骨转移患者的症状,对于提高该病的存活率及患生活幸福指数,显得至关重要。

中医学提出,肺癌即“肺积”“肺痿”,而肺癌骨转移并无明确定义和名称,属于“骨瘤”的范畴^[13]。而肺积多由燥热痰滞于体,现在医学成为炎性反应,燥邪侵体,肺久积邪气,痰毒热邪迁于肾,肾主骨,长此以往,造成骨瘤,因此,治疗该病主要以退热解毒、解热镇痛为主。青蒿鳖甲汤是解热祛毒的经典方,该药方中的鳖甲直接退去阴虚体热,青蒿祛毒清火,排毒解热,知母性苦寒,协同鳖甲退去阴虚体热,而牡丹皮则凉血化瘀,助前几药伏阴热,几药合用,增强其解热镇痛解毒之功效,对缓解肺癌骨转移患者的症状,效果显著。

人体血清T淋巴细胞亚群的指标水平目前研究的最能够直观体现人体细胞免疫功能的指标,作为人体免疫系统最具重要地位的一大细胞群,其对维

持体内内环境的稳定意义非凡^[14]。NK 细胞可抗肿瘤,对肿瘤细胞直接损伤,此外可诱导白介素-2(IL-2)、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子 TNF- α 的产生,进而加强 T 淋巴细胞活性,故本试验以 T 淋巴细胞、NK 细胞、各种细胞炎性反应因子(如白介素、肿瘤坏死因子等)为研究对象,探索青蒿鳖甲汤对肺癌骨转移患者的疗效机制^[14]。本研究发现,观察组患者在接受治疗后,TNF- α 、IL-6、IL-8 水平值显著降低,明显低于对照组患者($P < 0.05$),而 T 淋巴细胞水平升高。

本研究对收住我院的 90 例肺癌并骨转移患者的治疗中发现,青蒿鳖甲汤不仅对肺癌骨转移患者有显著临床疗效,明显缓解癌痛,且能显著提高患者生命质量。本研究发现,青蒿鳖甲汤治疗后的观察组,其血浆中细胞因子,尤其是炎性反应因子,TNF- α 、IL-6、IL-8 水平值显著降低,其免疫因子水平有所提高,因此我们推测,该药对肺癌骨转移患者的疗效机制或是通过降低炎性反应细胞因子水平及提高患者免疫水平来实现。然而,本研究毕竟样本量不够大,且是一个单中心研究,今后有望开展多中心多样本量的前瞻性双盲研究,以进一步探索该药的疗效和作用机制,以期指导临床实践。

参考文献

[1] 吴京,谢惠英,蔡梦洁,等. 肺癌骨转移患者 6 项骨代谢指标的变化[J]. 检验医学,2016,31(10):904-906.
 [2] 赵元辰,花宝金. 肺癌合并恶性胸腔积液的中医药治疗进展[J].

中国中医药现代远程教育,2012,10(8):163-164,封3.
 [3] 徐生明. 中医药治疗肺癌的研究进展[J]. 中外医学研究,2012,10(21):153-154.
 [4] 吴翥镗,李守然. 米逸颖治疗肺癌的临床经验[J]. 北京中医药,2011,30(10):744-746.
 [5] 陈婷婷,薛锋. 中医药治疗肺癌的特点及优势[J]. 中国医药实践杂志,2011,1(74):32-34.
 [6] 李阳. 肺癌的中医药治疗刍议[J]. 内蒙古中医药,2012,31(5):40-41.
 [7] 杜坤一,葛会泉,郑红敏,等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(3):147-148.
 [8] 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,1999:16-21,10-15.
 [9] 王东来,李雅琪,常颖. 肺癌骨转移分子机制研究进展[J]. 实用医学杂志,2014,30(10):1672-1674.
 [10] 孙燕,管忠震,廖美琳,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中国肺癌杂志,2014,11(2):57-72.
 [11] 叶翥飞,王斌,代丽,等. 408 例恶性肿瘤骨转移临床特征分析[J]. 中国肿瘤临床,2013,40(4):217-220.
 [12] 高睿. 中药复方对肺癌化疗患者临床并发症改善研究[J]. 中国保健营养,2016,26(7):96.
 [13] 余锦秀. 青蒿鳖甲汤临床应用研究进展[J]. 中医临床研究,2012,4(15):118-119.
 [14] G Rakovich, J Bussières, E Fréchette. Postpneumectomy syndrome [J]. Multimedia manual of cardiothoracic surgery, 2009, 2009(831):3475.

(2017-10-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 664 页)

[6] Taira, N., Iwata, H., Hasegawa, Y., et al. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer[J]. Breast cancer research and treatment, 2014, 145(1):155-164.
 [7] Soiland, H., Hagen, K. B., Gjerde, J., et al. Breaking away: High fracture rates may merit a new trial of adjuvant endocrine therapy in Scandinavian breast cancer patients[J]. Acta Oncologica, 2013, 52(4):861-862.
 [8] 付焯,运强,朱学明等. 黑逍遥散联合肾四味对他莫昔芬治疗乳腺癌所致类更年期症状患者临床指标及生命质量的影响研究[J]. 癌症进展,2015,13(5):541-544.
 [9] 王春青,胡雁,吴密彬等. 乳腺癌患者内分泌治疗服药监控平台的设计及应用[J]. 中华护理杂志,2017,52(3):261-266.
 [10] 刘诗盈,王爱平,金锋等. 乳腺癌病人内分泌治疗的副反应对生命质量的影响[J]. 护理研究,2017,31(6):686-689.
 [11] Palmieri, C., Patten, D. K., Januszewski, A., et al. Breast cancer: Current and future endocrine therapies[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2014, 382(1):695-723.
 [12] Hashimoto, K., Shimizu, C., Tsuda, H., et al. Immunohistochemical

detection of breast cancer stem cells in hormone receptor-positive breast cancer and their role in response to endocrine therapy and clinical outcome[J]. Oncology: International Journal of Cancer Research and Treatment, 2012, 82(3):168-174.
 [13] Zhu, Y., Li, Q., Gao, J., et al. Clinical features and treatment response of solid neuroendocrine breast carcinoma to adjuvant chemotherapy and endocrine therapy[J]. The breast journal, 2013, 19(4):382-387.
 [14] Schiavon, G., Smith, I. E.. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer[J]. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2013, 27(4):715-736.
 [15] Delpech, Y., Wu, Y., Hess, K. R., et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Breast cancer research and treatment, 2012, 135(2):619-627.
 [16] Charehbili, A., Fontein, D. B. Y., Kroep, J. R., et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: A systematic review[J]. Cancer Treatment Reviews, 2014, 40(1):86-92.

(2018-01-16 收稿 责任编辑:徐颖)