

散纤颗粒对亚厘米肺结节的临床疗效及免疫炎症影响*

张锦昀 于白莉 苏丹丹 黄斌 陈俊岐 蔡雨芹

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

【摘要】 目的 探讨散纤颗粒治疗肺脾两虚夹痰瘀型亚厘米肺结节的临床疗效及对患者免疫炎症水平的影响。方法 选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月在本院全科医学科门诊确诊的 60 例中医辨证为肺脾气虚兼痰瘀证的肺亚厘米结节患者, 分为治疗组和对照组, 每组 30 例。治疗组口服散纤颗粒治疗 3 个月, 对照组定期随访, 对比治疗前后影像学肺结节最大直径、肺结节危险程度分级、中医证候评分及血清炎症因子、免疫指标水平的变化。结果 治疗后治疗组咯痰、胸闷、气短、乏力、纳差等多个中医症状评分降低、肺结节最大直径缩小, 结节数量减少且低危结节比例增加, IL-6、TNF- α 、CD4⁺T 淋巴细胞水平降低, IgG 及 IgA 水平上升(均 $P < 0.05$); IL-2、IL-8、IgM、CD3⁺T 细胞、CD8⁺T 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组肺结节最大径较试验前增大, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余数据差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗组观察指标变化均优于对照组(均 $P < 0.05$)。结论 散纤颗粒能在一定程度上改善亚厘米肺结节患者的症状、缩小肺结节并降低危险程度, 并可能对机体的免疫调节产生一定影响, 但仍需大样本研究及相关机制研究以获取此免疫调节作用与其临床疗效关系的更多证据。

【关键词】 散纤颗粒; 肺结节; 免疫炎症; 临床观察

【中图分类号】 R573.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.06.018

Clinical efficacy and influence of immunity and inflammation of Sanxian Granules on subcentimeter pulmonary nodules

ZHANG Jinyun, YU Baili, SU Dandan, HUANG Bin, CHEN Junqi, CAI Yuqin

(Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

【Abstract】 **Objective** Evaluate the clinical efficacy of Sanxian granules in the treatment of subcentimeter pulmonary nodules and its impact on immune response and inflammation levels in patients. **Methods** A total of 60 patients were randomly assigned to two groups. The treatment group received Sanxian Granules for a duration of 3 months, while the control group underwent regular follow-up. Changes in maximum diameter of pulmonary nodules on imaging, risk grade classification, TCM syndrome score, serum inflammatory factor levels, and humoral immunity index levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** In treatment group, the scores of multiple TCM symptoms such as expectoration, chest tightness, shortness of breath, fatigue, and poor appetite were decreased, the maximum diameter and the number of lung nodules was reduced, as well as the proportion of low-risk nodules was increased. Additionally, the levels of IL-6, TNF- α and CD4⁺T lymphocytes were decreased while the levels of IgG and IgA were increased. However, the levels of IL-2, IL-8, IgM, CD3⁺T cells, CD8⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺ did not change significantly. Most changes in data from the control group did not show statistical significance. Observation indexes showed more favorable changes in the treatment group compared to the control group. **Conclusion** As for patients with subcentimeter lung nodules, treatment for taking Sanxian granules can relieve symptoms, reduce nodule diameter as well as risk level. Besides, Sanxian granules may have an effect on immune regulation, but large sample studies and related mechanism studies are still needed to obtain more evidence on the relationship between its immunomodulatory effect and clinical efficacy.

基金项目: 2023 年四川省中医药管理局面上项目(2023MS591)

通讯作者: 于白莉, 主任医师, E-mail: yubaili2005@126.com

引用本文: 张锦昀, 于白莉, 苏丹丹, 等. 散纤颗粒对亚厘米肺结节的临床疗效及免疫炎症影响[J]. 西部医学, 2024, 36(6): 879-884. DOI: 10.

