

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.027

消瘤保肺丸联合冷冻消融与化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

丁富强,王可为[△],高海妮,张 静

(西安医学院附属宝鸡医院肿瘤内科,陕西宝鸡 721006)

摘要:目的 研究消瘤保肺丸联合冷冻消融及化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果,观察消瘤保肺丸对临床疗效的影响。**方法** 选择 2014 年 5 月至 2016 年 4 月该院住院治疗的 134 例非小细胞肺癌患者为研究对象,随机分为两组,每组 67 例。对照组采用冷冻消融联合化疗进行治疗,观察组在对照组治疗方案的基础上,加用消瘤保肺丸。记录并比较两组患者实体瘤的临床治疗效果,两组患者治疗前后免疫功能的改善情况和生活质量改善情况,比较两组患者主要不良反应的发生率。**结果** 在实体瘤临床疗效比较中,观察组患者的临床控制率为 68.7%,明显高于对照组的 50.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$);在患者免疫功能改善比较中,与治疗前比较,两组患者治疗后的 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高,CD8⁺ 均明显下降,且观察组变化幅度更为明显,高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在两组患者生活质量改善情况比较中,观察组患者总改善率可达 73.1%,明显高于对照组的 58.2%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应均以肝肾损伤、骨髓抑制、脱发、白细胞降低为主,其中观察组上述不良反应的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 消瘤保肺丸联合冷冻消融、化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床效果显著,可明显的控制肿瘤生长,提高患者的免疫力,降低不良反应发生率,并最终提高患者的生活质量,值得在临床使用中推广。

关键词:消瘤保肺丸; 冷冻消融; 非小细胞肺癌; 疗效

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3573-04

Effect of by Xiaoliu Baofei pill combined with cryoablation and chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer

DING Fuqiang, WANG Kewei[△], GAO Haini, ZHANG Jing

(Department of Oncology, Baoji Hospital Affiliated of Xi'an Medical College, Baoji, Shaanxi 721006, China)

Abstract: Objective To study the clinical effect of Xiaoliu Baofei pill combined with cryoablation and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** From April 2014 to April 2016, 134 patients with non-small cell lung cancer were enrolled in our hospital. They were randomly divided into two groups; 67 cases in each group. The control group was treated with cryoablation combined with chemotherapy. The observation group was treated with anti-tumor Xiaoliu Baofei pills in addition. The clinical treatment of solid tumors was recorded and compared. The improvement of immune function and the improvement of quality of life were analyzed before and after treatment. Finally, the incidence of major adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective rate was 68.7% in the observation group, which was significantly higher than that in the control group (50.7%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the comparison of the immune function of the patients, the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were both increased in both groups after treatment, CD8⁺ were significantly decreased. And the change of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). The improvement rate of the patients in the observation group was 73.1%, which was significantly higher than that in the control group (58.2%). There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Liver and kidney injury, bone marrow depression, alopecia and leukocytopenia were the main adverse reactions. The incidence of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoliu Baofei pill combined with cryoablation and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer has obvious clinical effect, which could control tumor growth, improve the immunity of patients, reduce the incidence of adverse reactions, and ultimately improve the quality of life of patients. It is worthy for clinical use.

Key words: Xiaoliu Baofei pill; cryoablation; non-small cell lung cancer; efficacy

