

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.z20240701001

扶正祛邪方防治 IB~II B 期非小细胞肺癌复发转移及对体液免疫功能影响的临床研究

徐力立¹, 李 雁¹, 蒋 雷², 张素芳³, 骆莹滨¹

1. 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科(上海 200071); 2. 上海市肺科医院胸外科(上海 200433); 3. 上海市肺科医院中西医结合科(上海 200433)

【摘要】 目的 观察扶正祛邪方治疗 IB~II B 期非小细胞肺癌(NSCLC)术后患者的临床疗效及其对机体体液免疫功能的影响。**方法** 将符合纳入标准的 190 例 IB~II B 期肺腺癌术后患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 95 例。对照组患者在完成西医标准治疗方案后, 仅进行随访观察; 治疗组在对照组治疗基础上, 加用扶正祛邪方颗粒治疗, 疗程为 3 个月。比较两组术后无病生存期、肿瘤标志物、免疫指标以及生活质量评分的变化。**结果** ①最终完成试验者 183 例, 治疗组 91 例、对照组 92 例。②治疗组 1 年和 2 年无病生存率显著高于对照组($P<0.05$)。③治疗前后组内比较, 两组糖类抗原 242(CA242)、细胞角蛋白 19 片段(CY-211)水平差异有统计学意义($P<0.05$); 组间治疗后比较, 治疗组 CA242 水平较对照组下降($P<0.05$)。④治疗前后组内比较, 两组外周血补体 C3、补体 C4、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及 CD4⁺ T 细胞水平差异有统计学意义($P<0.05$); 组间治疗后比较, 治疗组外周血补体 C3、补体 C4、IL-6 及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞水平较对照组下降, TNF- α 及自然杀伤细胞水平较对照组升高($P<0.05$)。⑤治疗前后组内比较, 治疗组总体健康状况、功能相关领域各评分均上升及一般临床症状各个症状评分均降低($P<0.05$), 特征性子症状咳嗽、气促、胸痛、手臂或肩膀疼痛以及其他部位疼痛评分降低($P<0.05$); 对照组仅角色功能评分上升($P<0.05$), 而总体健康状况评分降低($P<0.05$), 一般临床症状中疼痛、气促、失眠、食欲丧失评分降低($P<0.05$), 特征性子症状气促和手臂或肩膀疼痛评分下降($P<0.05$)。组间治疗后比较, 治疗组总体健康状况、功能相关领域各评分以及一般临床症状中疲倦、恶心呕吐、疼痛、气促、失眠、食欲丧失、便秘评分均优于对照组($P<0.05$), 特征性子症状咳嗽评分优于对照组($P<0.05$)。**结论** 扶正祛邪方能有效延长 IB~II B 期 NSCLC 患者的无病生存期, 显著降低外周血补体 C3、补体 C4、IL-6 和 TNF- α 的表达水平, 纠正机体的免疫紊乱, 改善患者的生活质量。

【关键词】 非小细胞肺癌; 扶正祛邪方; 肿瘤预后; 免疫功能; 中医药疗法; 临床试验

Clinical research on effects of Fuzheng Quxie Formula on preventing recurrence and metastasis in stage IB- II B non-small cell lung cancer and on humoral immune function

XU Lili¹, LI Yan¹, JIANG Lei², ZHANG Sufang³, LUO Yingbin¹

1. Department of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China; 3. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Fuzheng Quxie Formula (FQF) in treating postoperative patients with Stage IB- II B non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on humoral immune function. **Methods** A total of 190 postoperative patients with Stage IB- II B lung adenocarcinoma meeting inclusion criteria were randomly divided into a treatment group ($n=95$) and a control group ($n=95$). The patients in the control group underwent follow-up after receiving the standard treatment regimen of Western medicine. The patients in the treatment group, in addition to the standard treatment of Western medicine, received FQF Granules for 3 months. Postoperative disease-free survival (DFS), tumor markers, immune parameters, and quality of life scores were compared between the two groups. **Results** ① A total of 183 patients completed the trial, with 91 cases in the treatment group and 92 cases in the control group. ② The 1-year and 2-year DFS rates in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). ③ Intragroup comparisons before and after treatment showed significant differences in carbohydrate antigen 242 (CA242) and

[基金项目] 上海市申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划项目(SHDC2020CR4052)