3969/j.issn.1672-3511.2024.06.018

【Key words】 Sanxian Granules; Pulmonary nodule; Immunity and inflammation; Clinical observation

肺部结节是指直径 ≤ 3 cm 的局灶性、类圆形、密度增高的实性或亚实性肺部阴影,主要通过影像学检查发现。随着电子计算机断层扫描检查(Computed Tomography, CT)的普及和公众健康观念的转变,其检出率明显提高,逐渐成为社会广泛关注的公共卫生问题^[1]。早期肺结节多无临床症状,西医主张以临床随访观察为主,缺乏有效干预手段。近年来有学者^[2]提出在早期肺结节管理中加入中医药干预措施,有利于调节机体免疫,消除肺结节形成和发展的病理因素,或可控制或减少肺结节的大小及数目、降低恶性率、减少有创诊治治疗、减轻患者焦虑等^[3]。本研究基于上述背景,探讨散纤颗粒治疗肺脾两虚夹痰瘀型亚厘米肺结节的临床疗效及对患者免疫炎症水平的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月在本院全科医学科门诊确诊的 60 例中医辨证为肺脾气虚兼痰瘀证的肺亚厘米结节患者,分为观察组和对照组,每组 30 例(在尽可能保障受试者生命健康及研究实际可行性前提下,选择单盲法进行研究,分组采用随机信封法)。本研究通过医院伦理委员会伦理审查(伦理批件号:2023KL-111)。

1.2 样本量估算 以肺结节最大径变化平均值为主要疗效结局指标,查阅文献得出内服中药与随访观察 3 个月后肺结节最大径变化平均值分别为缩小 1.74 mm 与增大 0.1 mm^[4-5],研究者认为两者差值超过 0.1 mm 即有临床意义。设定 I 型错概率 $\alpha=0.05$, II 型错误概率 $\beta=0.20$,带入样本量估算公式,得 $n=28$,故共需样本 56 例。考虑样本脱落可能增加 5% 样本量,并保证两组病例数相等,最终样本量共需 60 例。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照 Fleischner 学会^[6]和《肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)》^[7]中肺结节的诊断标准:肺内局灶性病灶,影像学表现为直径 ≤ 3 cm 的近圆形、密度增高的单发或多发阴影,根据密度不同分为实性和亚实性,亚实性结节又包括磨玻璃结节和混合结节。其中亚厘米肺结节是指直径 ≤ 1 cm 的肺部结节^[8]。

1.3.2 中医诊断标准 目前尚无肺结节的中医诊断及辨证分型统一标准,相关文献^[9-10]表明,肺脾气虚证(或兼夹痰瘀)是肺结节最常见的证型,于白莉教授总结多年临床经验,认为肺结节的中医病机本质为“素体肺脾气虚,因虚而滞、气血不和、酿痰生瘀、互结成

形”,设立散纤颗粒处方以健脾补肺、化痰消瘀散结。参考《中药新药临床研究指导原则》^[11],结合于教授临床经验,设定肺脾气虚兼痰瘀肺部结节患者中医诊断标准:①肺结节患者可见咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛、气短等症,但亦可无临床表现。②肺脾气虚证表现:以乏力、纳差、腹胀、便溏、恶风、自汗等表现为主,舌淡苔白,脉虚软无力。③兼夹局部痰瘀互结表现:多数无明显症状,在肺脾气虚证舌脉基础上可能出现舌苔白腻、舌质暗淡或见瘀点瘀斑、脉象虚兼涩或兼滑象。凡影像学支持肺部结节诊断,且满足上述肺脾气虚证症状 ≥ 3 个,伴或不伴①、③条表现,结合舌脉即可诊断。

