

# 健脾化痰消癭汤对肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者自身免疫、吞咽功能及血清 MIP-1 $\alpha$ 、sIL-2R 和 S-TK1 的影响<sup>△</sup>

王黎<sup>1\*</sup>, 王敏<sup>1#</sup>, 阚琛<sup>2</sup>(1. 陕西中医药大学附属医院内分泌科, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西省军区西安第三离职干部休养所内科, 陕西 咸阳 712000)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0935-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.009

**摘要** 目的:观察健脾化痰消癭汤对肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者自身免疫、吞咽功能及血清巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )、可溶性白细胞介素受体 (sIL-2R) 和胸苷激酶 1 (S-TK1) 的影响。方法:选择 2020 年 2 月至 2022 年 2 月于陕西中医药大学附属医院治疗的肺癌患者 88 例,按随机数字表法分为对照组和研究组。对照组 44 例患者在常规化疗的同时给予 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗,研究组 44 例患者在对照组的基础上加用健脾化痰消癭汤治疗。于治疗前后检测两组患者免疫球蛋白 M (IgM), T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>, MIP-1 $\alpha$ 、sIL-2R、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺激素 (TSH)、总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、S-TK1、抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和甲状腺受体抗体 (TRAb) 水平,通过洼田饮水试验检测患者的吞咽功能,进行欧洲癌症研究与治疗组织生活质量量表 (EORTC QLQ-C30) 评价,比较两组患者的不良反应。结果:治疗后,研究组患者的 IgM、CD4<sup>+</sup> 水平较对照组明显升高,CD8<sup>+</sup> 水平较对照组明显降低,TT3 水平较对照组明显升高,TSH、TGAb 和 TRAb 水平较对照组明显降低,MIP-1 $\alpha$ 、sIL-2R 和 S-TK1 水平较对照组明显降低,吞咽功能评分较对照组明显降低,EORTC QLQ-C30 评分较对照组明显升高,上述差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者的不良反应发生率为 6.82% (3/44),明显低于对照组 [29.55% (13/44)],差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论:健脾化痰消癭汤用于肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者,可减少免疫功能损伤,改善甲状腺功能异常状态,改善自身免疫抗体水平,减轻吞咽功能降低,提高生活质量,减少不良反应。

**关键词** 健脾化痰消癭汤; 肺癌; 免疫检查点抑制剂治疗; 甲状腺功能异常; 自身免疫; 吞咽功能

## Effects of Jianpi Huatan Xiaoying Decoction on Autoimmunity, Swallowing Function and Serum MIP-1, sIL-2R and S-TK1 in Patients with Thyroid Dysfunction Induced by Immunotherapy of Lung Cancer<sup>△</sup>

WANG Li<sup>1</sup>, WANG Min<sup>1</sup>, KAN Chen<sup>2</sup> (1. Dept. of Endocrinology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Xi'an Third Retired Cadre Retreat of Shaanxi Military Region, Shaanxi Xianyang 712000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Jianpi Huatan Xiaoying decoction on autoimmunity, swallowing function and serum Macrophage Inflammatory protein 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), soluble interleukin receptor (sIL-2R) and thymidine kinase 1 (S-TK1) in patients with thyroid dysfunction induced by immunotherapy of lung cancer. **METHODS:** Totally 88 patients with lung cancer admitted into the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from Feb. 2020 to Feb. 2022 were extracted to be divided into the control group and the study group via the random number table method. Forty-four patients in the control group were treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor combined with conventional chemotherapy, while 44 patients in the study group received Jianpi Huatan Xiaoying decoction on the basis of the control group. Before and after treatment, immunoglobulin M (IgM), T lymphocyte subsets CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, MIP-1 $\alpha$ , SIL-2R, free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), S-TK1, anti thyroglobulin antibody (TGAb), and thyroid receptor antibody (TRAb) levels

