

【临床研究】

活络效灵丹联合免疫治疗在气滞血瘀型非小细胞肺癌 增效减毒作用临床研究

张峰浩¹ 李鑫² 吴辉渊¹ 李志明^{1*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院江西医院（江西中医药大学附属医院高新院区）；2. 上海中医药大学附属龙华医院

摘要：目的 观察活络效灵丹联合免疫检查点抑制剂（ICIs）对气滞血瘀型非小细胞肺癌（NSCLC）患者的增效减毒作用，评估其对临床疗效、免疫功能及免疫相关不良反应的影响。方法 采用前瞻性随机对照研究设计，纳入气滞血瘀型晚期NSCLC患者，随机分为对照组（ICIs单药治疗）和试验组（ICIs联合活络效灵丹治疗），比较两组客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、以及免疫相关不良反应（irAEs）的发生率与严重程度。结果 试验组ORR及DCR显著高于对照组，中位PFS较对照组延长；Treg细胞比例下降；试验组irAEs总发生率及≥3级irAEs发生率均显著低于对照组。结论 活络效灵丹联合免疫治疗气滞血瘀型NSCLC可显著增强抗肿瘤疗效，并可减轻相关不良反应，值得推广。

关键词：活络效灵丹；免疫治疗；非小细胞肺癌；疗效

DOI：10.65976/3078-8137.2026.02.001

非小细胞肺癌是全球范围内发病率及致死率最高的恶性肿瘤之一，免疫治疗为患者带来显著生存获益，以程序性死亡受体-1（PD-1）/程序性死亡配体-1（PD-L1）抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂（ICIs）在NSCLC治疗领域取得了较大突破，已被纳入晚期实体瘤的一线临床治疗方案。肺癌的核心病机是“正气不足、气滞血瘀、痰毒内结”，其中气滞血瘀型是晚期NSCLC的常见证型占比约40%-60%，主要表现为胸痛固定不移、痰血、舌紫暗或有瘀斑、脉弦涩。活络效灵丹（当归、丹参、乳香、没药）是清代名医张锡纯的经典方剂，具有“活血化瘀、通络止痛”的功效，契合气滞血瘀型肺癌的病机。作为一种传统中药复方制剂，具有扶正固本、活血化瘀的功效，本文将研究活络效灵丹联合免疫治疗增效减毒作用及其机制，治疗通过辨证施治原则实现全程介入，在提升机体免疫功能、改善临床症状、缓解药物不良反应等方面具有独特价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上海中医药大学附属龙华医院江西医院2021年9月至2023年9月收治的符合纳入标准的88例气滞血瘀型非小细胞肺癌患者为观察对象，使用随机分组法随机分为观察组（ $n=43$ ）和对照组（ $n=45$ ）。所有入组患者均签署知情同意书。见表1。

1.2 纳入标准

（1）经病理组织学或细胞学明确的ⅢB~Ⅳ期NSCLC患者，符合（AJCC）第8版TNM分期标准；（2）驱动基因阴性（EGFR、ALK、ROS1等靶点均无敏感突变）；（3）计划接受ICIs单药或联合化疗方案治疗；（4）中医辨证分型符合气滞血瘀型标准，参照相关标准，主症包括：①咳嗽气短而不爽；②胸胁胀满或刺痛、痞块疼痛拒按；③唇暗、舌紫暗或有瘀斑；④脉弦或涩。具备上述主症2项及以上，结合舌脉即可辨证；可耐受免疫治疗。

表1 一般资料

	年龄（岁）	病程（年）	肿瘤位置		病理类型		组织学分级		EGFR基因	
			左侧肺癌	右侧肺癌	腺癌	鳞癌	低级别	高级别	野生型	突变型
观察组	61.21 ± 6.36	2.51 ± 0.73	25	18	27	16	24	19	11	32
对照组	60.75 ± 5.39	2.23 ± 0.81	22	23	30	15	28	17	16	29

基金项目：江西省卫生健康委科技计划项目（202610537）。

作者简介：张峰浩，硕士，主治医师。

通讯作者：李志明，博士，主任中医师。

1.3 排除标准

(1) 既往接受过 ICI 治疗者；(2) 合并其他恶性肿瘤病史（非黑色素瘤皮肤癌及原位癌除外）；(3) 严重自身免疫性疾病病史或活动性感染；(4) 严重肝肾肾功能不全者；(5) 正在参与其他干预性临床试验者；(6) 精神疾病或认知障碍不能配合治疗者。

1.4 治疗方法

对照组：接受 ICI 标准治疗方案。联合或不联合含铂双药化疗（如培美曲塞 + 卡铂 / 顺铂或紫杉醇 + 卡铂）。ICI 治疗持续至疾病进展或出现不可耐受毒性，最长不超过 2 年。