1.4 纳入及排除标准 纳入标准:①符合上述中、西医诊断标准者。②单发肺结节直径 ≤ 1 cm 者;或多发肺结节其中最大者直径 ≤ 1 cm 且肺结节个数 ≤ 5 个者。③综合评估患者暂无手术指征、建议定期随访者;或虽有手术指征但拒绝手术、要求定期随访者。④年龄 30~60 岁;性别不限,患者或家属知情同意接受临床实验者。排除标准:①不符合西医及中医诊断标准和(或)纳入标准者。②综合评估结节恶性可能性大,经临床建议近期拟行手术治疗和(或)相关后续治疗者。③合并有重大慢性呼吸系统疾病者(如慢性阻塞性肺疾病、支气管肺癌、支气管哮喘、矽肺、特发性肺纤维化等)。④合并有心脑血管、肝肾和血液系统等严重疾病及精神病患者。⑤入组前 6 个月内吸入、口服或经静脉使用含有糖皮质激素成分药物者。⑥处于妊娠或哺乳期的女性,过敏体质及相关药物过敏者。

1.5 治疗方法 治疗组给予散纤颗粒固定处方药物制成颗粒剂口服治疗,由新绿药业提供,每日 1 剂,一剂三格,一次一格,早、中、晚 3 次分服,基本药物组成:人参 9 g、麸炒白术 15 g、茯苓 15 g、生甘草 10 g、京半夏 5 g、陈皮 15 g、木香 15 g、浙贝母 15 g、瓜蒌皮 10 g、天花粉 15 g、苏木 6 g、猫爪草 15 g;对照组予以定期随访。3 个月后比较两组相关指标变化。

1.6 观察指标和方法

1.6.1 肺结节危险程度分级 根据《肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)》^[7]将研究选取的肺脾两虚夹痰瘀型肺结节分为低危、中危、高危结节,见表 1。

1.6.2 中医证候评分 参考《中药新药临床研究指导原则》,将乏力、纳差、腹胀、便溏、恶风、自汗、咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛、气短等根据症状轻重各分为 4 个等级,分别记录为 0、1、2、3 分。

表 1 肺结节危险程度分级(mm)

Table 1 Pulmonary nodule risk classification

危险分层 (最大直径)	结节类型		
	实性结节	纯磨玻璃结节	混合结节
低危	≤6	≤5	—
中危	6.1~8	5.1~10	≤8
高危	8.1~10	—	8.1~10

注:当患者存在多个肺结节时,选取其直径最大的肺结节评估危险分级。

1.6.3 血清炎症因子水平 利用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.6.4 免疫指标 采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M, IgM)。采用流式细胞术(Flow Cytometry, FCM)检测 T 淋巴细胞(含 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺/CD8⁺)水平。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本的 *t* 检验(校正 *t* 检验)或 Wilcoxon 秩和检验;组内比较采用配对 *t* 检验或配对秩和检验。计数资料应用频数(%)描述,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验,组内比较采用配对 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 两组患者试验前后肺结节数量、直径及危险程度分级情况[$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Number, diameter, and risk classification of pulmonary nodules before and after experiment in the two groups of patients

组别	时间	结节数量	结节直径(mm)	危险程度分级			
				高危	中危	低危	正常
治疗组 (<i>n</i> =27)	试验前	1.93±1.24	5.95±1.82	3(11.1)	16(59.3)	8(29.6)	0(0.0)
	试验后	1.74±1.35 ^{①②}	4.86±2.47 ^{①②}	2(7.4)	10(37.0)	12(44.4)	3(11.1)
对照组 (<i>n</i> =28)	试验前	1.93±1.33	5.85±1.34	2(7.1)	18(64.3)	8(28.6)	0(0.0)
	试验后	2.04±1.35	6.17±1.75 ^①	3(10.7)	19(67.9)	6(21.4)	0(0.0)

注:数据整合后(中危与高危合并,低危与正常合并)行卡方检验。与同组试验前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 不同性质肺结节缩小或消失情况的比较 治疗后治疗组磨玻璃结节缩小或消失的个数明显多于实性和混合结节($P < 0.05$);对照组试验前后差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组结节减小或消失的个数显著多于对照组($P < 0.05$)。初步显示散纤颗粒具有缩小甚至消除肺结节的功效,且对磨玻璃结节的治疗作用更突出。见表 4。

