

## 消岩汤治疗非小细胞肺癌临床及基础研究进展

赵林林<sup>1</sup>, 王艳亭<sup>2</sup>, 王晓群<sup>1</sup>, 李小江<sup>1</sup>, 孔凡铭<sup>1</sup>, 贾英杰<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 济南市第四人民医院, 山东 济南 250031

**摘要:**近年来, 肺癌已成为全球死亡率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 占所有肺癌的 85% 左右, 目前 NSCLC 的临床疗效仍不甚理想。贾英杰教授提出本病“黜浊培本”的中医治则, 并拟定消岩汤, 临床疗效确切, 单独应用于 NSCLC 或配合放化疗等抗肿瘤治疗, 可有效延长无进展生存期、提高生存质量, 具有较好的临床获益, 是治疗非小细胞肺癌良好的辅助用药。基础研究进一步证实消岩汤能够通过不同机制有效抑制肺癌细胞增殖、迁移以及侵袭, 诱导肺癌细胞凋亡, 逆转多药耐药, 重塑肿瘤免疫微环境, 改善肺癌小鼠恶病质状态, 且能有效改善荷瘤小鼠化疗引起的毒副反应。将消岩汤治疗 NSCLC 相关临床及基础研究的研究进展进行综述。

**关键词:** 消岩汤; 非小细胞肺癌; 临床疗效; 基础研究; 组方; 拆方

**中图分类号:** R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)02-0627-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.033

## Clinical and basic research progress on Xiaoyan Decoction in treatment of non-small cell lung cancer

ZHAO Lin-lin<sup>1</sup>, WANG Yan-ting<sup>2</sup>, WANG Xiao-qun<sup>1</sup>, LI Xiao-jiang<sup>1</sup>, KONG Fan-ming<sup>1</sup>, JIA Ying-jie<sup>1</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. The Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, China

**Abstract:** In recent years, lung cancer has become the most lethal malignant tumor in the world, and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of all lung cancer. At present, the clinical efficacy of NSCLC is still not ideal. Professor Jia Yingjie proposed the TCM treatment principle of “Chuzhuo Peiben” of this disease, and formulated Xiaoyan Decoction (消岩汤), which has exact clinical effect. Xiaoyan Decoction can effectively prolong the progression free life and improve the quality of life, and has good clinical benefits. It is a good adjuvant drug for the treatment of non-small cell lung cancer. Basic research further confirmed that Xiaoyan Decoction can effectively inhibit the proliferation, migration and invasion of lung cancer cells through different mechanisms, induce apoptosis of lung cancer cells, reverse multidrug resistance, reshape tumor immune microenvironment, improve the cachexia state of lung cancer mice, and can effectively improve the toxic and side effects caused by chemotherapy in tumor bearing mice. Clinical and basic research progress on Xiaoyan Decoction in treatment of non-small cell lung cancer are reviewed in this paper.

**Key words:** Xiaoyan Decoction; non-small cell lung cancer; clinical effect; basic research; composition; recipes

近年来, 肺癌已成为全球死亡率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 其中非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 占所有肺癌的 85% 左右<sup>[2]</sup>。根据美国国家综合癌症网络指南, 早期 NSCLC 可以通过手术治愈, 但由于缺乏有效的早期诊断筛查手段, 大多数 NSCLC 患者在确诊时已处于 IIIb 期甚至 IV 期<sup>[3]</sup>,

超过 81% 的患者在确诊时没有手术指征, 近 70% 的患者术后需要化疗或靶向治疗<sup>[4]</sup>。尽管随着现代医学的发展, NSCLC 的临床疗效有所提升, 但仍不甚理想。祖国医学通过辨证论治, 可有效改善 NSCLC 患者的生活质量、提高生存期和治愈率, 并可减轻抗肿瘤治疗的不良反应、减缓耐药、缓解并发症, 具有独

收稿日期: 2021-07-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81774054); 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题 (2019063); 天津市教委科研计划项目 (2021KJ143)

作者简介: 赵林林, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事中西医结合肿瘤疾病防治的临床和科研工作。E-mail: 691373700@qq.com

