

参白扶正颗粒联合化靶方案治疗 NSCLC 患者的临床效果及对预后的影响

王玲¹, 刘永珍¹, 刘福蓉²

(西南医科大学, 1. 中西医结合学院; 2. 附属中医医院肿瘤血液病科, 四川 泸州 646000)

【摘要】目的: 探讨参白扶正颗粒联合化靶方案[贝伐珠单抗 + AP 方案(培美曲塞 + 顺铂)]治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床效果及对预后的影响。**方法:** 选取 70 例 NSCLC 患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各 35 例。对照组患者予以贝伐珠单抗 + AP 方案治疗; 观察组予以参白扶正颗粒联合贝伐珠单抗 + AP 方案治疗, 21 d 为一个周期, 均治疗 2 个周期。比较两组患者肿瘤控制情况[客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)]、不良反应发生情况、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)]水平和血常规中 NLR、KPS 评分及预后复发情况。**结果:** 两组患者 ORR、DCR 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者胃肠道反应、骨髓抑制的发生率及不良反应总发生率均低于对照组($P < 0.05$); NLR、CEA 和 CA125 水平低于对照组($P < 0.05$); KPS 评分高于对照组($P < 0.05$); 1 年内复发率低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 参白扶正颗粒联合化靶方案在治疗 NSCLC 中有明显的减毒作用, 并有利于患者的预后。

【关键词】 非小细胞肺癌; 贝伐珠单抗; AP 方案; 参白扶正颗粒; 临床效果; 预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Clinical curative effect of Shenbai Fuzheng granule combined with targeted chemotherapy regimen and its influences on prognosis of NSCLC patients

WANG Ling¹, LIU Yong-zhen¹, LIU Fu-rong²

(1. College of Integrated Traditional and Western Medicine, Southwest Medical University; 2. Department of Tumor and Hematology, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore clinical curative effect of Shenbai Fuzheng granule combined with bevacizumab + AP regimen (pemetrexed + cisplatin) and its influences on prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 70 NSCLC patients were selected as the research subjects and divided into a control group and an observation group according to different treatment plans, with 35 cases in each group. The control group were treated with bevacizumab + AP regimen, and the observation group was treated with a combination of Shenbai Fuzheng granules + bevacizumab + AP regimen for 21 days per cycle, with 2 cycles of treatment for each group. The tumor control [objective response rate (ORR), disease control rate (DCR)], incidence of adverse reactions, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125)], blood routine [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)], scores of Karnofsky performance status (KPS) and prognosis recurrence were compared between the two groups. **Results:** After treatment, there were no significant difference in ORR and DCR between observation group and control group ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions (bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, liver and kidney damage, rash) in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$), levels of NLR, CEA and CA125 were lower than those in control group ($P < 0.05$), KPS score was higher than that in control group ($P < 0.05$), and recurrence rate was lower than that in control group at 1 year after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenbai Fuzheng granule combined with targeted chemotherapy regimen has significant toxicity-reducing effect in NSCLC patients, and is conducive to prognosis of patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Bevacizumab; AP regimen; Shenbai Fuzheng granule; Clinical curative effect; Prognosis

在全球癌症的发病和死亡风险排名中, 肺癌始终位居前列, 其中占比最高的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 发病与死亡情况尤为严重, 对人类生命健康构成了巨大威胁^[1]。随着