2.4 试验前后中医各症状评分比较 试验后治疗组肺脾气虚兼痰瘀证患者的多个症状均明显改善($P <$

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 纳入患者中治疗组共脱落 3 例,其中 1 例因失访脱落,2 例因治疗期间停止用药剔除;对照组因失访共脱落 2 例,最后完整参与本课题研究的治疗组共 27 例,对照组共 28 例。两组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、肺结节数量及肺结节最大直径差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 2。

表 2 两组患者基线资料对比[$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Comparison of baseline data between the two groups

基线资料	治疗组(<i>n</i> =27)	对照组(<i>n</i> =28)	<i>P</i>
性别			0.688
男	14(51.85)	13(46.43)	
女	13(48.15)	15(53.57)	
年龄(岁)	50.63±7.77	50.18±7.90	0.893
BMI(kg/m ²)	23.45±3.52	21.67±2.46	0.055
吸烟史	17(62.96)	19(67.86)	0.703
结节数量	1.93±1.24	1.93±1.33	0.858
结节直径(mm)	5.95±1.82	5.85±1.34	0.814

2.2 两组患者治疗前后肺结节数量、直径及危险程度分级变化情况 治疗组治疗前以中危结节患者为主,治疗后低危结节(及正常)比例增加,肺结节最大径缩小,结节数量减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组试验前后各肺结节患者危险分级比例及结节数量变化差异无统计学意义($P > 0.05$),肺结节最大径较观察前增大,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验后,治疗组结节最大径缩小程度及结节数量减少均优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

0.05),其中咳嗽、胸痛、自汗 3 个症状差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组症状变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 试验前后血清 IL-2、IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平比较 治疗组 IL-6 及 TNF- α 水平治疗后较治疗前下降($P < 0.05$),而 IL-2 和 IL-8 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组各血清炎症因子水平变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 4 两组患者试验前后磨玻璃、实性、混合结节缩小或消失情况 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Reduction or disappearance of ground glass, solid, and mixed nodules in the two groups of patients before and after experiment

时间	CT 表现	实性结节		磨玻璃结节		混合结节		结节总数	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
试验前	结节数量	20(43.48)	18(37.50)	17(36.96)	22(45.83)	9(19.56)	8(16.67)	46	48
试验后	结节数量	19(45.24)	19(40.42)	14(33.33)	20(42.55)	9(21.43)	8(17.02)	42	47
	结节缩小/消失	5(29.41) ^②	0(0.00)	10(58.8) ^{①③}	3(100.00)	2(11.76)	0(0.00)	17 ^③	3

注:与实性结节相比,① $P < 0.05$;与混合结节相比,② $P < 0.05$;与对照组相比,③ $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者试验前后中医各症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of TCM symptom scores between the two groups of patients before and after treatment

中医症状	治疗组		对照组	
	试验前	试验后	试验前	试验后
咳嗽	0.69±0.71	0.59±0.64	1.01±0.87	0.99±0.90
咯痰	0.88±0.55	0.37±0.63 ^①	0.89±0.79	0.84±0.75
胸闷	0.97±0.71	0.48±0.70 ^①	0.98±0.75	0.79±0.83
胸痛	0.74±0.65	0.52±0.51	0.74±0.69	0.70±0.74
气短	0.69±0.64	0.44±0.64 ^①	1.02±0.82	1.05±0.87
乏力	1.65±0.80	0.56±0.70 ^①	1.56±0.92	1.46±0.96
纳差	1.52±0.66	0.41±0.75 ^①	1.53±0.85	1.57±0.92
腹胀	1.60±0.78	0.63±0.74 ^①	1.35±0.83	1.25±0.84
便溏	1.12±0.90	0.37±0.57 ^①	1.39±0.86	1.43±0.88
恶风	1.64±0.85	1.15±0.91 ^①	1.41±0.94	1.43±1.03
自汗	1.14±0.87	1.00±0.87	1.21±0.96	1.13±0.94

