

“养阴解毒方”联合化疗治疗阴虚毒热型非小细胞肺癌 31 例临床研究

翟韵怡¹ 高静东¹ 张子文² 顾珈裔² 周 丽³

(1.南京中医药大学附属苏州市中医医院,江苏苏州 215009; 2.常熟市第二人民医院,江苏常熟 215500; 3.苏州市第九人民医院,江苏苏州 215200)

摘要 目的:观察在化疗基础上加用中药汤剂养阴解毒方对阴虚毒热型非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 β 1,3-N乙酰氨基葡萄糖基转移酶(β 3GnT8)、跨膜糖蛋白CD147(简称CD147)和肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)等指标的影响。方法:选择符合纳入标准的NSCLC患者61例,随机分为治疗组31例和对照组30例。对照组予规范化疗,治疗组在规范化疗基础上联合使用中药汤剂养阴解毒方。2组均以治疗3周为1个疗程,连续治疗2个疗程后评价疗效。观察并比较2组患者治疗前后血清 β 3GnT8、CD147和肿瘤标志物CEA、CA125表达,以及中医证候总分改变情况;治疗后比较2组患者中医证候疗效;比较2组患者治疗期间骨髓抑制等化疗不良反应发生情况。结果:治疗后2组患者血清 β 3GnT8、CD147表达均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者血清肿瘤标志物CEA、CA125含量治疗前后组内及治疗后组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组患者中医证候总分较治疗前显著降低($P<0.01$),也明显低于对照组治疗后($P<0.05$)。治疗组中医证候总有效率为25.81%,明显高于对照组的6.67%($P<0.05$)。治疗组骨髓抑制等化疗不良反应发生率为16.13%,低于对照组的26.67%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在化疗基础上加用中药汤剂养阴解毒方治疗阴虚毒热型NSCLC患者可显著降低肿瘤相关信号通路 β 3GnT8、CD147表达,改善临床症状,减轻化疗毒副反应,值得进一步研究。

关键词 非小细胞肺癌;阴虚毒热证;养阴解毒方; β 3GnT8;CD147;癌胚抗原;糖类抗原125;化疗副反应

基金项目 苏州市卫生计生委科技项目(LCZX201916)

非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)是我国发病率位居前列的恶性肿瘤,现代医学对于本病的诊断、治疗和预后评估已形成较为完善的体系,但现有的治疗手段在抑制癌细胞增殖扩散、诱导肿瘤细胞凋亡的同时,也会带来诸如骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害等毒副作用,且诊疗手段尚有一定的局限性。肺癌中晚期患者病程日久,毒热甚而阴伤气耗明显,不耐攻伐,行化疗后正气愈亏,体内津液耗伤,伤及肺阴,因此阴虚毒热特征明显。我们在长期临床实践中,依据肺癌阴虚毒热证的病因病机,在《温病条辨》甘寒清润滋补方——沙参麦冬汤的基础上予以化裁,拟定“养阴解毒方”,联合化疗治疗NSCLC患者具有一定的增效减毒作用。本研究选择肿瘤相关信号通路 β 1,3-N乙酰氨基葡萄糖基转移酶(β 3GnT8)、跨膜糖蛋白CD147(简称CD147)指标,观察在化疗基础上加用养阴解毒方对NSCLC患者血清 β 3GnT8、CD147及肿瘤标志物

癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)等的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2019年10月至2022年3月于南京中医药大学附属苏州市中医医院肿瘤科、常熟市第二人民医院中医科、苏州市第九人民医院肿瘤内科就诊且符合纳入标准的NSCLC患者,共61例,依据随机、对照的实验设计原则采用SPSS 26.0软件系统产生研究对象分组处理的随机安排,分为治疗组31例,对照组30例。治疗组男20例,女11例;年龄34~75岁,平均年龄(64.34 ± 10.66)岁;平均卡氏评分(karnofsky评分, KPS评分)72.26分;原发右肺14例,左肺17例;病理分型鳞癌13例,腺癌18例。对照组男13例,女17例;年龄45~75岁,平均年龄(64.02 ± 8.09)岁;平均KPS评分73.00分;原发右肺20例,左肺10例;病理分型鳞癌8例,腺癌22例。2组患者性别、年龄、原发部位、病理分型等一