\*通信作者: 贾英杰, 教授, 主任医师。Tel: (022)27986556 E-mail: jiayingjie1616@sina.com

特的优势。贾英杰教授是全国名老中医专家学术经验继承工作指导老师、国务院特贴专家、天津市名中医、中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会主任委员。2002年贾英杰教授首次提出了肺恶性肿瘤积损正虚、正虚邪聚、邪聚成毒的“毒瘀并存”创新理论<sup>[5]</sup>。经过2年总结沉淀,于2004年明确本病病机特点为正气内虚、邪留毒聚、瘀毒并存、久病入络,从而提出“祛瘀解毒,扶正抗癌”的肿瘤中医治则。在此基础上拟定消岩汤(黄芪、太子参、夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草、蜂房、姜黄、郁金)<sup>[6]</sup>,后经现代医药工艺制成颗粒剂<sup>[7]</sup>,并凝练恶性肿瘤的病机为“正气内虚,瘀毒并存”,确立“扶正固本,解毒祛瘀”的治疗法则<sup>[8]</sup>,认为“毒瘀互结”是恶性肿瘤发生发展的病机关键<sup>[9]</sup>,虚、毒、瘀贯穿于癌瘤病程的始末,三者相互并存、相互交织、相互影响、互为因果,形成虚→毒、瘀→虚的恶性循环<sup>[10]</sup>。并不断丰富学术思想:①调理脾胃是治疗癌症的前提和关键<sup>[11-14]</sup>;②从气论治恶性肿瘤,提出了治气四法(为补气培本、调气助补、调气导邪、调气运中)<sup>[15-16]</sup>,重用黄芪,气旺磨积论治疗肿瘤<sup>[17-20]</sup>;③运用截断疗法治疗恶性肿瘤<sup>[21]</sup>,灵活使用大黄泻下癌毒、瘀血,通腑气、调气血,缓中补虚、安和五脏<sup>[22-23]</sup>;④发展三焦理论,重视疏利三焦<sup>[24-26]</sup>;⑤“动态辨治”恶性肿瘤,在以“人”“病”“治”为动态整体的时间轴上以正邪变化、证素变化、舌像变化为抓手进行动态辨治<sup>[27-28]</sup>;⑥因势利导,把握最佳时机,结合病邪部位及性质之势、邪正盛衰及次第先后之势而利导治疗恶性肿瘤<sup>[29]</sup>;⑦提出中医药“立体疗法”与“人瘤共存”的理念<sup>[30]</sup>,正确处理整体与局部,扶正与祛邪,辨证与辨病,治标与治本,根治与姑息<sup>[31]</sup>的关系。2015年提出了恶性肿瘤清浊相扰、升降失常的机制,首次体现了黠浊培本理论中“浊”的内涵<sup>[32]</sup>。2020年,升华既往学术观点,守正创新,提出“浊”的概念及癌浊病机理论,认为“浊”是对毒瘀并存的高度概括,是形成肿瘤的核心病机要素,在肿瘤疾病发病过程中,瘀、毒因性质类同,与浊邪胶着和合,发为浊毒、瘀浊,共同致病。历经近20年的基础理论搭建,正式提出“黠浊培本”治疗恶性肿瘤的理论<sup>[33-34]</sup>。消岩汤临床疗效确切,对NSCLC化疗等抗肿瘤治疗具有“增效减毒”的作用,配合放化疗、靶向治疗、自体细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞过继性免疫治疗、高频热疗、<sup>125</sup>I粒子或单独应用,

可有效延长无进展生存期、提高生存质量、提高免疫功能,具有不错的临床获益,是治疗NSCLC良好的辅助用药。前期相继完善了大量基础研究进行佐证,阐明其抗肿瘤作用及减毒增效等作用机制。本文主要将消岩汤治疗NSCLC的相关临床及基础研究进行综述。

## 1 临床研究

### 1.1 联合化疗

随着分子靶向药物与免疫检查点抑制剂的迅速发展,NSCLC的治疗格局发生了巨大改变,但化疗仍然是无驱动基因突变的NSCLC患者的标准治疗,临床研究表明消岩汤联合化疗治疗NSCLC有明确的减毒增效作用。程晓玉等<sup>[35]</sup>观察消岩汤联合化疗治疗NSCLC对近期疗效、不良反应、生活质量、体质量及免疫功能的影响。治疗组(30例)采用扶正解毒祛瘀方联合紫杉醇加顺铂的化疗方案治疗,对照组(30例)单用紫杉醇加顺铂的化疗方案治疗。化疗1个周期后治疗组的总有效率为53.3%,对照组为33.3%;治疗组的骨髓抑制、胃肠道反应均明显低于对照组,生活质量评分及细胞免疫功能均明显高于对照组。张丽丽等<sup>[36]</sup>进一步观察不同剂量黄芪组方的消岩汤对NSCLC化疗患者不良反应的影响,将90例NSCLC患者随机分成治疗组(60g黄芪组方的消岩汤+GP方案化疗)和对照组(消岩汤+GP方案化疗),化疗1个周期后重用黄芪用量的治疗组对于改善化疗所致的骨髓抑制、免疫功能下降、细胞因子减少疗效更佳,且对生活质量的改善更加明显。朱津丽等<sup>[37]</sup>观察消岩汤联合化疗对晚期NSCLC患者外周血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响及其临床疗效。治疗组(30例)予以GP方案化疗联合口服消岩汤治疗,对照组(30例)予以单纯化疗。2个化疗周期后治疗组能减轻晚期NSCLC的临床症状,提高生活质量评分,稳定病灶,并可抑制患者VEGF的表达,减轻造血系统的不良反应,提高患者生活质量。临床研究还证实消岩汤能有效地辅助支气管动脉灌注化疗治疗晚期NSCLC,并对此类化疗患者也有增效减毒作用,表现在缩小瘤体、生活质量改善,提高免疫功能,减少治疗相关恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少的发生率<sup>[38]</sup>。以上临床研究表明化疗同时联合使用消岩汤能够有效缩小瘤体、稳定病灶,提高患者生活质量和免疫功能,抑制患者VEGF的表达,减轻骨髓抑制、胃肠道反应发生率,对化疗