△ 基金项目:陕西省科学重点研发计划项目 (No. 2021SF-3682)

\* 主治医师, 硕士。研究方向: 糖尿病及其并发症的中西医结合防治研究。E-mail: wliang2018@126.com

# 通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 放疗联合中医药治疗肺癌的临床观察。E-mail: wminang2005@126.com

were measured. Wata drinking water test was used to determine the swallowing function of patients. The patients were evaluated with the EORTC QLQ-C30. Adverse drug reactions of two groups were compared. RESULTS: After treatment, the levels of IgM and CD4<sup>+</sup> in the study group were significantly higher than those in the control group, the levels of CD8<sup>+</sup> were significantly lower than those in the control group, the levels of TT3 were significantly higher than those in the control group, the levels of TSH, TGAb and TRAb were significantly lower than those in the control group, the levels of MIP-1 $\alpha$ , sIL-2R and S-TK1 were significantly lower than those in the control group, and the scores of swallowing function were significantly lower than those in the control group, the EORTC QLQ-C30 score was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the study group was 6.82% (3/44), significantly lower than 29.55% (13/44) in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Jianpi Huatan Xiaoying decoction in the treatment of patients with thyroid dysfunction induced by immunotherapy of lung cancer can reduce the immune function injury of patients, improve the abnormal thyroid function, improve the levels of autoimmune antibodies, decrease the reduced swallowing function of patients, improve the quality of life, and reduce adverse drug reactions.

**KEYWORDS** Jianpi Huatan Xiaoying decoction; Lung cancer; Immunocheckpoin inhibitor therapy; Thyroid dysfunction; Autoimmunity; Swallowing function

肺癌为支气管源性癌,是发生于气管、支气管和肺的恶性肿瘤,支气管黏膜上皮较为高发,少数患者起源于支气管腺体或肺泡上皮细胞<sup>[1]</sup>。肺癌可分为大细胞癌、腺癌、鳞癌和小细胞癌,以非小细胞肺癌最为常见,占比高达80%~85%。早期肺癌患者多无特异症状,致使病情延误,确诊时已进展为中晚期,严重影响患者的生活质量,需及时给予有效治疗措施<sup>[2-3]</sup>。肺癌晚期的主要治疗方式为化疗,以延长患者生存期,但化疗过程多伴随较多不良反应,患者耐受性较差,进而降低治疗效果。研究结果发现,免疫检查点抑制剂可增加免疫系统活性,在延长中晚期肺癌患者生存期方面效果较好,但也伴随免疫相关不良事件,临床常见为甲状腺功能异常的内分泌系统损伤,需给予治疗措施,提高甲状腺功能异常患者的临床康复率,以利于肺癌的进一步治疗<sup>[4]</sup>。目前,多采用甲状腺激素促使甲状腺缩小,但疗效不甚理想,不良反应较大,部分患者会发生过敏、皮疹等。中医药具有增效减毒作用,本研究所用健脾化痰消癭汤底方源于《寿世保元》卷六,为经典散结方,可整体调节患者机体免疫,在减轻西医治疗所致不良反应、稳定垂体-甲状腺轴等方面具有不可替代的作用。甲状腺疾病在中医学中属“癭病”范畴,与火郁、脾虚、水湿痰阻和血瘀等因素密切相关,健脾化痰消癭汤具有健脾化痰、消癭散结的功效。本研究旨在观察健脾化痰消癭汤对肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2020年2月至2022年2月于陕西中医药大学附属医院(以下简称“我院”)治疗的肺癌患者88例。纳入标准:符合程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)表达阳性的相关诊断标准,符合《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013版)》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准;处于Ⅲ—Ⅳ期;经免疫检查点抑制剂(帕博利珠单抗)治疗发生甲状腺异常者,参照《中药新药临床研究指导

