

【综述】

中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及作用机制研究进展

成娅婷¹, 田成旺^{2,3}, 任涛^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 冯霞^{1*}

1. 天津大学理学院, 天津 300072

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300193

摘要: 非小细胞肺癌是威胁人类健康的重大疾病之一, 目前尚缺乏根本的治疗方法。中药因具有整体治疗、有效提高患者生存质量和生存期等显著特点, 在临床上治疗非小细胞肺癌, 无论是与手术治疗、化学药物治疗、放射性治疗等联合使用, 还是晚期非小细胞肺癌的维持治疗等方面均得到了广泛的应用。对近年来中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及其抗肿瘤作用机制进行了概述, 以期对中药治疗肺癌的临床应用和中药抗癌新药的研发提供借鉴。

关键词: 非小细胞肺癌; 中药; 肿瘤治疗; 临床应用; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 02-0293-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.030

Research progress on clinical application and action mechanism of Chinese materia medica in treatment of non small cell lung cancer

CHENG Ya-ting¹, TIAN Cheng-wang^{2,3}, REN Tao^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, FENG Xia¹

1. Department of Chemistry, School of Science, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) has become one of the major diseases threatening to human health. In recently years, there are no fundamental clinical treatment methods for treating it. Owing to many prominent characteristics, such as holistic therapy, improving the life quality and overall survival of the patients, Chinese materia medica (CMM) have been widely applied in clinic treatment of NSCLC. This article outlined the clinical application and antitumor mechanism of CMM in treatment of NSCLC, which was looking forward to provide reference for the research and development of novel traditional Chinese medicine.

Key Words: non-small cell lung cancer; Chinese materia medica; clinical application; action mechanism

肺癌作为威胁人类健康的重大疾病之一, 因其高发病率、高复发率、高死亡率而受到国内外的广泛关注。研究表明, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中比例超过 80%, 且 5 年生存率低于 15%^[1]。由于 NSCLC 的病理机制非常复杂且目前尚未阐释清楚, 因此目前尚缺乏治疗

该病的根本疗法。根据肺癌国际 TNM 分期标准和临床指导原则, NSCLC 分为 0~IV 期, I A、I B、II A 和 II B 期的患者可采用手术治疗; IIIA 期的少数可采用切除术, 但复发率较高, 而 IIIB 期及以上的患者则不推荐手术治疗^[2]。除了手术治疗外, NSCLC 的临床治疗手段还包括放射性治疗、化学

收稿日期: 2016-02-22

基金项目: 天津市科技支撑计划 (2ZCDZSY19100)

作者简介: 成娅婷, 在读硕士, 研究方向为中药学。Tel: (022)27890272 E-mail: chengyatingkk@163.com

*通信作者 张铁军, 研究员, 研究方向为中药学。Tel: (022)23006848 E-mail: tiezheng4@sina.com

冯霞, 教授, Tel: (022)27890272 E-mail: f_x@tju.edu.cn

药物治疗、生物靶向治疗、中药治疗等,均取得了一定的临床效果,而且不同治疗方法的联合应用对临床疗效的提高和不良反应的降低均起到了较好的促进作用。

中医药在治疗 NSCLC 方面具有较为悠久的历史传统,并积累了较为宝贵的临床应用经验,如康莱特注射液、艾迪注射液等都取得比较好的疗效。本文将从中药与手术治疗、化学药物治疗、放射性治疗联合使用和单独治疗非小细胞肺癌等几个方面综述中药治疗 NSCLC 的研究进展,并探讨了可能的作用机制,以期对中药治疗肺癌的临床应用和中药抗癌新药的研发提供借鉴。

1 中药治疗 NSCLC

1.1 中药与手术治疗相结合

对于 I、II、IIIA 期的 NSCLC 患者,手术治疗是首选的治疗方法。但是术后仍存在复发和转移的潜在危险。此外手术虽能将肿瘤切除,但同时也给患者机体带来巨大的损伤。中药配合手术治疗 NSCLC 主要体现在以下几个方面^[3]:(1)手术前使用中药可调节肝肾功能、改善机体状况,以利于手术;(2)手术后伤及气血,给予补气养血中药可帮助患者更快地康复;(3)术后采用中药治疗可减少复发,防止转移,延长生命时间。