有增效减毒的作用。

此外,贾英杰等<sup>[39]</sup>在消岩汤不同时段参与化疗治疗 NSCLC 方面做了大量研究,证明消岩汤先于化疗前 7 d 给药治疗效果较好,在减轻气虚毒瘀型 NSCLC 化疗毒副反应方面具有良好效果,对改善白细胞毒性、消化道恶心呕吐症状、提高患者生活质量方面疗效显著<sup>[40]</sup>,且能提高患者免疫功能<sup>[41]</sup>。与单纯化疗相比,化疗 2 个周期后,提前 7 d 运用消岩汤加减方加化疗在治疗 NSCLC 方面能够有效减轻化疗所致骨髓抑制的发生率,调节细胞因子浓度,一定程度上改善患者的生活质量<sup>[42]</sup>。因此确定了消岩汤联合化疗的最佳给药时间为化疗前 7 d。

### 1.2 联合靶向治疗

21 世纪靶向治疗有了突飞猛进的发展,打破了晚期 NSCLC 的治疗困境,临床研究证明消岩汤联合靶向药物治疗 NSCLC 可改善患者临床症状,降低不良反应发生率。贾英杰等<sup>[43]</sup>观察厄洛替尼联合消岩汤加减方治疗 NSCLC 的临床疗效,治疗组(30 例)为厄洛替尼联合消岩汤加减方组,对照组(28 例)为单药厄洛替尼组,结果表明治疗组病灶缓解率优于对照组;治疗组在临床症状、生活质量、免疫功能及肿瘤标志物等方面均优于对照组。李小江等<sup>[44]</sup>选取晚期非鳞 NSCLC 患者 38 例,随机分为阿帕替尼组(18 例)、阿帕替尼联合消岩汤加减方组(20 例),在改善临床症状及不良反应方面,阿帕替尼联合消岩汤加减方组均优于阿帕替尼单药组。表明阿帕替尼联合消岩汤加减方治疗晚期非鳞 NSCLC 可改善患者临床症状,并降低不良反应的发生率。

### 1.3 联合其他治疗

在与其他抗肿瘤治疗联合应用方面,消岩汤也显示出了较好的临床获益。消岩汤联合 CIK 治疗可提高放弃化疗肺癌患者的生活质量、改善预后、保护肝肾功能,且无明显不良反应<sup>[45]</sup>;联合 <sup>125</sup>I 粒子对晚期 NSCLC 能够缩小瘤体、改善生活质量、改善免疫功能,减轻恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少等不良反应发生率<sup>[46]</sup>,在此方案基础上联合热疗治疗中晚期肺癌可有效改善患者疲倦、失眠及食欲丧失症状<sup>[47]</sup>;单独联合体外高频热疗治疗气虚毒瘀型晚期 NSCLC 能改善患者临床症状及生存质量,在躯体、情感、疼痛症状的改善程度方面亦有明显优势<sup>[48]</sup>。

### 1.4 姑息治疗

姑息治疗方面,郭明歆等<sup>[49]</sup>收集无手术及放、

化疗的晚期 NSCLC 患者 66 例,治疗组(31 例)患者口服消岩汤联合对症治疗,对照组(35 例)患者对症治疗,两组中位无进展生存期分别为 7.9、5.9 个月,差异有统计学意义;两组中位生存期、1 年生存率、2 年生存率差异无统计学意义;治疗后生活质量评分差异有统计学意义。李小江等<sup>[50]</sup>筛选出消岩汤加减方联合对症治疗组(46 例)与对症治疗组(50 例),结果表明消岩汤加减方联合对症治疗维持治疗晚期 NSCLC 患者具有延长无进展生存期、改善患者生存质量的效果,最佳受益人群为肺鳞癌、无脉管及软组织侵袭的痰热阻肺证患者。以上临床研究表明,对于晚期 NSCLC 患者,姑息治疗同时联用消岩汤,不仅能够改善患者的生活质量,还可以延长无进展生存期,是晚期 NSCLC 患者姑息治疗的不错选择。

### 1.5 NSCLC 相关并发症

消岩汤治疗晚期恶性肿瘤恶液质前期或恶液质期疗效较好,能改善患者营养状态,减少不良反应发生,提高生活质量<sup>[51]</sup>。张蕴超等<sup>[52]</sup>研究发现消岩汤可显著改善癌症恶病质患者的进食量、体质量、生活质量评分及血红蛋白、白蛋白、瘦素、T 淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞水平。其机制可能为增强脂肪组织细胞分泌瘦素的功能,进而调节“瘦素-摄食-免疫”网络,以促进恶病质患者食欲,增强其免疫功能。此外,消岩汤联合榄香烯注射液可通过减少炎性细胞因子产生,提高免疫功能,改善癌症恶病质肌肉蛋白质降解,促进患者骨骼肌肌肉增长,从而改善癌症恶病质状态<sup>[53]</sup>。