[作者简介] 徐力立, 女, 博士研究生, 主要从事中医药防治恶性肿瘤临床与研究工作

[通信作者] 骆莹滨, 副主任医师; E-mail: dr.luo@qq.com

cytokeratin 19 fragment antigen 211 (CY-211) levels in both groups ($P<0.05$). Post-treatment intergroup comparison revealed that CA242 level in the treatment group were lower than that in the control group ($P<0.05$). ④ Intragroup comparisons before and after treatment showed significant differences in peripheral blood complement C3, complement C4, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and CD4⁺ T cell levels in both groups ($P<0.05$). Post-treatment intergroup comparison showed that the treatment group had lower levels of peripheral blood complement C3, complement C4, IL-6, and CD4⁺/CD8⁺ T cells, but higher levels of TNF- α and natural killer cells than the control group ($P<0.05$). ⑤ In the treatment group, intragroup comparisons before and after treatment showed that scores for overall health status and function-related items increased, while scores for general clinical symptoms decreased ($P<0.05$). Scores for specific symptoms, including cough, shortness of breath, chest pain, arm or shoulder pain, and pain in other areas, also decreased ($P<0.05$). In the control group, intragroup comparisons before and after treatment showed that only role function scores increased ($P<0.05$), while overall health status scores decreased ($P<0.05$). Scores for pain, shortness of breath, insomnia, and loss of appetite in general clinical symptoms decreased ($P<0.05$), and scores for specific symptoms such as shortness of breath and arm or shoulder pain also decreased ($P<0.05$). Post-treatment intergroup comparison showed that the treatment group had better scores for overall health status, function-related items, and general clinical symptoms including fatigue, nausea/vomiting, pain, shortness of breath, insomnia, loss of appetite, and constipation ($P<0.05$). The score for the specific symptom of cough was better in the treatment group than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Fuzheng Quxie Formula could effectively prolong the DFS in patients with stage IB-ⅡB NSCLC, significantly reduce the expression levels of peripheral blood complement C3, complement C4, IL-6, and TNF- α , correct immune dysfunction, and improve patients' quality of life.

Keywords: non-small cell lung cancer; Fuzheng Quxie Formula; tumor prognosis; immune function; traditional Chinese medicine therapy; clinical trial

肺癌是目前我国发病率最高的恶性肿瘤,近年来总体病死率虽表现出较快的下降趋势,但5年生存率依然保持在较低的水平^[1-2]。手术切除是早中期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者最有效的治疗方式,尽管如此,部分患者仍因复发或转移而死亡^[3]。因此,临床上常采用以化学疗法(以下简称“化疗”)为主的综合治疗策略,其中术后辅助化疗是降低复发率的关键措施。然而,辅助化疗的疗效因人而异,这使得患者术后长期生存率仍然不高。

上海市名中医李雁教授在国医大师刘嘉湘“扶正治癌”思想指导下,总结出了经验方“扶正祛邪方”。该方通过调节辅助化疗后肺癌患者的免疫系统,能有效预防和治疗早中期肺腺癌术后的复发和转移。我们在前期研究^[4]中证实,扶正祛邪方对早期肺腺癌术后及辅助化疗后的NSCLC患者有效,使2年复发率下降到10.8%,初步表明该方可以有效降低肿瘤复发率和延长无病生存期(DFS)。近年来,我们观察了扶正祛邪方防治IB~ⅡB期NSCLC复发转移的临床疗效以及对机体体液免疫功能的影响,以期为此类患者的中医药治疗提供循证依据,并丰富肺癌转移核心病机“正虚伏毒”的科学内涵^[5-6]。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》^[7]制定西医与病理学诊断标准。TNM分期参照国际抗癌联盟颁布的第八版肺癌TNM分期^[8]。

1.1.2 纳入标准 ①肺腺癌IB~ⅡB期根治术后并完

成辅助化疗3个月内;②年龄18~80岁,性别不限;③血常规及生化指标正常,无严重感染或脏器衰竭;④无严重合并症;⑤对方剂成分无过敏反应;⑥自愿参与并签订知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①癌症复发或转移者;②接受其他药物治疗(中药、化疗及靶向治疗药物等)者;③丧失自主行为能力者;④妊娠、备孕或哺乳期妇女;⑤合并心、肺、脑、肝、肾等严重疾病及精神疾病者;⑥过敏体质或对药物成分过敏者;⑦参与或近期参与过其他临床试验者;⑧酗酒、滥用精神活性物质或药物依赖者;⑨研究者评估后认为可能降低入组概率或增加复杂性的其他情况,如工作环境变动、生活环境不稳定等。

