

清肺散结丸辅助经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻 治疗老年晚期非小细胞肺癌临床研究

魏亚强¹, 张晓飞¹, 汪海燕²

1.延安市人民医院, 陕西 延安 716000; 2.甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

摘要:目的 观察清肺散结丸辅助经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及其对免疫功能的影响。方法 采用抽签法将94例老年晚期NSCLC患者分为观察组与对照组各47例。2组均采用经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗,手术后复查CT,观察病灶情况。观察组并予清肺散结丸,每次1瓶,每日2次,口服,共治疗3个月。评价2组近期疗效,观察2组治疗前后IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及术后并发症。观察2组1、2、3年生存率。结果 观察组和对照组分别脱落2、3例。观察组总有效率为84.4%(38/45),对照组为65.9%(29/44),2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与本组治疗前比较,2组治疗后IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平明显升高($P<0.05$),治疗组治疗后IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组咳嗽加重、术后疼痛、痰中带血、发热及恶心呕吐的发生率均低于对照组($P<0.05$)。观察组1、2、3年生存率分别为91.1%、75.6%、64.4%,对照组分别为79.5%、63.6%、52.3%,2组相同时点比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 清肺散结丸辅助经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗老年晚期NSCLC疗效较好,可改善患者免疫功能,提高生存率。

关键词:清肺散结丸; 氩氦刀靶向冷冻治疗; 老年; 晚期; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.11.007

中图分类号: R273.42 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2017)11-0026-04

Clinical Study on Qingfei Sanjie Pills Combined with Targeted Cryoablation Therapy for Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer WEI Ya-qiang¹, ZHANG Xiao-fei¹, WANG Hai-yan² (1. People's Hospital of Yan'an, Yan'an 716000, China; 2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Qingfei Sanjie Pills combined with targeted cryoablation therapy on elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its influence on the levels of immune function in patients. **Methods** Totally 94 elderly patients with NSCLC were divided into observation group and control group, with 47 cases in each group. Both groups were given targeted cryoablation therapy and under CT review after surgery to observe lesions condition. Observation group was given Qingfei Sanjie Pills, once a bottle, twice a day, orally, for three months. Recent efficacy of the two groups were evaluated. The levels of IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and complications in the two groups were detected. The survival rate of 1 year, 2 years and 3 years in the two groups were observed. **Results** Two cases in the observation group and three cases in the control group were invalid. The total effective rate was 84.4% (38/45) in observation group and 65.9% (29/44) in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). After the treatment, the levels of IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ in the observation group were significantly higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, the incidence rates of increased cough, postoperative pain, bloody sputum, fever and nausea and vomiting in the observation group were lower than the control group. The 1 year, 2 years and 3 years survival rates were 91.1%, 75.6% and 64.4% in observation group, and 79.5%, 63.6% and 52.3% in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Qingfei Sanjie Pills combined with targeted cryoablation therapy on elderly patients with advanced NSCLC has good clinical efficacy, which can improve immune system of patients and increase survival rate.

Key words: Qingfei Sanjie Pills; targeted cryoablation therapy; elderly; advanced; non small cell lung cancer

