

肺宝丹治疗中晚期非小细胞肺癌的临床与实验研究

□ 周宜强* (河南省中医院 河南 郑州 450002)

摘要 目的: 观察肺宝丹治疗中晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效并探讨其作用机理。方法: (1) 临床研究: 90 例中晚期 NSCLC 患者随机分为化疗加肺宝丹组 (A 组) 与单纯化疗组 (B 组)。观察近期疗效、治疗前后症状变化、治疗后骨髓抑制情况。(2) 实验研究: 正常小鼠与免疫抑制小鼠各 50 只随机分为 5 组: 生理盐水组, 贞芪组和肺宝丹高、中、低剂量组。观察小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数。结果: 两组近期疗效无显著性差异, A 组症状改善优于 B 组, A 组骨髓抑制较 B 组轻 ($P < 0.05$); 肺宝丹能增强正常和免疫功能抑制小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能。结论: 肺宝丹可提高机体免疫功能, 配合化疗可提高临床疗效, 减轻化疗引起的骨髓抑制。

关键词 肺宝丹 非小细胞肺癌 中西医结合治疗 巨噬细胞 实验研究

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 近年来我国的发病率呈上升趋势。根据我国恶性肿瘤死亡率二十年变化趋势和近期预测分析, 今后几年我国肺癌的发病率仍将呈上升趋势。大量文献报道中医药治疗肺癌可延长生存期, 减轻放、化疗的毒副作用, 保护骨髓造血

功能。1996 年 1 月~2001 年 6 月我们对 90 例中晚期非小细胞肺癌患者进行了中西医结合治疗临床观察及动物实验研究。

临床研究

1 资料与方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准根据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》原发性支气管肺癌诊断标准^[1]。主要

* 作者简介 周宜强, 男, 主任医师, 博士生导师。中华中医药学会中医肿瘤专业委员会副主任委员, 河南省中医院院长, 获省级科技进步二等奖 2 项。

步弄清中医学证候本质、中药方剂治疗疾病的作用部位和作用机制, 使越来越多的人了解中医、应用中医, 为全世界人民的健康与疾病的

防治服务。

参考文献

[1] 张珍玉, 张庆祥. 浅谈中医学的继承与创新. 中国中医药信息杂志, 1997, 4 (7):

6-8.

[2] 王洪琦, 许有玲主编. 面向 21 世纪——中医基础理论研究的现状和未来. 北京: 军事医学科学出版社, 1999: 75.

根据病史、典型临床症状、体检、胸部 X 光片、纵膈及肺脏 CT 检查，病理诊断取材于痰液细胞学检查、纤维支气管镜、纵膈镜以及经皮针吸的活检标本。中医辨证标准参照《中医内科学》（第六版）^[2]肺癌之气阴两虚证：咳嗽痰少，或痰稀而粘，咳声低弱，气短喘促，神疲乏力，面色白，形瘦恶风，自汗或盗汗，口干少饮，舌质红或淡，脉细弱。

1.2 一般资料 共纳入 90 例晚期非小细胞肺癌住院患者，随机分为两组：肺宝丹加化疗组（A 组）50 例，男 31 例，女 19 例；年龄 40 - 78 岁，平均 56 岁；临床分期Ⅲ期患者 10 例，Ⅳ期患者 40 例；病理分型属腺癌 30 例，鳞癌 19 例，肺泡细胞癌 1 例。单纯化疗组（B 组）40 例，男 28 例，女 12 例；年龄 38 - 76 岁，平均 56 岁；临床分期Ⅲ期患者 10 例，Ⅳ期患者 30 例；病理类型属腺癌 20 例，鳞癌 16 例，肺泡细胞癌 4 例。中医辨证属气阴两虚型。两组患者的性别、年龄、病理及中医证型等情况基本相同，具有可比性（ $P > 0.05$ ）。

1.3 治疗方法

1.3.1 A 组 肺宝丹（河南省中医院院内制剂，由黄芪、南北沙参、百合、麦冬、黄芩、苡米、半枝莲、浙贝、半夏、仙鹤草等中药组成，每粒 0.5 g，相当于生药 3g）口服，每次 4 粒，一日 3 次。一个月为一个疗程，共 2 个疗程。化疗采用 MVP 或 NP 方案。每 4 周重复 1 次，4 个周期为 1 疗程。

1.3.2 B 组 单用上述化疗药物而不用肺宝丹，应用方案、周期及疗程同 A 组化疗部分。

2 治疗结果

2.1 疗效分析 按 WHO 标准进行疗效评定，达到完全缓解（CR）或部分缓解（PR）者为有效。A 组 50 例中 CR 无，PR 31 例，有效率 62%；B 组 40 例中，CR 无，PR 22 例，有效率 55%，两组比较无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。