非小细胞肺癌(NSCLC)是一种临床最为常见的恶性肿瘤,起源于气管的腺体或者气管黏膜,发病率在所有肺癌中占有较高的比例,也是主要的致死原因^[1]。随着环境的恶化及生活习惯的改变,NSCLC 的发病率逐年升高,但只有 1/4 的患者可以采用手术切除治疗。因此,多学科综合治疗模式受到医生越来越多的关注,如冷冻消融技术、中医调理等^[2]。其中肿瘤组织局部冷冻消融治疗孤立局部的病灶,控制其对其他组织的侵犯;中医药起到辅助治疗、提高患者免疫力等多方面作用。本研究重点探讨了消瘤保肺丸联合冷冻消融、化疗治疗 NSCLC 的临床效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者均为本院 2014 年 5 月至 2016 年 4 月收治的 NSCLC 患者共 134 例。患者均经过 CT、纤维支气管镜或者穿刺检查,符合 WHO 关于 NSCLC 的诊断标准^[3]。纳入标准:(1)符合原发性肺癌诊断标准且组织学(或细胞学)诊断为晚期 NSCLC;(2)年龄小于 80 岁;(3)预计生存期超过 3 个月。排除标准:(1)严重的肝肾功能障碍;(2)3 个月内进行过其他放疗及化疗;(3)对中药过敏患者。采用随机数字表法将患者分为两组,每组各 67 例。观察组中男 43 例,女 24 例;年龄 57~77 岁,平均(69.6±12.2)岁;腺癌 40 例,鳞癌 27 例;Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 52 例。对照组中男 44 例,女 23 例;年龄 57~78 岁,平均(68.9±6.8)岁;腺癌 41 例,鳞癌 26 例;Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 53 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组采用冷冻消融联合化疗进行治疗,采用氩氦刀冷冻消融技术^[4],依据病灶的位置取合适体位。采用 1% 的利多卡因进行局部麻醉,选择合适的穿刺位点及深度进行穿刺;在穿刺位点推进穿刺针,导入氩氦刀,在 CT 确定位置后开启氩氦刀,刀尖的温度快速下降至 -170~-140 °C,冷冻时间为 20 min。随后回升至室温,撤下氩氦刀后止血,术后给予常规的抗感染治疗。化疗方案如下:冷冻消融治疗后 1 周开始进行化疗,采用吉西他滨联合顺铂进行治疗,其中吉西他滨剂量为 1 000 mg/m²,在第 1 天和第 8 天静脉滴注;顺铂的剂量为 80 mg/m²,分成 3 d 静脉滴注完成。观察组患者在对照组治疗的基础上,加用消瘤保肺丸(河南省中医院制剂室提供),其成分包括南沙参、百合、黄芩、半枝莲、石上柏、半夏、甘草、蜂房、仙鹤草、麦冬及黄芩等,水煎后浓缩成丸。规格 10 丸/克。每天 3 次,每次 50~60 丸,1 个月为 1 个疗程。两组患者均治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标 参照 WHO 关于实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。临床控制率=(CR+PR+SD)/总例数×

100%。

分别在治疗前及治疗后采静脉血,通过流式细胞仪测定患者外周血的 CD4⁺、CD8⁺ 水平,并比较两者比值。以此评估患者治疗前后的免疫功能改善情况。

采用 Karnofsky 评分(KPS 评分)评估两组患者的生活质量^[5-6],患者恢复正常,无任何临床症状及体征为 100 分,死亡为 0 分,分数越低,代表患者的生活质量越差。将患者治疗后的 KPS 评分与治疗前进行比较。生活质量改善程度判定标准:显效,治疗后的评分较治疗前提升大于或等于 20 分;有效,治疗后评分较治疗前提升 10~19 分;稳定,治疗后评分较治疗前提升大于 10 分;无效,与治疗前比较,KPS 评分减少 10 分以上。临床总有效率=(显效例数+有效例数+稳定例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组治疗前后的比较方式采用配对 t 检验,治疗后两组间比较采用成组 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者实体瘤疗效结果 观察组患者临床控制率为 68.7%(46/67),对照组临床控制率为 50.7%(34/67),观察组明显高于对照组,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.51, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床控制情况比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
观察组	67	22(32.8)	14(20.9)	10(14.9)	21(31.3)
对照组	67	10(14.9)	9(13.4)	15(22.4)	33(49.3)

2.2 两组患者治疗前后免疫功能水平比较 两组患者治疗后的 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 与治疗前比较,均明显升高,CD8⁺ 均明显下降($P<0.05$);经过治疗后,观察组患者的 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后免疫功能改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	67	治疗前	18.9±2.3	36.1±6.7	0.52±0.02
		治疗后	19.9±2.2 [*]	34.1±5.6 [*]	0.59±0.03 [*]
对照组	67	治疗前	18.8±2.4	35.9±5.7	0.51±0.06
		治疗后	19.3±1.9 [#]	35.3±6.2 [#]	0.54±0.03 [#]

