

◆肿瘤研究◆

益气养阴汤辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏临床研究

温从乐, 顾长好, 吕小雁, 苏秀秀

苍南县中医院内二科, 浙江 温州 325800

[摘要] 目的: 观察益气养阴汤辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏的临床疗效。方法: 选择 80 例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象, 按随机数字表法分为对照组和观察组各 40 例。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予益气养阴汤治疗。比较 2 组临床疗效、癌因性疲乏、免疫功能及炎症因子水平。结果: 观察组总缓解率为 67.50%, 高于对照组 45.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组癌因性疲乏各项评分较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组各项评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前均降低, $CD8^+$ 较治疗前升高 ($P < 0.05$); 但是观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 IL-6、IL-1 β 、TGF- β 1、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 益气养阴汤辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效较好, 能有效缓解癌因性疲乏症状, 降低化疗对机体免疫功能的损害, 减轻炎症反应。

[关键词] 非小细胞肺癌; 晚期; 癌因性疲乏; 益气养阴汤; 化疗; 免疫功能; 炎症因子

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 01-0146-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.01.032

Clinical Study on Yiqi Yangyin Decoction Assisting Chemotherapy for Cancer-Related Fatigue in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

WEN Congle, GU Changhao, LYU Xiaoyan, SU Xiuxiu

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yiqi Yangyin Decoction assisting chemotherapy for cancer-related fatigue in advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** A total of 80 cases of patients with advanced non-small cell lung cancer were selected as the study subjects and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Yiqi Yangyin Decoction based on the treatment of the control group. After treatment, the clinical effects, cancer-related fatigue, immune function and levels of inflammatory factors in the two groups were compared. **Results:** The total remission rate was 67.50% in the observation group, higher than that of 45.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, each score in cancer-related fatigue in the two groups was decreased when compared with that before treatment ($P < 0.05$), and each score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were decreased when compared with those before

[收稿日期] 2021-09-27

[修回日期] 2022-08-18

[作者简介] 温从乐 (1988-), 男, 主治中医师, E-mail: wen19880925@163.com。

treatment, and the $CD8^+$ level was increased ($P < 0.05$); the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher, and the $CD8^+$ level was lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin- 1β (IL- 1β), transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, IL- 1β , TGF- $\beta 1$ and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Yangyin Decoction assisting chemotherapy for cancer-related fatigue has a good curative effect in treating advanced non-small cell lung cancer, which can effectively relieve symptoms of cancer-related fatigue, reduce the damage of chemotherapy to the immune function of the body, and decrease the inflammatory responses.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Advanced stage; Cancer-related fatigue; Yiqi Yangyin Decoction; Chemotherapy; Immune function; Inflammatory factors

非小细胞肺癌属恶性肿瘤类疾病, 具有较高发病率, 因该病早期无明显临床症状, 多数患者就诊时已为晚期, 失去最佳手术治疗时机, 故此类患者多施以放化疗治疗。放化疗为晚期非小细胞肺癌的综合治疗方式之一, 可有效控制病情发展, 延长生存时间, 研究发现, 对晚期非小细胞肺癌采取放化疗可提高患者近期疗效, 但预后仍不理想^[1]。非小细胞肺癌属于中医学肺积范畴, 因正气不足, 脏腑功能紊乱, 气血阴阳失衡, 正气亏虚, 痰瘀互结, 致气阴亏虚; 又因肿瘤侵袭, 放化疗及干扰素治疗损伤机体功能, 致神疲乏力, 产生癌因性疲乏, 故治疗多以养阴活血、益气祛瘀为主要原则。本研究采用益气养阴汤联合西药治疗晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏, 效果显著, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 非小细胞肺癌的诊断标准: 符合《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[2]中非小细胞肺癌的诊断标准。以神疲乏力、食欲降低、体质量下降等为主要临床表现, 伴咳嗽、呼吸困难及咯血等症状; 临床分期为Ⅲ~Ⅳ期; 经X线片、支气管镜、手术病理活检及细胞学检查确诊。

癌因性疲乏诊断标准: 参考文献[3]中癌因性疲乏的诊断标准。排除其他非肿瘤因素后, 近1个月内患者无法进行同等强度的日常活动, 常有欲睡感及疲劳感, 持续14 d以上, 同时伴以下症状: 注意力不集中; 自觉倦怠乏力; 嗜睡或失眠; 欲望下

降, 情绪消极; 入睡后无法有效补充体能; 日常生活中常感易怒、悲伤等负面情绪; 活动困难或迟缓; 无法进行以往相同的日常活动; 短期记忆下降; 产生疲乏症状且持续数小时。