2.2 治疗前后症状变化比较 表 1 示，经四格表 χ^2 检验，A 组与 B 组在改善咳嗽、气短、乏力和痰中带血方面有显著性差异，说明肺宝丹配合化疗可明显改善患者临床症状。

2.3 治疗后骨髓抑制的临床观察 表 2 示，经四格表 χ^2 检验，肺宝丹可减轻化疗引起的骨髓抑制。A 组

与 B 组对比差异显著（ $P < 0.05$ ）。

表 1 两组患者治疗前后症状改善比较

| 组别 | 症状 | 改善例数 | 无改善例数 |
|-----|------|-----------|-----------|
| A 组 | 咳 嗽 | 37(37/48) | 11(11/48) |
| | 气 短 | 28(28/41) | 13(13/41) |
| | 痰中带血 | 24(24/36) | 12(12/36) |
| | 乏 力 | 46(46/50) | 4(4/50) |
| B 组 | 咳 嗽 | 13(13/37) | 24(24/37) |
| | 气 短 | 11(11/34) | 23(23/34) |
| | 痰中带血 | 8(8/29) | 21(21/29) |
| | 乏 力 | 7(7/40) | 33(34/40) |

注：两组间各项分别比较， P 值均 < 0.05

表 2 两组治疗后白细胞检查结果（n·%）

| 组别 | n | WBC $< 4 \times 10^9/L$ | WBC $> 4 \times 10^9/L$ |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|
| A 组 | 50 | 20(40%) | 30(60%) |
| B 组 | 40 | 34(85%) | 6(15%) |

注：两组间比较， $P < 0.05$

2.4 治疗前后 Karnofsky 评分 A 组治疗前后的 Karnofsky 评分分别是 55.30 ± 13.43 与 60.48 ± 32.25 ，B 组治疗前后的 Karnofsky 评分分别是 54.23 ± 18.64 与 46.81 ± 34.09 ，统计学处理无显著性差异。

实验研究

1 实验材料

1.1 药品试剂 肺宝丹由河南省中医院制剂室提供，用含 0.5% 羟甲基纤维素钠（上海化学试剂采购供应站提供）蒸馏水配成所需浓度的混悬液；贞芪扶正冲剂为甘肃定西制药厂产品；强的松为上海信谊制药厂产品。

1.2 实验动物 昆明小鼠，体重 18 ~ 22g，雌雄兼有，由河南医科大学实验动物中心提供。

1.3 实验动物用药剂量及分组 经测定肺宝丹对小鼠最大耐受量为 36.0 g/kg，采用最大耐受量的 1/6、1/12、1/24 确定肺宝丹分组剂量；肺宝丹高、中、低量组分别按 6.0 g/（kg·d）（相当于临床用量的 60 倍）、3.0 g/（kg·d）（相当于临床用量的 30 倍）、1.5 g/（kg·d）（相当于临床用量的 15 倍）计算用药剂量，取肺宝丹混悬液按 0.2 ml/10g 给小鼠灌胃。生理盐水组：按 0.2 ml/10g 给小鼠灌胃，作空白对照。贞芪组：贞芪扶正冲剂按 15.0 g/（kg·d），0.2 ml/10g 灌胃。

2 实验方法及结果

2.1 对正常小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响 选取小鼠 50 只, 体重 18 ~ 22g, 雌雄各半, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 分笼饲养, 各组按表 3 剂量给药, 每天 1 次, 连续 10 天, 第 10 天给药 1h 后, 每鼠腹腔注射 5% 鸡红细胞悬液 0.2 ml, 4h 后脱颈椎处死小鼠。腹部消毒, 腹腔注入 Hank' s 液 2.5 ml, 轻揉腹部, 在腹壁上剪一小口, 吸取腹腔液 2.0 ml 于试管中, 然后滴载玻片上, 晾干后作瑞氏染色, 观察、计数 100 个巨噬细胞中吞噬鸡红细胞的百分率和吞噬指数。结果见表 3。

表 3 肺宝丹对正常小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 剂量 (g/kg) | 吞噬百分率 | 吞噬指数 |
|--------|----|--------------|----------------|---------------|
| 生理盐水组 | 10 | - | 43.90 ± 4.94 | 0.55 ± 0.19 |
| 贞 芪 组 | 10 | 15.0 | 50.78 ± 5.12△ | 0.78 ± 0.22△ |
| 肺宝丹高量组 | 10 | 6.0 | 49.97 ± 5.09△ | 0.78 ± 0.20△ |
| 肺宝丹中量组 | 10 | 3.0 | 46.80 ± 4.00** | 0.59 ± 0.21** |
| 肺宝丹低量组 | 10 | 1.5 | 44.81 ± 4.79* | 0.54 ± 0.19* |