原则(试行)》<sup>[6]</sup>分型为火郁痰阻证;年龄35~79岁;生存期>5个月;患者及家属签署知情同意书。排除标准:合并免疫系统疾病、凝血功能异常、全身感染及脏器功能不全者;妊娠期或哺乳期妇女;合并其他恶性肿瘤者;对本研究药物过敏者;免疫检查点抑制剂治疗前合并甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症及甲状腺炎等甲状腺疾病者;其他因素导致甲状腺异常者;精神障碍者;依从性差者。按随机数字表法分组,研究组患者44例,女性16例,男性28例;年龄37~79岁,平均(64.33 $\pm$ 3.55)岁;TNM分期:Ⅲ期29例,Ⅳ期15例。对照组患者44例,女性15例,男性29例;年龄38~78岁,平均(64.37 $\pm$ 3.27)岁;TNM分期:Ⅲ期28例,Ⅳ期16例。两组患者一般资料可比。我院医学伦理委员会批准本研究(伦理审批号:002001826)。

### 1.2 方法

(1)对照组在常规化疗的同时给予患者PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗。化疗:第1日,静脉滴注,注射用顺铂(规格:10 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,21 d为1个周期;第1,8日,酒石酸长春瑞滨注射液(规格:1 mL:10 mg)25 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,1周1次,21 d为1个周期。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂:注射用卡瑞利珠单抗(规格:200 mg),每3周治疗1次,1次200 mg,静脉注射,连续治疗6个周期,治疗期间监控患者甲状腺功能,甲状腺异常者给予相关药物对症治疗,或治疗致病情进展、不可耐受时停止治疗。(2)研究组在对照组基础上给予患者健脾化痰消癭汤治疗。方药组成:海蛤壳30 g,猫爪草30 g,海藻15 g,昆布15 g,黄药子15 g,党参15 g,茯苓15 g,海浮石15 g,白术15 g,法半夏15 g,陈皮6 g;病程日久,伴纳呆乏力明显者,加黄芪30 g,山楂15 g,以益气健脾;伴瘀血、肿块坚硬者,加三棱15 g,莪术15 g,以化瘀散结;伴头晕心悸、脸色无华者,加鸡血藤30 g,当归12 g,以养血补血。药物由我院中药制剂室煎制,1日1剂,每剂煎制200 mL,分早晚餐后服用,21 d为1个治疗周期,连续治疗6个周期。

### 1.3 观察指标

(1) 治疗前后抽取两组患者静脉血 5 mL, 检测免疫球蛋白 M(IgM)、T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、巨噬细胞炎性蛋白 1α(MIP-1α)、清可溶性白细胞介素受体(sIL-2R)、促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、胸苷激酶 1(S-TK1)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺受体抗体(TRAb)水平。(2) 吞咽功能: 治疗前后对两组患者进行洼田饮水试验, 患者 1 次喝完, 无呛咳、噎症状, 记为 1 分; 患者 2 次喝完, 无呛咳、噎症状, 记为 2 分; 患者 1 次喝完, 存在呛咳、噎症状, 记为 3 分; 患者 2 次喝完, 存在呛咳、噎症状, 记为 4 分; 患者饮水期间无呛咳、噎症状, 无法喝完, 记为 5 分。(3) 生活质量: 治疗前后采用欧洲癌症研究与治疗组织生活质量量表(EORTC QLQ-C30)评价两组患者的生活质量, 该量表包含躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能、总健康状况和疲倦等项目, 总分 100 分, 分数越高, 患者生活质量越好。(4) 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布数据, 通过配对  $t$  检验检测组内值, 成组  $t$  检验检

测组间值, 采用  $U$  检验检测不符合正态分布数据; 不良反应等计数资料进行  $\chi^2$  检验, 以率(%)表示;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 IgM、CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>水平比较

治疗前, 两组患者 IgM、CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>水平的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的 IgM、CD4<sup>+</sup>水平较治疗前降低, 研究组患者的 IgM、CD4<sup>+</sup>水平较对照组明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者的 CD8<sup>+</sup>水平较治疗前升高, 研究组患者的 CD8<sup>+</sup>水平较对照组明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后 TSH、TT3、TGAb 和 TRAb 水平比较

