

- inflammatory protein (MIP) - 1alpha and MIP- 1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma[J]. Blood, 2002, 100(6): 2195-2202.
- [12] UNEDA S, HATA H, MATSUNO F, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM[J]. Br J Haematol, 2003, 120 (1): 53-55.
- [13] RICHARDSON P G, BARLOGIE B, BERENSON J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial[J]. Cancer, 2006, 106(6): 1316-1319.
- [14] 臧洪敏, 陈君长, 刘亦恒, 等. 补肾活血方对大鼠成骨细胞增殖、分化及矿化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(12): 1112-1114.
- [15] 韩连降. 中西医结合治疗骨伤科术后下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(18): 28-29.
- [16] 方咏. 清热解毒活血化瘀法对急性胰腺炎患者TNF- α 、IL-6、NO的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
- [17] 王宇阳, 冯兴华, 赵亚男, 等. 活血化瘀法治疗强直性脊柱炎的基础研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 631-635.

【责任编辑: 陈建宏】

扶正解毒汤辅助克唑替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清Pokemon及AGR2表达的影响

张春雷, 李贵新, 宋鹏, 高志成, 满萍, 刘莉莉
(潍坊市中医院, 山东潍坊 261041)

摘要:【目的】探讨扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及其对血清Pokemon、前梯度蛋白2(AGR2)表达的影响。【方法】将118例晚期非小细胞肺癌患者随机分为观察组和对照组, 每组各59例。对照组给予克唑替尼治疗, 观察组在对照组的基础上给予扶正解毒汤治疗, 连续治疗3个月。观察2组患者治疗前后免疫功能指标、血清Pokemon及AGR2水平的变化情况, 比较2组患者的实体瘤疗效、中医证候疗效及末次随访时的无进展生存时间(PFS)。【结果】(1)实体瘤疗效方面, 治疗3个月后, 观察组的肿瘤控制率为84.75%(50/59), 对照组为74.58%(44/59), 组间比较, 观察组的实体瘤疗效优于对照组($P < 0.05$)。(2)中医证候疗效方面, 治疗3个月后, 观察组的中医证候总改善率为77.97%(46/59), 对照组为47.46%(28/59), 组间比较, 观察组的中医证候疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。(3)免疫功能指标方面, 治疗后, 2组患者的T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较治疗前降低($P < 0.05$), CD8⁺水平均较治疗前升高($P < 0.05$); 组间比较, 观察组的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。(4)血清Pokemon及AGR2方面, 治疗后, 2组患者不同肿瘤直径和临床分期的血清Pokemon、AGR2水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 而2组患者治疗前后不同分化程度和病理类型的血清Pokemon及AGR2水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 组间比较, 观察组不同肿瘤直径和临床分期的血清Pokemon、AGR2水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。(5)随访情况方面, 截止至随访时间, 观察组患者的中位PFS为9.0(4.2~13.3)个月, 高于对照组的8.0(3.5~11.6)个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效确切, 能有效控制病情进展, 缓解症状和体征, 改善机体免疫功能, 降低血清Pokemon及AGR2水平, 延长患者的生存时间。

关键词: 扶正解毒汤; 克唑替尼; 晚期非小细胞肺癌; 血清Pokemon; 血清前梯度蛋白2

中图分类号: R273.342

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0234-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2022.02.002

收稿日期: 2021-05-27

作者简介: 张春雷(1986-), 男, 硕士, 主治中医师; E-mail: bb337tdoa3707@163.com

通讯作者: 李贵新(1970-), 男, 博士, 主任医师; E-mail: mdliguixin@163.com

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(编号: ZR2014HM012); 山东省潍坊市卫生健康委员会中医药科研项目(编号: 20204094)

Effect of *Fuzheng Jiedu* Decoction Assisting Crizotinib on the Expression of Serum Pokemon and Anterior Gradient 2 in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Chun-Lei, LI Gui-Xin, SONG Peng, GAO Zhi-Cheng,
MAN Ping, LIU Li-Li

(Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261041 Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of *Fuzheng Jiedu* Decoction assisting crizotinib on the expression of serum Pokemon and anterior gradient 2 (AGR2) in the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to observe its effect on the expression of serum Pokemon and AGR2. **Methods** A total of 118 patients with advanced NSCLC were randomly divided into the observation group and the control group, with 59 cases in each group. The control group was given crizotinib orally, and the observation group was given *Fuzheng Jiedu* Decoction together with crizotinib orally, the treatment lasting for 3 consecutive months. The changes of immune function indexes and serum Pokemon and AGR2 levels in the two groups were observed before and after treatment, and the solid tumor efficacy, TCM syndrome efficacy and progression-free survival (PFS) at the last follow-up were compared between the two groups. **Results** (1) Solid tumor efficacy: after 3 months of treatment, the tumor-control rate of the observation group was 84.75% (50/59), and that of the control group was 74.58% (44/59). The intergroup comparison showed that the solid tumor efficacy of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). (2) TCM syndrome efficacy: after 3 months of treatment, the total rate for improving TCM syndrome in the observation group was 77.97% (46/59), and that in the control group was 47.46% (28/59). The intergroup comparison showed that the TCM syndrome efficacy in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (3) Immune function indexes: after treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and $CD8^+$ level was increased compared with that before treatment ($P < 0.05$). The levels of $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were all significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). (4) Serum Pokemon and AGR2: after treatment, the serum Pokemon and AGR2 levels in the patients with various sizes of the tumor and at different clinical stages in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), while the differences of the serum Pokemon and AGR2 levels were insignificant among the patients with different levels of differentiation and pathological types in the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The intergroup comparison showed that the serum levels of Pokemon and AGR2 in the patients with various sizes of the tumor and at different clinical stages in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). (5) The follow-up results showed that the median PFS of patients in the observation group was 9.0 (4.2–13.3) months and was higher than that in the control group of [8.0 (3.5–11.6) months], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Fuzheng Jiedu* Decoction assisting crizotinib exerts certain effect in treating patients with advanced NSCLC, which can effectively control the progression of the disease, relieve symptoms and signs, improve immune function, reduce serum levels of Pokemon and AGR2, and prolong the survival time of the patients.

Keywords: *Fuzheng Jiedu* Decoction; crizotinib; advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); serum Pokemon; serum anterior gradient 2 (AGR2)

肺癌起源于支气管的黏膜上皮, 是目前全世界发病率最高, 死亡人数最多的一种恶性肿瘤,

严重威胁人类的身心健康^[1]。肺癌通常分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌(non-small

cell lung cancer, NSCLC)约占85%左右,且超过半数患者确诊时已发展至中、晚期,临床上通常采用抗肿瘤治疗为主的综合疗法^[2-3]。中医学认为,非小细胞肺癌是由于肺脏、脾脏、肾脏亏虚导致肺气不足,日积月累,使得湿聚痰凝,气滞血瘀,蕴结于肺,以致肺失宣发与肃降,故中医以扶正为主、祛邪为佐治疗,可取得较好疗效^[4]。而相关临床研究^[5-6]发现,血清Pokemon及前梯度蛋白2(AGR2)可作为预测非小细胞肺癌的治疗效果及预后的血清标志物。因此,本研究主要观察扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及其对免疫功能和血清Pokemon、AGR2水平的影响,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年1月至2020年1月潍坊市中医院收治的118例晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,其中男性73例,女性45例,年龄(57.5 ± 6.7)岁。根据就诊先后顺序,采用随机数字表将患者随机分为观察组和对照组,每组各59例。经统计学分析,2组患者的性别、年龄、病程、吸烟情况、临床分期、病理类型等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理学确诊为晚期非小细胞肺癌;②临床上有可测量病灶;③TNM分期为ⅢB期或Ⅳ期,属晚期肺癌,无手术指征;④年龄 ≥ 18 岁,预计生存时间 > 3 个月;⑤自愿参加本研究且均签署相关知情同意书的患者。