通讯作者: 汪海燕, E-mail: wanghaiyan2001@163.com

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 早期常无明显症状, 患者确诊时多已处于晚期阶段。由于老年 NSCLC 患者存在器官生理功能衰退、体质较弱且存在合并症等特点, 常无法进行手术治疗^[1-2]。因此, 如何有效提高老年晚期 NSCLC 患者的生存率、延长寿命是目前亟需解决的问题。随着中医药在肿瘤治疗中的不断应用, 中西医结合疗法已成为治疗晚期 NSCLC 的重要手段。经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻是肿瘤治疗的新型微创治疗手段之一, 为无法进行手术切除的老年晚期 NSCLC 患者带来希望^[3]。清肺散结丸可活血止痛、清热解毒, 临床常用于治疗肺癌、淋巴结核、肺结核及气管炎等^[4]。本研究采用清肺散结丸辅助经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗老年晚期 NSCLC, 旨在为其优化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取延安市人民医院 2013 年 1 月—2014 年 1 月 94 例老年晚期 NSCLC 患者, 采用抽签法分为观察组和对照组各 47 例。观察组男 26 例, 女 21 例; 年龄 60~75 岁, 平均 (66.1±6.2) 岁; 癌症类型包括腺癌 16 例、腺鳞癌 6 例、鳞癌 25 例; 临床分期包括 IIIb 期 36 例、IV 期 11 例。对照组男 25 例, 女 22 例; 年龄 60~75 岁, 平均 (66.7±6.4) 岁; 癌症类型包括腺癌 17 例、腺鳞癌 6 例、鳞癌 24 例; 临床分期包括 IIIb 期 38 例、IV 期 9 例。2 组患者性别、年龄、癌症类型及临床分期等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经延安市人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 西医诊断标准

根据《2010 中国肺癌临床指南》^[5] NSCLC 标准, 结合病理学、影像学检查结果, 确诊为晚期 NSCLC。

1.3 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 诊断标准。症见咳嗽、咯血、胸痛、发热、气急。舌红, 苔黄, 脉数。若咯痰不利或痰郁化热, 则咳嗽增剧, 痰黄稠而黏。久则肺阴、肺气俱伤, 咳声低怯、端坐喘息、声音嘶哑、唇绀、面浮肢肿。

1.4 纳入标准

①预期生存时间 ≥ 3 个月且卡氏评分 ≥ 60 分; ②年龄 60~75 岁; ③参与本研究前半年内未接受放疗、化疗; ④本人及主要亲属均同意参与本研究, 并签署知情同意书。

1.5 排除标准

①严重肝肾功能损伤、心血管疾病及精神病患

者; ②伴凝血障碍等氩氦刀手术禁忌症者; ③无法按照本研究要求完成相关治疗者; ④药物严重过敏者。

1.6 治疗方法

2 组患者均采用氩氦刀靶向手术体系, 根据肿瘤组织的部位、形状及大小等因素设计冷冻治疗方案。于 CT 引导下, 将氩氦刀顺着患者穿刺鞘插入肿瘤中并固定, 开启氩氦刀冷冻系统, 向肿瘤组织中输入氩气, 冷冻温度范围设置为 -130~-140 °C, 持续冷冻 30 min 后停输氩气, 输入氦气复温 5 min, 使温度恢复至 10~20 °C 后拔出氩氦刀。肿瘤病灶 2~4 cm 者行 1 次氩氦刀冷冻治疗, 5~6 cm 者行氩氦刀多刀 (2~4 刀) 治疗。手术结束后行 CT 复查, 并观察病灶情况。观察组在此治疗基础上, 于术后 1 d 予清肺散结丸 (海南龙圣堂制药有限公司, 批号 2013112309, 3 g/瓶), 1 瓶/次, 2 次/d, 共治疗 3 个月。

1.7 观察指标

1.7.1 免疫功能指标检测 治疗前后抽取 2 组患者 5 mL 肘静脉血, 采用单向琼脂扩散法检测 IgG、IgA 含量, 采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 含量。

1.7.2 术后并发症 经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗结束后, 密切观察并发症, 包括痰中带血、咳嗽加重、术后疼痛、发热及恶心呕吐等。

1.7.3 3 年生存情况 治疗后随访 3 年。每 3 个月对患者进行症状、体征、血常规、肝肾功能、肺部 CT/MRI 等检查。随访期间不继续服用清肺散结丸, 同时不进行影响患者结局的化疗、放疗等治疗。观察患者治疗后 1、2、3 年生存情况。