治疗前, 两组患者 TSH、TT3、TGAb 和 TRAb 水平的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的 TT3 水平较治疗前降低, 研究组患者的 TT3 水平较对照组明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者的 TSH、TGAb 和 TRAb 水平较治疗前升高, 研究组患者的 TSH、TGAb 和 TRAb 水平较对照组明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 IgM、CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of IgM, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> /%		IgM/(g/L)		CD8 <sup>+</sup> /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=44$ )	14.25±1.32	13.16±1.01 <sup>a</sup>	1.59±0.33	1.25±0.26 <sup>a</sup>	12.32±1.25	13.26±1.57 <sup>a</sup>
对照组( $n=44$ )	14.33±1.27	11.65±0.93 <sup>a</sup>	1.65±0.41	1.03±0.15 <sup>a</sup>	12.13±1.33	14.21±1.71 <sup>a</sup>
$t$	0.290	7.295	0.756	4.862	0.691	2.715
$P$	0.773	0.000	0.452	0.000	0.492	0.008

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

表 2 两组患者治疗前后 TSH、TT3、TGAb 和 TRAb 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of TSH, TT3, TGAb and TRAb between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TSH/(nmol/L)		TT3/(nmol/L)		TGAb/(IU/mL)		TRAb/(IU/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=44$ )	1.15±0.27	1.76±0.44 <sup>a</sup>	6.13±1.35	5.65±1.15 <sup>a</sup>	12.62±3.15	43.52±4.78 <sup>a</sup>	12.01±3.35	20.51±6.06 <sup>a</sup>
对照组( $n=44$ )	1.13±0.25	2.51±0.53 <sup>a</sup>	6.05±1.31	4.82±0.82 <sup>a</sup>	12.46±3.08	55.47±7.85 <sup>a</sup>	12.36±3.27	32.63±7.02 <sup>a</sup>
$t$	0.361	7.222	0.282	3.898	0.241	8.625	0.496	8.669
$P$	0.719	0.000	0.778	0.000	0.810	0.000	0.621	0.000

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

### 2.3 两组患者治疗前后 MIP-1α、sIL-2R 和 S-TK1 水平比较

治疗前, 两组患者 MIP-1α、sIL-2R 和 S-TK1 水平的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者的 MIP-1α、sIL-2R 和 S-TK1 水平较治疗前升高, 研究组患者的 MIP-1α、sIL-2R 和 S-TK1 水平较对照组明显降低, 差异均有统计学意义( $P <$

0.05), 见表 3。

### 2.4 两组患者治疗前后吞咽功能评分、EORTC QLQ-C30 评分比较

治疗前, 两组患者吞咽功能评分、EORTC QLQ-C30 评分的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的吞

表 3 两组患者治疗前后 MIP-1α、sIL-2R 和 S-TK1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of MIP-1α, sIL-2R and S-TK1 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MIP-1α/(pg/mL)		sIL-2R/(pmol/L)		S-TK1/(pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=44$ )	35.58±10.39	121.11±17.13 <sup>a</sup>	68.58±6.79	81.26±7.24 <sup>a</sup>	1.53±0.30	2.65±0.75 <sup>a</sup>
对照组( $n=44$ )	35.03±10.15	152.66±25.74 <sup>a</sup>	68.13±6.65	92.31±10.13 <sup>a</sup>	1.59±0.35	3.82±0.92 <sup>a</sup>
$t$	0.250	6.769	0.314	5.887	0.863	6.538
$P$	0.803	0.000	0.754	0.000	0.390	0.000

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

咽功能评分、EORTC QLQ-C30 评分较治疗前升高; 研究组患者的吞咽功能评分较对照组明显降低, EORTC QLQ-C30 评分较对照组明显升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后吞咽功能评分、EORTC QLQ-C30 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Tab 4 Comparison of swallowing function score and EORTC QLQ-C30 score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , points)