1.2.2 排除标准 ①合并有严重的心、肝、肾等器质性病变,或伴有造血及凝血系统障碍的患者;②近1个月内已行抗癌药物治疗的患者;③肿瘤转移至脑或中枢神经系统且不可控制的患者;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤过敏体质及对本研究所用药物过敏的患者;⑥依从性差,未按规定进行治疗,或自行加用其他治疗措施,从而影响疗效判定的患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予克唑替尼胶囊治疗。用法:克唑替尼胶囊(德国Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH生产,批准文号:H20171012;规格:250 mg/粒),口服,每次1粒,每日2次。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上给予扶正解毒

汤治疗。方药组成:白花蛇舌草30 g、黄芪30 g、麸炒白术20 g、八月札15 g、竹茹15 g、紫灵芝15 g、白英15 g、龙葵15 g、人参15 g、炙旋覆花15 g(包煎)、陈皮12 g、姜半夏12 g、佛手6 g、砂仁6 g(后下)。上述中药均由潍坊市中医院中药房提供。每日1剂,常规煎取300 mL,分早晚2次温服。

1.3.3 疗程 2组患者均以1个月为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.4 观察指标及疗效判定标准

1.4.1 实体瘤疗效评价 参照人民卫生出版社出版的《临床中医肿瘤学》^[7]中有关肺癌的实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。肿瘤控制率(DCR) = (CR例数 + PR例数 + SD例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 中医证候疗效评价 参照江苏科学技术出版社出版的《中医量化诊断》^[8]制定中医证候量化评分表,根据治疗前后中医证候积分的变化情况评价疗效,计算公式(尼莫地平法)为:中医证候积分减少率 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显著改善:中医证候积分减少率 $\geq 70\%$;部分改善:30% \leq 中医证候积分减少率 $< 70\%$;无改善:中医证候积分减少率 $< 30\%$ 。总改善率 = (显著改善例数 + 部分改善例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 免疫功能指标检测 分别于治疗前和治疗3个月后采用流式细胞仪检测2组患者T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺值。

1.4.4 血清Pokemon和AGR2指标检测 分别于治疗前和治疗3个月后采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测2组患者血清Pokemon及AGR2水平。

1.4.5 随访情况 所有患者治疗后通过电话或门诊随访,采用Kaplan-Meier法计算2组患者末次随访的无进展生存时间(PFS)。其中PFS的开始和结束时间分别指治疗开始时间、疾病进展(PD)或末次随访时间。

1.5 统计方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier生存分析进行生存曲线绘制。以 $P < 0.05$ 表示差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者实体瘤疗效比较

表1 2组非小细胞肺癌(NSCLC)患者实体瘤疗效比较

Table 1 Comparison of solid tumor efficacy between the two groups of NSCLC patients

[例(%)]

组别	例数/例	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	疾病稳定(SD)	疾病进展(PD)	肿瘤控制率(DCR)
对照组	59	4(6.77)	20(33.90)	20(33.90)	15(25.42)	44(74.58)
观察组	59	6(10.17)	24(40.68)	20(33.90)	9(15.25)	50(84.75) ^①

① $P < 0.05$, 与对照组比较

2.2 2组患者中医证候疗效比较 表2结果显示:治疗3个月后,观察组的中医证候总改善率为77.97%(46/59),对照组为47.46%(28/59),组间比较,观察组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后免疫功能指标比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的T淋巴细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均较治疗前降低, $CD8^+$ 水平均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P <$

疗3个月后,观察组的肿瘤控制率为84.75%(50/59),对照组为74.58%(44/59),组间比较,观察组的实体瘤疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组非小细胞肺癌(NSCLC)患者中医证候疗效比较
Table 2 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups of NSCLC patients

[例(%)]

组别	例数/例	显著改善	部分改善	无改善	总改善
对照组	59	14(23.73)	14(23.73)	31(52.54)	28(47.46)
观察组	59	24(40.67)	22(37.29)	13(22.03)	46(77.97) ^①

① $P < 0.05$, 与对照组比较

0.05);治疗后组间比较,观察组的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗前后免疫功能指标比较

