

# 健脾化湿法结合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及血清 CEA、CYFRA21-1 的影响<sup>※</sup>

● 吴 继\* 徐振晔 王中奇 马海峰 邓海滨 赵晓珍 王立芳

**摘 要** 目的:观察健脾化湿法结合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能,血清 CEA、CYFRA21-1 水平以及化疗毒副作用的影响。方法:62 例确诊为 IIIa、IIIb、IV 期非小细胞肺癌患者随机分为治疗组(化疗+中药)32 例、对照组(单纯化疗组)30 例,均采用 NP 方案化疗 2 个疗程,治疗组在化疗同时口服健脾化湿功效之中药抗癌增效方。结果:健脾化湿法配合化疗可减轻化疗时血液和消化系统毒副反应,提高机体免疫功能,降低肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 的水平。结论:健脾化湿法与化疗合用具有减毒增效作用,是治疗晚期非小细胞肺癌的有效方法之一。

**关键词** 非小细胞肺癌 健脾化湿法 免疫功能 CEA CYFRA21-1

近 50 年来,肺癌发病率和死亡率呈急剧上升趋势,根据我国居民死因调查的结果,肺癌死亡率从 20 世纪 70 年代中期至 90 年代初期的 20 年增加近 1.5 倍,是增长最快的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其中 80% 为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),就诊时大部分患者已不能手术。化疗是非小细胞肺癌重要的治疗手段之一,但其疗效尚欠满意。中医药在稳定肺癌病灶和提高生存质量等方面,取得了较好的效果。以健脾化湿法为主的抗癌增效方是我院徐振晔教授研制的抗肿瘤制剂,临床实践表明其伍用化疗有减毒增效作用,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** 经 X 线、CT 等影像学、病理学、细胞学检查确诊为 NSCLC 者。按 WHO1997 年 TNM 分期标准<sup>[2]</sup>确诊为 III-IV 期不能手术治疗的 NSCLC 者。Karnofsky 评分 $\geq 70$  分,预计能完成化疗疗程或生存期 $>4$  个月者。年龄在 18~78 周岁、性别不限。

**1.2 中医证候诊断标准** 中医辨证分型符合脾虚痰

湿型者:参照《肺癌中西医结合治疗》原发性支气管肺癌的中医辨证<sup>[3]</sup>,选择脾气亏虚,痰湿内阻证患者进行临床观察。主证:(1)神疲乏力;(2)咳嗽痰多;(3)胸闷气短;(4)纳少便溏;(5)舌质淡胖有齿印,苔白腻。次证:(1)面色萎黄或晄白;(2)头身困重;(3)小便短少或短赤;(4)脉濡缓或濡滑。凡主证符合三项,次证符合一项或主证符合二项,次证符合二项者,即可确诊。

**1.3 排除标准** 不符合上述标准者;合并严重心、肝、肾病变和血液系统疾病者;肝转移、脑转移不能切除者;严重感染者;中医辨证上述主症少于两个、兼证少于两个者;未按规定用药者;拒绝化疗及未能完成全化疗疗程者。

**1.4 一般资料** 采用前瞻性、随机、单盲、对照的临床研究方法,将入选病例随机分为两组。本研究选择的 65 例病例均来自 2009 年 7 月~2012 年 2 月在上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科治疗的住院患者,采用随机数字表法随机分为治疗组(中药加化疗组)33 例,对照组(单纯化疗组)32 例。因未能完成化疗疗程,治疗组 1 例剔除,对照有 2 例剔除。故可评价的患者 62 例,治疗组 32 例,对照组 30 例。治疗组 32 例,男 21 例,女 11 例;年龄范围 34~77 岁,平均 61.4 岁;病程 1 个月~8 个月,平均 4.25 个月;KPS 评分 82.14。对照组 30 例,男性 19 例,女性 11 例;年龄范

※基金项目 上海市重点学科建设项目资助(No:Y0302)

\*作者简介 吴继,女,副主任医师,医学博士。研究方向:中医药治疗恶性肿瘤。

•作者单位 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(200032)

围 35 ~ 74 岁,平均 63.3 岁;病程 1 个月 ~ 10 个月,平均 3.69 个月;KPS 评分 83.61。经  $\chi^2$  检验,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.5 治疗药物** 抗癌增效方主要由生黄芪、黄精、灵芝、姜川连、制苍术等组成,水煎 300 ml,由上海中医药大学附属龙华医院提供。化疗药物:诺维本(NVB),10mg/瓶,法国皮尔·法伯公司生产;顺铂(DDP),20mg/瓶,齐鲁制药厂生产。