注:与本组试验前比较,① $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者试验前后血清炎症因子 IL-2、IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum levels of inflammatory cytokines IL-2, IL-6, IL-8 and TNF- α before and after experiment in the two groups of patients

炎症因子 (pg/mL)	治疗组		对照组	
	试验前	试验后	试验前	试验后
IL-2	2.20±0.53	2.24±0.56	2.71±0.97	2.19±0.58
IL-6	5.61±0.83	5.49±0.88 ^①	6.04±1.31	6.06±1.28
IL-8	10.23±0.79	10.15±0.10	9.83±1.03	9.39±1.07
TNF- α	11.69±0.40	10.46±0.53 ^①	11.16±0.86	11.18±0.76

注:与本组试验前比较,① $P < 0.05$ 。

2.6 试验前后体液免疫指标 IgG、IgA 及 IgM 水平比较 治疗组治疗后 IgG 及 IgA 水平上升 ($P < 0.05$),而 IgM 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组 IgG、IgA 及 IgM 变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 两组试验前后体液免疫指标 IgG、IgA 及 IgM 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of serum levels of humoral immunity IgG, IgA and IgM before and after experiment in the two groups of patients

体液免疫指标 (g/L)	治疗组		对照组	
	试验前	试验后	试验前	试验后
IgG	7.29±2.14	10.15±3.14 ^①	7.48±1.95	8.11±1.94
IgA	0.94±0.30	1.17±0.26 ^①	0.90±0.37	0.95±0.43
IgM	0.84±0.36	1.05±0.45	0.78±0.32	0.86±0.31

注:与本组试验前比较,① $P < 0.05$ 。

2.7 试验前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 治疗后治疗组 CD4⁺ T 细胞水平下降 ($P < 0.05$),CD3⁺ T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前下降,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);CD8⁺ T 细胞水变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组试验前后 T 淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 8。

表 8 两组患者试验前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison of serum levels of T lymphocyte subsets before and after experiment in the two groups of patients

T 淋巴细胞亚群	治疗组		对照组	
	试验前	试验后	试验前	试验后
CD3 ⁺	70.37±5.63	68.65±8.06	71.48±5.32	71.55±5.11
CD4 ⁺	44.32±6.54	41.57±5.84 ^①	45.12±6.36	45.17±6.19
CD8 ⁺	24.38±6.25	25.54±6.23	22.42±6.32	22.28±6.47
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.09±0.83	1.82±0.39	2.32±0.86	2.31±0.86

注:与本组试验前比较,① $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前低剂量螺旋 CT(Low-dose CT, LDCT)肺癌筛查在世界范围已得到广泛应用,调查显示健康人群肺结节检出率约为 20%,而最终肺癌确诊率 < 5%^[12-13]。现代医学管理肺结节主要通过筛查、随访、病理诊断和恶性高危者的手术干预等方式,其中亚厘米肺结节因病灶体积小且实质成分少,诊断、干预都更加困难,中医药的介入则能对其管理方案形成良好补充,改善患者的症状及预后。

肺结节的中医病名可与“肺积”相应,传统中医理论认为“肺积”多系虚实夹杂疾患,即以久病脾肺气阴两虚的“正虚为本”而继发痰饮瘀血等病理产物的“邪实为标”,核心病机可概括为“肺脾两虚,痰瘀互结”^[14-16],于白莉教授认为这与该病现代研究病理基础具有相似性:免疫功能低下代表人体“虚损”的方面,而诸如慢性炎症、肺组织结构破坏及异常新生等可类比“邪实”方面。基于上述病机认识并结合临床经验,于教授指出肺结节的治疗法为“健脾补肺、化痰祛瘀”,选取中医经典名方香砂六君子汤、贝母瓜蒌散与二味参苏饮合方化裁而成散剂颗粒,用于慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺结节等慢性呼吸系统疾病,获得了良好的临床疗效^[17]。方中人参、白术、茯苓、甘