注:与治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组比较,^{*} $P<0.05$

2.3 两组患者生活质量改善情况比较 观察组患者治疗后生活质量改善总有效率为 73.1%(49/67),对照组总有效率为 58.2%(39/67),观察组中生活质量改善的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.36, P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者生活质量改善情况比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	稳定	无效
观察组	67	10(14.9)	20(29.9)	19(28.4)	18(26.9)
对照组	67	7(10.4)	12(17.9)	20(29.9)	28(41.8)

2.4 两组患者主要不良反应发生情况比较 观察组患者各项不良反应发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者主要不良反应发生情比较[n(%)]

组别	n	肝肾损伤	恶心呕吐	白细胞降低	脱发	骨髓抑制
观察组	67	4(6.0)	10(14.9)	8(11.9)	6(9.0)	7(10.4)
对照组	67	16(23.9)	25(37.3)	26(38.8)	10(14.9)	10(14.9)
χ^2		8.44	8.71	12.81	1.11	4.61
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

肺癌已经成为全球范围内最为常见的恶性疾病。有文献报道,2000 年初,全球范围内就有 130 万新发病例,有近百万人死亡^[3]。肺癌的发病原因较多,目前其发病机制尚未明确,可能与吸烟、空气污染、遗传因素及电离辐射等因素有关。从病理组织学区分,肺癌可以分为 NSCLC 和小细胞肺癌,其中 NSCLC 是肺癌的主要类型,占全部肺癌病例的 80% 以上,一经发现就已经处于晚期,失去了手术的机会^[7]。因此探索手术以外的治疗方案,如物理疗法、中医疗法,包括目前发展迅速的小分子药物靶向精准医疗等,都具有重要的临床意义。

随着技术的进步,氩氦刀手术治疗开始走向临床,拉开了肿瘤超低温治疗的序幕,也为肺癌的治疗提供了一个新的思路^[8]。冷冻消融的原理,是通过超导材料,实现精准的快速冷冻和急速升温的过程。快速冷冻可以将肿瘤组织包裹,形成低温冷冻消融靶向区域,有效的杀伤癌细胞,再通过急速升温的过程,使得肿瘤细胞内已经形成的冰晶迅速爆裂,炸碎癌细胞,以达到杀伤癌细胞的效果。有文献报道,氩氦刀在肝癌、前列腺癌等方面均有应用,并取得了良好的效果^[9]。因此,将氩氦刀技术应用于 NSCLC 的治疗,具有重要的临床意义。

除了直接杀伤癌细胞以外,冷冻消融技术还可以增加癌细胞的通透性,进而提升化疗药物的治疗效果。有文献报道^[10],冷冻中心区域的肿瘤细胞在被冻死的同时,周边区域的肿瘤细胞也会因为低温导致细胞膜破裂,这为后期的化疗药物进入肿瘤细胞提供了通道,特别是对于耐药的肿瘤细胞株,由于其表面表达药物外排泵,因此常规的化疗药物很难进入到肿瘤细胞内部,造成治疗耐受,因此冷冻消融技术可以大大提高肿瘤细胞的敏感性。

在我国的传统医学中,肺癌属于胸痛、咳嗽的范

畴^[11-12],临床表现为咯血及喘促。本着“脾为生痰之源,肺胃储痰之器”的原则,晚期的肺癌患者多为正虚邪实,以脾肺虚弱为主。肺癌的根本原因,就在于患者的正气缺如,阴阳失调,表现为肺部血运不畅,日积月累形成病变^[13]。由于常规的化疗药物对机体的正常细胞也会产生不良反应,因此化疗患者正气日渐消退,体质也会萎靡不振。消瘤保肺丸是从肺癌的中医病因出发,有针对性的筛选获得的中药方剂^[14],其主要成分中,半夏除湿化痰、发表开郁,具有止血消瘀、消肿散结的功效;南沙参养阴清肺,阴津滋生,黄芪补气升阳、补肺气之不足,仙鹤草可以提高机体免疫功能。总之,上述成分联合作用,可以提高患者的免疫力,加速机体免疫系统对细胞的吞噬,同时还能够维护正常细胞的生命力,降低患者的不良反应,提升生活质量^[15]。