般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合中华人民共和国卫生部医政司编著的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1]中原发性支气管肺癌诊断标准,经细胞学或组织病理学诊断明确为NSCLC。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[2]16},结合苏州市中医医院肿瘤内科多年临床实践,以辨脏腑气血阴阳虚损为本拟定阴虚毒热证辨证标准。主症:咳嗽少痰或无痰,或痰中带血,甚则咯血不止;胸痛;心烦寐差;低热盗汗或热势壮盛,久稽不退;口渴;大便干结。舌脉:舌红,舌薄或干,脉细或数。符合主症2项结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合原发性非小细胞肺癌西医诊断标准和阴虚毒热证中医辨证标准;年龄18~75岁;体力状况KPS评分 ≥ 60 分;预计生存期超过6个月;血、尿、便常规及生化指标基本正常,无严重的心、肺和肝功能障碍;自愿参与本研究,患者及家属签署知情同意书;能口服中药汤剂,无严重的药物过敏,依从性良好。

1.4 排除及脱落标准 哺乳期或妊娠期妇女;因进食障碍、消化道出血等情况,无法口服中药者;合并心、肺、肝、肾、造血系统等严重疾病者;患精神疾病或严重认知和智力障碍者;治疗期间出现影响疗效观察的其他疾病者;未按规定时间口服中药者;治疗期间出现病情恶化(如感染、出血、呼吸衰竭等),影响治疗进程按期完成者。

2 治疗方法

2.1 对照组 参照美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南(2019.1版)》^[3]原则执行化疗。化疗方案(以下方案均以3周为1个化疗周期):顺铂75 mg/m²(d1),吉西他滨1250 mg/m²(d1、8);顺铂75 mg/m²(d1),多西他赛75 mg/m²(d1);非鳞癌,顺铂75 mg/m²(d1),培美曲塞500 mg/m²(d1)。有合并症或不能耐受顺铂患者的化疗方案(以下方案均以3周为1个化疗周期):卡铂AUC6(d1),紫杉醇200 mg/m²(d1);卡铂AUC5(d1),吉西他滨1000 mg/m²(d1、8);非鳞癌,卡铂AUC5(d1),培美曲塞500 mg/m²(d1)。

2.2 治疗组 化疗方案同对照组,化疗同时予中药养阴解毒方。药物组成:北沙参15 g,麦冬15 g,炙鸡内金10 g,红豆杉10 g,山慈菇15 g,猫人参15 g,石见穿15 g,白花蛇舌草15 g。每日1剂,由苏州市中

医医院制剂室统一煎煮后包装,每剂2袋,每次1袋,每日早晚饭后服用,3周为1个疗程。

2组均连续用药2个疗程(化疗周期)后观察疗效,期间监测各项指标,并依据病情变化予对症处理。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 血清 β 3GnT8、CD147表达 治疗前后抽取2组患者空腹8 h后的清晨静脉血5 mL,运用对应试剂盒,按照说明书检测血清 β 3GnT8、CD147表达。

3.1.2 血清肿瘤标志物CEA、CA125含量 治疗前后抽取2组患者空腹8 h后的清晨静脉血5 mL,由苏州市中医医院检验科检测肿瘤标志物CEA、CA125含量。

3.1.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[2]19}中的评分标准,于治疗前后对2组患者的乏力、气短、胸闷、咳嗽、咯痰、痰中带血、疼痛、消瘦、发热、头晕耳鸣、胸胁胀满、腹胀、纳谷少馨、自汗盗汗、口舌干燥、大便干结、五心烦热、失眠等症状进行评分,每项按照症状的无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,统计总分。

3.1.4 化疗不良反应 记录治疗期间2组患者骨髓抑制、肝功能异常、上呼吸道症状、发热等化疗不良反应发生情况。

3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[2]20}中的疗效判定标准。痊愈:治疗后中医证候总分减少 $\geq 90\%$;显效:治疗后中医证候总分减少 $\geq 70\%$ 、 $< 90\%$;有效:治疗后中医证候总分减少 $\geq 30\%$ 、 $< 70\%$;无效:治疗后中医证候总分减少 $< 30\%$ 。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。计数资料用例(百分比)表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布及方差齐性的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验或配对 t 检验;反之则用中位数(四分位数间距)表示,采用曼-惠特尼秩和检验或Wilcoxon检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后血清 β 3GnT8、CD147表达比较 治疗前2组患者血清 β 3GnT8、CD147表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。详见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后血清 β 3GnT8、CD147表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β 3GnT8/(ng/mL)		CD147/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	31	22.42 $\pm$ 14.89	14.26 $\pm$ 3.31 ^{***}	856.86 $\pm$ 413.91	467.23 $\pm$ 194.62 ^{***}
对照组	30	19.87 $\pm$ 6.27	18.86 $\pm$ 5.82 ^{**}	717.63 $\pm$ 162.80	655.44 $\pm$ 155.26 ^{**}