组别	吞咽功能评分		EORTC QLQ-C30 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ( $n=44$ )	1.09±0.29	1.58±0.44 <sup>a</sup>	55.55±5.43	71.46±7.26 <sup>a</sup>
对照组 ( $n=44$ )	1.04±0.25	2.07±0.56 <sup>a</sup>	55.38±5.25	64.76±6.12 <sup>a</sup>
$t$	0.866	4.564	0.149	4.680
$P$	0.389	<0.001	0.882	0.000

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

## 2.5 两组患者不良反应发生率比较

对照组患者发生恶心、呕吐、食欲减退和过敏各 3 例, 皮疹 1 例; 研究组患者发生恶心 2 例, 呕吐 1 例。研究组患者的不良反应发生率 (6.82%, 3/44) 较对照组明显降低 (29.55%, 13/44), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.188, P = 0.013$ )。

## 3 讨论

非小细胞肺癌的发病因素包括现代生活方式形成的环境污染、遗传和吸烟等<sup>[7]</sup>。该病早期无明显临床症状, 多数患者确诊时已发展至晚期 (该类患者占比高达 70%), 已错失最佳治疗时期<sup>[8]</sup>, 主要通过化疗缓解病情, 但化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 对正常细胞有损伤作用, 且若肿瘤已转移扩散, 化疗将无明显作用, 还伴随较多不良反应, 患者耐受性低下, 需采用其他辅助治疗措施。免疫检查点抑制剂为新型靶向治疗药物, 利用机体免疫功能来治疗恶性肿瘤, 不仅可提高患者的免疫功能, 而且主要通过改善肿瘤周围免疫微环境调控免疫细胞活性治疗疾病, 能够延长患者的生存期, 已成为研究热点<sup>[9]</sup>。但免疫检查点抑制剂会导致炎症性不良反应, 如甲状腺炎、甲状腺功能减退症等内分泌损伤, 免疫检查点抑制剂可诱导甲状腺细胞向淋巴细胞的浸润, 诱发甲状腺炎; 免疫检查点抑制剂也可通过诱导甲状腺炎、甲状腺毒症进一步引发甲状腺功能减退症, 也可诱导产生甲状腺功能亢进症<sup>[10-11]</sup>。

甲状腺疾病在中医中属“瘰病”范畴, 多由患者先天禀赋不足、脏腑虚弱, 气机失调, 加上药物热毒侵袭, 热毒壅滞血脉, 血脉瘀阻; 若患者饮食不当, 脾胃损伤, 可致水湿失司, 湿邪聚集成痰, 加重经络瘀滞; 肺癌患者肺失宣降, 痰湿瘀滞, 而发病<sup>[12]</sup>。治疗需清热燥湿, 健脾化痰, 通络。健脾化痰消瘰汤方中, 猫爪草化痰散结, 消肿解毒, 为君药。茯苓健脾, 燥湿利水; 黄药子化痰散结消瘰, 清热解毒, 为臣药。白术补气健脾, 燥湿利水; 陈皮健脾理气, 燥湿化痰; 海蛤壳清热化痰, 软坚散结; 海藻软坚散结, 利水消痰; 昆布利水消肿, 软坚散结, 润下消痰, 常用于治疗瘰病; 党参补中益气, 健脾益肺; 海浮石清肺化痰, 软