1.2 辨证标准 参考《中医肿瘤学》^[4]中非小细胞肺癌诊断, 辨证为气阴两虚证。主症: 胸痛胸闷, 五心烦热, 神疲乏力, 咳嗽少痰; 次症: 口干少饮, 喘促气短, 形体消瘦; 舌脉象: 舌质红、苔少, 脉虚无力。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准; 预计生存期超过6个月; 年龄>40岁; 患者及其家属知晓此次研究, 自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在胸腔积液及肺气肿者; 存在严重活动性感染、严重器官功能衰竭及凝血功能障碍者; 存在免疫系统、血液系统疾病及心肝肾功能障碍者; 精神系统疾病及认知与意识功能障碍者; 不耐受NP化疗方案治疗者。

1.5 一般资料 选取2019年5月—2021年4月苍南县中医院收治的晚期非小细胞肺癌患者80例, 按随机数字表法分为观察组和对照组各40例。观察组男24例, 女16例; 年龄42~74岁, 平均(58.47 ± 9.12)岁; 临床分期: Ⅲa期13例, Ⅲb期19例, Ⅳ期8例; 病理类型: 鳞癌14例, 腺癌26例。对照组男22例, 女18例; 年龄45~76岁, 平均(59.37 ± 10.27)岁; 临床分期: Ⅲa期15例, Ⅲb期16例, Ⅳ期9例; 病理类型: 鳞癌16例, 腺癌24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。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予 NP 化疗方案治疗。第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20040813) 75 mg/m²; 第 1 天与第 8 天静脉滴注酒石酸长春瑞滨注射液(海正辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20093688) 25 mg/m²。

2.2 观察组 在对照组基础上给予益气养阴汤治疗。处方: 黄芪、党参、女贞子、太子参、牡蛎、鳖甲各 20 g, 茯苓、麦冬、南沙参、赤芍、玄参、猫爪草、天花粉各 15 g, 浙贝母、白术、山慈菇、地龙各 10 g, 桔梗 6 g, 甘草 5 g。随症加减: 胸胁胀痛者加鸡血藤、莪术各 10 g; 咳嗽咯痰者加枇杷叶、桔梗各 10 g; 胸腔积液者加茯苓、猪苓各 10 g; 胸闷心悸者加薤白、瓜蒌各 10 g。每天 1 剂, 水煎煮 30 min, 煎煮至 300 mL, 分早晚 2 次温服。

2 组均以 1 个月为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①癌因性疲乏。采用 PIPER-疲乏量表(PFS)评估 2 组治疗前后癌因性疲乏程度, 该量表包括感觉、认知、行为及情绪 4 项, 满分 10 分, 评分越高则癌因性疲乏程度越严重。②免疫功能。治疗前后抽取患者空腹肘静脉血 5 mL, 离心分离血清, 采用 Merck Millipore Flowsight 型流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺表达水平, 并计算 CD4⁺/CD8⁺比值。③炎症因子。采用酶联免疫吸附法(试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断股份公司提供)检测 2 组治疗前后白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、血清转化生长因子-β1(TGF-β1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平, 检测过程严格按照试剂盒指示说明进行。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以百分率(%)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 参考《实用肿瘤内科学》^[5]制定疗效标准。完全缓解: 临床症状及病灶基本消失, 持续时间 > 4 周; 部分缓解: 临床症状明显改善, 病灶缩小 ≥ 50%; 稳定: 临床症状稍有缓解, 病灶缩小 < 50% 或增大 < 25%, 未见新病灶; 进展: 临床症状加

重, 出现新病灶或病灶直径增加 ≥ 25%。总缓解率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数×100%。

4.2 2 组疾病缓解率比较 见表 1。观察组总缓解率为 67.50%, 高于对照组 45.00%($P < 0.05$)。

表 1 2 组疾病缓解率比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解率(%)
观察组	40	12(30.00)	15(37.50)	10(25.00)	3(7.50)	27(67.50) ^①
对照组	40	5(12.50)	13(32.50)	14(35.00)	8(20.00)	18(45.00)

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后癌因性疲乏评分比较 见表 2。治疗前, 2 组癌因性疲乏各项评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组癌因性疲乏各项评分较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组各项评分低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后癌因性疲乏评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	感觉	认知	行为	情绪
观察组	治疗前	40	7.74±1.52	8.48±1.35	8.02±1.45	7.66±1.58
	治疗后	40	3.67±1.08 ^{①②}	4.06±1.17 ^{①②}	3.35±1.06 ^{①②}	3.13±1.13 ^{①②}
对照组	治疗前	40	8.03±1.48	8.52±1.38	7.97±1.42	7.62±1.56
	治疗后	40	5.19±1.31 ^①	5.13±1.29 ^①	4.82±1.25 ^①	4.35±1.34 ^①