注:与生理盐水组比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, △ $P < 0.01$

2.2 对免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响 选取小鼠 50 只, 体重 18 ~ 22g, 给予强的松 0.025 g/(kg · d) 灌胃, 8 天后制成免疫抑制小鼠模型, 随机分为 5 组, 各组按表 4 剂量给药, 每天 1 次, 连续 10 天。然后按上述同样方法计数 100 个吞噬细胞百分率和吞噬指数。结果见表 4。

表 4 肺宝丹对免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 剂量 (g/kg) | 吞噬百分率 | 吞噬指数 |
|--------|----|--------------|-----------------|----------------|
| 生理盐水组 | 10 | - | 43.90 ± 4.94 | 0.55 ± 0.19 |
| 贞 芪 组 | 10 | 15.0 | 37.89 ± 3.96△ | 0.78 ± 0.22△ |
| 肺宝丹高量组 | 10 | 6.0 | 49.80 ± 5.01△* | 0.78 ± 0.20△ |
| 肺宝丹中量组 | 10 | 3.0 | 42.98 ± 4.59△** | 0.59 ± 0.21# |
| 肺宝丹低量组 | 10 | 1.5 | 42.01 ± 4.61△ | 0.54 ± 0.19#** |

注:与生理盐水组比较# $P < 0.05$, △ $P < 0.01$

与贞芪组比较 * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

结果表明:肺宝丹能使强的松引起的免疫功能抑制的小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能增强, 肺宝丹中高剂量组作用较显著(与生理盐水组比较高、中剂量作用非常显著, $P < 0.01$, 与贞芪组比较, 作用稍强, P

< 0.05 , $P < 0.01$)。由此提示, 肺宝丹能使免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞功能增强, 可以逆转强的松引起的小鼠腹腔巨噬细胞功能降低。中、低剂量不能逆转到正常水平, 肺宝丹高剂量组则作用较强。

3 讨 论

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人民的健康。晚期病人失去了手术机会, 而放、化疗疗效又不理想, 且病人往往不能耐受。笔者认为, 肺癌的形成乃由于正气内虚、烟毒等邪毒侵袭, 肺气贲郁, 宣降失司, 积聚成痰, 痰凝气滞, 瘀阻脉络, 痰气瘀毒交结, 日久形成积块。邪毒居留日久, 耗伤肺气, 暗劫肺阴, 而成气阴两虚之证。痰瘀同病, 气阴两虚是肺癌的基本病理机制。肺主气司呼吸, 主宣发肃降。气虚则失其宣降, 肺失宣降则气无以升, 邪无以降, 毒无以排, 癌乃由生。癌毒停滞, 热毒蕴积, 伤阴化燥, 为害愈烈, 故气愈虚, 癌毒愈聚而成恶性循环。因此, 益气养阴, 清热解毒抗癌最为紧要, 是治疗肺癌的首要立法。肺宝丹是从众多方药中筛选出的有效方剂。方中黄芪补气升清, 固表止汗, 提高免疫力; 南、北沙参养阴清肺, 益胃生津, 使肺热得清, 阴津滋生, 与黄芪共达气阴双补之功效; 百合、麦冬滋阴益肺, 滋而不腻, 补而不燥; 黄芩等清肺止咳; 仙鹤草既可提高机体免疫机能, 又可防治肺癌咳血; 浙贝、半夏软坚散结化痰, 全方共凑益气养阴、抗癌解毒、化痰止咳之功。黄芪等尚可刺激骨髓造血, 对抗化疗引起的骨髓抑制, 半夏等可降胃止呕、减轻化疗引起的消化道反应。

化疗配合肺宝丹治疗晚期肺癌经临床观察可改善患者的生存质量, 减轻化疗的毒副反应, 动物实验也证实肺宝丹能提高免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞的功能, 逆转强的松引起的小鼠巨噬细胞功能降低, 且与贞芪组比较有显著性差异, 作用强于后者。经长期临床实践证明肺宝丹疗效确切, 值得推广应用。

参考文献

[1] 张天泽主编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(合订本)第六分册. 第2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 1-34.
[2] 王永炎主编. 中医内科学. 第6版. 北京: 上海科学技术出版社, 1994: 95.