1.8 疗效标准

参照文献^[7]评价近期疗效标准。完全缓解 (CR): 治疗后所有病灶均消失, 且持续时间 > 28 d; 部分缓解 (PR): 病灶之长径总和下降 $\geq 30\%$, 且持续时间 > 28 d; 稳定 (SD): 病灶长径总和下降 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 进展 (PD): 病灶长径总和增大 $\geq 20\%$ 。总有效率 (%) = (CR + PR) \div 总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示, 采用秩和检验或卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较

术后 CT 检查示所有患者氩氦刀手术均完成肿瘤消融。治疗过程中, 观察组脱落 2 例 (自愿退出、死亡各 1 例); 对照组脱落 3 例 (自愿退出、死亡、更

改治疗方案各 1 例)。观察组总有效率为 84.4%，对照组为 65.9%，观察组高于对照组 ($Z=4.672, P=0.035$)。见表 1。

表 1 2 组老年晚期 NSCLC 患者近期疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	PD	SD	总有效率/%
观察组	45	17	21	2	5	84.4
对照组	44	13	16	4	11	65.9

2.2 2 组治疗前后免疫功能指标比较

治疗前, 2 组患者 IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 2 组治疗后上述免疫指标均升高 ($P<0.05$); 观察组治疗后上述免疫指标显著高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 老年晚期 NSCLC 患者免疫功能指标治疗前后 2 组比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	观察组 (45 例)	对照组 (44 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IgG/(g/L)	治疗前	7.35±0.78	7.40±0.81		
	治疗后	19.34±1.57	12.34±1.32	3.731	0.039
	<i>t</i> 值	7.902	6.778		
	<i>P</i> 值	0.001	0.001		
IgA/(g/L)	治疗前	1.14±0.19	1.15±0.18		
	治疗后	2.99±0.24	1.98±0.21	3.887	0.038
	<i>t</i> 值	7.673	6.489		
	<i>P</i> 值	0.001	0.001		
CD3 ⁺ %	治疗前	41.67±7.21	42.57±7.45		
	治疗后	67.24±9.67	57.79±8.23	3.902	0.037
	<i>t</i> 值	6.997	6.093		
	<i>P</i> 值	0.001	0.001		
CD4 ⁺ %	治疗前	32.45±4.44	32.35±4.45		
	治疗后	49.17±6.45	41.80±5.84	3.311	0.045
	<i>t</i> 值	6.782	6.357		
	<i>P</i> 值	0.001	0.001		
CD8 ⁺ %	治疗前	26.34±3.56	26.11±3.34		
	治疗后	47.16±6.83	35.53±5.23	3.357	0.045
	<i>t</i> 值	7.464	6.168		
	<i>P</i> 值	0.001	0.001		

2.3 2 组术后并发症情况比较

2 组治疗期间均出现不同程度术后并发症 (咳嗽加重、术后疼痛、痰中带血、发热及恶心呕吐), 经常规处理后缓解。均未出现大出血、重度感染等严重并发症。观察组术后并发症的发生率明显低于对照组, 2 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组 3 年生存情况比较

观察组 1、2、3 年生存率分别为 91.1%、75.6%、64.4%，高于对照组的 79.5%、63.6%、52.3%，2 组相同时间点生存率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组老年晚期 NSCLC 患者术后并发症情况比较 (例)

组别	例数	咳嗽加重	术后疼痛	痰中带血	发热	恶心呕吐
观察组	45	5	11	9	12	4
对照组	44	9	23	17	21	10
χ^2 值		3.901	4.116	3.997	3.762	4.304
<i>P</i> 值		0.039	0.037	0.038	0.041	0.036

表 4 2 组老年晚期 NSCLC 患者 3 年生存情况比较 [例 (%)]

组别	例数	1 年	2 年	3 年
观察组	45	41 (91.1)	34 (75.6)	29 (64.4)
对照组	44	35 (79.5)	28 (63.6)	23 (52.3)
χ^2 值		3.672	3.882	3.901
<i>P</i> 值		0.041	0.038	0.035