Table 3 Comparison of immune function indexes between the two groups of NSCLC patients

before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
对照组	59	治疗前	31.28 ± 4.52	30.21 ± 4.51	1.19 ± 0.45
	59	治疗后	25.15 ± 4.19 ^①	32.57 ± 4.67 ^①	0.88 ± 0.27 ^①
观察组	59	治疗前	31.38 ± 4.49	30.19 ± 4.55	1.17 ± 0.51
	59	治疗后	27.37 ± 4.26 ^{①②}	36.86 ± 4.82 ^{①②}	1.09 ± 0.31 ^{①②}

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.4 2组患者治疗前后血清Pokemon和AGR2水平比较 表4和表5结果显示:治疗前,2组患者不同肿瘤直径、临床分期、分化程度和病理类型的血清Pokemon、AGR2水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者不同肿瘤直径和临床分期的血清Pokemon、AGR2水平均较治疗前降低($P < 0.05$),而2组患者治疗前后不同分化程度和病理类型的血清Pokemon及AGR2水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后组间比较,观察组不同肿瘤直径和临床分

期的血清Pokemon、AGR2水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2组患者生存情况比较 图1结果显示:截止至随访时间,观察组患者的中位PFS为9.0(4.2~13.3)个月,高于对照组的8.0(3.5~11.6)个月,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤的首位^[9]。肺癌绝大多数属于非小细胞

表4 2组非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗前后血清Pokemon水平比较

Table 4 Comparison of serum Pokemon level between the two groups of NSCLC patients

		before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng·mL ⁻¹)					
组别	例数/例	时间	肿瘤直径		临床分期		
			< 3 cm	≥3 cm	ⅢB期	Ⅳ期	
对照组	59	治疗前	125.45 ± 46.15	231.75 ± 92.45	122.58 ± 42.54	228.49 ± 98.63	
	59	治疗后	98.01 ± 23.05 ^①	169.89 ± 46.52 ^①	96.11 ± 34.01 ^①	163.79 ± 43.84 ^①	
观察组	59	治疗前	125.69 ± 46.51	231.69 ± 92.51	122.51 ± 42.55	228.53 ± 98.56	
	59	治疗后	75.58 ± 18.69 ^{①②}	121.09 ± 35.98 ^{①②}	76.29 ± 33.61 ^{①②}	123.21 ± 32.31 ^{①②}	

组别	例数/例	时间	分化程度			病理类型	
			高	中	低	鳞癌	腺癌
对照组	59	治疗前	215.48 ± 105.34	178.84 ± 95.22	175.59 ± 75.31	170.39 ± 71.52	223.75 ± 115.36
	59	治疗后	215.24 ± 105.33	178.28 ± 95.26	175.43 ± 75.25	170.35 ± 71.47	223.69 ± 115.35
观察组	59	治疗前	215.49 ± 105.23	178.75 ± 95.39	175.49 ± 75.21	170.37 ± 71.46	223.79 ± 115.38
	59	治疗后	215.11 ± 105.21	178.37 ± 95.19	175.31 ± 75.23	170.27 ± 71.48	223.55 ± 115.31

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

表5 2组非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗前后血清AGR2水平比较

Table 5 Comparison of serum AGR2 level between the two groups of NSCLC patients

		before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng·mL ⁻¹)					
组别	例数/例	时间	肿瘤直径		临床分期		
			< 3 cm	≥3 cm	ⅢB期	Ⅳ期	
对照组	59	治疗前	14.75 ± 4.45	17.85 ± 5.36	14.58 ± 4.54	17.49 ± 4.63	
	59	治疗后	13.01 ± 4.05 ^①	13.89 ± 3.52 ^①	13.11 ± 4.01 ^①	13.09 ± 3.84 ^①	
观察组	59	治疗前	14.69 ± 4.51	17.78 ± 5.41	14.49 ± 4.63	17.51 ± 4.55	
	59	治疗后	11.58 ± 3.69 ^{①②}	11.09 ± 2.98 ^{①②}	11.29 ± 3.61 ^{①②}	11.21 ± 2.31 ^{①②}	