中药能够通过提高免疫系统功能、降低血液黏度、影响肿瘤细胞周期以及诱导肿瘤细胞凋亡的方式来抑制肺癌细胞生长,防止肺癌发生转移^[4]。杨宏刚等^[5]对 57 例 NSCLC 患者研究表明,采用手术化疗辅助益气扶正中药汤剂(石菖蒲 15 g、炙远志 15 g、茯苓 25 g、茯神 25 g、砂仁 10 g、葶苈子 15 g、猪苓 35 g、泽泻 10 g、太子参 25 g、白花蛇舌草 80 g、半枝莲 50 g、法半夏 30 g、薏苡仁 90 g、芦根 30 g、胆南星 30 g,水煎服,100 mL/次,3 次/d)治疗,可以减轻化疗不良反应,增强病人的免疫功能,提高远期生存率。

1.2 中药与化学药物治疗相结合

化疗是 NSCLC 治疗的重要手段,但由于较强的细胞毒性和较低的选择性,在对肿瘤细胞杀伤的同时,对正常机体(包括脏腑、气血、阴阳、津液、精神等)也存在明显的损害作用,临床症状包括恶心、呕吐、食欲不振、疲乏倦怠、头晕目眩、心烦失眠、大便溏稀或干结等^[6]。薛骞等^[7]对 146 例晚期 NSCLC 患者进行临床观察,发现采用参附注射液、鸦胆子油乳注射液联合配合 NP 方案(分别于

第 1 天、第 8 天静脉滴注长春瑞滨 25 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注顺铂 25 mg/m²,21 d 为 1 个周期)的治疗组,近期疗效及生活质量均有改善;肿瘤无进展生存时间(PFS)延长。肖烈钢等^[8]对 30 例 NSCLC 患者对比研究发现,利用 GC 方案(第 1、8 天静滴吉西他滨 1 000 mg/m²,在 30 min 内滴完;第 1 天静滴卡铂 300 mg/m²;先静滴卡铂,卡铂滴完 4 h 后再静滴吉西他滨。21 d 为 1 个周期)化疗加中药(基本方为党参、白术、茯苓、仙鹤草、白花蛇舌草、山药、补骨脂、薏苡仁、三七、鸡血藤,恶心呕吐重者加竹茹 15 g、半夏 15 g,大便秘结者加大黄 10 g,发热、咳嗽、咳痰者加黄芩 15 g、鱼腥草 30 g)治疗的患者,白细胞减少占 60%,III 度骨髓抑制占 13.3%,血小板减少占 40.0%,无 IV 度骨髓抑制,胃肠道反应轻,毒副反应降低,使化疗顺利进行。

1.3 中药与放射治疗相结合

肺癌患者进行放疗,最常见的严重并发症是放射性肺炎及呼吸功能障碍,蔡凯等^[9]对 89 例晚期 NSCLC 患者临床研究发现,采用益气养阴清肺汤(由黄芪 30 g、太子参 18 g、五味子 9 g、麦冬 15 g、桑白皮 12 g、杏仁 12 g、半夏 10 g、瓜蒌壳 12 g、郁金 15 g、枇杷叶 10 g、陈皮 9 g、白花蛇舌草 15 g 组方,1 剂/d,水煎至 200 mL,早晚各服 1 次。)治疗的患者,毒副反应与单纯放疗组相比有显著性差异($P<0.01$),生活质量改善程度明显提高,并能积极配合治疗,抑郁、焦虑情绪发生率降低。

康莱特注射液是从中药薏苡仁里提取有效成分制成的乳剂,可以减轻放化疗的毒性,提高患者对治疗的耐受性,改善患者生存质量^[10]。胡峰生^[11]给晚期 NSCLC 接受放疗的患者加用康莱特注射液(静脉滴注 200 mL,1 次/d,3 周为 1 个疗程,连用 2 个疗程评价疗效),结果中药配合放疗治疗组的有效率明显高于单纯放疗组,同时患者的生存质量得到提高。宋霆婷等^[12]对 167 例老年 NSCLC 患者研究发现,中药汤剂(由穿山甲 10 g、沙参 30 g、川贝母 10 g、黄芪 30 g、麦冬 15 g、何首乌 30 g、元参 15 g、熟地 10 g、山药 30 g、泽泻 15 g、山茱萸 10 g、甘草 10 g 组方)加放疗治疗组远期疗效明显优于单纯放疗组($P<0.01$)。