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后血清肿瘤标志物CEA、CA125含量比较 2组患者治疗前后组内及治疗后组间血清CEA、CA125含量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后血清CEA、CA125含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA/(ng/mL)		CA125/(IU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	31	39.71 $\pm$ 28.82	37.27 $\pm$ 25.98	45.12 $\pm$ 23.53	44.44 $\pm$ 21.82
对照组	30	49.16 $\pm$ 34.00	48.20 $\pm$ 34.45	52.60 $\pm$ 32.24	50.54 $\pm$ 28.89

3.4.3 2组患者治疗前后中医证候总分比较 治疗前2组患者中医证候总分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组中医证候总分较治疗前显著下降($P < 0.01$),且显著低于对照组治疗后($P < 0.05$);对照组中医证候总分治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候总分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	31	22.54 $\pm$ 6.89	18.13 $\pm$ 5.60 ^{***}
对照组	30	22.53 $\pm$ 6.11	22.73 $\pm$ 7.31

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组患者中医证候疗效比较 治疗2个疗程后,治疗组总有效率为25.81%,明显高于对照组的6.67%($P < 0.05$)。详见表4。

表4 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较

组别	例数	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	31	0	0	8	23	25.81 [#]
对照组	30	0	0	2	28	6.67

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.5 2组患者化疗不良反应发生情况比较 治疗组化疗不良反应发生率为16.13%,对照组为26.67%,治疗组低于对照组,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表5。

表5 治疗组与对照组患者治疗期间化疗不良反应发生情况比较

组别	例数	骨髓抑制/例	肝功能异常/例	上呼吸道症状/例	发热/例	发生率/%
治疗组	31	3	1	0	1	16.13
对照组	30	5	1	1	1	26.67

4 讨论

当前,恶性肿瘤已严重威胁人类健康,肺癌的发病率和病死率在所有肿瘤中位居前列,其中尤以NSCLC为甚。临床治疗NSCLC多以综合治疗为主。为探求有效与安全并重的诊疗路径,很多医者开展了大量中医药治疗研究,结果表明,在合理辨证施治的前提下,中医药可以抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、降低肿瘤细胞分裂,对于治疗有积极作用^[4]。

肺癌属中医之内伤杂病,因脏腑气血阴阳失调日久,毒邪与人体气血胶着而成“肺积”,肺脾之气耗伤,甚至损伤人体气之根本,伤及气阴,耗竭津液。周仲瑛教授认为肺癌属癌毒阻肺,提出“癌毒”学说^[5]。癌毒致病多夹杂痰、湿、瘀等病理要素,属本虚标实,其中虚以气虚、阴虚为主,病久则成阴虚毒热证。张代钊教授认为肺癌早期以气虚为主,老年患者多表现为体虚邪实,而后随着病程进展开始合并阴虚证型,晚期患者多已肾精亏虚,肾阴不足,最终气血阴阳俱损^[6]。结合专家论述和我们临床所见,我们认为阴虚毒热是NSCLC患者重要的证型,故应治以养阴解毒法。

养阴解毒方化裁自《温病条辨》“沙参麦冬汤”。沙参麦冬汤作为甘寒清润的滋补方,用于因温燥热邪侵袭人体肺胃而致津液受损、伤及阴分之证。方中北沙参、麦冬清养肺胃,主治肺胃阴伤,有甘寒养阴、清热润燥的功效;添加炙鸡内金顾护脾胃,脾胃为后天之本,使脾胃得益,气血生化有源;红豆杉、石见穿、白花蛇舌草、山慈菇、猫人参清热解毒、散结抗癌,现代药理学研究证实,此类中药的提取物有一定的抗肿瘤功效。

蛋白质糖基化是在糖基转移酶或糖苷酶的作用下,改变蛋白质原有的作用和功能,与细胞识别、细菌感染、肿瘤转移等都有一定相关性^[7]。 β 3GnT8是 β 1,3-N-乙酰氨基葡萄糖转移酶家族(β 3GnTs)中的一员,能催化合成多聚乳糖胺的独特碳水结构,调节基质金属蛋白酶(MMPs)参与肿瘤侵袭和转移。在转移能力更强的肿瘤细胞中,多聚乳糖胺具有更高的表达。CD147是1989年发现的小鼠跨膜糖蛋白基因^[8],可以刺激MMPs从而促进肿瘤侵袭转移,因而被称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子。 β 3GnT8调节CD147的N-糖基化,进而调节细胞信号传导和细胞黏附^[9],干预肿瘤细胞转移^[10-11]。 β 3GnT8与CD147在既往研究中多次表现出与恶性肿瘤相关^[12-13],因此本研究重点观察了此两项指标,并与CEA、CA125等肿瘤标志物在治疗过程中的敏感性做比较。