1.2 一般资料 本研究收集的病例均来源于2020年10月至2022年10月上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科门诊及上海市肺科医院胸外科、肿瘤科、中西医结合科门诊收治的IB~ⅡB期肺腺癌根治术后并已完成术后辅助化疗的门诊患者。采用随机数字表法将受试者分为对照组与治疗组,每组95例。本研究于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2000036042),研究方案经上海中医药大学附属市中医医院伦理委员会(批准号:2021SHL-KY-15-02)、上海市肺科医院伦理委员会(批准号:L20-368-1)分别审批。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 在完成培美曲塞+铂类方案4周期术后辅助化疗后加用扶正祛邪方颗粒。扶正祛邪方颗粒组成:黄芪30g、白术15g、茯苓15g、陈皮9g、麦冬15g、山药15g、薏苡仁15g、女贞子15g、北沙参15g、枸杞子15g、石见穿15g、石上柏15g、白花蛇舌草15g,由江阴

天江药业有限公司提供。温水冲服,每次 1 袋,每日 2 次,疗程为 3 个月,定期门诊随访。

1.3.2 对照组 完成培美曲塞+铂类方案 4 周期术后辅助化疗后,随访观察。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 DFS DFS 即患者自入组至首次疾病进展或死亡之间的时间。对于课题结束日(即 2023 年 3 月 29 日)尚未观察到疾病进展或死亡的患者,将其数据视为删失数据。无病生存率($\%$)=(1-复发例数/总例数) $\times 100\%$ 。

1.4.2 肿瘤标志物 分别在治疗前及治疗后第 6 个月检测所有患者的血清肿瘤标志物,如糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 15-3(CA15-3)、细胞角蛋白 19 片段(CY-211)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 242(CA242)等。

1.4.3 生活质量评分 采用欧洲癌症研究和治疗组织肿瘤患者生存质量量表(EORTC QLQ-LC43)进行评分,该量表由核心量表(QLQ-C30)^[9]和肺癌特征性子量表(QLQ-LC13)^[10]组成,主要对肺癌患者的功能相关领域、一般临床症状、特征性子症状、总体健康状况和经济困难状况 5 个方面进行评分,治疗前及治疗后第 6 个月各记录 1 次。

1.4.4 免疫指标 分别在治疗前及治疗后第 6 个月检测所有患者的血清免疫指标,包括 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、补体 C3、补体 C4 等。

1.5 统计学方法 本研究数据采用 SPSS 25.0、GraphPad Prism 软件进行统计学处理与分析。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;不符合正态分布者用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,计算患者的无病生存率并绘制生存曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况与基线资料比较 试验过程中,治疗组脱落 4 例、对照组脱落 3 例,最终完成试验者 183 例,其中治疗组 91 例、对照组 92 例。两组性别、年龄、肿瘤 TNM 分期等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 生存分析 截至 2023 年 3 月 29 日,治疗组 91 例患者中复发 4 例、死亡 2 例,1 年、2 年无病生存率分别为 98.8%、96.1%。对照组 92 例患者中复发 10 例、死亡 2 例,1 年、2 年无病生存率分别为 94.5% 和 82.3%。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图,治疗组无病生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

表 1 两组基线资料比较(例)

项目	治疗组($n=95$)	对照组($n=95$)
性别		
男	43	47
女	52	48
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	61.69 $\pm$ 10.02	62.29 $\pm$ 8.51
吸烟史		
有	25	21
无	70	74
家族史		
有	40	37
无	55	58
TNM 分期		
I B	47	45
II A	7	6
II B	41	44
分化程度		
低分化	34	35
中分化	33	31
高分化	28	29