本次研究探讨了消瘤保肺丸联合冷冻消融、化疗治疗晚期 NSCLC 的临床效果,研究表明,服用了消瘤保肺丸的观察组患者的临床控制率为 68.7%,明显高于对照组 50.7%,且观察组患者免疫功能明显高于对照组($P < 0.05$);在两组患者生活质量改善情况比较中,观察组患者总改善率可达 73.1%,明显高于对照组 58.2%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应均以肝肾损伤、骨髓抑制、脱发、白细胞降低为主,其中观察组上述不良反应的发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,消瘤保肺丸联合冷冻消融、化疗治疗晚期 NSCLC 临床效果显著,可以明显的控制肿瘤生长,提高患者的免疫力,降低不良反应发生率,并最终提高患者的生活质量,值得在临床使用中推广。

参考文献

- [1] 刘冰,高石鑫.肺癌支气管动脉灌注化疗联合氩氦刀冷冻消融治疗临床观察[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6837-6838.
- [2] 庞冉,姜敏,刘明,等.能谱 CT 评估非小细胞肺癌经皮氩氦刀冷冻消融术疗效[J].中国医学影像技术,2015,31(8):1221-1225.
- [3] 胡萍,张运剑.间变性淋巴瘤激酶融合基因阳性的非小细胞肺癌的治疗进展[J].中国全科医学,2017,20(2):232-236.
- [4] 董振宇,郭志,于海鹏,等.冷冻消融联合全身静脉化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价[J].吉林大学学报(医学版),2015,41(4):839-845.
- [5] 裴志东,倪明立.氩氦刀冷冻消融联合支气管动脉灌注化疗治疗Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌的临床疗效[J].肿瘤防治研究,2012,39(8):1020-1022.
- [6] 单孟俊,韩宝惠,游捷.采用国际生活质量量表评价中医药治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效[J].中国中西医结合杂志,2011,31(7):873-879.
- [7] 杜亚明,王中彬,苏鹏,等.CT 引导下经(下转第 3578 页)

大大提升了高有核红细胞的识别率。在新的 ERP 通道中,采用 Mie 散射的原理,对单个红细胞和单个网织红细胞的体积和血红蛋白水平进行测量,获得 MCHr 的测量值等相关参数,并提供红细胞二维和三维九分图,帮助对贫血患者,尤其是小细胞低色素性贫血患者进行诊断和鉴别诊断。同时,通过试剂和算法的改进,SF-Cube 2.0 在血小板检测灵敏度、抗白细胞碎片、红细胞碎片干扰,以及低值血小板检测的重复性方面都有了进一步的提升,呈现出优异的特性。

参考文献

- [1] 丛玉隆. 血细胞分析技术进展与展望[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2012,1(1):4-7.
- [2] 乐家新,周建山,兰亚婷. 血细胞分析仪检测原理[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(3):205-208.
- [3] 杨文志,王晓东,李橙. 库尔特原理及其应用[J]. 工程研究-跨学科视野中的工程,2016,8(6):582-592.
- [4] 钱程. 一个离群点引发的思考——迈瑞血细胞分析仪疟原虫感染检测研究进展[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2012,1(1):59-63.
- [5] 李正兰,刘静诗,罗西贝,等. ACL-8000 血细胞分析仪流水线技术联合染色镜检对疟疾筛查与诊断的临床应用[J]. 现代医院,2017,17(1):131-133.
- [6] 常静秋,艾冬琴. 迈瑞 BC-6800 血细胞分析仪的临床性能评价[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(7):153-155.
- [7] 杨静梅,林一民. 全自动血细胞分析仪白细胞计数与手工计数应用比较[J]. 检验医学与临床,2012,9(8):961-963.
- [8] 乐家新,叶波,王宫振,等. 粒子群分离度数字增强技术及其在去除脂质颗粒对 WBC 计数干扰中的应用研究[J]. 中国医疗器械信息,2016,22(13):1-4.
- [9] 程娟,姚如恩,杨茜,等. 新生儿外周血有核红细胞对白细胞计数的影响[J]. 检验医学,2017,32(7):616-618.
- [10] 许东升. 血细胞分析仪临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(7):747-750.
- [11] 董磊,吉品健,马红雨,等. 网织红细胞的研究进展及应用[J]. 医学综述,2012,18(16):2567-2569.