韩艳茹^[13]采用放疗联合中药艾迪注射液(主要成分人参、黄芪、刺五加、斑蝥,静脉滴注 50 mL~100 mL,连续应用 30 d)治疗晚期非小细胞肺癌 27 例,其中完全缓解 7 例(25.9%),部分缓解 18 例

(66.7%), 无效 2 例 (7.4%), 总有效率为 92.6%, 放疗结合中药艾迪优于单纯放射治疗。李俊^[14]对 166 例 NSCLC 患者的临床研究表明, 采用艾迪注射液联合放化疗治疗有效率为 86.8%, 不良反应少, 卡氏评分和生活质量评分比对照组高。研究者认为, 老年 NSCLC 患者体内邪气大于正气, 肺癌的放化疗是祛邪伤正的过程, 对照组放疗后, 虽然局部病灶受到射线打击暂时缓解, 但也使全身正气进一步受到损伤, 而治疗组由于中药与放疗同时进行, 兼顾了整体与局部的治疗, 维护了机体的正气, 提高了机体抵御放疗损伤的能力, 起到了放疗保驾的作用^[15]。

1.4 中药与生物靶向治疗相结合

生物靶向药物在肿瘤部位有相对较高的浓度, 能存留较长时间, 对肿瘤靶细胞有较强的杀伤活性, 因此近年来在恶性肿瘤的治疗中应用越来越广泛^[16], 但仍存在皮疹、药物中毒性水肿等副作用, 被迫减小药量甚至造成停药^[17]。中医药与生物靶向治疗联合应用具有减毒增效的作用。王雄文等^[18]给予吉非替尼相关皮疹患者疏风解毒消疹方 (由生地 30 g、蝉蜕 10 g、白藓皮 15 g、地肤子 15 g、丹参 20 g、草薢 20 g、徐长卿 20 g、生甘草 10 g 组方, 在此基础上辨证加减, 水煎服, 2 次/d), 治疗皮疹总有效率为 91.3%, 皮疹 1/2 级治愈率为 76.5%, 皮疹 3/4 级治愈率为 33.3%。

贾英杰等^[19-20]分别研究了 58 例及 41 例 NSCLC 患者, 接受厄洛替尼分别联合消岩汤加减方 (黄芪、西洋参、姜黄、郁金、蕲蛇、夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草、苦参、防风、土茯苓、白鲜皮等组方, 水煎, 口服 150 mL/次, 2 次/d, 连服 2 个月) 及康莱特注射液, 结果在病灶缓解率、临床症状、生活质量等方面, 联合治疗组均优于厄洛替尼单独治疗组 ($P < 0.05$)。张曙辉等^[21]对 110 例 NSCLC 患者的研究表明采用吉非替尼联合康莱特注射液治疗的有效率 69.1%、疾病控制率 87.3%、生活质量改善率 52.7%, 均高于对照组。

1.5 晚期 NSCLC 的中药治疗

晚期非小细胞肺癌患者由于普遍发生了远位转移, 体质非常虚弱, 其治疗目的重点在于提高生活质量和延长生命。林洪生等^[22]将 232 例 NSCLC 患者随机分组, 研究发现采用参芪扶正注射液结合化疗治疗可以明显改善患者的生存质量和神疲乏力、少气懒言、疼痛、胸胁胀满、痰多、咳嗽和面

色恍白等症状, 增加体重, 提高免疫功能和肿瘤化疗客观有效率的趋势。蒋益兰等^[23]对 120 例晚期 NSCLC 患者采用多中心随机对照研究, 得出中药肺复方能减轻患者临床症状、改善生活质量、增加体重、稳定瘤体、延缓疾病进展、延长生存期的结论。谢刚等^[24]对 62 例晚期 NSCLC 患者研究发现, 中医药方案治疗晚期非小细胞肺癌可以改善临床症状、提高生活质量、减少对外周血象的影响、延长中位生存期。赵韬等^[25]对 96 例老年中晚期的 NSCLC 患者进行临床观察, 发现采用益肺汤结合化疗治疗的患者, 缓解有效率和生活质量水平分别提高 14.6% 和 37.5%。刘俊波等^[26]对 63 例 NSCLC 患者研究发现采用益气清肺汤结合化疗治疗的患者总改善率为 84.8%, 生活质量和整体健康状况得到改善, 不良反应减少。王仲涛^[27]对 100 例晚期 NSCLC 患者的临床研究发现采用复方苦参注射液结合化疗治疗的观察组临床总有效率 86.0%, 认为通过结合中医药的方法来治疗晚期 NSCLC 可以控制肿瘤的发展速度、改善生活质量。