草益气健脾;半夏、陈皮、木香燥湿行气;贝母、瓜蒌、天花粉清热涤痰、滋养肺阴;苏木活血化瘀、猫爪草解毒散结,配伍严谨、简练精当,共奏补益脾肺、培土生金,化痰祛瘀、开胸散结之功。

临床研究发现香砂六君子汤可显著提高患者免疫状态指标及体液免疫指标水平^[18];网络药理学分析表明贝母瓜蒌散的化痰作用可能基于多成分、多靶点、多通路改善气道黏液高分泌而实现^[19];二味参苏饮中的苏木含有天然磷酸二酯酶(PDE4)抑制剂成分 Sappanone A,具有双重抗炎抗氧化活性,对呼吸系统炎症和氧化应激恶性循环的治疗具有积极意义^[20];猫爪草来源于毛茛属小毛茛(*Ranunculus ternatus* Thunb.),其黄酮成分可诱导细胞凋亡、其正丁基-β-D-呋喃果糖苷成分被发现具有良好抗炎抗结核作用,近年来广泛用于肺结核、肺肿瘤等疾病治疗^[21],由此可见,散纤颗粒可能起到相应的改善机体免疫功能、减轻炎症反应并促进组织结构修复等作用。在一些细胞-分子层次的机制研究中,也涉及到散纤颗粒所包含的经典方剂所具有的针对呼吸系统的抗炎抗肿瘤作用:如六君子汤可显著下调非小细胞肺癌患者中 PIWIL2 和 PIWIL4 基因的表达,其抗癌作用可能与 piRNA 的生物学过程有关^[22];贝母瓜蒌散可以通过抑制 p38MAPK 信号通路减轻慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)大鼠模型肺组织的炎症等^[23],为进一步研究散纤颗粒对呼吸系统疾病的作用机制提供了参考依据。

部分研究表明肺结节患者易出现不同程度的免疫功能失调和低级别炎症,反映于血清中 IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 等主要促炎因子水平不同程度的升高和全身免疫炎症指数(SII)失衡等^[24-28]。在特异性免疫方面,T 淋巴细胞亚群检测可作为鉴别肺结节良恶性重要参考指标,肺癌细胞分泌的免疫抑制因子可引起 T 细胞亚群的数量改变和比例失衡;而机体炎症状态下的免疫激活,又可表现为淋巴细胞及体液免疫指标不同程度的异常^[29-31]。免疫紊乱及其介导的炎症反应使肺部感染更易反复发生、影响细胞清除和炎症消退^[32],也是肺癌的主要发病基础之一^[33],CT 表现上的结节影像实质多为局灶性炎症或良性增生(少数为肺癌早期),与免疫炎症反应密切相关,故认为具有免疫调节、抗炎抗肿瘤等多重药理作用的传统中药复方可能在肺结节治疗中发挥疗效,为散纤颗粒用于肺结节的治疗提供了一定理论依据。本研究检测了散纤颗粒治疗前后患者体内 T 细胞亚群及体液免疫指标的变化情况,其中 IgG 及 IgA 水平上升、CD4⁺ T 细胞下调,表明散纤颗粒可能对机体的免疫调节产生了一

定影响,但在亚厘米肺结节中,无论早期肺癌或良性结节,T 细胞亚群水平差异并不明显,故仍需要大样本研究及细胞-分子层次的相关研究以获得更多证据。本研究展现出中医治疗在肺脾两虚夹瘀痰型亚厘米肺结节随访阶段的应用价值,但仍需进行更多大样本的临床研究及深入的相关机制研究。