相关科学研究的持续推进,NSCLC 治疗方案日益多样,但如何在提升疗效的同时减轻患者副作用,保障其生活质量,依然是当下亟待攻克的关键课题。近年来,抗血管生成药物贝伐珠单抗在多种恶性肿瘤的治疗中展现出了较好疗效,特别是在 NSCLC 的治疗中,贝伐珠单抗联合化疗方案已成为一线治疗的选择之一^[2]。AP 方案(培美曲塞+顺铂)作为临床上常用的化疗方案,其疗效确切,但不良反应也相对明显^[3],如何在这一基础上进一步提高治疗效果并减轻不良反应,成为临床医生和研究人员共同关注的问题。参白扶正颗粒为中药复方制剂,有益气扶正之效,能提高机体免疫力。近年来,越来越多的研究开始关注中药与化疗药物联合使用的疗效和安全性。刘福蓉等^[4]的研究报道,参白扶正颗粒可通过调节肿瘤免疫应答而增强胃癌小鼠免疫功能,减轻炎症反应;漆琳君^[5]的研究报道,参白扶正颗粒能够有效缓解患者气血亏虚的症状,对患者的营养摄取和身体机能恢复有着积极的促进作用,进而全方位提升患者的生活品质。由此可推断参白扶正颗粒能够有效改善患者的免疫功能和生活质量,减轻化疗的毒副作用,但将其与贝伐珠单抗联合 AP 方案一同用于 NSCLC 治疗的研究较少,且对其增效减毒作用及对预后影响的系统性研究尚属空白。本研究旨在探讨参白扶正颗粒联合化靶方案[贝伐珠单抗+AP 方案(培美曲塞+顺铂)]治疗对 NSCLC 患者的增效减毒作用及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2024 年 1 月西南医科大学附属中医医院 70 例 NSCLC 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 35 例。对照组中,男性 20 例,女性 15 例;年龄(59.77 ± 11.92)岁;肿瘤分期:Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 13 例。观察组中,男性 17 例,女性 18 例;年龄(60.57 ± 7.91)岁;肿瘤分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 12 例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)西医诊断参照相关指南共识^[6]中关于 NSCLC 的标准,均为腺癌;中医诊断参照相关指南^[7]中脾虚湿盛证,症状表现为腹胀、大便稀溏,脘痞食少,肢体倦怠,舌苔薄白腻;(2)年龄 >18 岁;(3)KPS 评分 ≥ 70 分,以确保患者能够耐受联合治疗方案;(4)治疗后的生存期 >3 个月;(5)临床资料(包括预后资料)完整。排除标准:(1)在化疗

前的常规检测中发现白细胞或血小板数量显著降低,以及骨髓抑制的情况;(2)存在肝肾功能严重障碍;(3)存在凝血功能紊乱;(4)心肺功能出现异常;(5)存在肠梗阻、高血压、糖尿病、消化道出血等严重疾病;(6)对参白扶正颗粒、化疗药物或靶向药物的任何成分过敏。

1.2 方法

对照组患者予以贝伐珠单抗+AP 方案(培美曲塞+顺铂)治疗:静脉输注贝伐珠单抗(齐鲁制药有限公司)注射液 15 mg/kg 体质量+培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司)500 mg/m²体表面积+顺铂(江苏奥赛康药业有限公司)75 mg/m²体表面积,21 d 为一个治疗周期,在每周期的第 1 天给药。首次服用培美曲塞的前 1 周需口服的叶酸片(江西制药有限责任公司生产)0.4 mg/d,直到整个周期结束,末次给药后 21 d 可停药。在培美曲塞给药前 1 d、当天和后 1 d 口服的醋酸地塞米松片(安徽金太阳生化药业有限公司生产)4 mg,2 次/d。观察组患者在对照组基础上予以参白扶正颗粒治疗:从化疗第 1 天开始口服参白扶正颗粒(西南医科大学附属中医医院制剂室),10 g/次,3 次/d,21 d 为一个治疗周期。两组患者均治疗 2 个周期。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗后参照实体瘤疗效评价标准(iRECIST 1.1)^[8]进行评估。完全缓解(CR)为目标病灶完全消失,且持续时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR)为目标病灶的长径总和较基线状态减少 $\geq 30\%$,且持续时间 ≥ 4 周;疾病稳定(SD)为目标病灶的长径总和较基线状态减少 $<30\%$,或增加 $<20\%$;疾病进展(PD)为目标病灶的长径总和和相较基线状态增加 $\geq 20\%$,或者出现新的病灶。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)不良反应发生情况:包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤及皮疹等。(3)血常规和肿瘤标志物:治疗前及治疗后由医院检验科专业人员使用一次性血液采集试管采集患者空腹静脉血 5 mL 分别装入两个试管,其中 1 份使用血细胞分析仪检测血常规指标,计算 NLR;另 1 份进行离心处理后,取上清液,使用 ELISA 试剂盒检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)水平。所有操作严格按照说明书执行。(4)生存质量:治疗前及治疗后采用 KPS 量表评估,总分 100 分,评分等级共分为 11 项,分值越高表明患者的生存质量越佳^[9]。(5)预后情况:随访患者治疗后 1 年内的复发情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较行 Mann-Whitney 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组患者 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,观察组患者胃肠道反应、骨髓抑制发生率及不良反应总发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组($n = 35$)	6	18	11	6(17.14)	24(68.57)
观察组($n = 35$)	11	15	9	11(31.43)	26(74.29)
χ^2 值				1.942	0.280
P 值				0.163	0.597