占明等^[28]对 98 例 NSCLC 骨转移患者的研究表明采用复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗, 可以减轻患者的骨转移癌疼痛, 治疗组在近期疗效、卡氏评分改善的例数、疼痛缓解程度上均高于对照组。魏亚宁等^[29]对 66 例晚期 NSCLC 患者研究显示, 使用回生口服液治疗的缓解率 72.7%、改善率 66.7%, 转化生长因子 (TGF) - α 、TGF- β 水平治疗后较治疗前下降, 且与对照组比较差异有统计学意义, 指出回生口服液有抑制肿瘤细胞并防止肿瘤复发的作用。

卜凡儒等^[30]对 60 例中晚期 NSCLC 患者临床研究表明采用扶正化痰方 (基本方为半夏 10 g、茯苓 15 g、陈皮 5 g、甘草 5 g、杏仁 10 g、白芥子 10 g、浙贝母 15 g、桔梗 15 g、黄芪 30 g、白术 15 g、熟地黄 15 g、当归 15 g、枸杞子 15 g、丹参 15 g、白英 15 g、龙葵 15 g。1 剂/d, 水煎 2 次各 150 mL, 上下午分次服, 连服 2 个月), 联合 GP 方案 (吉西他滨 10 g/m², 静脉滴注, 第 1 和 8 天各 1 次; 顺铂 25 mg/m², 静脉滴注, 第 1、2、3 天各 1 次, 21 d 为 1 个周期, 共 2 个周期) 治疗, 可以缓解患者的中医证候, 提高生活质量, 改善不良反应, 初步证实扶正化痰方有增效减毒作用。周斌等^[31]给 31 例晚期 NSCLC 患者于化疗前 1 周开始口服中药六君子汤加减 (党参 30 g、茯苓 15 g、白术 15 g、姜半

夏 10 g、陈皮 10 g、炙甘草 5 g、大枣 10 g、生姜 3 片,随证加减,水煎服,1 剂/d,分 2 次服,患者于化疗前 1 周开始口服中药),并辅助化疗,结果显示治疗组患者生活质量水平提高、肺脾气虚方面的症状得到改善,(III+IV)度血液学毒性发生率为 12.9%,效果优于对照组。

1.6 晚期 NSCLC 的中药维持治疗

维持治疗是指接受 4~6 周化疗治疗后达到部分缓解、完全缓解、稳定的患者继续接受药物治疗,以达到巩固治疗、延长生存期的最大治疗效果。维持治疗的临床疗效主要通过中位生存期(MST)、无进展生存期(PFS)、生存时间、生活质量、不良反应等指标进行评价。目前研究分别采用化药、生物分子靶向药物来进行维持治疗。中药在维持治疗 NSCLC 方面也取得了一定进展。梁金荣等^[32]对 74 例晚期 NSCLC 患者研究发现,溶岩胶囊可以延长其中位生存期、无进展生存期,没有明显的不良反应。刘志臻等^[33]对 60 例晚期 NSCLC 采用复方肺泰胶囊(主要由生黄芪、肿节风、仙鹤草、天南星、半枝莲、莪术、山慈姑、全蝎组方,每粒相当于生药 0.5 g,饭后口服,4 粒/次,3 次/d,21 d 为 1 个疗程,间隔 1 周继续下 1 疗程治疗,至少治疗 3 个疗程)维持治疗,结果表明溶岩胶囊在提高患者生活质量方面有优势。

柴小姝等^[34]对 60 例晚期 NSCLC 患者临床研究表明,采用消积饮(主要由黄芪、补骨脂、云芝、白花蛇舌草、全蝎、蜈蚣、大黄组方,口服 60 mL/m²,2 次/d)维持治疗的患者的 MST 和 PFS 分别为 193、152 d,均高于对照组。孟晓等^[35]对 32 例晚期 NSCLC 患者进行规范化中医辨证论治维持治疗,结果患者生活质量提高、临床症状缓解、无不良反应;平均生存期为(21.6±16.3)周,中位 PFS 为 18 周;1 年、2 年无进展生存率分别为 81.3%、28.1%。王璐等^[36]在采用中药辨证维持治疗晚期 NSCLC 后发现,患者的无进展生存期延长为(7.2±1.3)个月,生活质量和临床症状都得到缓解。

