

◆肿瘤研究◆

举肺汤加味联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌阴虚内热证临床研究

郑超¹, 管霄红², 林琪³, 陈明聪¹

1. 台州市肿瘤医院放疗科, 浙江 台州 317502

2. 台州市肿瘤医院肿瘤内科, 浙江 台州 317502

3. 台州市肿瘤医院中西医结合内科, 浙江 台州 317502

[摘要] 目的: 观察举肺汤加味联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)阴虚内热证的临床疗效。方法: 选取晚期(Ⅲb/Ⅳ期)NSCLC患者76例, 按随机数字表法分为观察组和对照组各38例。对照组予TP方案化疗, 观察组在对照组基础上予举肺汤加味治疗。比较2组近期实体瘤疗效、阴虚内热证评分、毒副反应、氧化应激相关指标。结果: 治疗后, 观察组近期总有效率为73.68%, 高于对照组50.00% ($P<0.05$)。治疗3周、6周后, 观察组阴虚内热证评分较治疗前逐渐降低, 且低于对照组 ($P<0.05$)。观察组胃肠道反应发生率低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组血清总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平较治疗前降低 ($P<0.05$), 但观察组血清T-AOC、SOD、GSH-PX水平高于对照组 ($P<0.05$)。结论: 举肺汤加味联合化疗治疗晚期NSCLC阴虚内热证患者的近期临床疗效明显, 能改善临床症状, 降低毒副反应, 减轻氧化应激反应损伤。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 阴虚内热证; 举肺汤; 氧化应激; 毒副反应; 近期疗效

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 15-0153-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.15.031

Clinical Study on Modified Jufei Decoction Combined with Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Yin Deficiency and Internal Heat Syndrome

ZHENG Chao¹, GUAN Xiaohong², LIN Qi³, CHEN Mingcong¹

1. Department of Radiotherapy, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou Zhejiang 317502, China; 2. Department of Oncology, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou Zhejiang 317502, China; 3. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou Zhejiang 317502, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Jufei Decoction combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with yin deficiency and internal heat syndrome. **Methods:** A total of 76 patients with advanced (stage Ⅲ b/Ⅳ) NSCLC were selected and divided into the observation group and the control group, with 38 cases in each group, using a random number table method. The control group received TP regimen chemotherapy, and the observation group received modified Jufei Decoction on the basis of the control group. The short-term curative effects, yin deficiency and internal heat syndrome scores, toxic side reactions, and oxidative stress related indicators were

[收稿日期] 2023-12-07

[修回日期] 2024-05-15

[作者简介] 郑超 (1981-), 男, 主治医师, E-mail: zhengchaofk@163.com。

compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group in the short-term was 73.68%, which was higher than that of 50.00% in the control group ($P < 0.05$). After three and six weeks of treatment, the yin deficiency and internal heat syndrome scores in the observation group gradually decreased when compared with those before treatment, and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total antioxidant capacity (T-AOC), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-PX) levels in serum in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), but the T-AOC, SOD, and GSH-PX levels in serum in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The short-term curative effect of modified Jufei Decoction combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC patients with yin deficiency and internal heat syndrome is significant, which can improve clinical symptoms, reduce toxic side reactions, and alleviate oxidative stress response damage.

Keywords: Advanced non-small cell lung cancer; Yin deficiency and internal heat syndrome; Jufei Decoction; Oxidative stress; Toxic side reactions; Short-term curative effect

约85%肺癌属于非小细胞肺癌(NSCLC),患者在早期多无明显症状,约75%的NSCLC患者于临床确诊时已演变成晚期,无法进行根治性手术切除。近年来靶向、免疫治疗发展迅速,然而大部分患者不宜接受此类治疗方案,其中免疫治疗对未筛选人群的总体疗效低于20%,晚期NSCLC患者行一线化疗效果仍有待提高^[1]。中医药联合化疗治疗晚期NSCLC的效果获得广泛认可,能提高临床效果以及患者的生存质量,延长生存时间,减轻化疗所致不良反应^[2]。NSCLC属于中医学肺积、息贲范畴,为本虚标实之症,以气虚、阴虚为本,热毒内蕴为标,临床常表现为一派虚热之象^[3]。加之临床采取放化疗等大热峻剂治疗,亦可耗损气阴,邪毒积聚,故临证阴虚内热证较多见^[4]。举肺汤出自《杂病源流犀烛》卷一,其作用是清肺养阴、润肺化痰、宣肺止咳,临床适用于治疗肺痿久嗽、阴虚内热等证。本研究观察举肺汤加味联合化疗治疗晚期NSCLC阴虚内热证患者的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考国际肺癌研究协会/国际抗癌联盟(IASLC/UICC)第8版内容进行TNM分期^[5],晚期肿瘤直径在5~7 cm或侵犯胸壁、心包、膈神经;肿瘤直径>7 cm,侵犯纵膈、横膈等。