表 2 两组患者不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	胃肠道反应	骨髓抑制	肝肾受损	皮疹	合计
对照组($n = 35$)	17(48.57)	20(57.14)	2(5.71)	4(11.43)	27(77.14)
观察组($n = 35$)	9(25.71)	11(31.43)	1(2.86)	3(8.57)	19(54.29)
χ^2 值	3.916	4.690	0.348	0.159	4.058
P 值	0.048	0.030	0.555	0.690	0.044

2.3 两组患者 NLR 及 CEA、CA125 水平比较

治疗前,两组患者 NLR 及 CEA、CA125 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 NLR 及 CEA、CA125 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 NLR 及 CEA、CA125 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	NLR		CEA (ng/mL)		CA125 (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 35$)	5.80 $\pm$ 1.29	4.46 $\pm$ 1.01 ^①	96.16 $\pm$ 17.48	76.31 $\pm$ 13.24 ^①	87.70 $\pm$ 11.62	68.77 $\pm$ 14.22 ^①
观察组($n = 35$)	5.31 $\pm$ 1.16	3.91 $\pm$ 0.94 ^①	90.19 $\pm$ 16.22	66.51 $\pm$ 10.00 ^①	85.69 $\pm$ 13.29	54.44 $\pm$ 16.29 ^①
t 值	1.665	2.386	1.480	3.493	0.675	3.923
P 值	0.101	0.020	0.144	0.001	0.502	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者生存质量及预后情况比较

治疗前,两组患者 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 KPS 评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 1 年内复发率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者生存质量及预后情况比较 $[M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

组别	KPS(分)		预后	
	治疗前	治疗后	复发	未复发
对照组($n = 35$)	78(73,85)	61(54,69) ^①	16(45.71)	19(54.29)
观察组($n = 35$)	77(72,84)	67(58,75) ^①	8(22.86)	27(77.14)
Z/χ^2 值	0.709	2.113	4.058	
P 值	0.478	0.035	0.044	

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

当前,对于 NSCLC 的治疗手段与策略的研发、改进及临床应用始终是全球医学界专家学者们致力于攻克的关键课题。尽管手术、化疗、放疗和分子靶向药物等手段在 NSCLC 治疗中取得了一定的成果,但仍然存在诸多挑战,如治疗效率低、毒副反应重、易产生耐药性等。因此,探索一种既高效又能减少

副作用的治疗方案,已经成为临床研究的关键方向。肺癌的中医病因病机复杂,但主要可以归结为正气亏损、外邪入侵、脏腑功能失调等因素导致的病理变化。在治疗上,中医强调以扶正益气为主,通过调整人体的阴阳平衡、增强正气、祛除邪毒等,达到治疗肺癌的目的^[10]。参白扶正颗粒作为一种中药制剂,其扶正固本、益气养阴的功效在 NSCLC 治疗中发挥了积极作用。既往研究^[11]显示,在转移性乳腺癌姑息性治疗中应用参白扶正颗粒配合阿帕替尼可提高患者免疫力,具有良好疗效。本研究结果显示,联合参白扶正颗粒治疗晚期 NSCLC 的近期疗效略高于贝伐珠单抗 + AP 方案,但 ORR 与 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可能是由于本研究样本量相对较小,未能充分展现两组在 ORR 与 DCR 上的潜在差异,统计学效力有限。本研究结果虽未能表明联合参白扶正颗粒治疗可显著提高近期疗效,但其组方中的党参、黄芪等中药材具有显著的免疫调节作用,能够刺激免疫细胞的增殖和活化,从而提高机体对肿瘤细胞的识别和杀灭能力^[12],对靶向治疗可能起到一定的辅助作用。

相关研究^[13]表明,通过靶向治疗可有效防治癌细胞转移,提高患者生存率,但亦会对机体产生一系

列毒副反应,严重影响患者术后生活质量。常见的毒副反应,如胃肠道反应、骨髓抑制等,给患者带来了极大的心理压力,影响化疗效果。本研究结果显示,参白扶正颗粒在联合化靶方案治疗 NSCLC 时,展现出明显的减毒效果,降低了胃肠道反应及骨髓抑制发生率。分析原因可能是参白扶正颗粒中的中药材具有抗氧化、抗炎、保肝护肾等多重功效,如党参多糖可起到胃黏膜保护作用,黄芪、当归有效成分可通过促进造血细胞增殖、分化而改善化疗后的骨髓抑制^[14-15]。