此外,消岩汤加减配合心理治疗能改善恶性肿瘤患者焦虑、抑郁状态及免疫力<sup>[54]</sup>;联合针灸疗法可有效改善患者的化疗相关性疲乏,提高生活质量<sup>[55]</sup>;联合胸腔热灌注化疗治疗恶性胸水的临床效果更好,不良反应少<sup>[56]</sup>;联合大株红景天注射液可以降低患者血液中 D-二聚体水平,降低血小板,有效改善患者血液高凝状态,改善恶性肿瘤患者一般症状,提高患者生活质量<sup>[57]</sup>。

## 2 基础研究

### 2.1 作用机制

**2.1.1 细胞凋亡** 消岩汤具有较高抑瘤率,能有效地抑制人肺腺癌细胞的增殖、侵袭、诱导其凋亡,具有一定的时间相关性,且与存活素基因(*survivin*)小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 具有协同作用。张莹等<sup>[58]</sup>建立小鼠肿瘤模型,观察消岩

汤对小鼠 S180 移植肿瘤生长的影响, 结果消岩汤高、低剂量组的抑瘤率分别是 48.36%、27.87%。张欣等<sup>[59]</sup>研究结果表明消岩汤能有效地抑制人肺腺癌 A549 细胞的增殖, 运用消岩汤作用细胞 24 h 后, 侵袭的细胞数明显减少, 48 h 后可以诱导肿瘤细胞凋亡; 不同剂量的消岩汤均可协同短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) -survivin 使肺癌细胞凋亡率增加。说明消岩汤可以通过干预肿瘤细胞凋亡抑制蛋白的表达而有效抑制肿瘤的发展。进一步分析消岩汤含药血清介导下 *survivin* siRNA 对 A549 细胞增殖及凋亡的影响, 结果显示消岩汤具有抑制 A549 细胞生长的作用, 其作用具有一定的时间相关性, 联合应用转染靶向 *survivin* 基因的重组质粒可增强其体外诱导 A549 细胞凋亡的作用<sup>[60]</sup>。动物实验以 A549 实体移植瘤裸鼠模型为研究对象, 将消岩汤含药血清及 siRNA 转染后的 A549 细胞分别进行瘤内注射, 结果 siRNA 转染组对 *survivin* 蛋白表达的抑制率明显高于消岩汤组, 但显著低于消岩汤 + siRNA 转染组。siRNA 转染组和消岩汤组均可诱导细胞凋亡, 且 siRNA 转染组的诱导作用强于消岩汤组, 消岩汤 + siRNA 转染组可协同增强诱导细胞凋亡作用, 说明消岩汤联合 *survivin* siRNA 可协同增强诱导细胞凋亡作用<sup>[61]</sup>。

**2.1.2 侵袭、转移** 消岩汤可有效抑制 A549 细胞的迁移及肺癌干细胞 SP 的侵袭。李小江等<sup>[62]</sup>研究表明划痕实验中消岩汤组 A549 细胞在 24、48、72 h 的迁移距离明显短于各时刻对照组; 侵袭实验中消岩汤干预下的 SP 细胞穿出 Transwell 小室的细胞数明显少于对照组。其作用机制可能为通过抑制肺癌炎性微环境中的转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) /Smad3 信号通路的传导来影响 NSCLC 的转移, 消岩汤组白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、磷酸化 Smad3 (phosphorylated Smad3, p-Smad3)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 蛋白的表达均有明显的降低; IL-6、TGF- $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、MMP-2、MMP-9 基因表达均有明显降低<sup>[63]</sup>。

**2.1.3 拆方研究** 为明确消岩汤的抗肿瘤组方成分, 李小江等<sup>[64]</sup>将消岩汤按照功效进行拆方, 分为清热解毒组 (夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草)、活血化瘀组 (姜黄、郁金)、益气扶正组 (黄芪、太子参), 结果消岩汤及其各拆方组分体外均有明显抑制 A549 细胞生长的作用, 消岩汤及其各拆方组分可通

过下调 *survivin* 的表达诱导肿瘤细胞凋亡, 对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 基因和蛋白表达影响不显著。各组抑制细胞活性作用强度依次为全方组、清热解毒组、活血化瘀组、益气扶正组。消岩汤全方组当质量浓度达到 50 g/L 时达到最大抑制率为 85.60%。清热解毒组药物在抗肿瘤作用方面, 与全方接近, 提示清热解毒组中药为体外实验中全方抗肿瘤作用最有效组分<sup>[65]</sup>。