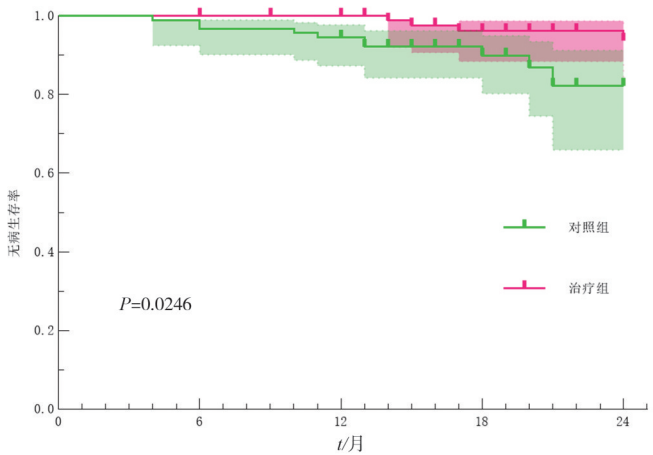


图 1 两组无病生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 肿瘤标志物变化情况 治疗前后组内比较,两组 CA242、CY-211 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。组间治疗后比较,治疗组 CA242 水平较对照组下降($P<0.05$)。见表 2。

2.4 免疫指标变化情况 治疗前后组内比较,两组外周血补体 C3、补体 C4、IL-6、TNF- α 以及 CD4⁺ T 细胞水平差异有统计学意义($P<0.05$)。组间治疗后比较,治疗组外周血补体 C3、补体 C4、IL-6 及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞水平较对照组下降($P<0.05$),TNF- α 及 NK 细胞水平较对照组升高($P<0.05$)。见表 3。

2.5 生活质量评分变化情况 治疗前后组内比较,治疗组在 QLQ-C30 量表评估中,总体健康状况、功能相关领域各评分均呈现出显著上升的趋势($P<0.05$),同时一般临床症状中的各症状评分均降低($P<0.05$);在 QLQ-LC13 量表评估中,咳嗽、气促、胸痛、手臂或肩膀

表 2 两组肿瘤标志物指标变化情况比较[$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]

组别	时点	CA242	CA15-3	CY-211	CA19-9	SCC
治疗组 (n=91)	治疗前	5.42(3.18, 8.43)	12.50(9.02, 18.40)	2.10(1.44, 2.75)	9.34(6.19, 17.33)	1.03(0.70, 1.21)
	治疗后	4.41(2.88, 7.31)*#	10.60(7.54, 15.20)	2.54(1.78, 3.32)*	10.40(7.41, 15.90)	0.95(0.70, 1.30)
对照组 (n=92)	治疗前	8.91(6.87, 12.58)	20.32(17.02, 24.28)	1.74(1.33, 2.25)	11.02(7.93, 18.07)	1.16(1.09, 1.21)
	治疗后	8.85(6.73, 11.32)*	21.69(15.86, 25.65)	1.23(0.98, 1.81)*	9.56(7.20, 14.76)	1.16(1.12, 1.24)

注:CA242 为糖类抗原 242,CA19-9 为糖类抗原 19-9,CA15-3 为糖类抗原 15-3,CY-211 为细胞角蛋白 19 片段,SCC 为鳞状细胞癌抗原。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表 3 两组免疫指标变化情况比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, %]

组别	时点	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞
治疗组 (n=91)	治疗前	63.85±11.96	35.88±8.56	24.44±9.80	1.62(1.05, 2.28)	25.45±11.32
	治疗后	64.51±11.60	37.22±8.12*#	24.28±9.08	1.55(1.23, 2.53)#	24.65±10.83#
对照组 (n=92)	治疗前	67.68±10.90	40.78±8.76	19.51±7.79	2.41(1.48, 3.24)	10.06±6.01
	治疗后	71.00±10.57	43.83±9.24*	20.46±6.84	1.93(1.68, 2.93)	10.47±5.83

表 3(续)

组别	时点	补体 C3	补体 C4	IL-6	TNF-α
治疗组 (n=91)	治疗前	1.09(0.96, 1.20)	0.26(0.22, 0.32)	4.59(2.31, 10.67)	8.36(5.61, 10.14)
	治疗后	1.03(0.88, 1.10)*#	0.24(0.20, 0.26)*#	3.75(2.24, 5.61)*#	7.30(5.59, 8.92)*#
对照组 (n=92)	治疗前	1.17(1.02, 1.25)	0.26(0.23, 0.30)	4.56(2.65, 10.35)	2.07(1.44, 4.27)
	治疗后	1.37(1.25, 1.45)*	0.31(0.25, 0.46)*	16.83(6.10, 37.06)*	2.95(1.67, 4.89)*