本研究结果显示,与化靶方案比较,联合参白扶正颗粒治疗中晚期 NSCLC,在改善患者 NLR、CEA 和 CA125 水平方面有更好的效果($P < 0.05$),且患者预后 1 年内复发率较低($P < 0.05$),KPS 评分较高($P < 0.05$)。相关研究^[16-17]报道,高 NLR 水平与晚期 NSCLC 治疗后不良总生存期(OS)相关,血清 CEA、CA125 升高可预测免疫抑制剂治疗的 NSCLC 患者的肿瘤进展。本研究结合以上报道,提示参白扶正颗粒联合贝伐珠单抗 + AP 方案治疗晚期 NSCLC,可抑制炎症反应,提高抗肿瘤免疫反应,增强治疗效果,改善患者的长期预后。分析原因可能是党参等中药成分可通过调节细胞进程与周期、抑制炎症反应、调控基因表达以及抑制血管生成等机制,发挥其抗肿瘤功效^[18];当归、熟地黄等中药成分能够补血滋阴,改善肿瘤患者的气血两虚症状^[19];泽泻等中药成分能够调节体内水液代谢,减轻水肿等症^[20];通过上述药物综合调节机体功能,参白扶正颗粒能够改善 NSCLC 患者的预后,延长生存期。

综上,参白扶正颗粒联合化靶方案在治疗 NSCLC 中具有明显的增效减毒作用,并有利于改善患者预后。

参考文献

[1] Deshpand R, Chandra M, Rauthan A. Evolving trends in lung cancer: epidemiology, diagnosis, and management[J]. Indian Journal of Cancer, 2022, 59(Supplement): S90 – S105.

[2] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(11): 1909 – 1924.

[3] 王鋈,徐冬,吴慧忠. 培美曲塞静脉化疗联合顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的效果观察[J]. 现代实用医学, 2021, 33(10): 1342 – 1344.

[4] 刘福蓉,李奕,黄进,等. 基于 cGAS-STING 通路探讨参白扶正颗粒调节肿瘤免疫应答的作用机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(2): 189 – 194.

[5] 漆琳君. 参白扶正颗粒治疗气血亏虚型癌因性疲乏的临床研究及对炎症因子的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2022.

[6] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1 – 15.

[7] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南: 2014 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 242 – 267.

[8] Armato SG, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (version 1. 1) [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(7): 1012 – 1021.

[9] Mor V, Laliberte L, Morris JN, et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting[J]. Cancer, 1984, 53(9): 2002 – 2007.

[10] 谢雅革,沈克平,卢艳琳. 中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2846 – 2851.

[11] 任莎莎. 参白扶正颗粒配合阿帕替尼应用于转移性乳腺癌姑息性治疗的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(11): 43 – 44.

[12] Yang J, Li Y, Chau CI, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for cancer-related fatigue: a systematic literature review of randomized controlled trials[J]. Chinese Medicine, 2023, 18(1): 142.

[13] Zraik IM, Heß-Busch Y. Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae[J]. Der Urologe Ausg A, 2021, 60(7): 862 – 871.

[14] Xia J, Qian M, Zhou J, et al. Integrated strategy of derivatization and separation for sensitive analysis of salvianolic acids using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection[J]. Journal of Chromatography A, 2022, 1685: 463607.

[15] 陈嘉意. 基于网络药理学探讨当归-黄芪对骨髓抑制的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[16] Platini H, Ferdinand E, Kohar K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2022, 58(8): 1069.

[17] Clevers MR, Kastelijin EA, Peters BJM, et al. Evaluation of serum biomarker CEA and Ca-125 as immunotherapy response predictors in metastatic non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Research, 2021, 41(2): 869 – 876.

[18] 徐清怡. 基于循证和数据挖掘中药治疗结直肠癌的作用机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.

[19] Cai Y, Wang Y, Su W, et al. Angelica sinensis polysaccharide suppresses the Wnt/ β -catenin-mediated malignant biological behaviors of breast cancer cells via the miR-3187 – 3p/PCDH10 axis[J]. Biochemical Pharmacology, 2024, 225: 116295.

[20] Fan J, Jiang H, Sun L, et al. Effect of Rhizoma alismatis on the expression of hub genes in the treatment of gastric cancer[J]. Translational Cancer Research, 2021, 10(9): 4087 – 4095.

(收稿日期: 2025 – 02 – 16 修回日期: 2025 – 04 – 27)