## 2.2 化疗减毒增效机制

**2.2.1 减毒** 大量的前期研究和临床资料表明, 中医药对化疗药物具有明确的减毒增效作用, 但中医药何时介入肿瘤的治疗才能发挥最大程度的作用, 医学界尚无定论。贾英杰等<sup>[66]</sup>体外细胞培养结果显示。消岩汤含药血清可降低瘤细胞线粒体膜电位、升高细胞内钙离子含量、降低细胞内 pH 通透性。提前 7 d 应用消岩汤组效果明显。且急性毒理实验未见该药物引起的急性毒理反应。进一步观察消岩汤不同时段参与化疗对 Lewis 肺癌小鼠胃肠道反应的影响。结果显示消岩汤于化疗前应用能有效缩小瘤体大小, 增加抑瘤率, 改善化疗引起的胃肠道反应, 其中化疗前 7 d 使用消岩汤效果最佳, 而消岩汤改善化疗引起的胃肠道反应可能的机制为阻断 5-羟色胺及多巴胺受体<sup>[67]</sup>。且化疗前运用消岩汤介入治疗 Lewis 肺癌小鼠胸腺指数、脾脏指数及 IL-2、 $\gamma$  干扰素细胞因子分泌水平显著高于单纯化疗组。说明消岩汤对荷瘤小鼠的免疫器官有一定的保护作用, 对荷瘤小鼠细胞免疫功能有一定的提高作用, 其中化疗前 7 d 使用消岩汤效果最佳<sup>[68]</sup>。杨佩颖等<sup>[69]</sup>制备荷瘤小鼠化疗后骨髓抑制模型, 成模小鼠随机分为模型组、消岩汤组、吉粒芬组、消岩汤与吉粒芬联用组 (联用组)、对照组, 消岩汤组 ig 消岩汤水煎液 18.2 g/(kg·d), 分 2 次给药, 连用 7 d, 吉粒芬组 sc 吉粒芬 12  $\mu$ g/kg, 连用 7 d。结果表明消岩汤能改善化疗后骨髓抑制小鼠的外周血象, 以及 T 细胞亚群的免疫功能, 改善化疗后骨髓抑制程度, 且消岩汤与吉粒芬联用效果更佳, 其机制可能与促进小鼠血清造血因子 IL-2、IL-6、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子的生成, 从而缓解化疗导致的骨髓抑制程度。此外, 消岩汤能够促进骨髓细胞向增殖周期转化, 上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) mRNA 表达, 改善造血微环境, 从而缓解 Lewis 肺癌骨髓抑制对小鼠造血功能的影响, 与模型组比较, 消岩汤能促进骨髓细胞从 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>

期向 S、G<sub>2</sub>/M 期转化；能一定程度上缓解化疗导致的成纤维细胞集落生成单位形成减少；能上调抗凋亡基因 *Bcl-2 mRNA* 的表达<sup>[70]</sup>。以上研究表明消岩汤于化疗前 7 d 应用疗效更佳，对化疗有明显的减毒作用，能够减轻化疗引起的胃肠道反应、骨髓抑制程度，改善造血微环境，提高细胞免疫功能。

**2.2.2 增效** 大量研究表明，消岩汤具有明确的耐药逆转作用。张莹等<sup>[58]</sup>研究表明消岩汤能增强顺铂（cisplatin, DDP）对肺癌敏感细胞和耐药细胞的杀伤作用，具有耐药逆转作用。进一步研究显示，消岩汤对顺铂诱导的 A549/DDP 耐药细胞凋亡率呈现剂量相关关系，在药物血清作用于 A549/DDP 24 h 后，消岩汤高剂量组细胞凋亡率为 32.97%，消岩汤低剂量组为 16.01%<sup>[71]</sup>。蛋白层面上，消岩汤逆转肺癌耐药可能与抑制多药耐药关联蛋白 1（multidrug resistance associated protein 1, MRP1）和肺耐药蛋白（lung resistance protein, LRP）蛋白功能有关<sup>[72]</sup>。基因层面上，其逆转肺癌耐药的机制为通过抑制细胞膜上 P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）及其基因的表达而阻止细胞对顺铂的输出，且经不同浓度消岩汤含药血清作用后，A549/DDP 细胞中多耐药基因 1（multidrug resistance gene 1, *MDR1*）基因水平均有所下降，且随着药物浓度的增加，基因表达抑制作用越明显<sup>[73]</sup>。杨佩颖等<sup>[74]</sup>研究发现高剂量消岩汤处理细胞株后 P-gp、LRP 及自噬相关蛋白 *Beclin1*、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein 1, *HMGB1*）mRNA 和蛋白均发生降低，进一步发现消岩汤可影响蛋白激酶 B1（protein kinase B1, *Akt1*）-雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, *mTOR*）相关基因，消岩汤明显降低 Akt1-mTOR 蛋白的表达。表明消岩汤通过影响 Akt1-mTOR 分子通路进而影响耐药相关蛋白 P-gp、LRP 及自噬相关蛋白 *Beclin1*、*HMGB1* 基因的变化。刘宏根等<sup>[75]</sup>研究发现消岩汤逆转肺癌耐药可能与 *Beclin1* 和 Yes 相关蛋白 1（Yes-associated protein 1, YAP1）相关通路密切相关，DDP 联合消岩汤能够降低 YAP1、P-gp 和 LRP 蛋白的表达，较 A549/DDP 细胞株，DDP 联合消岩汤能更强抑制 A549/DDP/siRNA-*Beclin1* 细胞增殖，表明 *Beclin1* 基因在消岩汤发挥逆转 DDP 耐药过程中发挥作用。消岩汤可能通过影响 *Beclin1*-YAP1 分子信号通路进而改变肺癌细胞对 DDP 的敏感性。王晓群等<sup>[76]</sup>观察消岩汤对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长的抑制作用

及对髓源性抑制细胞的影响。结果表明消岩汤可以协同化疗药物抑制肿瘤生长，下调免疫负向调节因子 IL-6、TGF- $\beta$  水平，抑制髓源性抑制细胞扩增，可能从重塑肿瘤免疫微环境角度发挥作用。