- [12] 骆鹏程. 基于光散射下的血细胞分析传感器微型化研究与设计[D]. 镇江:江苏大学,2016.
- [13] 邱晓丹,陈淮林,郑艳斌. 地中海贫血和缺铁性贫血鉴别诊断中血常规检测应用价值分析[J]. 中外医学研究,2016,14(24):8-9.
- [14] 王海燕,李晓辉,徐西华. 地中海贫血诊治进展与我国现状[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(6):473-476.
- [15] 焦瑞宝,唐吉斌,黄明坤,等. SYSMEX XT-2000i 血细胞分析仪的常见故障及排除[J]. 实验与检验医学,2010,28(5):532-533.
- [16] 卢志高. 全自动血液分析仪外周血细胞计数的影响因素[J]. 医疗装备,2018,31(5):55-56.
- [17] 张海英,郭泽兴,邝桂婵,等. %Micro/%Hypo 比值在珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血辅助诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(14):1918-1919.
- [18] AMBAYYA A, AWANG R, AMHAR N, et al. Potential Utility of Low Hemoglobin Density (LHD) of Unicel DXH 800 in Comparison with %HYPO HE and %MICRO R in SYSMEX XE-5000[J]. Inter J Lab Hematol, 2012,34:105.
- [19] 施紫微,黄婷,胡锡林. Mindray BC-6800 全自动血液细胞分析仪低值血小板临床性能评价[J]. 中国医学装备,2017,14(2):23-26.
- [20] 陈莹莹,吕春兰,黄晶晶,等. 迈瑞 BC-6800 血细胞分析仪血小板聚集报警信息的分析及可靠性评价[J]. 医学信息,2017,30(1):269-270.
- [21] 吴会丽,郭凡,黄艳春. 网织红细胞平均血红蛋白量检验诊断不同人群缺铁性贫血的效果[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(26):120-122.
- [22] 高绍华,董莉. 网织红细胞血红蛋白含量在铁缺乏疾病诊断中的应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(10):1036-1037.
- [23] 王建中,普程伟,尚柯,等. 网织红细胞血红蛋白含量在铁缺乏诊断中的应用研究[J]. 中国实验诊断学,2004,8(6):572-575.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-08-18)

(上接第 3575 页)

- [7] 肺穿刺氩氦冷冻消融术治疗肺癌(附 152 例报告)[J]. 山东医药,2011,51(6):78-80.
- [8] 钱建新,顾小强,焦晓栋,等. 冷冻消融序贯化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志,2014,23(7):579-583.
- [9] 蔡进中,苏伟珠,何凡,等. 125I 粒子联合氩氦刀冷冻消融术治疗中晚期肺癌的临床疗效研究[J]. 临床放射学杂志,2015,34(7):1136-1139.
- [10] 王文辉,李奋强,李立,等. 多排螺旋 CT 引导下经皮氩氦刀冷冻消融术结合植入 125I 粒子治疗肺癌的近期疗效观察[J]. 介入放射学杂志,2010,19(7):554-557.
- [11] 汪丛丛,刘洪星,庄静,等. 中医药联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2015,18(12):1406-1414.

- [12] 侯宛昕,李和根,陈智伟,等. 中医药联合辅助化疗治疗完全性切除非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(6):648-653.
- [13] 张琰彬,焦丽静,董昌盛,等. 中医药联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌研究现状[J]. 中医杂志,2015,56(10):888-891.
- [14] 孙宏新,覃晶,周宜强. 消瘤保肺丸配合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(1):23-25.
- [15] 孙宏新,段铮,蒋艳玲,等. 消瘤保肺丸对人肺癌 PG 细胞上皮细胞钙粘蛋白、 α -catenin 及 β -catenin 表达水平的影响及意义[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1601-1603.

(收稿日期:2018-04-18 修回日期:2018-07-02)