1.2 辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[6]辨

证为阴虚内热证。咳嗽无痰或痰少而黏,痰中有血,口干,低热盗汗,心烦失眠,短气胸闷。舌红少苔,脉细或细数。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;年龄50~75岁;卡氏(KPS)评分 ≥ 60 分;临床预测可生存12周及以上;无化疗禁忌证;签定受试同意书。

1.4 排除标准 合并严重基础疾病;参与治疗前4周采用中药治疗的患者;对本次用药过敏的患者;合并其他类型肺系疾病者;伴有精神障碍患者;临床资料不完整。

1.5 一般资料 选取2021年5月—2023年5月于台州市肿瘤医院确诊为晚期(Ⅲb/Ⅳ期)NSCLC患者76例,按随机数字表法分为对照组和观察组各38例。对照组男21例,女17例;平均年龄(60.34 ± 6.43)岁;病理分型:腺癌29例,鳞癌9例;疾病分期:Ⅲb期7例,Ⅳ期31例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分:0~1分36例,2分2例;分化程度:高、中分化12例,低分化26例。观察组男23例,女15例;平均年龄(60.62 ± 6.47)岁;病理分型:腺癌31例,鳞癌7例;疾病分期:Ⅲb期5例,Ⅳ期33例;ECOG PS评分:0~1分34例,2分4例;分化程度:高、中分化10例,低分化28例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过台州市肿瘤医院伦理委员会审核(台肿医伦审2023研

第055号)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予TP方案化疗。紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001)135 mg/m²,3 h滴注完,第1天;再予顺铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020181)25 mg/m²,3 h滴注完,第1~3天;均以21 d为1个周期,治疗2个周期。

2.2 观察组 在对照组基础上给予举肺汤加味治疗。处方:沙参20 g,天冬、百合各15 g,竹茹、阿胶、蒲公英、紫花地丁、紫背天葵各12 g,浙贝母、金荞麦各10 g,桔梗、甘草各9 g。气虚者,加黄芪30 g;胸痛者,加三七15 g。每天1剂,均在台州市肿瘤医院中药房代煎,分装2袋,于化疗第1天开始服用,每天早晚各1次。治疗6周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①近期实体瘤疗效。②阴虚内热证评分。包括咳嗽,咳痰,血痰,口干渴,短气胸闷,低热盗汗,心烦不寐,大、小便性质、频次。按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。评定时间为治疗前、治疗3周、治疗6周。③毒副反应。统计患者白细胞与血小板减少、肝功能损伤、胃肠道反应、神经毒性发生情况。④氧化应激相关指标。于治疗前及6周疗程后采集患者空腹状况下静脉血3 mL,离心设置为3 000 r/min,共5 min(半径为10 cm),冷藏血清待统一检测,均运用酶联免疫法检测血清总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 6周疗程后评定近期实体瘤疗效^[7]。完全缓解(CR):原有瘤灶基本消除,未见新病灶,维持1个月及以上;部分缓解(PR):原有瘤灶最大径相加降低在30%及以上,维持1个月及以上;稳定(SD):原有瘤灶最大径相加降低不足30%或增加不足20%;进展(PD):原有瘤灶最大径相加增加不低于20%。总有效率=(CR+PR)例

数/总例数×100%。

4.2 2组近期实体瘤疗效比较 见表1。治疗后,观察组近期总有效率为73.68%,高于对照组50.00%($P < 0.05$)。

表 1 2组近期实体瘤疗效比较						例(%)
组 别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	38	0	19(50.00)	12(31.58)	7(18.42)	19(50.00)
观察组	38	2(5.26)	26(68.42)	7(18.42)	3(7.89)	28(73.68) ^①