治疗组：在对照组治疗方案基础上，加用活络效灵丹。方剂组成：当归 15 g、丹参 15 g、生乳香 10 g、生没药 10 g。由医院中药房统一煎制为汤剂，150 mL/次，2 次/d，餐后温服。加减用药：兼气滞明显者加柴胡、枳壳；兼痰湿者加法半夏、陈皮；兼气虚者加黄芪、党参；兼热毒者加白花蛇舌草、半枝莲。中药治疗从首次 ICI 给药前 1 周开始，持续至 ICI 治疗结束后 1 周。

1.5 观察指标

主要疗效指标：客观缓解率（ORR）即每 2 个治疗周期（约 6 周）行胸部 CT 及腹盆腔 CT 评估 1 次。次要疗效：疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS），自随机分组至任何原因死亡或未次随访的时间。安全性指标免疫相关不良反应（irAEs）：参照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（CTCAE 5.0 版）进行分级评估。中医证候积分：参照《中药新药临床研究指导原则》气滞血瘀证评分标准，于治疗前后评估患者咳嗽、胸闷、胸痛、口唇紫暗等证候积分。生活质量评估：采用 EORTC QLQ-C30 及肺癌专用模块 QLQ-LC13 量表，于治疗前及治疗期间每 2 周期评估 1 次。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 4 周期后，试验组 ORR 及 DCR 均显著高于对照组，差异有统计学意义，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

中医证候积分比较治疗后，治疗后试验组气滞血瘀证候积分较治疗前显著下降 ($P < 0.01$)，且显著低于对照组 ($P < 0.05$)。EORTC QLQ-C30 评分显示，试验组总体健康状况及功能量表评分均优于对照组 ($P < 0.05$)，症状子量表（疲劳、疼痛、呼吸困难等）评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。QLQ-LC13 肺癌特异模块评分同样显示试验组呼吸道症状及治疗相关不适显著减轻。见表 3。

实验室指标，4 周期治疗后，2 组 CEA、CYFRA21-1 均较治疗前降低，且观察组的 CEA、CYFRA21-1 低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

生存质量评分，经 4 周期治疗后，生活质量评分高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

不良反应，4 周期治疗后，2 组 irAEs 发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

非小细胞肺癌作为全球癌症相关死亡的主要原因之一，其治疗模式的演进深刻影响着患者的预后。免疫检查点抑制剂，特别是免疫治疗应用，为晚期 NSCLC 的治疗带来了突破，显著改善了部分患者的生存期^[1]。然而，免疫治疗的整体响应率仍有待提升，

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	43	0 (0)	16 (37.20)	18 (41.86)	9 (20.93)	16 (37.21)	34 (79.09)
对照组	45	0 (0)	4 (8.88)	10 (22.22)	31 (68.89)	4 (8.89)	14 (31.11)
χ^2 值						12.601	13.575
<i>P</i> 值						0.005	0.003

表 3 两组患者中医证候积分对比 ($\bar{x} \pm s$)

	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	43	7.33 ± 1.81	5.12 ± 1.18	4.231	0.015
对照组	45	7.46 ± 1.87	6.42 ± 2.21	3.976	0.022
<i>t</i> 值		0.857	6.025		
<i>P</i> 值		0.253	0.001		

表4 实验室指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA (ng/mL)		t 值	p 值	CYFRA21-1 (ng/mL)		t 值	p 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	43	1180 ± 231.21	680.32 ± 201.36	7.001	0.003	472.85 ± 102.56	331.82 ± 81.86	5.321	0.016
对照组	45	1172.64 ± 232	826.36 ± 275.36	4.115	0.041	501.35 ± 108.52	463.36 ± 123.66	4.369	0.037
	t 值	0.1178	7.326			0.256	7.221		
	p 值	0.865	0.001			0.996	0.001		

表5 两组肺癌患者治疗后生活质量比较 [n(%)]

组别	例数	提高	稳定	降低	Z	P
观察组	43	16 (37.21)	18 (41.86)	9 (20.93)		
对照组	45	5 (11.11)	9 (20.00)	31 (68.89)	3.701	0.003

表6 两组患者 irAEs 发生率比较 [n(%)]

组别	例数	骨髓抑制	胃肠反应	乏力	总不良反应率
观察组	43	2 (4.65)	3 (6.67)	3 (6.67)	8 (18.6)
对照组	45	3 (6.67)	2 (4.65)	5 (11.11)	10 (22.22)
					0.09
					0.11

原发性和获得性耐药是临床面临的重大挑战，同时，免疫相关性不良反应 (irAEs) 的管理也成为影响治疗持续性和患者生活质量的关键问题^[2]。在此背景下，探索与中医药联合应用的“增效减毒”策略，成为优化 NSCLC 综合治疗的重要方向。