本研究结果提示,治疗组治疗后中医证候积分降低、肺结节直径缩小且低危结节比例增加,IL-6、TNF-α 及 CD4⁺ T 淋巴细胞水平降低、IgG 及 IgA 水平上升,差异有统计学意义;而对照组观察前后数据差异多数无统计学意义;组间比较治疗组肺结节最大径缩小程度及结节数量减少情况均优于对照组。

4 结论

本研究初步证实了散纤颗粒能在一定程度上改善肺脾两虚夹瘀痰型亚厘米肺结节患者的临床症状、减小肺结节最大直径并降低危险程度,其作用机制可能与减轻炎症及免疫调节有关。

【参考文献】

- [1] LI N, WANG L, HU Y D. Global evolution of research on pulmonary nodules: a bibliometric analysis[J]. *Future oncology*, 2021,17(20):2631-2645.
- [2] 谭可欣,郑佳彬,张旭,等. 中医药在肺结节全程管理中的优势及展望[J]. *中医杂志*, 2022,63(14):1388-1393.
- [3] 李要远,郑红刚,程孟祺. 基于扶正调气法治疗肺结节的运用初探[J]. *中医药学报*, 2022,50(4):1-4.
- [4] 白燕. 调肝理脾法治疗痰瘀互结型肺部结节的临床研究[D]. 云南:云南中医药大学,2021.
- [5] 侯秋月. 理气解郁、化痰散结法治疗肺小结节的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [6] MACMAHON H, NAIDICH D P, GOO J M, *et al.* Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017[J]. *Radiology*, 2017,284(1):228-243.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 中国肺癌防治联盟专家组肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018,41(10):763-771.
- [8] 王国忠,徐美青,陈海泉. 亚厘米肺小结节影像学表现同临床病理的关系[J]. *重庆医学*, 2019,48(10):1758-1761,1766.
- [9] 许海柱,祝佳佳,张翔,等. 肺小结节患者中医证型与临床指标相关性研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2020,42(6):524-529.
- [10] 赵婷婷. 271例肺结节患者中医证型分布及与体质的相关性分析[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [11] 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, 2002:216-221.
- [12] BACH P B, MIRKIN J N, OLIVER T K, *et al.* Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review[J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2012,307(22):2418-2429.
- [13] OSAROGIAGBONR, MILLER E, FARIS N, *et al.* Incidental