2 中药治疗晚期 NSCLC 的作用机制

中药讲究辨证治疗,化学成分复杂,作用特点为多靶点、多途径,作用机制的研究方法处于探索阶段。现代研究表明中医药抗肿瘤的主要作用机制有以下 5 个方面。

2.1 抑制肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞分化和凋亡

细胞凋亡作为重要的生物过程,可以通过诱导

癌症细胞的凋亡,增加癌症细胞的死亡率,从而减少细胞的增殖。徐戎^[37]研究证明昆布的有效成分岩藻黄质可以抑制肿瘤细胞的生长,且抑制 A549 移植瘤生长的作用机制可能与 p53、Bcl-2 和 Caspase-3 参与的肿瘤细胞凋亡通路有关。李佳殷^[38]对 62 例晚期 NSCLC 患者研究表明使用益气除痰方治疗的中医组与中西医组的中位生存期分别为 327、339 d,中位疾病无进展生存期为 189、193 d,1 年生存率为 39.6%和 39.5%。益气除痰方含药血清可抑制 A549 细胞增殖,诱导 A549 细胞凋亡,其作用机制可能与抑制 JNK/SAPK 信号通路及泛素-蛋白酶体途径(UPP)有关,但具体的作用靶点仍需进一步的探索。陈世敏^[39]研究表明扶正抗癌方联合吉非替尼对肿瘤细胞株增殖有抑制作用,对 A549 细胞的诱导凋亡作用强于 H1650 和 PC9,对 A549 及 H1650 细胞株的作用点可能是通过 Ras/Raf/MAPK 信号通路,而对 PC9 细胞的作用点可能是通过 PI3K/Akt 信号通路。

郑春燕^[40]以环氧合酶-2(COX-2)为靶点,人腺肺癌 A549 细胞为研究对象,研究川芎嗪在肺癌转移中的作用及作用机制。结果表明川芎嗪可以用更少的量、更早地抑制 A549 细胞中 p-ERK1/2 蛋白的表达,从而抑制 A549 的增殖的作用,同时川芎嗪可以抑制 A549 细胞中 COX-2 的酶活性、前列腺素 E₂ 的生成、及裸鼠肺转移瘤组织中 COX-2 的表达,提示 COX-2 是川芎嗪抑制肺癌侵袭转移的重要机制之一。范军强^[41]研究表明重楼皂苷 I 在体外可能通过抑制 Bcl-2 表达,激活 Caspase-3 从而诱导 NSCLC 细胞凋亡,起到抑制细胞生长的作用,首次证明重楼皂苷 I 在裸鼠体内可以抑制 A549 细胞的生长,耐受性好;并采用寡核苷酸基因芯片分析得出重楼皂苷 I 可能通过 P53/GADD45/JUN 信号通路诱导 A549 细胞凋亡,而且是通过 GADD45 α 途径。

2.2 改善癌基因表达,抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤生长的必要条件,抑制肿瘤血管生成是治疗肿瘤的有效方法之一,目前已知的肿瘤血管生成抑制剂存在副作用大、价格昂贵的特点。而中药副作用较小,在抑制肿瘤血管生成方面的应用也取得了一定的进展。王婧^[42]研究了茶叶中主要活性成分茶多酚抑制肺癌新生血管生成的可能机制,结果表明茶多酚及其主要成分表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对 NSCLC 细胞系具有抑制作用,提出茶多酚抗血管生成机制可能与下

调基质金属蛋白酶(MMP)-2表达、上调TIMP-2表达、调整MMP-2/TIMP-2比值失衡相关。

马峰^[43]研究表明益气通络解毒方(黄芪40g、白术10g、茯苓10g、北沙参10g、贝母10g、厚朴10g、白英10g、猫爪草10g、老鹤草20g、全蝎6g、蜈蚣2条、黄芩10g、鸡内金20g、甘草5g组方)联合吉非替尼在抑制肺癌H1975细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡过程中有增效作用,其机制可能是通过上调凋亡相关蛋白Caspase-3的表达而实现的;在抑制BALB/c裸鼠移植瘤生长的过程中有增效作用,其机制可能是通过上调凋亡相关蛋白Caspase-3的表达,下调血管内皮生长因子(VEGF)表达,抑制肿瘤血管生成而起作用的。