中医学认为，肺癌的形成与发展是全身属虚、局部属实的复杂过程，其根本病机在于“正气亏虚，毒瘀痰结”。气滞血瘀既是重要的病理产物，也是贯穿疾病全程的关键病机环节^[3]。现代研究表明，血瘀证与肿瘤患者的高凝状态、微循环障碍及免疫抑制微环境密切相关。活络效灵丹出自张锡纯《医学衷中参西录》，方中当归养血和血，丹参活血凉血、祛瘀生新，紧扣气滞血瘀型 NSCLC 的核心病机^[4]。本研究结果显示，在标准化疗联合免疫治疗的基础上，加用活络效灵丹能够显著提高气滞血瘀型 NSCLC 患者的 ORR (37.21%vs.8.89%) 和 DCR (79.07%vs.31.11%)，这一结果提示活络效灵丹可能通过改善肿瘤微环境来增强免疫治疗的敏感性。现代药理研究为此提供了可能的解释：活血化瘀中药能够改善肿瘤局部的血液高凝状态，降低组织间压，促进免疫效应细胞向肿瘤组织的浸润；同时，丹参中的有效成分如丹参酮 II A 等被证实具有调节免疫细胞功能，从而可能逆转免疫逃逸，与免疫检查点抑制剂产生协同作用^[4]。这与本研究中观察组患者肿瘤标志物水平较对照组下降更为显著 ($P < 0.01$) 的结果相符，从分子层面印证了联合方

案的协同抗肿瘤效应。这表明活络效灵丹不仅能有效缓解胸痛、舌暗等血瘀证的特异性症状，还能整体改善患者的机能状态。这符合中医“治病求本”和整体调节的特点，通过活血通络，使气血运行畅达，脏腑功能得以改善，从而提高患者的生存质量。安全性方面，两组不良反应总发生率无显著差异，且观察组未见明确的新增安全信号，表明活络效灵丹与免疫治疗联合应用具有良好的耐受性。值得注意的是，尽管统计学上无差异，但观察组部分不良反应 (如乏力) 的发生率有降低趋势，这可能与方中当归、丹参等药物的扶正养血作用有关，提示其在“减毒”方面的潜在价值，值得扩大样本量进一步观察。本研究结果与近年来的一些探索性研究趋势相一致。有基础研究显示，活络效灵丹提取物可诱导肺癌 A549 细胞凋亡^[5]。动物实验也初步证实，活血化瘀类中药联合 PD-1 抑制剂能协同抑制小鼠肺癌移植瘤的生长，并可能降低 irAEs 的发生风险^[6]。尽管这些小样本临床前及临床研究^[7-8]的结论尚需多中心的随机对照试验验证，但它们共同揭示了中西医结合在肿瘤免疫治疗领域的广阔前景。综上所述，本研究证实活络效灵丹联合免疫治疗方案用于气滞血瘀型 NSCLC 患者，能够有效增强抗肿瘤疗效，体现出“增效减毒”的协同优势。这一策略为晚期 NSCLC 的中西医结合治疗提供了新的临床证据和思路。未来的研究应着眼于深入探讨其具体的作用机制，例如通过多组学分析明确其对免疫微环境的重塑作用，并通过设计更严谨的随机对照试验来确证其长期生存获益。

参考文献:

- [1] 田梦婕, 梁新军. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗不良反应及其与疗效的相关性 [J]. 安徽医科大学学报, 2025,60(04):755-760.
- [2] 活络效灵丹调控 TCF1⁺CD8⁺ 干细胞样 T 细胞肿瘤浸润抑制小鼠三阴乳腺癌 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025,31(04):108-115.
- [3] Melosky B., Cheema P.K., Brade A., McLeod D., Liu G., Price P.W., Jao K., Schellenberg D.D., Juergens R., Leigh N., et al. Prolonging Survival: The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25:981 - 992.
- [4] Flaherty K.T., Gray R., Chen A., Li S., Patton D., Hamilton S.R., Williams P.M., Mitchell E.P., Jafrate A.J., Sklar J., et al. The Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) Trial: Lessons for Genomic Trial Design. *J. Natl. Cancer Inst.* 2020;112:1021 - 1029.
- [5] Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(03):13 - 30.
- [6] 郭学泉, 冯淬灵, 穆新林, 等. 中晚期肺癌患者中医证候分布特点研究 [J]. 山西中医, 2024,40(01):53-55.
- [7] 李云鹏, 杨毅. 名中医杨毅从“以平为期”理论探讨中医治疗肺癌思路 [J]. 陕西中医, 2024,45(01):108-110.
- [8] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016.