**1.6 治疗方法**

**1.6.1 对照组(单纯化疗组)** 采用 NP 方案化疗:NVB + DDP(NVB 25 ~ 30mg/m<sup>2</sup>,第 1,8 天,静脉滴注;DDP 70 ~ 80 mg/m<sup>2</sup>,第 1 ~ 3 天,静脉滴注)。4 周为 1 疗程,共 2 个疗程。

**1.6.2 治疗组(中药加化疗组)** 化疗同时口服抗癌增效方,每次 150ml,每天 2 次,直到化疗疗程结束。化疗用药剂量、方法、疗程均同化疗组。

**1.7 观察指标**

**1.7.1 免疫功能变化** 治疗前后检测免疫功能 NK, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8。采用美国 BD 公司 FACS-can 型流式细胞仪检测。正常值范围分别为:12.3 ~ 23.5%, 71.7 ~ 85.0%, 37.6 ~ 54.0%, 29.2 ~ 41.2%,

0.85 ~ 1.79。

**1.7.2 肿瘤标志物变化** 治疗前后检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白 19 片段(CY-FRA21 - 1)。CEA 采用放射免疫测定法(RIA),试剂盒由天津德普公司生产,以 CEA > 15 $\mu$ g/L 为阳性;CYFRA21 - 1 采用电化学测定法,仪器为罗氏公司提供的 Roche 电化学分析仪,以 CYFRA21 - 1 > 3.30 $\mu$ g/L 为阳性。

**1.7.3 毒副作用** 观察治疗中造血系统、肝肾功能、肠胃功能等出现的不良反应;根据 WHO 制定的《抗癌药物毒性反应分度标准》评定。血细胞和肝肾功能由美国 Beckman 全自动生化分析仪测定,试剂盒为州东瓯工程有限公司提供。

**1.8 统计方法** 应用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析。定量资料数据以均数士标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;定性资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 免疫功能变化** 治疗后,治疗组与对照组同期比较,NK, CD3, CD4, CD4/CD8 均有明显提高( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 治疗前后两组免疫功能变化情况( $\bar{x} \pm s, \%$ )

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NK	20.16 $\pm$ 8.74	23.97 $\pm$ 6.42 *	20.39 $\pm$ 6.58	18.92 $\pm$ 5.71
CD3	62.69 $\pm$ 9.11	68.03 $\pm$ 7.64 * $\Delta$	63.17 $\pm$ 8.26	58.39 $\pm$ 7.05
CD4	37.12 $\pm$ 7.93	48.38 $\pm$ 10.71 * $\Delta$	42.67 $\pm$ 9.30	35.74 $\pm$ 8.62
CD8	31.84 $\pm$ 6.28	33.73 $\pm$ 9.46	29.60 $\pm$ 10.03	32.82 $\pm$ 9.75
CD4/CD8	1.17 $\pm$ 0.23	1.43 $\pm$ 0.29 * $\Delta$	1.44 $\pm$ 0.30	1.08 $\pm$ 0.22 $\Delta$

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

**2.2 肿瘤标志物变化** 治疗后,治疗组 CEA、CY-FRA21 - 1 呈显著下降( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗前后两组肿瘤标志物变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CEA( $\mu$ g/L)	47.68 $\pm$ 22.19	17.83 $\pm$ 9.47 * $\Delta$	46.50 $\pm$ 19.48	41.23 $\pm$ 17.64
CYFRA21 - 1( $\mu$ g/L)	16.27 $\pm$ 7.54	8.35 $\pm$ 4.09 $\Delta$	15.38 $\pm$ 8.40	14.26 $\pm$ 10.38

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

**2.3 毒副反应** 治疗过程中,治疗组出现的骨髓抑制和消化道毒副反应明显低于对照组( $P < 0.05$ )。肝肾功能损伤两组间无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 3。

表3 两组毒副作用比较(%)

项目	治疗组	对照组
III°IV°骨髓抑制	31.26*	65.37
肝肾功能损伤	3.81	7.24
消化道反应	24.49*	46.93

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

### 3 讨论

肺癌是近年来发病率增长最快的恶性肿瘤之一。目前化疗是治疗晚期非小细胞肺癌的主要方法,但其疗效并不能令人满意,且由化疗引起的骨髓抑制、肝肾功能损害及消化道反应等毒副作用,常令患者因不能耐受而中止化疗,造成治疗中断及生活质量明显下降。徐振晔教授经三十余年临床实践,观察到患者化疗时多出现神疲乏力、气短懒言、恶心呕吐、口苦口淡无味等症状,中医辨证为精气亏损,兼有湿热阻遏脾胃,由此制定出具有健脾化湿功效的抗癌增效方。临床试验证明此方合用化疗治疗非小细胞肺癌,能明显减轻化疗副作用,改善患者症状,提高机体免疫功能,降低肿瘤抗原水平,有一定的减毒增效作用。<sup>[4]</sup>