本研究结果显示,治疗后2组患者血清中CEA、CA125表达较治疗前改变差异无统计学意义,而 β 3GnT8、CD147表达均较治疗前明显下降,表明 β 3GnT8、CD147指标在NSCLC的疗效判断方面具有潜力,也可用作定期检查指标,预判患者疾病进展情况。治疗组治疗后血清 β 3GnT8、CD147表达显著低于对照组,表明与单纯化疗相比,联合养阴解毒方可以更为有效地降低患者血清中肿瘤相关指标的水平,展现出辨证论治前提下中西医结合治疗的优势。此次研究结果显示,治疗后CD147较 β 3GnT8表达的变化更为敏感,可能与两者之间的信号通路相关。研究显示, β 3GnT8催化蛋白CD147中糖链的合成而影响肿瘤细胞的侵袭能力^[14],这也指导我们在未来的进一步实验中,可以从微观角度针对相关通路进行探索,研究指标的变化机制。治疗组治疗后中医证候总分较本组治疗前和对照组治疗后显著下降,且治疗组治疗后中医证候总有效率显著高于对照组,展现出中西药联合治疗对于临床症状改善的优势。治疗组治疗期间化疗不良反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义,说明养阴解毒方可能具有一定的防治化疗后不良反应作用,有待日后加大样本量、延长观察期做进一步研究,并考虑对处方进行优化。

本研究在研究对象的选择方面有局限性,仅选择了原发于左肺或右肺的患者,下一步可以舍弃原发部位改为对中央型肺癌或周围型肺癌进行探究,以更符合现代医学对于NSCLC的认知,为后续研究奠定基础;在收集病例时未能对病程长短进行规范和限制,患者病程长短、是否伴有其他脏转移等都可能对研究结果产生一定影响;观察时间短,下一步拟延长观察期,以进行多因素分析,研究血清 β 3GnT8、CD147表达与病死率、无进展生存期等预后相关指标的联系,并可以在长时间的随访中寻找中药单药或方剂与化疗药物耐药性的相关性。

参考文献

- [1] 陈永生.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995:14.
- [2] 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.
- [3] NCCN non-small cell lung cancer panel members. NCCN guidelines for non-small cell lung cancer (version 1.2019) [EB/OL]. (2018-10-19) [2022-04-22].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [4] 胥瑞婷,马音,朱炜炜.中医药联合靶向药物治疗非小细胞

肺癌的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(12):1359.

- [5] 赵延华,赵智强,吴勉华,等.周仲瑛教授辨治恶性肿瘤的中西医结合观[J].中国中西医结合杂志,2018,38(6):749.
- [6] 崔慧娟.张代钊教授运用中医药治疗肺癌经验的整理和挖掘[D].北京:中国中医科学院,2012.
- [7] 侯温甫,杨文鸽.糖链及其蛋白质糖基化[J].生物技术通报,2005(3):14.
- [8] ALTRUDA F, CERVELLA P, GAETA M L, et al. Cloning of cDNA for a novel mouse membrane glycoprotein (gp42): shared identity to histocompatibility antigens, immunoglobulins and neural-cell adhesion molecules[J]. Gene, 1989, 85(2): 445.
- [9] YAN A X, LENNARZ W J. Unraveling the mechanism of protein N-glycosylation[J]. J Biol Chem, 2005, 280(5): 3121.
- [10] SHEN L, DONG X X, YU M Y, et al. β 3GnT8 promotes gastric cancer invasion by regulating the glycosylation of CD147[J]. J Cancer, 2017, 8(2): 314.
- [11] NI J L, JIANG Z, SHEN L, et al. β 3GnT8 regulates the metastatic potential of colorectal carcinoma cells by altering the glycosylation of CD147[J]. Oncol Rep, 2014, 31(4): 1795.
- [12] 刘振华,吴士良,黄山,等.胃癌中 β 3GnT8的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(2):151.
- [13] JIANG Z, ZHANG H, LIU C, et al. β 3GnT8 promotes colorectal cancer cells invasion via CD147/MMP2/Galectin3 axis[J]. Front Physiol, 2018, 9: 588.
- [14] 沈力. β 3GnT8调控胃肠道肿瘤侵袭转移和化疗耐药的机制研究[D].苏州:苏州大学,2016.

第一作者:翟韵怡(1995—),女,医学硕士,住院医师,研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤。

通讯作者:高静东,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。gaojingdong10@163.com

修回日期:2022-06-04

编辑:吴宁