坚散结, 利水通淋, 为佐药。法半夏燥湿化痰, 为使药。纳呆乏力明显者, 加黄芪、山楂以益气健脾; 伴瘀血、肿块坚硬者, 加三棱、莪术以化痰散结; 伴头晕心悸、脸色无华者, 加鸡血藤、当归以养血补血。诸药合用, 共达疏肝理气、健脾化痰、消瘰散结之功, 标本兼治, 直切病机, 能够收获极佳功效。研究结果显示, 党参中含有萜类、炔类、生物碱等有效成分, 具有增强机体免疫功能的作用<sup>[13]</sup>; 黄药子中的  $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元和山柰酚等有效成分具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤作用, 可通过阻断多种损伤甲状腺的信号通路, 抑制甲状腺损伤, 常用于甲状腺疾病的治疗及预防<sup>[14]</sup>。猫爪草含有多糖类、多酚类、黄酮类、有机酸、皂苷类及挥发油等有效成分, 具有多成分-多途径-多靶点协调作用机制, 可抑制肺癌细胞凋亡, 具有抗肿瘤、改善甲状腺功能等药理作用, 常用于治疗恶性肿瘤及甲状腺功能异常<sup>[15-16]</sup>。

化疗药会损伤患者免疫细胞, 伴随免疫功能降低, IgM、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 均为免疫指标, 在免疫损伤机体中 IgM、CD4<sup>+</sup> 水平呈降低趋势, CD8<sup>+</sup> 水平呈升高趋势。本研究中, 研究组患者的 IgM、CD4<sup>+</sup> 水平较对照组升高, CD8<sup>+</sup> 水平较对照组降低, 说明健脾化痰消瘰汤可减少肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者的免疫功能损伤。TT3、TSH 均为甲状腺功能相关指标, THGAb、TRAb 为自身免疫抗体, 在肺癌免疫治疗后发生甲状腺损伤患者中, 其水平呈异常波动状态<sup>[17-18]</sup>。本研究中, 研究组患者的 TT3 水平较对照组升高, TSH、TGAb 和 TRAb 水平较对照组降低, 说明健脾化痰消瘰汤可改善肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者的甲状腺功能异常状态, 改善自身免疫抗体水平, 与猫爪草中有效成分改善甲状腺功能的作用密切相关。MIP-1 $\alpha$  可趋化免疫细胞, 诱导机体炎症损伤, 参与免疫疾病, 在肺癌及甲状腺疾病患者体内其水平呈升高趋势<sup>[19]</sup>; S-TK1 可促进甲状腺病变; sIL-2R 随甲状腺激素水平波动, 在甲状腺炎患者体内其水平升高<sup>[20]</sup>。免疫治疗导致患者甲状腺功能出现异常, 甲状腺腺体发生肿大时会压迫食管, 而引起吞咽困难的状况。本研究中, 研究组患者的 MIP-1 $\alpha$ 、sIL-2R 和 S-TK1 水平较对照组降低, 吞咽功能评分较对照组降低, EORTC QLQ-C30 评分较对照组升高, 不良反应发生率较对照组更低。表明健脾化痰消瘰汤可降低肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者的 MIP- $\alpha$ 、sIL-2R 和 S-TK1 水平, 减轻吞咽功能降低, 提高生活质量, 减少不良反应, 与黄药子、党参有效成分增强机体免疫功能、抗炎和抗肿瘤的作用密切相关。免疫指标、甲状腺功能能是肺癌免疫治疗后的重要监测指标, 由于目前该方向的研究较少, 研究样本量有限, 需挖掘新的标志物, 以更精准地预测肺癌免疫治疗疗效, 从而为精准治疗提供保障。目前, 关于肺癌免疫治疗后甲状腺功能异常的相关研究较少, 其发生机制还有待进一步研究。

综上所述, 健脾化痰消瘰汤用于肺癌免疫治疗致甲状腺功能异常患者, 可减少免疫功能损伤, 改善甲状腺功能异常状态, 改善免疫抗体水平, 减轻吞咽功能降低, 提高患者生活质量, 减少不良反应。

