

槐耳颗粒治疗原发性支气管肺癌的临床疗效

高平¹ 陆依珊² 吴兰³ 栾月³ 丁苗苗³ 张小丹³ 梁洪禄¹

(1. 大连医科大学附属第一医院 辽宁 大连 116000; 2. 大连市 8 中 辽宁 大连 116000;
3. 大连医科大学 辽宁 大连 116000)

摘要: 目的: 研究应用槐耳颗粒治疗原发性支气管肺癌的临床疗效。方法: 以大连医科大学附属第一医院 2013 年 1 月—2015 年 12 月因诊断为非小细胞肺癌 (NSCLC) 住院的病例 84 例 随机分为化疗组和观察组 (槐耳颗粒联合化疗), 每组 42 例, 分析比较两组患者临床疗效, 生活质量, 免疫功能, 不良反应等指标变化。结果: 观察组有效率及病灶稳定率均高于化疗组, 但差异均无统计学意义。生活质量 (KPS 评分) 改善情况观察组优于化疗组 ($P < 0.05$)。观察组临床症状总改善率 (显著改善 + 部分改善) 优于化疗组 ($P < 0.05$), 且两组治疗前后在咳嗽、胸痛、潮热等症状方面的改善情况观察组优于化疗组 ($P < 0.05$)。治疗后观察组和化疗组 CD_3 、 CD_4 及 NK 细胞比例差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 CD_8 细胞比例差异无统计学意义。化疗组和观察组治疗后肿瘤标志物 CEA、CA19-9 降低率比较均具有统计学意义。两组不良反应发生方面的差异均无统计学意义。结论: 槐耳颗粒可改善 NSCLC 患者主要临床症状, 提高其生活质量, 增强细胞免疫功能, 对 NSCLC 患者具有重要的辅助治疗作用。

关键词: 槐耳颗粒; 肺癌; 疗效; 临床研究

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2016)05-0994-04

Huaier Granule on Primary Bronchogenic Carcinoma

GAO Ping¹, LU Yishan², WU Lan³, LUAN Yue³, DING Miaomiao³, ZHANG Xiaodan³, LIANG Honglu¹

(1. The First Affiliated Hospital of Dalian of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China;
2. Dalian No. 8 Senior High School, Dalian 116000, Liaoning, China;
3. Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

Abstract: *Objective:* To explore the effect of Huaier Granule on treatment of primary bronchogenic carcinoma. *Methods:* Eighty-four cases with non-small cell lung cancer (NSCLC) were collected. In the first Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2013 to December 2015, all cases were randomly divided into chemotherapy group and observation group (Huaier Granule in combination with chemotherapy). Analyze the clinical efficacy, quality of life, immune function and other side effects between two groups. *Results:* The effective rate and stable lesions rate of observation group were higher than those of the chemotherapy group but the differences were not statistically significant. Improvement of quality of life (KPS score) in the observation group was better than the chemotherapy group's ($P < 0.05$). Overall improvement rate of clinical symptoms in the observation group (significant improvement + partial improvement) was better than that of the chemotherapy group ($P < 0.05$) and before and after treatment, improvement of cough, chest pain, hot flashes in the observation group were better than those of the chemotherapy group ($P < 0.05$). After treatment, differences of CD_3 , CD_4 and NK cells proportion in the observation group and the chemotherapy group were statistically significant ($P < 0.05$) while the proportion of CD_8 cells had no significant difference. The differences of tumor markers CEA and CA19-9 were statistically significant between chemotherapy group and observation group. The adverse events between the two groups were not statistically significant. *Conclusion:* Huaier Granule could improve clinical symptoms in patients with NSCLC, improve their quality of life, enhance immune function and has an important role of adjuvant therapy for NSCLC patients.

Keywords: Huaier Granule; lung cancer; efficacy; clinical research

原发性支气管肺癌简称肺癌,起源于支气管黏膜或腺体。肺癌发病率逐年上升,已居国内恶性肿瘤死

亡原因首位。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌所有发病数的 80% 以上,目前 NSCLC 患者手术、放疗等综合治疗疗效并不令人满意。化疗由于其细胞毒作用,对免疫功能、消化道、骨髓造血等均有较大影响。因此,如何提高患者化疗效果、减少不良反应、改善生活质量和延长生存期是必须面对和十分棘手的问题。中医药在肺癌治疗方面积