2.3 改善血液流变学指标,活血化瘀

血液凝固状态是指血管内皮细胞、血小板、凝血、抗凝血及纤溶系统相互作用引起的病理性血液凝固性增高,在促凝因素的作用下容易形成血栓,与中药所说的血瘀证相似,主要存在于老年肺癌患者中,中药根据其气虚血瘀的特点辨证治疗,改善患者的生存质量、起到增效减毒的作用。郑洋^[44]对61例NSCLC患者的临床研究表明,芪龙颗粒(每袋含炙黄芪30g、穿山龙30g,每天早晚餐后30min各服1袋)、芪蛭颗粒(每袋含炙黄芪30g、水蛭10g,每日早晚餐后30min各服1袋)均可治疗NSCLC高凝状态,二者均可改善患者的血液凝固状态和气虚血瘀证。

李慧杰^[45]对64例晚期NSCLC患者的研究证实芪连扶正胶囊含药血清可抑制肿瘤细胞生长、增殖、迁移、侵袭,可纠正TGF- β 通路紊乱及防止上皮细胞间质转化(EMT)的发生,其抗肿瘤转移机制可能与调控TGF- β 通路有关。李明^[46]采用参芪扶正注射液、血栓通粉针联合化疗的方法对68例老年肺癌患者中的38例进行治疗,结果中药改善了患者的生存质量、减轻毒副作用、延长生存期。伊拉吉^[47]对70例晚期NSCLC患者采用中药益气养阴、化瘀散结法配合伽玛刀进行分组对比治疗,结果治疗组疗效有效率为66.00%,对照组有效率为60.00%,患者免疫力和生活质量均有提高、不良反应减轻。

2.4 提高免疫功能,间接抑制癌细胞

当人体的免疫系统被破坏时,免疫功能下降,导致人体正常细胞进行恶性转化并成为恶性肿瘤细胞。中医药提高机体免疫功能的作用已得到初步

证实,但免疫反应过程复杂,其作用机制仍需进一步的研究。周英雄^[48]用健脾除痰方结合顺铂治疗NSCLC,结果表明存活率提高、抑制了LL/2肺癌进展,作用机制可能与促进T细胞增长,免疫力提高有关。王跃斌^[49]对90例晚期NSCLC患者研究表明仙鱼汤组(以仙鱼汤为基本方,主要由鱼腥草30g、仙鹤草15g、党参20g、猫爪草15g、山海螺30g、天冬15g、浙贝15g、守宫5g等组方,用水500mL浸泡,煎至200mL,口服,1次/d,21d为1个周期,连用2个周期为1个疗程)和联合组与化疗组相比CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺提高,CD8⁺降低,治疗前后仙鱼汤组和联合组的自然杀伤细胞(NK)数量增加,提示仙鱼汤有增强抗肿瘤和提高机体免疫功能的作用;同时表明仙鱼汤配合小剂量化疗,能够降低Lewis肺癌组织免疫抑制细胞因子TGF β 1 mRNA、IL-10 mRNA的表达,提示这是仙鱼汤治疗IIIb及IV期NSCLC可能的作用机制之一。

黄高^[50]将40例接受化疗的NSCLC患者分为对照组与治疗组,治疗组在对照组的基础上从每个化疗周期的第1天起静脉滴注血必净注射液50mL,2次/d,每个化疗周期连用10d。结果治疗组能显著降低中晚期NSCLC血瘀证患者的CD4CD25水平,从改善患者的免疫功能,且无明显毒副作用。

2.5 逆转肿瘤细胞多药耐药,有利于化疗药物的增效减毒

对于大多数晚期肺癌患者瘤体不可被切除,需要通过化疗药物治疗,但是肺癌细胞对化疗药物的耐药作用已成为阻碍进一步治疗的原因之一。近年来研究发现中药有逆转肿瘤细胞多药耐药的作用^[51]。姚成才等^[52]研究表明莪术中的榄香烯乳可以增加化疗药物在细胞内聚集,下调肿瘤细胞膜上P-糖蛋白(P-gp)的表达而逆转细胞化疗耐药。