组别	例数/例	时间	分化程度			病理类型	
			高	中	低	鳞癌	腺癌
对照组	59	治疗前	15.48 ± 5.34	15.34 ± 5.22	15.59 ± 5.31	15.39 ± 5.52	15.75 ± 5.36
	59	治疗后	15.54 ± 5.53 ^①	15.28 ± 5.26	15.49 ± 5.35	15.35 ± 5.47	15.69 ± 5.35
观察组	59	治疗前	15.49 ± 5.49	15.49 ± 5.23	15.45 ± 5.39	15.37 ± 5.46	15.79 ± 5.38
	59	治疗后	15.51 ± 5.51	15.37 ± 5.19	15.61 ± 5.35	15.41 ± 5.48	15.65 ± 5.41

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

肺癌(NSCLC), 多数为老年患者, 主要是因为老年人群的生理机能衰退、免疫力低下、药物代谢功能差、骨髓储备功能低且伴有多种基础疾病所致^[10]。研究表明, 非小细胞肺癌的发生发展与机体的免疫功能密切相关, 其中细胞免疫和体液免疫在抗肿瘤中具有协同效应^[11]。肿瘤患者随着疾病进展导致免疫系统功能进行性下降, CD4⁺/CD8⁺比值明显下降^[12]。相关研究证实, 影响非小细胞肺癌远期生存率的关键指标是患者淋巴细胞的比率, 且该指标是影响非小细胞肺癌预后的独立危险因素^[13]。肺癌诊断包括影像学检查、血清学标志物检

测及病理组织学活检。由于血清学标志物具有无辐射、价格低廉及非侵入性的优点, 因此在肺癌的筛查、诊断、治疗和预后等方面应用越来越广泛。目前, 西医对于晚期非小细胞肺癌患者尚无特效治疗方法, 主要以放化疗等抗肿瘤治疗为主^[14]。克唑替尼是一种 ALK 竞争性酪氨酸抑制剂, 既能特异性靶向抑制 EML4-ALK, 也可抑制 ROS1 和 c-MET 等信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞的凋亡, 且该药具有毒性低、疗效好、相对安全的优点, 是晚期肺癌患者一线治疗的最佳选择, 这也是本研究将该药作为