注:NK 细胞为自然杀伤细胞,IL-6 为白细胞介素-6,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

疼痛以及其他部位疼痛的评分均降低($P<0.05$)。对照组在 QLQ-C30 量表评估中,仅角色功能评分上升($P<0.05$),而总体健康状况评分则降低($P<0.05$),同时,疼痛、气促、失眠、食欲丧失症状评分降低($P<0.05$);在 QLQ-LC13 量表评估中,气促和手臂或肩膀疼痛的评分

有所下降($P<0.05$)。组间治疗后比较,治疗组在 QLQ-C30 量表的总体健康状况、功能相关领域各评分以及疲倦、恶心呕吐、疼痛、气促、失眠、食欲丧失、便秘评分方面均显著优于对照组($P<0.05$);QLQ-LC13 量表的咳嗽评分显著优于对照组($P<0.05$)。见表 4、表 5。

表 4 两组 EORTC QLQ-LC43 核心量表评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

项目	治疗组 (n=91)		对照组 (n=92)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总体健康状况	55.65±13.98	72.83±12.96*#	56.31±11.57	49.88±14.47*
功能相关领域				
躯体功能	70.39±12.38	76.15±9.64*#	69.35±12.25	69.60±6.33
角色功能	60.21±5.85	70.21±7.71*#	60.78±5.94	63.59±7.26*
情绪功能	70.33±8.47	79.24±8.96*#	70.28±8.82	71.26±9.13
认知功能	66.90±11.85	73.71±13.71*#	67.45±12.63	68.03±12.24
社会功能	75.34±11.18	82.29±9.82*#	74.34±11.37	74.34±10.54
一般临床症状				
疲倦	33.22±8.82	26.14±7.70*#	33.04±8.74	31.36±8.16
恶心呕吐	20.25±5.69	13.47±2.85*#	20.01±5.47	18.79±4.43
疼痛	33.86±8.81	8.00±4.29*#	32.93±8.26	20.93±6.19*
气促	37.00±9.00	7.19±4.71*#	34.54±8.79	22.49±4.16*
失眠	32.70±8.10	6.70±3.78*#	32.99±8.76	20.55±3.04*
食欲丧失	29.11±7.15	3.29±2.16*#	28.75±6.53	16.51±4.15*
便秘	26.77±5.37	23.32±5.30*#	26.59±5.60	25.89±5.34
腹泻	12.82±3.92	10.40±2.24*	12.64±4.20	11.70±2.33
经济困难状况	32.73±6.65	33.44±6.30	31.02±6.71	32.71±6.20

注:EORTC QLQ-LC43 为欧洲癌症研究和治疗组织肿瘤患者生存质量量表。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表 5 两组 EORTC QLQ-LC43 肺癌特征性子量表评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

特征性子症状	治疗组($n=91$)		对照组($n=92$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
咳嗽	1.67±1.08	1.35±1.08 ^{*#}	1.58±1.04	1.53±1.13
咯血	1.11±0.82	1.01±0.82	1.09±0.79	1.03±0.84
休息气促	1.26±0.82	0.98±0.83 [*]	1.28±0.79	1.11±0.81 [*]
步行气促	1.72±1.11	1.14±0.88 [*]	1.72±1.17	1.19±1.03 [*]
爬楼梯气促	2.32±1.34	1.71±1.17 [*]	2.31±1.35	1.79±1.21 [*]
口腔或舌头痛	1.21±1.02	1.07±0.86	1.19±0.91	1.06±0.90
吞咽困难	1.04±0.92	1.03±0.82	1.06±0.87	1.04±0.93
手脚刺痛	1.09±0.82	1.08±0.96	1.11±0.84	1.10±0.86
脱发	1.29±1.08	1.11±1.05	1.27±1.18	1.12±1.07
胸痛	1.38±1.07	1.24±1.11 [*]	1.39±1.08	1.35±1.12
手臂或肩膀疼痛	1.26±0.94	1.11±0.89 [*]	1.27±0.95	1.14±0.86 [*]
其他部位疼痛	1.41±1.12	1.08±0.86 [*]	1.39±0.98	1.10±0.89