### 2.3 改善恶病质机制

张蕴超等<sup>[77]</sup>探讨了消岩汤对肺癌恶病质小鼠肿瘤生长的影响，并进一步明确消岩汤治疗肺癌恶病质的可能作用机制。将 40 只小鼠分为健康小鼠组（健康组）、Lewis 肺癌小鼠组（肺癌组）、Lewis 肺癌小鼠消岩汤组（消岩汤组）、Lewis 肺癌小鼠醋酸甲地孕酮组（孕酮组），每组 10 只。连续给药 12 d 后，测定血清瘦素水平及瘤组织中 p53 分子表达及 C-myc 蛋白表达。结果表明消岩汤具有增加恶病质小鼠食量和体质量、改善机体机能、升高血清中瘦素受体水平、促进 p53 的表达并抑制 C-myc 表达的作用，达到抑制肿瘤生长的作用。进一步通过测定腓肠肌重量，血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量及肌肉萎缩盒 F 基因（muscle atrophy F box, *MAFbx*）和肌肉环状指基因 1（muscle ring finger 1, *MURF-1*）mRNA 表达，探讨消岩汤治疗肺癌恶病质的可能作用机制。结果表明消岩汤可能通过减少炎症细胞因子产生，抑制 *MAFbx* 和 *MURF-1* 基因表达，改善肺癌恶病质肌肉蛋白质降解，从而改善肺癌恶病质状态<sup>[78]</sup>。

### 3 结语

中医学在 NSCLC 的治疗中具有独特的优势。贾英杰教授历经近 20 年的沉淀、积累、总结，不断丰富学术思想，搭建完善了本病的中医学学术理论体系，总结其病机为“正气内虚，瘀毒并存”，提出“黜浊培本”的中医治则，并拟定消岩汤，验之临床，疗效确切。基础研究进一步明确消岩汤具有诱导肺癌细胞凋亡、抑制肺癌细胞的迁移及侵袭、重塑肿瘤免疫微环境、改善肺癌恶病质状态以及对化疗减毒增效，逆转耐药的作用，并不断从不同层面探索其发挥作用的可能机制。消岩汤作为天津中医药大学第一附属医院院内制剂，已应用于临床 10 余年，并对颗粒剂等不同剂型进行了探索及应用，是 NSCLC 良好的临床辅助用药，值得进一步推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Hellmann M D, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell

- lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.
- [3] Aguado C, Giménez-Capitán A, Karachaliou N, et al. Fusion gene and splice variant analyses in liquid biopsies of lung cancer patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(5): 525-531.
- [4] Lachgar A, Tazi M A, Afif M, et al. Lung cancer: Incidence and survival in Rabat, Morocco [J]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2016, 64(6): 391-395.
- [5] 贾英杰, 田菲, 陈军, 等. 解毒祛瘀法对肺癌血管生成的抑制作用研究 [OL]. [2002-10-30]. <https://www.tech110.net/portal.php?mod=view&aid=5029970>.
- [6] 贾英杰, 史福敏, 贾彦焘, 等. 消岩汤剂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. *天津中医药*, 2004, 21(2): 108-110.
- [7] 贾英杰. 消岩颗粒抑制肿瘤新生血管形成作用的研究 [A] // 中国科协第五届青年学术年会论文集 [C]. 上海: 中国科学技术协会, 2004: 796.
- [8] 贾英杰. 扶正解毒祛瘀法治疗恶性肿瘤探析 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(24): 2145-2146.
- [9] 谢旭, 贾英杰. 贾英杰毒瘀互结立论治疗恶性肿瘤 [J]. *实用中医内科杂志*, 2012, 26(10): 15-16.
- [10] 贾英杰. 试论癌瘤“正气内虚, 毒瘀并存”的病机观点 [J]. *新中医*, 2013, 45(6): 9-11.
- [11] 贾英杰, 陈立伟, 汪瑜菡. 试论调理脾胃是治疗癌症的前提和关键 [J]. *光明中医*, 2005, 20(3): 3-4.
- [12] 谢东玲, 李小江, 贾英杰. 刍议贾英杰教授从脾胃论治恶性肿瘤 [J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(2): 89-91.
- [13] 李小江, 牟睿宇, 邬明歆, 等. 浅析贾英杰“尤重调理脾胃之法”治疗肺癌围治疗期的特色经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5462-5464.
- [14] 陈倩倩, 李小江, 孔凡铭, 等. 贾英杰调气运中法治疗恶性肿瘤经验 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(5): 373-375.
- [15] 李超, 贾英杰, 于建春. 贾英杰教授从气论治恶性肿瘤 [J]. *四川中医*, 2012, 30(12): 1-2.
- [16] 冯慧, 贾英杰. 试论癌病证治与调畅气机 [J]. *吉林中医药*, 2012, 32(1): 24-25.
- [17] 王晓群, 李小江, 贾英杰. 贾英杰教授运用气旺磨积论治疗肿瘤的经验 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(9): 2296.
- [18] 陈浩, 朱春琳, 贾英杰. 贾英杰教授重用生黄芪治疗恶性肿瘤经验 [J]. *陕西中医*, 2015, 36(6): 718-719.
- [19] 贾英杰. 论重剂黄芪在恶性肿瘤治疗中的运用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(4): 540-541.
- [20] 张莹, 贾英杰, 黄诗雄. 贾英杰教授运用重剂黄芪治癌疾临证验案 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(63): 253.
- [21] 王晓群, 李小江, 杨佩颖, 等. 贾英杰教授运用截断疗法治疗肿瘤学术思想探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(9): 2845-2847.
- [22] 王晓群, 王潇, 田雨鑫, 等. 贾英杰运用大黄治疗恶性肿瘤经验 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(12): 1018-1020.
- [23] 张莹, 贾英杰, 张潇潇. 贾英杰运用大黄治疗恶性肿瘤经验 [J]. *江西中医药*, 2020, 51(6): 34-35.
- [24] 王邃, 贾英杰, 李小江. 贾英杰从三焦辨证论治肺癌经验 [J]. *吉林中医药*, 2010, 30(12): 1024-1025.
- [25] 王潇, 王晓群, 李小江, 等. 贾英杰疏利三焦法辨治肺癌经验 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(2): 28-30.
- [26] 张梦迪, 贾英杰, 牟睿宇, 等. 贾英杰教授运用三焦理论辨治放射性肺损伤经验拾遗 [J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(1): 9-11.
- [27] 姚姝, 贾英杰, 于建春. 略论恶性肿瘤的动态辨治 [J]. *新中医*, 2018, 50(5): 226-229.
- [28] 张蕴超, 尹世强, 贾英杰, 等. 贾英杰教授运用“动态辨治”理论治疗乳腺癌的学术特色 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(6): 652-655.
- [29] 赵林林, 贾英杰, 杨仕蕊, 等. 因势利导思想在恶性肿瘤治疗中的应用 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(3): 264-266.
- [30] 贾英杰. 中医药“立体疗法”与“人瘤共存” [J]. *开卷有益: 求医问药*, 2007(10): 13.
- [31] 陈倩倩, 李小江, 孔凡铭, 等. 贾英杰论恶性肿瘤治疗中的五大关系 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(15): 1273-1276.
- [32] 徐一兰, 贾英杰. 升降清浊法在恶性肿瘤治疗中的应用 [J]. *天津中医药大学学报*, 2015, 34(3): 137-139.
- [33] 陈倩倩, 孔凡铭, 赵辰辰, 等. 贾英杰教授“黜浊培本”理论治疗恶性肿瘤探讨 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(3): 282-286.
- [34] 王晓群, 李玉婷, 赵林林, 等. 贾英杰“黜浊培本”治疗恶性肿瘤学术探讨 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(7): 568-571.
- [35] 程晓玉, 贾英杰, 李小江, 等. 扶正解毒祛瘀方联合化疗治疗非小细胞肺癌 30 例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(9): 3-5.
- [36] 张丽丽, 贺斌, 王园园, 等. 消岩汤调整黄芪剂量联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *天津中医药*, 2017, 34(9): 587-590.
- [37] 朱津丽, 张硕, 张莹, 等. 消岩汤联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者外周血 VEGF 的影响及其临床疗效 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(1): 38-43.
- [38] 张欣, 杨佩颖, 贾英杰, 等. 消岩汤联合支气管动脉灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *新中医*, 2012, 44(4): 74-76.
- [39] 贾英杰, 张莹, 孙一予, 等. 消岩汤不同时段参与化疗治疗非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. *天津中医药大学学报*, 2006, 25(3): 164-165.
- [40] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 消岩汤对减轻气虚毒瘀