收稿日期: 2015-12-09

作者简介: 高平(1970-),女,辽宁人,副教授,硕士,研究方向: 肿瘤化疗。

通讯作者: 梁洪禄(1966-),男,辽宁人,副教授,硕士,研究方向: 消化道肿瘤, E-mail: zhongliugaoping@sina.com。

累了丰富的经验。目前,槐耳颗粒已广泛用于临床恶性肿瘤的治疗并取得了一定的疗效,本文即研究槐耳颗粒治疗原发性支气管肺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2013 年 1 月—2015 年 12 月本科收治的肺癌住院患者 84 例,其中男 51 例,女 33 例;年龄 42~77 岁,中位年龄为 59 岁。

1.2 纳入标准 (1) 经细胞学或病理组织学检查确诊为 NSCLC 者; (2) 依据 TNM 标准进行分期为 III 期、IV 期者; (3) 无严重心肝肾功能异常、凝血功能异常和自身免疫性疾病者; (4) 预计生存期大于 3 个月者; (5) 自愿参与本研究,依从性好且可随访者。

1.3 排除标准 (1) 不符合纳入标准者; (2) 未经病理学、细胞学或影像学检查确诊的患者; (3) 合并严重疾病或近 2 年有心肌梗塞、肺栓塞、脑血管疾病、肝肾功能衰竭等影响凝血功能的疾病; (4) 合并精神病的患者; (5) 由于主客观原因未能按规定用药无法判定疗效或临床资料不全影响疗效判断者; (6) 自动退出本临床研究者。

1.4 治疗方法 化疗组 42 例(采用 NSCLC 一线化疗方案进行治疗,如铂类联合紫杉醇、吉西他滨或长春瑞滨,疗程为 28 d),观察组 42 例(槐耳颗粒联合同样化疗方案),槐耳颗粒用法用量:槐耳颗粒每次 1 包(含干清膏 2.64 g) 3 次/d,4 周为 1 个疗程。

2 观察指标

2.1 临床疗效 客观疗效评定参照 WHO 实体瘤近期疗效标准^[1]。①完全缓解(CR):瘤体病变完全消失,并至少维持 4 周以上;②部分缓解(PR):瘤体病灶最大横径与最大垂直径的乘积减少 50% 以上;并维持 4 周以上无新的病变出现;③无变化(NC):肿瘤病灶两径乘积减少 50% 以下或增大 25% 以下,无新的病变出现;④进展(PD):肿瘤病灶的两径乘积增大 25% 以上或出现新病灶。其中 CR + PR 为有效率,CR + PR + NC 为病灶稳定率。

2.2 生活质量(KPS)评分 按 Karnofsky 标准^[2]进行评估,提高:疗后分值较疗前提高 10 分或以上;降低:疗后分值较疗前减少 10 分或以上;稳定:疗后分值较疗前增加或减少 < 10 分。

2.3 症状改善情况 观察症状包括咳嗽、痰中带血、痰稠、胸闷气急、胸痛、咯血、潮热等项,每周观察并记录 1 次,评分参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]按照无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 级。显著改善:治疗后症状改善 2 级或 2 级以上;部分改善:治疗后症状改善 1 级;无改善:治疗后症状无改善。改善率 = (显著改善例数 + 部分改善例数) / 总例数 × 100%。

2.4 检测治疗前后 CD₃、CD₄、CD₈、NK 细胞比例变化。

2.5 肿瘤标志物 CEA、CA19-9 的变化。

2.6 不良反应 依据抗癌药物急性或亚急性毒性反应分度标准进行评定分为 0~IV 度。

3 统计方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理,计量以均数 ± 标准差表示。计量资料如符合正态分布采用 *t* 检

验,如不符合正态分布或方差不齐采用非参数检验,取双侧检验。计数资料采取 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 临床疗效比较 结果显示,观察组有效率及病灶稳定率均高于化疗组,但两组有效率无统计学意义($\chi^2 = 0.460, P = 0.498$),病灶稳定率差异亦无统计学意义($\chi^2 = 0.985, P = 0.321$),见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较(例)

| 组别 | 例数 | CR | PR | NC | PD | 有效率(%) (CR + PR) | 病灶稳定率(%) (CR + PR + NC) |
|-----|----|----|----|----|----|---------------------|----------------------------|
| 化疗组 | 42 | 0 | 14 | 15 | 13 | 33.33 | 69.04 |
| 观察组 | 42 | 0 | 17 | 16 | 9 | 40.47 | 78.51 |

4.2 治疗前后生活质量变化比较 两组间生活质量(KPS 评分)改善情况比较,其差异有统计学意义($\chi^2 = 6.033, P = 0.049$),见表 2。