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

4.4 2 组治疗前后 T 细胞亚群比较 见表 3。治疗前, 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前均降低, CD8⁺较治疗前升高($P < 0.05$); 但是观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组, CD8⁺低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 T 细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	40	58.43±8.57	38.65±7.89	32.54±5.56	1.19±0.38
	治疗后	40	52.58±5.74 ^{①②}	34.83±5.31 ^{①②}	35.03±5.32 ^{①②}	0.99±0.21 ^{①②}
对照组	治疗前	40	59.72±7.62	37.29±7.92	32.75±5.51	1.14±0.36
	治疗后	40	48.04±6.95 ^①	30.62±5.73 ^①	39.07±6.48 ^①	0.78±0.20 ^①

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

4.5 2 组治疗前后炎症因子水平比较 见表 4。治疗前, 2 组 IL-6、IL-1β、TGF-β1、TNF-α 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 IL-6、IL-1β、TGF-β1、TNF-α 水平较治疗前降

低($P<0.05$), 且观察组 IL-6、IL-1 β 、TGF- β 1、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。

表 4 2 组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	IL-6(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	TGF- β 1(μ g/mL)	TNF- α (pg/mL)
观察组	治疗前	40	228.53 $\pm$ 54.82	289.67 $\pm$ 58.06	7.15 $\pm$ 1.52	276.53 $\pm$ 56.43
	治疗后	40	155.27 $\pm$ 45.87 ^②	158.25 $\pm$ 47.92 ^②	3.07 $\pm$ 1.27 ^②	141.25 $\pm$ 43.26 ^②
对照组	治疗前	40	220.16 $\pm$ 60.37	290.24 $\pm$ 57.98	6.84 $\pm$ 1.46	280.42 $\pm$ 55.16
	治疗后	40	182.48 $\pm$ 52.69 ^①	216.39 $\pm$ 53.74 ^①	4.71 $\pm$ 1.35 ^①	189.67 $\pm$ 51.08 ^①

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

大多数非小细胞肺癌患者就诊时病情已发展至晚期, 错过最佳手术治疗时机, 因此给予放化疗治疗, 但放化疗治疗时间长, 易使患者产生癌因性疲乏。癌性疲乏与患者自身肿瘤治疗存在一定关系, 表现为疲乏的主观感受, 明显影响生活质量, 且无法正常完成日常工作, 不随休息而消失。NP 方案为晚期非小细胞肺癌常用治疗方案, 可有效延缓患者病情进展, 但在有效杀灭病灶的同时, 易损伤正常免疫系统及机体组织, 降低患者化疗耐受性, 最终影响治疗效果。

晚期非小细胞肺癌属于中医学肺积范畴, 肺属娇脏, 喜润恶燥, 燥热侵袭, 则正气亏虚, 肺阴耗伤, 日久生痰, 灼血成瘀, 痰瘀互结, 积聚成核, 久成癌肿, 日久不去, 损伤肺体, 耗损气阴, 则气阴亏虚^[6]。非小细胞肺癌因肿瘤侵袭, 可见正气亏虚致神疲乏力、气短懒言等, 又因放化疗及干扰素治疗, 损伤机体功能, 产生癌因性疲乏。疲乏产生与免疫力降低、化疗引发的贫血及白细胞减少存在密切关系。故中医治疗多以养阴活血、益气祛瘀为主要原则。本研究所用益气养阴汤中, 黄芪补中益气, 为补气之要药; 太子参既可补气益阴, 又能生津润肺, 与黄芪共为君药, 二者配伍有补气固表、益气生津之功效。麦冬养阴生津、润肺清心; 党参补中益气、健脾益肺, 与麦冬配伍达金水相生之效; 白术燥湿健脾补气; 女贞子滋阴补肾; 上述四味药配伍共为臣药, 可增强君药补气益阴功效。南沙参养阴清热, 润肺化痰; 玄参润肺、清热生津; 天花粉清热生津、清肺润燥; 牡蛎、鳖甲滋阴潜阳、软坚散结; 赤芍散瘀止痛; 浙贝母润肺化痰; 山慈菇清热化痰; 猫爪草化痰散结; 地龙通络除痹、止咳平喘; 桔梗祛痰宣肺; 以上诸药共为佐

药。甘草有清热祛痰、补脾益气作用, 并调和诸药, 为方中使药。诸药合用, 有益气养阴生津、止咳平喘、润肺化痰、化瘀散结的作用。本研究结果显示, 观察组总缓解率优于对照组, 提示益气养阴汤辅助化疗有利于提高晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏患者疾病控制率。