3 讨论

氩氦刀通过氩气和氦气的快速降温与升温作用, 将肿瘤组织彻底破坏^[8]。近年来, 经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗 NSCLC 取得较好疗效, 其根治性的冷冻治疗效果与手术切除较为类似, 且具有并发症轻、术后恢复快、患者耐受性较强等特点, 尤其是对于老年 NSCLC 患者, 更具有现实意义^[9]。此外, 氩氦刀靶向冷冻治疗后, 患者的肿瘤负荷降低, 坏死的肿瘤组织存于体内, 可有效刺激机体产生相关抗肿瘤免疫因子, 提高患者机体的免疫功能^[10]。

中医学认为, 老年晚期 NSCLC 患者多伴有脾虚失健及肺脾气虚证, 随着疾病发展, 正气虚亏进一步加重。氩氦刀对肿瘤组织的直接打击属中医“攻法”范畴, 攻邪多伤正, 可进一步加重患者的正气亏虚。此外, 肺为贮痰之器, 脾为生痰之源, NSCLC 患者多肃降失调, 气血瘀滞, 肺气不畅, 导致痰多、咳嗽等症^[11-12]。清肺散结丸含苦玄参、川贝母、冬虫夏草、灵芝、法半夏、绞股蓝、阿胶、珍珠、三七、白果及人工牛黄, 具有较好的活血止痛、清肺散结及解毒化痰之效, 临床常用于肺癌的辅助治疗^[13]。

在本研究中, 观察组总有效率明显高于对照组, 观察组 1、2、3 年生存率均明显高于对照组, 术后并发症的发生率则明显低于对照组, 提示清肺散结丸的使用可有效提高患者近期治疗效果, 改善患者术后并发症。治疗后, 2 组 IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平均明显增高, 且观察组明显高于对照组, 表明氩氦刀靶向冷冻治疗配合清肺散结丸可有效改善患者免疫力, 对提高疗效、降低术后并发症具有重要意义。

综上所述, 清肺散结丸辅助经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗老年晚期 NSCLC 疗效确切, 且能够有效提高患者的生存率, 改善免疫功能。本研究存在药物作用机制不清、样本量较少等不足, 还需进一步完善。

参考文献：

- [1] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. Molecular histology of lung cancer: from targets to treatments[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(4): 361-375.
- [2] SHI Y, SUN Y. Medical management of lung cancer: Experience in China[J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(1): 10-16.
- [3] 何佩珊, 冯兴中, 杨公博, 等. 养肺方治疗老年晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻术后并发症的临床研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(2): 228-231, 235.
- [4] 毛彦彬, 梁志会, 张志辉, 等. 清肺散结丸与长春瑞滨和顺铂联用对晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(11): 2118-2121.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31.
- [6] 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: 216.
- [7] 鲍云华, 李俭杰. 介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(1): 77-78.
- [8] ZHOU T, CHEN Y, LI L, et al. Non-extended cryoablation could be a new strategy in lung cancer management: An experiment on green fluorescent protein-labeled Lewis lung cancer-bearing mice[J]. *Cryobiology*, 2015, 71(1): 40-46.
- [9] NIU L, CHEN J, YAO F, et al. Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Cryobiology*, 2013, 67(2): 151-155.
- [10] ZHANG M, YIN T, LU Y, et al. The application of cytidyl guanosyl oligodeoxynucleotide can affect the antitumor immune response induced by a combined protocol of cryoablation and dendritic cells in lewis lung cancer model[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 19(22): 1309-1317.
- [11] 于维霞, 杨保林, 张楠. 中央型气道非小细胞肺癌临床病理特征与中医证候相关性研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(1): 32-36.
- [12] 杨小兵, 龙顺钦, 邓宏, 等. 207 例晚期非小细胞肺癌中医证候分布特点[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(3): 188-190.
- [13] 陆群英, 刘俊波, 杨红伟, 等. 清肺散结汤配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 30 例临床疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(24): 130-133.

(收稿日期: 2017-05-09)

(修回日期: 2017-05-24; 编辑: 季巍巍)