表 2 两组治疗前后生活质量(KPS)评分比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 提高 | 稳定 | 降低 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|
| 化疗组 | 42 | 10(23.81) | 15(35.71) | 17(40.48) |
| 观察组 | 42 | 19(45.24) | 15(35.71) | 8(19.05) |

4.3 两组临床症状改善情况比较 观察组和化疗组临床症状总改善率(显著改善 + 部分改善)分别为 33 例(78.57%)和 24 例(57.14%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.421, P = 0.035$),两组治疗前后在咳嗽、胸痛、潮热等症状方面的改善情况观察组优于化疗组($\chi^2 = 5.452、4.821、5.711, P = 0.020、0.028、0.017$),见表 3。

表 3 两组各主要临床症状疗效的比较

| 组别 | 例数 | 咳嗽 | 痰中带血 | 痰稠 | 胸闷气急 | 胸痛 | 纳呆 | 潮热 |
|-----|-----|----|------|----|------|----|----|----|
| 化疗组 | 治疗前 | 42 | 38 | 20 | 32 | 24 | 21 | 19 |
| | 治疗后 | 42 | 27 | 10 | 20 | 16 | 15 | 14 |
| 观察组 | 治疗前 | 42 | 39 | 17 | 30 | 23 | 19 | 22 |
| | 治疗后 | 42 | 19 | 9 | 22 | 13 | 7 | 15 |

4.4 两组外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞比例变化比较 由表 4 可知,化疗组治疗前后 CD₃、CD₄、CD₈ 及 NK 细胞比例差异均无统计学意义;观察组治疗前后 CD₃、CD₄、CD₈ 及 NK 细胞比例差异均有统计学意义;治疗后观察组和化疗组 CD₃、CD₄ 及 NK 细胞比例差异具有统计学意义($t = -2.883、-5.989、-2.073, P = 0.005、0.000、0.041$),而 CD₈ 细胞比例差异无统计学意义($t = 0.474, P = 0.637$)。

4.5 两组治疗前后肿瘤标志物 CEA、CA19-9 的变化比较 化疗组和观察组治疗后肿瘤标志物 CEA、CA19-9 降低率比较均具有统计学意义($\chi^2 = 7.341、10.398, P = 0.025、0.006$),见表 5。

4.6 两组主要不良反应比较 两组最突出的不良反应是胃肠反应、骨髓抑制和脱发,还可见白细胞降低、肝肾功能损害等。两组不良反应发生方面的差异均无

统计学意义($\chi^2 = 1.253, P = 0.869$) ,见表 6。

表 4 两组外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞比例变化的比较

| 免疫指标 | 化疗组 | | t 值 | P 值 | 观察组 | | t 值 | P 值 |
|---------------------|--------------|--------------|-------|-------|--------------|---------------|--------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| CD ₃ (%) | 65.20 ± 8.08 | 63.45 ± 8.54 | 0.938 | 0.351 | 64.57 ± 9.24 | 69.48 ± 10.09 | -2.266 | 0.026 |
| CD ₄ (%) | 33.87 ± 7.69 | 31.18 ± 8.46 | 1.488 | 0.141 | 33.45 ± 7.89 | 42.28 ± 8.10 | -4.936 | 0.000 |
| CD ₈ (%) | 29.37 ± 8.47 | 27.33 ± 8.06 | 1.103 | 0.274 | 30.97 ± 8.53 | 26.45 ± 8.62 | 2.355 | 0.021 |
| NK(%) | 14.93 ± 6.40 | 13.09 ± 6.61 | 1.027 | 0.308 | 11.17 ± 8.35 | 16.79 ± 8.33 | -3.011 | 0.004 |

表 5 两组治疗后 CEA、CA19-9 变化的比较(例)

| 指标 | 组别 | 例数 | 降低 | 稳定 | 升高 |
|--------|-----|----|----|----|----|
| CEA | 化疗组 | 42 | 10 | 28 | 4 |
| | 观察组 | 42 | 22 | 18 | 2 |
| CA19-9 | 化疗组 | 42 | 9 | 27 | 6 |
| | 观察组 | 42 | 23 | 17 | 2 |

表 6 两组治疗期间不良反应的比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 0 | I | II | III | IV |
|-----|----|---------|----------|-----------|-----------|---------|
| 化疗组 | 42 | 2(4.76) | 9(21.42) | 18(42.85) | 10(23.80) | 3(7.14) |
| 观察组 | 42 | 4(9.52) | 8(19.04) | 20(47.61) | 8(19.04) | 2(4.76) |