3 结语

由于肿瘤的发生机制非常复杂,其阐释还很困难,因此目前尚缺乏恶性肿瘤的根本治疗方法。随着现代医学模式的转变,患者生存质量作为恶性肿瘤疗效综合评价的重要内容。尤其是晚期NSCLC患者普遍体质虚弱,自身代谢能力很低,放化疗耐受性较差,恶性肿瘤的治疗目的已不仅仅是杀灭肿瘤细胞、缩小肿瘤体积,更重要的是提高患者的带瘤生存期和生存质量。中医药治疗中晚期NSCLC具有稳定病灶、防止肿瘤细胞转移、改善临床症状、提高患者生存质量、延长生存期等显著的优势。因

此,研究中医药治疗 NSCLC 具有重要的临床价值和现实意义。

目前,虽然 NSCLC 的临床治疗药物仍以化学药物和生物靶向药物为主,但在维持治疗方面还缺乏针对强性的药物。中药因具有多靶点、多作用机制和整体治疗的特点,在 NSCLC 的维持治疗方面积累了较多的临床病例,并在中位生存期、无进展生存期、生存时间、生活质量、不良反应等临床评价指标中显现出较好的效果。以后应加强中药治疗 NSCLC 的临床研究以及作用机制研究,以期为中药治疗肿瘤的临床应用和中药抗癌新药的研发提供依据。

参考文献

- [1] Huang Y T, Heist R S, Chirriac L R, *et al.* Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2660.
- [2] Ferrigno D, Bucchen G. Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference [J]. *Lung Cancer*, 2000, 29: 91.
- [3] 林洪生, 樊慧婷. 非小细胞肺癌的中西医结合治疗——现状与问题 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(6): 507-509, 513.
- [4] 卢君仁, 赵珍品, 刘伟胜. 中医药抑制肺癌发生转移的机制研究进展 [J]. 湖南中医药学报, 2000, 6(3): 15-17.
- [5] 杨宏刚, 庄永胜, 安杰, 等. 益气扶正中药配合治疗非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 8(3): 17-18.
- [6] 侯丽. 晚期非小细胞肺癌围化疗期中药参与治疗回顾性临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004, 37-39.
- [7] 薛骞, 卢丽琴, 袁国荣, 等. 中药针剂联合应用配合 NP 化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的近期临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1575-1577.
- [8] 肖烈钢, 何本夫. 中药配合化疗治疗非小细胞肺癌 30 例 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(6): 463-464.
- [9] 蔡凯, 刘俊波, 黄常江, 等. 益气养阴中药对三维适形放疗局部晚期非小细胞肺癌老年患者生活及免疫功能的影响 [J]. 西部中医药, 2012, 25(11): 1-4.
- [10] 林育红, 王芳, 陈萍, 等. 康莱特注射液联合 CAP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(6): 647.
- [11] 胡峰生. 中药配合放疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(3): 405-406.
- [12] 宋霆婷, 姜玉华, 蓝孝筑. 中药加放疗治疗老年非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(2): 135-136.
- [13] 韩艳茹. 放疗联合中药治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析 [J]. 内蒙古民族大学学报, 2010, 16(5): 105-106.
- [14] 李俊. 中药联合同期化疗治疗非小细胞肺癌临床研究 [J]. 中医学报, 2015, 30(1): 20-22.
- [15] Ho K J. Absolute concentration of urinary endogenous beta-glucuronidase by an ELISA method as a sensitive but non-specific indicator for active renal parenchymal damage [J]. *SR Urol*, 1995, 75(1): 78-84.
- [16] 马力文. 靶向治疗药物临床应用进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2006, 5(11): 962-964.
- [17] 张明霞. 中药外用治疗卡培他滨所致手足综合症的临床观察 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2009: 8.
- [18] 王雄文, 陈日辉. 23 例吉非替尼相关皮疹中医辨证治疗分析 [J]. 内蒙古中医药, 2008, 12(2): 9-10.
- [19] 贾英杰, 黄敏娜, 孙一予, 等. 厄洛替尼联合消岩汤加减方治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(7): 622-624.
- [20] 贾英杰, 李小江, 张莹, 等. 康莱特注射液联合特罗凯治疗非小细胞肺癌 41 例 [J]. 光明中医, 2010, 25(2): 235-236.
- [21] 张曙辉, 邹立新. 吉非替尼联合康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌探讨 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2857-2859.
- [22] 林洪生, 李道睿. 参芪扶正注射液提高非小细胞肺癌化疗患者生存质量的随机对照多中心临床试验 [J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(12): 931-934.
- [23] 蒋益兰, 潘敏求, 蔡美, 等. 肺复方治疗中晚期老年非小细胞肺癌多中心临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(10): 712-715, 720.
- [24] 谢刚, 郭志雄. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(5): 44-45.
- [25] 赵韬, 张汀荣. 益肺汤治疗老年中晚期非小细胞肺癌 48 例 [J]. 河南中医, 2014, 9: 1769-1770.
- [26] 刘俊波, 黄常江, 廖天华, 等. 益气清肺汤联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌对患者生存质量的影响 [J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1303-1306.
- [27] 王仲涛. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 中国社区医师, 2015, 31(2): 75-77.
- [28] 占明, 高宝安, 王锡恩. 复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗非小细胞肺癌骨转移癌疼痛的临床观察 [J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 206-208.
- [29] 魏亚宁, 段敏丹, 贾友超, 等. 回生口服液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对 TGF- β , α 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6072-6073.
- [30] 卜凡儒, 李婕, 蒋树龙. 扶正化痰方联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1316-1318, 1321.