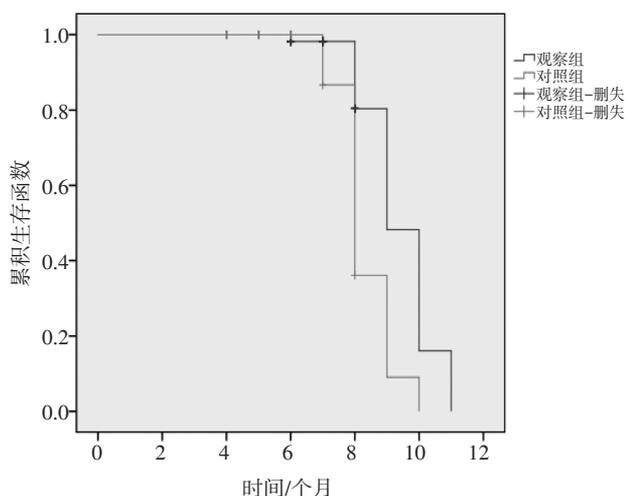


图1 2组患者无进展生存时间(PFS)分析

Figure 1 Analysis of progression-free survival (PFS) in the two groups

对照药的依据,但长期服用可产生耐药性^[15-16]。

肺癌属于中医学的“肺积”“咳嗽”“咯血”“胸痛”等范畴^[17]。迄今为止,肺癌的病因尚未完全明了,但根据患者的起病经过及临床表现,大多数学者认为,本病的发生与饮食不节、外感六淫和情志忧伤等相关,其病机为各种因素引起患者正气虚损,阴阳失调,毒邪内侵入肺,最终导致患者脏腑功能紊乱而发为本病。正气内虚则难以固邪,致癌毒四处转移,故中医当以扶正祛邪、标本兼治为原则,以补气血、滋肾阴为主^[18]。本研究扶正解毒汤组方中,白花蛇舌草清热解毒,黄芪健脾益气,麸炒白术益气补中,八月札凉血清热,竹茹清热止吐,紫灵芝益气滋阴,白英清热利湿,龙葵解毒活血,人参大补元气,炙旋覆花止逆和胃,陈皮健脾燥湿,姜半夏理气和胃,佛手降逆止呕,砂仁散结行气。全方合用,共奏扶正解毒、化痰软坚、降逆止呕之功效。现代药理研究表明,黄芪具有增强免疫功能,使血白细胞及多核白细胞数量显著增加,使巨噬细胞吞噬百分率及吞噬指数显著上升,从而有效提高机体免疫力,提高CD4⁺及CD8⁺淋巴细胞水平^[19];白术能够增强化疗药物的敏感性,增强药物杀伤癌细胞的能力,促进骨髓造血,从而起到抗肿瘤的作用^[20];人参皂苷具有增强机体免疫功能,抗肿瘤细胞侵袭转移及避免肿瘤细胞耐药等作用^[21];陈皮提取物具有促进G0-G1期肿瘤细胞增多,加快癌细胞凋亡的作用^[22];姜半夏及竹茹具有促进胃肠

蠕动,提高胃肠肌肉兴奋性,调节激素分泌及减轻西药毒副反应的作用^[22]。

本研究结果发现,观察组经扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗后,患者的肿瘤控制率为84.75%(50/59),高于对照组的74.58%(44/59),其中医证候疗效的总改善率为77.97%(46/59),高于对照组的47.46%(28/59),差异均有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者治疗后T淋巴细胞CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,表明扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效确切,具有控制病情进展、有效缓解症状和体征、改善机体免疫功能的作用。

Pokemon也称OCZF、FBI-1及LRF,是一种反式激活HIV转录的因子^[23]。Pokemon作为转录抑制因子POK家族成员之一,COOH端为Krippel样锌指结构,具有介导与DNA的特异性识别与结合的作用。NH2端为POZ/BTB结构,具有促进二聚体形成,使组蛋白去乙酰化酶而发挥转录抑制作用^[24]。临床研究证实,非小细胞肺癌患者血清中Pokemon的表达水平明显高于正常人,且患者Pokemon的表达水平与肿瘤大小、临床分期有关^[25]。此外,研究发现Pokemon可能具有促进肿瘤生长及转移的作用^[26]。前梯度蛋白2(AGR2)是一种在雌激素受体阳性表达的乳腺癌细胞系MCF7中发现的基因,基因位于染色体7P21.3,编码分泌性蛋白质,其异常表达可能与多种肿瘤的发生、发展、转移及预后密切相关^[27]。临床研究证明,肺癌患者血清AGR2水平明显高于正常人,且分化程度越高的肺癌,AGR2水平越低^[28]。此外,研究发现肺癌患者血清AGR2水平与肿瘤大小、TNM分期有关,随着肿瘤直径增大、分期增加,血清AGR2水平增高^[29]。

本研究发现,观察组患者经扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗后,不同肿瘤直径和临床分期的血清Pokemon及AGR2水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明扶正解毒汤辅助克唑替尼能有效降低晚期非小细胞肺癌患者血清Pokemon及AGR2水平。此外,本研究还发现,截止至随访时间,观察组患者的中位无进展生存时间(PFS)为9.0(4.2~13.3)个月,高于对照组的8.0(3.5~11.6)个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明扶正解毒汤辅助克唑替尼能有效延长