注：①与对照组比较， $P<0.05$

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组不同时间点阴虚内热证评分比较 见表2。治疗前,2组阴虚内热证评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3周、6周后,观察组阴虚内热证评分较治疗前逐渐降低,且低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组不同时间点阴虚内热证评分比较($\bar{x} \pm s$)					分
组别	例数	治疗前	治疗3周	治疗6周	
对照组	38	19.44 ± 4.14	19.27 ± 4.09	19.31 ± 4.11	
观察组	38	19.61 ± 4.18	17.55 ± 3.43 ^{①②}	16.40 ± 3.19 ^{①②}	

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组同时时间点比较, $P < 0.05$

4.4 2组毒副反应发生率比较 见表3。观察组白细胞减少、血小板减少、神经毒性发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组胃肠道反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组毒副反应发生率比较							例
组 别	例数	指标	I 级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	发生率(%)
对照组	38	白细胞减少	10	6	0	0	42.11
		血小板减少	11	7	0	0	47.37
		胃肠道反应	14	6	0	0	52.63
		神经毒性	11	5	0	0	42.11
观察组	38	白细胞减少	8	4	0	0	31.58
		血小板减少	10	5	0	0	39.47
		胃肠道反应	7	3	0	0	26.32 ^①
		神经毒性	9	4	0	0	34.22

注:①对照组比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后血清T-AOC、SOD、GSH-PX水平比较 见表4。治疗前,2组血清T-AOC、SOD、GSH-PX水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清T-AOC、SOD、GSH-PX水平较治疗前降低($P < 0.05$),但观察组血清T-AOC、SOD、GSH-PX水平高于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后血清T-AOC、SOD、

GSH-PX水平比较($\bar{x} \pm s$)

U/mL

组别	时间	例数	T-AOC	SOD	GSH-PX
对照组	治疗前	38	7.39±0.85	59.43±7.03	89.63±10.01
	治疗后	38	6.14±0.72 ^①	50.36±6.15 ^①	64.77±7.30 ^①
观察组	治疗前	38	7.44±0.87	60.03±7.11	90.09±10.21
	治疗后	38	6.64±0.75 ^{①②}	55.41±6.63 ^{①②}	70.12±8.25 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

NSCLC 主要发生于支气管黏膜、腺体、肺泡, 病因病机复杂, 可能与吸烟史、遗传及其他生活污染等有关, 主要表现为胸痛、咳嗽、体质量明显降低等, 晚期 NSCLC 因肿瘤侵犯周围血管以及发生淋巴远处转移等, 患者临床预后较差, 治疗以靶向治疗、免疫治疗、化疗等为主^[8]。然而, 受限于晚期 NSCLC 患者的一般状况、诱导治疗反应、基因突变状态等, 一些患者临床效果并不明显^[9]。运用中医药联合常规化疗措施治疗晚期 NSCLC 不仅疗效更优, 且能减少毒副反应及改善患者生活质量^[10]。

中医认为 NSCLC 病位主要在肺, 肺属于娇脏, 具有不耐寒热之特性, 主要功能是主气、司呼吸, 烟毒秽气、外感六淫、四时疫气、外来毒热等均可直接侵袭肺脏, 引起肺阴不足, 影响其宣肃、通调水道等功能, 以致津液不能正常输布, 则聚集为痰, 痰凝影响血运, 引起瘀血胶结于肺, 久而成积块; 病情发展至晚期, 患者久病体弱, 外邪易入里化热, 可致痰、瘀、热、毒邪胶结阻塞肺络, 亦可耗伤阴液, 导致阴虚合并热毒之证^[11]。肺癌确诊者大多已处于中晚期, 由于癌瘤耗伤人体气血津液, 常出现气阴两虚、阴虚毒热等病机转变, 手术、放化疗等疗法在消灭癌细胞同时也耗伤了人体正气^[12]。由此可见, 晚期 NSCLC 病机虽复杂多变, 但总体以气阴两虚为主, 期间夹杂痰湿、血瘀、热毒之实邪。中医临证主张采取养阴清热、解毒散结为主的治则。举肺汤加味组方以百合甘苦微寒, 归肺经, 可以滋阴清热、润肺止咳; 沙参甘凉, 归肺经, 能够清热养阴、润肺止咳; 两药合用使肺阴得养, 则宣肃有权, 为君药。阿胶性味甘平, 归肺经, 功效补血滋阴润燥; 又肺与大肠相表里, 故用甘寒之麦冬, 可滋养肺胃之阴以润肠燥; 竹茹性味甘微寒, 归肺经, 功