- pulmonary nodules, lung cancer screening, and lung cancer in the Medicare population[J]. *J CLIN ONCOL*, 2022, 40(16):6536.
- [14] 李梦乾, 张晓梅, 车丽坤, 等. 肺结节的诊疗策略探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4):2092-2094.
- [15] 唐鸿, 翟慧媛, 方小谦, 等. 经方排脓散联合培土生金法论治无症状肺结节探讨[J]. *山西中医*, 2021, 37(5):3-6.
- [16] 李要远, 郑红刚, 程孟祺. 基于扶正调气法治疗肺结节的运用初探[J]. *中医学报*, 2022, 50(4):1-4.
- [17] 张玉. 散纤颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病(稳定期)合并肺纤维化的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [18] 高丽娟. 香砂六君子汤加减对晚期胃癌患者转移相关指标及免疫状态的影响研究[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(33):91-94.
- [19] 郭超, 王海. 基于网络药理学探讨贝母瓜蒌散干预哮喘气道黏液高分泌及气道重塑的作用机制[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(2):7-12.
- [20] WANG Y Z, WANG Y L, CHE H J, *et al.* Sappanone A: A natural PDE4 inhibitor with dual anti-inflammatory and antioxidant activities from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304:116020.
- [21] GOO Y K. Therapeutic Potential of *Ranunculus* Species (*Ranunculaceae*): A Literature Review on Traditional Medicinal Herbs[J]. *Plants (Basel, Switzerland)*, 2022, 11(12):1599.
- [22] XIAOLI X, GUODONG W, RU H, *et al.* Mechanism underlying the effect of Liujuanzi decoction on advanced-stage non-small cell lung cancer in patients after first-line chemotherapy[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 42(1):108-115.
- [23] 吴忠练, 黄学宽, 骆言, 等. 贝母瓜蒌散对慢性阻塞性肺疾病大鼠 p38MAPK 和 MIP-T3 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(16):3936-3937.
- [24] 李杰, 王兰. 不同性质的肺部磨玻璃结节患者炎症和免疫因子水平的比较研究[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(3):265-268, 301.
- [25] WANG L, WEI Y, HU H, *et al.* Correlation between Anxiety, Depression and Changes in Th17/Treg and Inflammatory Levels in Patients with Pulmonary Nodules[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(7):554-560.
- [26] TIAN T, LU J, ZHAO W, *et al.* Associations of systemic inflammation markers with identification of pulmonary nodule and incident lung cancer in Chinese population[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(12):2482-2491.
- [27] 李峻, 孟广松, 陈明. 补中益气汤合小柴胡汤对肺小结节患者肺功能及免疫炎症指标的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(12):2083-2087.
- [28] 万辉, 高美玲, 林洁等. 不同类型的肺部磨玻璃结节患者术前免疫炎症指标和癌胚抗原的比较[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(7):557-561.
- [29] 王健, 蒋国军, 戴婷, 等. 外周血淋巴细胞亚群和 NK 细胞在鉴别良恶性肺磨玻璃结节中的意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8):1217-1219.
- [30] JIANG T, CHEN X, ZHOU W, *et al.* Immunotherapy with dendritic cells modified with tumor-associated antigen gene demonstrates enhanced antitumor effect against lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2):132-141.
- [31] CY L, WG X, S W, *et al.* A comparative study on inflammatory factors and immune functions of lung cancer and pulmonary ground-glass attenuation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18):4098-4103.
- [32] LUGG S T, SCOTT A, PAREKH D, *et al.* Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease[J]. *Thorax*, 2022, 77(1):94-101.
- [33] ZUO J J, XI Y, ZHU M X, *et al.* Advances of studies on the occurrence of the upper respiratory disease correlative with immunity and tobacco[J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2019, 33(10):1003-1008.

(收稿日期:2023-10-08;修回日期:2024-03-20;编辑:王小菊)

(上接第 878 页)

- [17] 曹鹏, 凌冰玉, 徐艳, 等. 有创-高流量氧疗与有创-无创通气序贯治疗慢性阻塞性肺疾病并严重呼吸衰竭的随机对照研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(6):388-395.
- [18] 魏益梅, 鲍永霞, 许尤松. 经鼻高流量湿化氧疗对呼吸衰竭患者治疗的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(9):712-715.
- [19] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2):83-92.
- [20] 卞锋全. 经鼻高流量氧疗与无创呼吸机在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭治疗中的应用效果[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21):5223-5226.
- [21] 张艳喜, 尚龙梅, 芮晓艳. 经鼻高流量湿化氧疗及鼻导管氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者的效果[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(7):112-115.
- [22] 张巍, 朱娅丽, 杜维桓, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 hs-CRP, CTRP-9, YKL-40 水平变化及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(3):52-57.
- [23] 任敏, 李琳, 梁向清. miR-218-5p 通过靶向 LIN28B 调控 COPD 时气道上皮细胞凋亡和炎症反应[J]. *西部医学*, 2021, 33(1):27-32.
- [24] 郝青, 尹义平, 何敏, 等. MCP-1, IL-17, IL-35 与慢性阻塞性肺病急性加重期患者肺功能的相关性[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(6):978-982.
- [25] FENG Z, ZHANG L, YU H, *et al.* High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy versus Non-Invasive Ventilation for AECOPD Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17:1987-1999.

(收稿日期:2023-02-03;修回日期:2023-08-22;编辑:王小菊)