注: EORTC QLQ-LC43 为欧洲癌症研究和治疗组织肿瘤患者生存质量量表。与本组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

3 讨论

手术是 I B ~ II B 期肺癌的首选治疗方式,但术后转移的防治是临床中影响疗效的“卡脖子”难题。国际和国内临床指南推荐,肺癌高危 I B 期患者及 II A ~ III A 期患者术后应行常规化疗^[11-13], 但仅 5% 的患者获益^[14]。研究^[15-16]显示,肺癌 I 期患者辅助化疗后复发率为 17.8%、II ~ III 期患者复发率为 45.5%。王泽洲等^[17]对 7 753 例肺癌手术患者生存期随访证实, I B、II A、II B、III A 和 III B 期患者 5 年生存率分别为 78.5%、78.2%、62.9%、49.3% 和 33.0%。可见,肺癌术后标准化疗预防肿瘤复发转移作用欠佳。本研究对照组患者 1 年和 2 年的无病生存率分别为 94.5% 和 82.3%,也进一步证实了这一群体需要更有效的干预方法。

近年来,分子靶向与免疫治疗技术应用于临床,对驱动基因阳性或免疫检查点高表达患者取得显著疗效^[18-19]。但对驱动基因阴性且程序性死亡蛋白 1/配体 1 (PD-1/L1)表达极低($\leq 1\%$)的肺腺癌患者,化疗仍是主要治疗手段^[20]。在完成标准化的化疗后,这些患者通常进入随访观察阶段,常感焦虑,期望能有新的诊疗方案,以帮助他们更好地控制病情,减轻身心负担。

中医学对肿瘤的认识历史悠久,疗法独特。根据中医学的理论,肿瘤是一种全身属虚、局部属实的疾病。其发生的根本原因是正气亏虚导致邪气得以滋生,形成本虚标实的证候。在这个过程中,正气亏虚是恶性肿瘤发生的根本原因,而邪气壅盛则是促进肿瘤进展和转移的重要因素^[21]。

早中期肺癌术后患者虽已切除癌瘤,但体质虚弱,免疫功能受损,存在气血阴阳虚损或偏颇。手术及化疗进一步损伤机体,使处于“潜伏”期的非增殖期肿瘤细胞蛰伏体内,若遇饮食不节,情志失畅,正气耗伤,则

“伏毒”发病,所谓“最虚之处,便是容邪之地”(《医宗金鉴》),正虚为其病本。因此,早中期肺癌术后患者在化疗后通常存在“正虚伏毒”之病机,若此时介入中医中药,通过纠正机体阴阳之偏颇,使阴阳归于平秘,即所谓“阴平阳秘,精神乃治”,恢复机体的免疫功能,并清除体内之癌邪“伏毒”,则可达到预防复发和转移的目的。本研究结果证实,中医药治疗可提高早中期肺腺癌术后患者 1 年和 2 年的无病生存率。现代医学及药理学研究^[22-23]证实,“扶正”类中药能够增强机体的免疫功能,并改善肿瘤引起的微环境失衡,进而恢复并提升机体的免疫监视和杀伤功能。亦有研究^[24-25]证实,“祛邪”类中药可通过改善肿瘤微环境和减少肿瘤相关炎症反应等多种方式,有效杀伤肿瘤细胞并清除微小肿瘤病灶。以上“扶正”与“祛邪”二法并施,标本兼顾,恰合早期肺癌术后患者“正虚邪伏”之病机。本研究结果也证实了这一观点。

扶正祛邪方干预 3 个月以上,可降低早中期肺腺癌术后及化疗后患者外周血补体 C3、补体 C4、IL-6 和 TNF- α 水平,纠正免疫紊乱,延长 DFS。这揭示了扶正祛邪方可能通过调节机体免疫功能,发挥防治早中期肺腺癌术后复发和转移的重要机制。这一发现丰富了中医治疗肿瘤的内涵,验证了早中期肺腺癌术后患者“阴阳失于平秘,癌邪蛰伏体内”的假说^[26]。这为中医治疗肿瘤和肺癌术后康复提供了新依据和希望。此外,中医药在提升患者总体健康状况及改善躯体、角色、情绪、认知和社会功能方面均有积极作用。同时,中医药还能降低疲倦、恶心呕吐、疼痛等症状的评分,为患者带来全面健康改善。患者自我症状改善可提升其生活质量,减少不适,增强日常活动参与度和幸福感。这有助于患者更早恢复社会功能,增强自信,改善心理状态,促进身体恢复。