- 型非小细胞肺癌化疗毒副反应时效关系的临床研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29(4): 183-185.
- [41] 杨佩颖, 贾英杰, 陈军, 等. 消岩汤不同时段给药联合化疗对气虚毒瘀证非小细胞肺癌免疫功能影响的临床研究 [J]. 新中医, 2011, 43(4): 64-65.
- [42] 杨佩颖, 李小江, 张瑶, 等. 扶正解毒祛瘀法方药择时给药防治非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制的临床研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(5): 265-269.
- [43] 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.
- [44] 李小江, 姜珊, 郭姗姗, 等. 阿帕替尼联合消岩汤治疗晚期非鳞非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(14): 701-705.
- [45] 李文涛, 于建春, 贾英杰, 等. 细胞因子诱导的杀伤性细胞联合消岩汤治疗放弃化疗肺癌患者 60 例近期疗效观察 [J]. 中医杂志, 2016, 57(4): 324-327.
- [46] 张欣, 贾英杰, 孙一予, 等. 消岩汤联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌 20 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(10): 20-22.
- [47] 贾英杰, 张蕴超, 李小江, 等. 消岩汤联合  $^{125}\text{I}$  粒子及热疗治疗中晚期肺癌疗效观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52(9): 755-759.
- [48] 金书晓. 消岩汤联合高频热疗对气虚毒瘀型晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响 [J]. 河南中医, 2012, 32(8): 1013-1015.
- [49] 郭明歆, 李小江, 牟睿宇, 等. 消岩汤姑息治疗非小细胞肺癌疗效的回顾性研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1424-1426.
- [50] 李小江, 郭明歆, 孔凡铭, 等. 消岩汤联合对症维持治疗晚期非小细胞肺癌的回顾性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 697-701.
- [51] 诸葛晶哲, 易丹, 张莹. 消岩汤治疗晚期恶性肿瘤恶液质 42 例临床观察 [J]. 天津中医药, 2017, 34(4): 236-238.
- [52] 张蕴超, 贾英杰, 路娜, 等. 基于“瘦素-摄食-免疫”网络的消岩汤改善癌症恶病质疗效分析 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(4): 29-31.
- [53] 张蕴超, 贾英杰, 朱津丽, 等. 消岩汤联合榄香烯注射液治疗癌症恶病质 41 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2016, 57(7): 574-578.
- [54] 陈立伟, 汪瑜菡, 贾英杰. 消岩汤配合心理治疗对恶性肿瘤患者焦虑抑郁及免疫力影响的临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(2): 19-20.
- [55] 张丽丽, 李文涛, 李海鹏, 等. 消岩汤联合针灸疗法对化疗相关性疲乏影响的临床研究 [J]. 天津中医药, 2018, 35(7): 498-502.
- [56] 陈立伟, 贾英杰. 消岩汤联合胸腔热灌注化疗治疗恶性胸水的临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(4): 12-13.
- [57] 朱津丽, 贾英杰, 张硕, 等. 消岩汤联合大株红景天注射液改善恶性肿瘤患者血液高凝状态的临床研究 [J]. 天津中医药, 2018, 35(11): 813-815.
- [58] 张莹, 贾英杰, 杨洁, 等. 消岩汤药物血清对 A549/DDP 多药耐药逆转作用的研究 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 334-336.
- [59] 张欣, 张莹, 杨佩颖, 等. 基于 RNA 干扰技术探讨消岩汤对肺腺癌 A549 细胞凋亡的影响 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 288-291.
- [60] 张欣, 贾英杰, 杨佩颖, 等. 消岩汤含药血清介导下 *Survivin* siRNA 对人肺腺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 天津中医药, 2017, 34(2): 113-116.
- [61] 张欣, 贾英杰, 杨佩颖. 消岩汤对肺腺癌 A549 实体荷瘤小鼠肿瘤细胞凋亡干预机制的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2261-2265.
- [62] 李小江, 张莹, 杨佩颖, 等. 消岩汤对肺癌 A549 细胞及肺癌干细胞迁移及侵袭的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 870-873.
- [63] 李小江, 张莹, 杨佩颖, 等. 消岩汤对肺癌干细胞 TGF- $\beta$ /Smad3/MMP-9 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1110-1114.
- [64] 李小江, 贾英杰, 于建春, 等. 消岩汤剂拆方配伍对肺腺癌 A549 细胞 *survivin* 和 *caspase-3* 表达的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3436-3439.
- [65] 李小江, 贾英杰, 于建春, 等. 消岩汤剂拆方配伍对 A549 肺腺癌细胞体外生长抑制作用研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(7): 424-427.
- [66] 贾英杰, 谢广茹, 姚婧, 等. 消岩汤对气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗“减毒增效”作用的时效关系研究 [J]. 天津中医药, 2011, 28(4): 353.
- [67] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 消岩汤不同时段参与化疗对 Lewis 肺癌小鼠胃肠道毒副反应的影响 [J]. 江西中医药, 2010, 41(10): 59-61.
- [68] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 消岩汤不同时段联合化疗对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 312-314.
- [69] 杨佩颖, 李小江, 孔凡铭, 等. 消岩汤对 Lewis 肺癌小鼠化疗后骨髓抑制的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1567-1571.
- [70] 杨佩颖, 李小江, 刘宏根, 等. 消岩汤对环磷酰胺诱导 Lewis 肺癌小鼠骨髓抑制的造血微环境的改善研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 747-751.
- [71] 张莹, 贾英杰, 杨洁, 等. 消岩汤药物血清对 A549/DDP 细胞凋亡的诱导作用 [J]. 中医研究, 2011,

- 24(5): 19-21.
- [72] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药相关蛋白的调控作用 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2717-2721.
- [73] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药基因调控作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 507-510.
- [74] 杨佩颖, 许文婷, 刘宏根, 等. 消岩汤对 A549/DDP 细胞自噬及耐药蛋白的影响研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(6): 358-362.
- [75] 刘宏根, 杨佩颖, 赵林林, 等. 消岩汤逆转肺癌顺铂耐药的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2486-2491.
- [76] 王晓群, 李小江, 孔凡铭, 等. 消岩汤对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用及对髓源性抑制细胞的影响 [J]. 天津中医药, 2020, 37(9): 1057-1061.
- [77] 张蕴超, 贾英杰, 杨佩颖, 等. 消岩汤对肺癌恶病质小鼠肿瘤生长的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 509-511.
- [78] 张蕴超, 贾英杰, 朱津丽, 等. 消岩汤对肺癌恶病质小鼠肌肉蛋白质降解的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 775-778.

[责任编辑 崔艳丽]