晚期非小细胞肺癌患者的生存时间。

综上所述,扶正解毒汤辅助克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效确切,能有效控制病情进展,缓解症状和体征,改善机体免疫功能,降低血清Pokemon及AGR2水平,延长患者生存时间,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [2] LEE S S, CHEAH Y K. The interplay between micrnas and cellular components of tumour microenvironment (TME) on non-small-cell lung cancer(NSCLC) progression[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 3046379.
- [3] 金倩文,冯国生.局部晚期非小细胞肺癌治疗现状及趋势[J].疑难病杂志,2019,18(8):110-114.
- [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):113-117.
- [5] 李新玲,许浩然,玄明达,等.非小细胞肺癌组织中Pokemon、P14ARF及E2F1的表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2020,28(19):3341-3346.
- [6] WANG J, LI X, XUE X, et al. Clinical outcomes of EGFR kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC[J]. Int J Cancer, 2019, 144(11): 2677-2682.
- [7] 周岱翰.临床中医肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2009:14-131.
- [8] 徐迪华,徐剑秋.中医量化诊断[M].南京:江苏科学技术出版社,1997:52-78.
- [9] SHAW A T, RIELY G J, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1121-1126.
- [10] 黄婉怡,朱丽华,侯宛昕,等.老年晚期非小细胞肺癌的生存研究及影响因素分析[J].世界中医药,2019,14(1):214-219.
- [11] 衣学新,邓军吉.益气养阴方对非小细胞肺癌患者化疗后免疫功能的影响[J].环球中医药,2018,11(6):935-938.
- [12] 郑奇,曾云芳,桂梦岚,等.外周血CD4⁺T淋巴细胞亚群与自然杀伤细胞在非小细胞肺癌患者中的表达及临床意义[J].实用医院临床杂志,2020,17(3):125-128.
- [13] 吴云波,张维强,魏智民,等.晚期非小细胞肺癌患者化疗前后淋巴细胞亚群的变化[J].中国临床保健杂志,2018,21(3):389-394.
- [14] 吴皓,李萍.奥希替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及安全性分析[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(4):22-25.
- [15] SHAW A T, BAUER T M, MARINIS F D, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029.
- [16] ZHOU C, KIM S W, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer(ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 437-446.
- [17] 李白坤,湛宇灿,李庆林,等.中医药治疗肺癌作用机制研究进展[J].安徽中医药大学学报,2018,37(3):92-95.
- [18] 徐杉智,余功,谢斌.肺癌的病机分析及方剂应用探索[J].辽宁中医杂志,2018,45(2):270-272.
- [19] 刘志一.黄芪药理作用的研究进展[J].中国中西医结合杂志,1991,11(5):312-313.
- [20] 杨娥,钟艳梅,冯毅凡.白术的化学成分和药理作用的研究进展[J].广东药学院学报,2012,28(2):218-221.
- [21] 金哲浩,于婷,宋晓伟,等.人参皂苷Rh2抗肿瘤机制及药物递送研究进展[J].国际药学研究杂志,2018,45(6):16-20.
- [22] 王保芹,王心恒,李泽庚.中医药治疗肺癌研究进展[J].中医学报,2018,33(3):371-374.
- [23] ZHAO Z, WANG J, WANG S, et al. LncRNA CCAT2 promotes tumorigenesis by over-expressed Pokemon in non-small cell lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 87: 692-697.
- [24] LIU X, LIU B, LI R, et al. miR-146a-5p plays an oncogenic role in NSCLC via suppression of TRAF6[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 847.
- [25] 王丽红,窦亚平,韩双双,等.非小细胞肺癌中Pokemon蛋白与P14ARF-MDM2-p53通路蛋白的相关性研究[J].国际呼吸杂志,2020,40(4):279-284.
- [26] 李永波,王景民,王朝阳.CT引导下经皮穿刺肺癌组织中SIRT1表达量与癌细胞增殖、侵袭的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(3):361-364.
- [27] LUU T T T, BACH D H, KIM D, et al. Overexpression of AGR2 is associated with drug resistance in mutant non-small cell lung cancers[J]. Anticancer Res, 2020, 40(4): 1855-1866.
- [28] XUE X, HU R. miR-342-3p suppresses cell proliferation and migration by targeting AGR2 in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 412: 170-178.
- [29] 魏筠妮,张春玉,傅松滨.分泌蛋白AGR2在肿瘤中的研究进展[J].国际遗传学杂志,2019,42(2):130-135.

【责任编辑:陈建宏】