5 讨论

随着分子生物学及药理学的快速发展,NSCLC 的个体化治疗及综合治疗已取得显著进步。然而,由于诸多因素的限制,很多 NSCLC 患者确诊时已为晚期,或存在明确和潜在的播散病灶,因此而失去手术治疗时机,一般中位生存期仅为 6~7 个月,预后差。因此如何延长 NSCLC 患者生存期,提高其生活质量成为研究的热点和难题。目前我国治疗恶性肿瘤的特色为中西医结合治疗,西药在缩小瘤体方面具有一定优势,而单纯化疗的有效率及局部控制率较低,转移和复发率高,且不良反应较大,而中医药治疗除其直接抗肿瘤作用外,亦可辅助配合化疗,达到增效减毒的作用,中药能增强肿瘤患者对化疗的耐受性,提高生存生活质量和延长生存期。

槐耳清膏为槐耳发酵后的热水提取物,其主要活性成分是蛋白多糖,且含有多种矿物质元素^[4]。槐耳能抑制肿瘤细胞增殖,诱导瘤体细胞凋亡,且对部分转移肿瘤亦有抑制作用。目前槐耳已广泛用于临床恶性肿瘤的治疗,并取得了一定的临床疗效。合用其他抗癌药物时,可逆转化疗药物耐药性,增强抗肿瘤效应。槐耳还可增强肿瘤患者机体免疫力。

目前肺癌的治疗除化疗和手术为主的综合治疗外,生物治疗亦是一种重要手段。研究表明,槐耳对体外培养的人大细胞肺癌 L9981 细胞株的增殖有抑制作用,且呈剂量依赖性,但顺铂组、槐耳组和混合用药组之间抑制作用相似。L9981 肺癌细胞株中 TIMP-1、MMP-2、E-Cadherin 的 mRNA 表达上调,而 CD₄₄V6、VEGFmRNA 表达下调。MMP-2、VEGF、TIMP-1 因子与肿瘤血管的生长和侵袭相关,CD₄₄V6 则参与肿瘤细胞浸润和转移的调控^[5]。槐耳作用后的肺癌

miRNA 的基因芯片发现,有 33 个 miRNA 表达异常,其中 miR-26b-5p 的表达上调可抑制肺癌 A549 细胞株的生长增殖,而其抑制剂可逆转槐耳的作用^[6]。进一步研究发现 miR-26b-5p 抑制肿瘤作用的途径可能是通过 miR-26b-5p-EZH2 的调节,EZH2 可沉默 wnt/ β -actenin 信号通路,上调 β -actenin 的表达,进而上调 bcl-2 的表达而发挥抑制肿瘤细胞增殖,促进其细胞凋亡的作用^[7]。

本研究显示,观察组有效率及病灶稳定率均高于化疗组,但其差异均无统计学意义,观察组生活质量(KPS 评分)改善情况优于化疗组,观察组临床症状总改善率(显著改善+部分改善)优于化疗组,且两组治疗前后在咳嗽、胸痛、潮热等症状方面的改善情况观察组优于化疗组,提示槐耳颗粒能很好地改善 NSCLC 患者临床症状,改善其生活质量。槐耳颗粒含有具抗癌活性的多糖蛋白,且含多种有机成分和矿物质,因此具有免疫增强调节作用^[8]。研究表明,槐耳颗粒对多种恶性肿瘤具有直接抗癌作用及免疫调节作用。其机制为激活巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞活性,促进 T 淋巴细胞分裂、增殖和成熟,且提高体液免疫,诱导和产生干扰素^[9]。本研究中,治疗后观察组和化疗组 CD₃、CD₄ 及 NK 细胞比例差异具有统计学意义,而 CD₈ 细胞比例差异无统计学意义,提示槐耳颗粒能有效改善 NSCLC 患者免疫功能。

肿瘤标志物是肿瘤组织及细胞产生的表达异常的生物活性物质,能反映肿瘤细胞的生长、浸润、转移和发生发展等生物学行为。中医药治疗能减小患者机体肿瘤负荷,因此肿瘤标志物水平下降^[10]。本研究中化疗组和观察组治疗后肿瘤标志物 CEA、CA19-9 降低率比较均具有统计学意义,提示槐耳颗粒能增强化疗的抗肿瘤作用。本研究显示两组不良反应发生方面的差异均无统计学意义,可能需扩大样本进一步研究。

综上所述,槐耳颗粒可从多环节发挥治疗 NSCLC 的作用,可明显增强 NSCLC 患者机体免疫功能,缓解及稳定病灶,改善 NSCLC 患者的临床症状,提高其生存生活质量,体现出治疗肺癌的优势,因此,值得临床进一步扩大样本研究和应用。

参考文献

[1] Zheng XY. Guiding principle of clinical research on new drugs of Chinese medicine(Trial) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press 2002: 216-221.