## 参考文献

- [1] 钟文昭, 中国胸部肿瘤研究协作组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 等. 肺癌多学科团队诊疗中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 817-828.
- [2] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. Ⅲ期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12): 881-890.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6): 457-490.
- [4] 王雪滢, 顾嘉慧, 穆原, 等. 非小细胞肺癌患者中免疫检查点抑制剂相关甲状腺炎的调查[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(6): 457-460.
- [5] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013版)[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 402-406.
- [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: 226-229.
- [7] 孙鑫, 覃文进, 刘理礼, 等. 肺癌发病危险因素最新研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 753-756.
- [8] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819-3835.
- [9] 花蕾, 王榕林, 苏海川. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(5): 32-35, 51.
- [10] 岳艳, 江彤. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能异常的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 26(1): 102-105.
- [11] 郑轶, 翟映红, 郭晓晶, 等. 免疫检查点抑制剂甲状腺免疫相关不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1): 92-95.
- [12] 王海燕. 自拟银翘消癭汤联合消癭散治疗火郁痰阻证亚急性甲状腺炎[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(10): 17-18.
- [13] 谢琦, 程雪梅, 胡芳弟, 等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(8): 94-104.
- [14] 朱霖荣, 高天舒. 基于网络药理学探究黄药子对甲状腺结节的作用机制[J]. 中医临床研究, 2022, 14(2): 19-22.
- [15] 黄华靖, 江洁怡, 肖观林, 等. 猫爪草的化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中药材, 2022, 45(3): 752-759.
- [16] 闫浩利, 王雯丽, 罗峰, 等. 猫爪草的提取工艺、药理作用及临床研究进展[J]. 中医研究, 2020, 33(11): 78-80.
- [17] 刘雅娟, 莫丽钦, 张晓诺, 等. 免疫检查点抑制药相关甲状腺功能障碍的预测及疗效预后临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2668-2673.
- [18] 侯静文. PD-1抑制剂相关甲状腺不良反应的影响因素分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [19] 谭海明, 皮永红. 甲状腺疾病患者血清巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ 的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1518-1519, 1522.
- [20] 张景斌, 王昱骄, 李达, 等. 女性桥本氏甲状腺炎患者血清和甲状腺组织标志物检测的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(8): 1878-1881.

(收稿日期:2022-09-17 修回日期:2023-05-04)

(上接第934)

- [4] CSCO 肿瘤营养治疗专家委员会. 恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 59-73.
- [5] DONOHOE C L, RYAN A M, REYNOLDS J V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications[J]. Gastroenterol Res Pract, 2011, 2011: 601434.
- [6] JATOI A. Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: a data-driven, practical approach[J]. J Support Oncol, 2006, 4(10): 499-502.
- [7] KOMATSU H, OISHI T, SATO S, et al. Evaluating chemotherapy-induced nausea and vomiting and food intake in patients with gynecologic cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(8): 4555-4560.
- [8] 钱皓瑜, 潘金兵, 冯可青, 等. 复方阿嗝米特肠溶片对多西他赛联合奥沙利铂化疗导致腹胀的治疗[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(19): 33-35.
- [9] 谢正元, 杜芳腾, 郭武华. 复方阿嗝米特联合伊托比利治疗胃癌化疗后腹胀的临床研究[J]. 医学综述, 2014, 20(17): 3213-3214.
- [10] 胡惠云. 胃癌化疗后腹胀应用复方阿嗝米特联合伊托比利治疗的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(54): 10635, 10638.
- [11] 焦宗久. 复方阿嗝米特治疗急性白血病化疗致消化不良及腹胀的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2011, 26(1): 73-74.
- [12] RIBAUDO J M, CELLA D, HAHN E A, et al. Re-validation and shortening of the functional assessment of anorexia/cachexia therapy (FAACT) questionnaire[J]. Qual Life Res, 2000, 9(10): 1137-1146.
- [13] ADEL N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies[J]. Am J Manag Care, 2017, 23(14 Suppl): S259-S265.

(收稿日期:2023-01-17 修回日期:2023-05-16)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！  
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号  
查询稿件状态。