效清热化痰, 共为臣药, 协君药以滋阴清热润肺。佐以浙贝母清热散结, 化痰止咳; 蒲公英、紫花地丁、金荞麦以及紫背天葵相伍可以清热解毒、散瘀消肿; 桔梗作用是宣肺利咽、祛痰散结, 并能引药上行入肺。甘草调和诸药, 合桔梗宣肺利咽, 为使药。全方清、润、宣、散四法并用, 共奏养阴清热、祛痰散结、解毒抗癌的作用。本研究显示, 6周疗程后观察组近期实体瘤总有效率高于对照组, 胃肠道反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。说明举肺汤加味联合化疗对晚期 NSCLC 阴虚内热证患者的临床疗效确切, 能有效改善患者的阴虚内热证候, 减少毒副反应。

肺是人体与外界进行气体交换的核心器官, 外界导入的活性氧与内源性的抗氧化体系平衡失调使肺组织易发生氧化应激反应。氧化应激的发生可能是导致肺癌发生原因之一, 可能提供更利于肿瘤细胞生存的微环境^[13]。氧化应激损伤亦表现为转录因子及其下游相关信号通路的继发性病变, 使 NSCLC 病情进展迅速以及易于发生转移^[13]。氧化应激反应使人体内代谢产生过多的自由基, 引起细胞内外氧化还原平衡失调, 而 SOD、GSH-PX、T-AOC 具有拮抗自由基损伤作用, 均为重要抗氧化应激反应因子。刘晓霞等^[14]的研究显示, NSCLC 患者血中 T-AOC、SOD、GSH-PX 水平明显低于健康人群。本研究显示, 6周疗程后 2 组血清 T-AOC、SOD、GSH-PX 水平均降低, 但观察组高于对照组($P < 0.05$)。现代药理学研究证实, 举肺汤加味方中百合富含的淀粉、氨基酸多糖等具有明显抗氧化、抗炎等作用^[15]; 沙参多糖有一定抗氧化作用, 可清除过多自由基, 降低过氧化氢对组织细胞产生氧化损伤反应^[16]。以上结果表明举肺汤加味治疗能有效减轻氧化应激反应, 对病情进展有一定的抑制作用。

综上所述, 举肺汤加味联合化疗治疗晚期 NSCLC 阴虚内热证的近期临床疗效明显, 能改善临床症状, 减少毒副反应, 减轻氧化应激反应损伤。

[参考文献]

- [1] 陈雨, 庞皓玥, 方雪妮, 等. 一线化疗失败后的晚期非小细胞肺癌治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(20): 4011-4015.
- [2] 刘玉才, 王永锋, 赵立江, 等. 中医药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023,

- 21(18): 193-196.
- [3] 刘文瑞, 冯贞贞, 李建生. 基于文献的不同分期非小细胞肺癌患者中医证候、证素分布规律研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1635-1639.
- [4] 周河燃, 邹颖, 黄挺, 等. 黄挺教授治疗晚期非小细胞肺癌经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(9): 912-915.
- [5] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 218.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [8] 梁冷焮, 张继琛. 胸腔镜下肺段与肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(4): 745-746.
- [9] 周倩, 谭榜宪. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(12): 631-635.
- [10] 王茹稼, 陈华群. 益气养阴汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J]. 新中医, 2021, 53(3): 121-124.
- [11] 柴小妹, 刘伟胜. 刘伟胜治疗阴虚毒热型肺癌经验[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(8): 1255-1258.
- [12] 郑超, 徐基平. 徐基平运用中医药辅助治疗肺癌经验[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(8): 36-37.
- [13] 刘睿, 刘晓霞, 霍忠超. 氧化应激在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8): 1117-1119, 1124.
- [14] 刘晓霞, 李卫霞, 苏镇军, 等. 非小细胞肺癌患者氧化应激水平及其与放疗疗效的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 560-562.
- [15] 赵康宏, 周峰, 严思恩, 等. 新鲜龙牙百合各萃取部位抗氧化、抗炎活性评价及化学成分分析[J]. 现代食品科技, 2020, 36(11): 87-97.
- [16] 张瑞娟, 景永帅, 张丹参. 北沙参多糖提取工艺优化、抗氧化活性及对H₂O₂诱导PC12细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 473-474.
- (责任编辑: 郑锋玲)