[2] Lin H, Zhong WZ, Wu YL. 633 cases of non high incidence area of patients with lung cancer genetic epidemiological study of [A]. Thirteenth National Academic Conference Proceedings of the 2013 lung

抗栓 I 号对不稳定性心绞痛的血液流变学及 Hs - CRP 的影响

刘晴晴¹, 姜昆¹, 陈晓虎²

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 目的: 观察抗栓 I 号对冠心病不稳定性心绞痛(心血瘀阻型)患者的临床疗效、血液流变学及超敏 C 反应蛋白的影响。方法: 本院 78 例不稳定性心绞痛(心血瘀阻型)患者随机分为两组, 治疗组(以常规治疗方法加用抗栓 I 号, 不用阿司匹林) 45 例, 对照组(用常规治疗方法加用阿司匹林) 33 例, 治疗时间为 4 周, 观察两组临床症状、血液流变学及超敏 C 反应蛋白的变化, 并与治疗前对比。结果: 临床有效率抗栓 I 号组为 88.9%, 阿司匹林组 75.8% ($P < 0.05$); 中医证候积分两组治疗后均明显降低 ($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、D - 二聚体及红细胞沉降率与治疗前比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 血清超敏 C 反应蛋白水平两组存在差异, 与治疗前比均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 抗栓 I 号可改善不稳定性心绞痛(心血瘀阻型)患者的临床症状, 血液流变学并降低其炎症反应。

关键词: 抗栓 I 号; 不稳定性心绞痛; 血液流变学; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2016)05-0997-03

Effect of Kangshuan Type I on Hemorrheology and Hs - CRP of Patients with Unstable Angina Pectoris

LIU Qingqing¹, JIANG Kun¹, CHEN Xiaohu²

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: *Objective:* To observe the effect of Kangshuan Type I on symptoms, hemorrheology and hypersensitive C - reactive protein (Hs - CRP) of patients with unstable angina pectoris (stagnation of the heart blood). *Methods:* Totally seventy - eight UAP cases were randomly divided into 2 groups: the treatment group (conventional therapy with Kangshuan Type I, 45 cases) and the control group (routine postoperative therapy with Aspirin, 33 cases). The treatment time was 4 weeks. The clinical efficacy and changes in hemorrheology and Hs - CRP were observed. *Results:* The symptoms were relieved. After the treatment, the two groups showed statistics significance in effective rate (effective rate of the treatment group 88.9%; effective rate of the control group 75.8%), TCM syndrome scoring, the whole blood high shear viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity, D - dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and Hs - CRP when compared with values before the treatment ($P < 0.05$) and the treatment group's were more obvious with statistics significance ($P < 0.05$). *Conclusion:* Kangshuan Type I can improve clinical symptoms, hemorrheology and reduce the inflammatory responses in patients with unstable angina pectoris (stagnation of the heart blood).

Keywords: Kangshuan Type I; UAP; hemorrheology; hypersensitive C - reactive protein

cancer.

[3] Sun Y, Zhou JC. Clinical tumor department of internal medicine version[M]. 4 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 102 - 104.
[4] 庄毅. 抗癌新药槐耳冲剂的研究[J]. 中国药学杂志, 1998; 33(5): 273 - 275.

[5] 张芷旋, 范羽, 周清华, 等. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞 L9981 血管生成相关基因表达的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(2): 137 - 142.
[6] 吴唐维, 陈卫群, 王卉, 等. 槐耳清膏对肺癌细胞 microRNA 表达的影响[J]. 中国科技成果, 2013(7): 14 - 17.
[7] Wu T, Chen W, Liu S, et al. Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR - 26b - 5p[J]. FEBS letters, 2014, 588(12): 2107 - 2114.
[8] 孙燕. 中医中药在肿瘤综合治疗中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(6): 323 - 324.
[9] 陈慎宝, 丁如宁. 槐耳菌质成分对小鼠免疫功能的影响[J]. 食用菌学报, 1995, 2(1): 21.
[10] Zhang N, Kong X, Yan S, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis[J]. Cancer science, 2010, 101(11): 2375 - 2383.

收稿日期: 2015 - 12 - 23

基金项目: 国家自然科学基金(81273943)

作者简介: 刘晴晴(1989 -), 女, 河北保定人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合心血管专业。

通讯作者: 陈晓虎(1962 -), 男, 江苏南通人, 主任医师、教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合心血管方向临床、教研工作, E - mail: chenxdoctor@126.com。