总之,中医学在肿瘤防治方面具有独特的优势。通过扶正祛邪的治疗原则,可以有效调节机体免疫功能,抑制肿瘤的生长和转移。遗憾的是,研究期间受到了新型冠状病毒感染疫情的影响,可能导致部分结果出现偏差。未来,我们希望通过更多临床试验的开展,进一步证实中医药在更多肿瘤治疗中的重要作用,从而为患者带来更好的生活质量和更长的生存期。

参考文献:

- [1] CHEN P, LIU Y, WEN Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2022, 42(10): 937-970.
- [2] WEST H J, KIM J Y. Rapid advances in resectable non-small cell lung cancer: A narrative review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(2): 249-255.
- [3] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249-274.
- [4] XU L L, ZHANG S F, WANG Y L, et al. The efficacy of long-term Chinese herbal medicine use on lung cancer survival time: A retrospective two-center cohort study with propensity score matching [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5522934.
- [5] 陆鑫熠,罗斌,阙祖俊,等. 基于“正虚伏毒”理论探讨肺结节“炎-癌转化”与中医药防治策略[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 8-12.
- [6] 田建辉,罗斌,阙祖俊,等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(10): 1-3, 13.
- [7] 王丽,杨婷婷,高启翔.《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》正式发布[J]. *中华医学信息导报*, 2020, 35(11): 20.
- [8] 叶波,赵珩. 第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6): 337-342.
- [9] AARONSON N K, AHMEDZAI S, BERGMAN B, et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365-376.
- [10] BERGMAN B, AARONSON N K, AHMEDZAI S, et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire(QLQ-C30)for use in lung cancer clinical trials.EORTC Study Group on Quality of Life [J]. *Eur J Cancer*, 1994, 30A(5): 635-642.
- [11] 邵楚楚,王婉莹,任胜祥. CSCO非小细胞肺癌诊疗指南(2021版)解读[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2022, 43(1): 1-9.
- [12] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266.
- [13] 岳东升,张华天. 非小细胞肺癌术后辅助治疗中国胸外科专家共识(2018版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(10): 731-737.
- [14] NSCLC META-ANALYSIS COLLABORATIVE GROUP. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1561-1571.
- [15] 罗猛,刘波,刘迪,等. 非小细胞肺癌患者微创切除术后的复发与转移状况研究[J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(9): 42-47.
- [16] SUBRAMANIAN M, LIU J, GREENBERG C, et al. Imaging surveillance for surgically resected stage i non-small cell lung cancer: Is more always better?[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(3): 1205-1217.
- [17] 王泽洲,张扬,莫森,等. 大型单中心医院登记的7 753例肺癌手术患者生存报告:基于第8版国际肺癌TNM分期标准[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(5): 321-327.
- [18] SHANG Y, LI X, LIU W, et al. Comprehensive genomic profile of Chinese lung cancer patients and mutation characteristics of individuals resistant to icotinib/gefitinib[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20243.
- [19] WU Y L, JOHN T, GROHE C, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 423-433.
- [20] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer(IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1344-1357.
- [21] 余永鑫,孙明瑜,刘嘉湘. 国医大师刘嘉湘运用中气理论辨治肿瘤临证撷菁[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9): 4171-4175.
- [22] ZHANG S, CHEN W, WANG Y, et al. Chinese herbal prescription Fu-Zheng-Qu-Xie prevents recurrence and metastasis of postoperative early-stage lung adenocarcinoma: A prospective cohort study followed with potential mechanism exploration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6673828.
- [23] 徐静,朱为康,郭鹏,等. 扶正祛邪方联合靶向治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(11): 1538-1541.
- [24] 张素芳. 中医药对非小细胞肺癌根治术后患者生存期及免疫功能影响的临床研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [25] 范瑞. 金复康口服液联合辅助化疗治疗术后 I b- II b 期非小细胞肺癌的随机多中心对照临床研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [26] 王财东,陈玉,苟涛,等. 中医药基于“扶正祛邪”理论调节自噬防治恶性肿瘤研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(11): 190-195.

编辑:马丽亚

收稿日期:2024-07-01