癌因性疲乏多因疾病及化疗的影响, 产生躯体、认知、行为等方面的持续性疲乏感。对症治疗可缓解患者放化疗期间胃肠道疼痛感及不适感, 但无法有效缓解癌因性疲乏, 且部分患者还易受放化疗影响致气血亏虚, 加重癌因性疲乏。抗肿瘤免疫多为细胞免疫, T 淋巴细胞在肿瘤免疫中发挥中心调控作用。荷瘤状态下, T 淋巴细胞功能不全或被抑制, 易使 T 淋巴细胞亚群失调。CD3⁺是 T 淋巴细胞表面的一类抗原, 主要负责细胞免疫, 该细胞水平上升则表示 T 淋巴细胞免疫功能增加, 可促进 B 细胞增殖与活化, 并能增强体液免疫能力; CD4⁺主要表达于辅助 T(Th)细胞, 可监视癌细胞免疫及抗病毒感染, CD4⁺水平下降则机体抵抗力下降; CD4⁺/CD8⁺为机体免疫系统的稳定指标, 该水平上升则为细胞免疫功能增强。现代药理学研究表明, 黄芪含黄酮类、多糖类、微量元素等多种成分, 对机体免疫系统具有调控作用, 可提高体液免疫和细胞免疫功能, 还能起到抗肿瘤作用^[7]; 女贞子含女贞子多糖、熊果酸、红景天苷等成分, 有增强机体免疫的功能作用, 对免疫低下的小鼠 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的增殖有促进作用, 可提高小鼠的非特异性免疫功能^[8]。本研究发现, 治疗后 2 组癌因性疲乏各项评分较治疗前降低, 且观察组各项评分低于对照组($P<0.05$); 治疗后 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均降低, 但是观察组降低程度更小($P<0.05$)。结果提示, 益气养阴汤辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌癌

因性疲乏可以降低化疗对机体免疫功能的损害,缓解癌因性疲乏各项临床症状。

血清 IL-6 由单核巨噬细胞及某些激活的 T 细胞产生,其高水平表达对肿瘤细胞的增殖生长有促进作用^[9];血清 IL-1 β 为重要促炎因子,有广泛免疫调节作用,可诱发急性蛋白合成;血清 TGF- β 1 有调节细胞分化、生长的多重生物学作用,在恶性肿瘤及自身免疫性疾病的发生发展中有着重要的作用;血清 TNF- α 参与内皮细胞的损伤,可诱发其他炎性介质释放,与其他细胞因子发挥协同作用,加重全身炎性反应,且血清中浓度越高,全身炎性反应越严重。药理学研究表明,桔梗总皂苷具有良好的抗炎性活,对大鼠肺部组织的炎症具有改善作用,能通过上调肺表面活性蛋白-A(SP-A)表达起到修复肺脏的作用^[10]。本研究结果显示,观察组 IL-6、IL-1 β 、TGF- β 1、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。结果提示,益气养阴汤辅助化疗有利于减轻晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏患者炎症反应。

综上所述,益气养阴汤辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏的疗效较好,可以缓解癌因性疲乏症状,降低化疗对机体免疫功能的损害,减轻机体炎症反应。

[参考文献]

- [1] 王淑冰,伍全概,郭予武. 西妥昔单抗联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及其对患者免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(9): 1103-1106.
- [2] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.
- [3] PIPER B F, DIBBLE S I, DODD M J, et al. The revised piper fatigue scale: psychometric evaluation in women with breast cancer[J]. Oncol Nurs Forum, 1998, 25(4): 677-684.
- [4] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 196-200.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 33-34.
- [6] 周岩,田乃菊,张法英,等. 益气养阴汤辅助盐酸埃克替尼片治疗晚期非小细胞肺癌气阴两虚证患者癌因性疲乏疗效及对生活质量影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 13-17.
- [7] 姜辉,顾胜龙,张玉婷,等. 黄芪化学成分和药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 93-96.
- [8] 王涛,刘佳维,赵雪莹. 女贞子化学成分、药理作用的研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(6): 352-354.
- [9] 王秀改,刘振昌,陈创. 益气养阴法联合含铂化疗方案治疗中晚期 NSCLC 患者的临床疗效及对免疫功能、VEGF、IL-6 和 MMP-9 水平的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(12): 88-91.
- [10] 孙强,蒙艳丽,吴秉纯,等. 桔梗化学成分及药理作用的研究概况[J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(4): 64-65.

(责任编辑: 郑锋玲)