- [31] 周 斌, 单泽松, 方媚媚, 等. 六君子汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌 31 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 219-222.
- [32] 梁金荣, 张丽辉. 溶岩胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌生存期的影响 [J]. 四川中医, 2013, 31(1): 100-101.
- [33] 刘志臻, 余宗阳, 欧阳学农, 等. 中药复方肺泰胶囊维持治疗对中晚期非小细胞肺癌生存质量的影响: 随机对照试验 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(7): 611-615.
- [34] 柴小姝, 何春霞, 吴万垠, 等. 消积饮维持治疗晚期非小细胞肺癌对生存期的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2547-2548.
- [35] 孟 晓, 韩 燕, 徐咏梅, 等. 中医辨证论治方案维持治疗晚期非小细胞肺癌的临床评价 [J]. 中医药导报, 2015, 21(16): 32-36.
- [36] 王 璐, 孙智霞, 冯光强, 等. 中医辨证维持治疗对晚期非小细胞肺癌化疗后的生存质量及无进展生存期的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 319-322.
- [37] 徐 戎. 昆布有效成分岩藻黄质对人非小细胞肺癌的生长抑制作用及其机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [38] 李佳殷. 益气除痰法治疗晚期 NSCLC 的生存分析及其调控 JNK 和 UPP 的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [39] 陈世敏. 扶正抗癌方联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床与实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [40] 郑春燕. COX-2 介导川芎嗪抑制肺癌 A549 细胞侵袭转移的作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [41] 范军强. 重楼皂甙 I 抗非小细胞肺癌作用及机制的体内和体外实验研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [42] 王 婧. 茶多酚抗肺癌效应及抗肺癌血管生成相关信号通路研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [43] 马 峰. 益气通络解毒方联合吉非替尼对肺癌 H1975 细胞及 BALB/c 裸鼠移植瘤影响和机制的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [44] 郑 洋. 芪龙颗粒、芪蛭颗粒治疗非小细胞肺癌高凝状态的比较性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [45] 李慧杰. 芪连扶正胶囊调控 TGF- β 通路及维持治疗晚期肺癌的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [46] 李 明. 益气化痰法配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [47] 伊拉吉. 中药益气养阴、化痰散结法配合伽玛刀治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [48] 周英雄. 健脾除痰法在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效及与顺铂联合增效减毒的机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [49] 王跃斌. 仙鱼汤对 IIIb 及 IV 期 NSCLC 免疫功能的影响与机制探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [50] 黄 高. 血必净注射液对中晚期非小细胞肺癌 (血瘀证) 患者免疫功能的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [51] 蔡鹏涛, 吴志强, 郭 会, 等. 中药抑制非小细胞肺癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路克服 EGFR-TKIs 获得性耐药研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1849-1852.
- [52] 姚成才, 涂远荣, 杜好信, 等. 榄香烯乳剂对肺癌 A549/DDP 细胞株耐药逆转作用及其机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 20(12): 2670-2673.