抗癌增效方主要由生黄芪、黄精、灵芝、姜川连、制苍术等组成。生黄芪补益肺气,黄精补益肾精,二药益气养精,共为君药。灵芝滋补强壮,益气血,补精髓,为臣药。灵芝与生黄芪、黄精并用,补肾生髓,益气养精扶正,寓补于攻,兼祛其邪。制苍术运脾化湿,黄连清中焦湿热,燥湿和胃,对化疗引起的脾胃失和起到运脾化湿和胃的作用,共为使药,对补药起调和运化效果,既有助于补益中药进一步发挥作用,又不因滋腻阻碍脾胃,影响中药药物的吸收,本方取中医辨证施治之法,达标本兼治之效。起到了扶正、增强患者体质、提高化疗疗效、减轻化疗引起的毒副反应的效果,以达到提高治疗癌症疗效的目的。

肿瘤的发生发展与机体免疫状态有关,目前公认宿主的T淋巴细胞、NK细胞是机体抗恶性肿瘤免疫监视系统中主要的功能细胞。CD3<sup>+</sup>是成熟的T细胞表面的共同标志,CD4<sup>+</sup>为辅助免疫作用的T细胞,具有激发和增生细胞活性T细胞和NK细胞的作用,CD8<sup>+</sup>是抑制免疫作用的T细胞,它的增多,可抑制宿主免疫反应,降低清除癌细胞能力。CD8<sup>+</sup>细胞增多和CD4<sup>+</sup>细胞减少,能降低细胞毒T细胞和NK细胞的杀瘤作用。故认为,CD4/CD8的比值能较准确地反映肿瘤患者的细胞免疫功能,判断免疫状态。文献

资料表明,在肿瘤患者外周血中常出现T细胞亚群的紊乱,表现为CD3、CD4细胞百分率和CD4/CD8比值下降,CD8细胞百分率上升,这种变化随着肿瘤的进展而加重。<sup>[5]</sup>

CEA是一类具有人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白,存在于胎儿肠道及由内胚层分化来的肿瘤细胞膜上。在肺癌、消化道癌、乳腺癌等均可以升高,是目前应用最为普遍的肿瘤标志物。近10年的研究表明,CEA水平与肺癌的分期及恶性程度呈正相关关系<sup>[6]</sup>,且在肺腺癌中的灵敏度最高<sup>[7]</sup>。CYFRA21-1是细胞角蛋白19片段,主要分布在肺及乳腺上皮,正常细胞有一定水平的表达,但是源于上皮的肿瘤则过度表达这种角蛋白,尤其在肺鳞癌中灵敏度最高<sup>[7]</sup>。CYFRA21-1对非小细胞肺癌患者的诊断、病情监视和疗效判断有较高的临床应用价值,其血清水平与肺癌的分期、病情进展和预后密切相关<sup>[8]</sup>。

肺癌患者肿瘤标志物水平的变化一定程度上能反映病情的发展变化,免疫功能高低则反映出患者正气的虚衰。本实验中治疗组患者经治疗后免疫指标得到不同程度的改善,肿瘤指标均呈现下降趋势,生活质量得以提高,显示健脾化湿法结合化疗不仅能减轻化疗的毒副反应,帮助患者安全渡过化疗期,更能通过扶正(益气健脾)法调节机体阴阳平衡,调动患者自身的抗肿瘤能力,具有显著的减毒增效作用。

### 参考文献

- [1] 邹小农. 中国肺癌流行病学[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(12): 881-883.
- [2] 徐振晔, 杨宇飞主编. 肺癌中西医结合治疗[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-456.
- [3] 查人俊, 和长青, 曾狄闻, 等主编. 现代肺癌诊断与治疗[M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1999: 277-279.
- [4] 徐振晔, 金长娟, 沈德义, 等. 中医药分阶段结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华中西医结合杂志, 2007, 27(10): 874-878.
- [5] 王中奇, 徐振晔, 周卫东, 等. 中西医结合规范化治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中医药通报, 2006, 5(3): 39-43.
- [6] 徐振晔, 杨宇飞主编. 肺癌中西医结合治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 214.
- [7] 何雨洁, 郭思慧, 胡继青, 等. 血清CEA、NSE及CYFRA21-1联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 免疫标记分析与临床, 2010, 17(5): 273-274.
- [8] 沈德义, 沈敏琪, 李炯. CYFRA21-1监测对非小细胞肺癌的临床意义[J]. 肿瘤临床与临床, 2001, 13(1): 49-50.