

# 温肺化饮法治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液

何春霞, 李柳宁\*, 张力文, 柴小姝, 刘柏, 陈志坚, 洪宏喜  
(广东省中医院, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:**观察温肺化饮法治疗非小细胞肺癌(NSCLC)恶性胸腔积液(MPE)的临床疗效。**方法:**63例NSCLC合并MPE患者,随机分为试验组和治疗组,试验组36例,对照组27例。试验组给予温肺化饮法中药联合顺铂(DDP)胸腔灌注治疗,对照组给予单纯DDP胸腔灌注治疗,首要观察指标治疗两组MPE的控制率(DSR),次要观察指标包括Karnofsky评分(KPS),临床证候疗效,毒副反应,中位生存期(MST)。**结果:**全部63例随机患者参与评价。首要观察指标MPE的DSR试验组是94.44%(34例),对照组77.78%(21例),具有统计学差异( $P < 0.05$ )。次要观察指标,两组患者KPS评分、临床证候疗效,试验组均优于对照组,毒副反应均不明显。MST试验组是11.0月相比如对照组是7.5月[HR = 0.21, 95% CI(0.12, 0.37),  $P < 0.05$ ]。**结论:**温肺化饮法联合DDP胸腔灌注可有效治疗NSCLC合并MPE。

**[关键词]** 温肺化饮法; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 临床疗效

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0174-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100174

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150401.0932.012.html>

**[网络出版时间]** 2015-04-01 9:32

**Study of Warming Lung to Reduce Watery Phlegm as Treatment for Non-small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion** HE Chun-xia, LI Liu-ning\*, ZHANG LI-wen, CHAI Xiao-shu, LIU Bai, CHEN Zhi-jian, HONG Hong-xi (Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** This clinical study aimed to evaluate the efficacy of the therapy of warming the lung to reduce watery phlegm for treating non-small cell lung cancer (NSCLC) with malignant pleural effusion (MPE). **Method:** In this study, 63 NSCLC patients with MPE were randomly divided into test group and control group, with 36 patients in test group and 27 patients in control group. The test group received the Chinese medicine therapy of warming the lung to reduce watery phlegm combined with chemotherapy with cisplatin treatment through pleural effusion. The control group received single chemotherapy with cisplatin treatment through pleural effusion. The primary observation index was disease stabilization rate (DSR) of MPE, the secondary observation indexes included karnofsky (KPS), traditional symptoms, toxicities and median survival time (MST). **Result:** We evaluated all the 63 patients. The DSR of MPE was 94.44% (34 patients) in the test group and 77.78% (21 patients) in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared to the control were, the KPS and traditional symptoms were both better. No unexpected toxicities were observed. The MST was 11.0 months in the test group and 7.5 months in the control group (hazard ratio [HR = 0.21, 95% CI (0.12, 0.37),  $P < 0.05$ ]). **Conclusion:** The Chinese medicine therapy of warming the lung to reduce watery phlegm combined with chemotherapy with cisplatin treatment through pleural effusion is effective to NSCLC with MPE.

**[Key words]** warming the lung to reduce watery phlegm; non-small cell lung cancer; malignant pleural effusion; clinical efficacy

**[收稿日期]** 20140914(008)

**[基金项目]** 吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.10003)

**[第一作者]** 何春霞, 硕士, 主治医师, 从事肺癌、肝癌、肠癌等实体瘤的中西医结合治疗及中医肿瘤DME研究, Tel: 13760657883, E-mail: 13760657883@163.com

**[通讯作者]** \*李柳宁, 硕士, 主任医师, 从事肺癌、肝癌、肠癌等实体瘤的中西医结合治疗研究, Tel: 13925092416, E-mail: doctorlln@126.com

原发性支气管肺癌是目前全世界最常见、发病率及死亡率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%<sup>[2]</sup>。NSCLC合并恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)属晚期,常见喘促、呼吸困难等症状,严重影响生活质量和生存时间,如果得不到及时的治疗,病人的生存期仅为3个月<sup>[3]</sup>,故其一直是NSCLC治疗的难点和热点。

目前西医全身化疗对MPE的疗效不佳,NSCLC合并MPE的治疗方法多以胸腔的局部治疗为主。单纯的胸腔穿刺并灌注化疗药物、硬化剂、生物制剂等方法有一定的疗效,但是有效率在40%~60%<sup>[4]</sup>,且积液的再现率高。顺铂(DDP)是常用于胸腔内灌注的一种化疗药,姚扬伟等<sup>[5]</sup>报道DDP注入胸腔后浓度增高,可大幅度提高其抗癌效果,但仍存在再现率、副反应等问题。

恶性胸腔积液在中医学中属于“悬饮”范畴,本病的悬饮是因癌瘤所致,因此与普通的外邪入侵并阻于三焦所致的悬饮有所不同,且预后较差,故可称为“癌性悬饮”<sup>[6]</sup>。癌性悬饮多发生在癌症的晚期,此时正虚为主,扶正祛邪、标本兼治是治疗癌性悬饮的基本原则。《金匱要略》中所言“病痰饮者,当以温药和之”治疗原则,治当以温化痰饮,健脾利湿。

结合针对本院NSCLC合并MPE患者122例的回顾性研究,肺脾阳虚为主证的患者占91%<sup>[7]</sup>,中药治疗应在温肺化饮法基础上,辨证对症治疗。此次研究采取了单纯DDP胸腔灌注和温肺化饮中药(给予理中汤合苓桂术甘汤为主方,并按照辨证分型给予辨证加减)联合DDP胸腔灌注综合治疗恶性胸腔积液。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 全部病例来源于2011年2月—2014年2月广东省中医肿瘤科患者,共纳入63例,按信封法随机分为试验组和对照组,其中试验组36例,对照组27例。年龄为34~84岁(62.56±12.82)岁。其中试验组男性为17例(47.2%),女性为19例(52.8%);对照组男性为15例(55.6%),女性为12例(44.4%)。两组治疗前年龄、性别、胸水量、证候积分、KPS评分、入组前化疗或靶向治疗等差异无统计学意义,组间分布均衡,具可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医学诊断标准** 参照2009年中华医学会编著的《临床诊疗指南肿瘤分册》<sup>[8]</sup>的非小细胞肺癌诊断标准。

**1.2.2 中医学辨证标准** 肺脾阳虚型的主症特点,参照《刘伟胜从医50年临证集萃》<sup>[7]</sup>肺癌辨证分型的阳虚水泛型结合《中药新药临床研究指导原则》肺癌辨证分型的气虚痰湿证,经10位肺癌名老中医专家调研确定。

**1.2.3 纳入标准** ①病理组织学或细胞检查确诊为非小细胞肺癌;且合并胸腔中-大量积液,胸水中找到癌细胞;②KPS评分≥60分,预计生存期>3个月;③进行中医辨证分型,符合肺脾阳虚者;④年龄18~80岁;⑤无心衰,肝、肾功能不能超过正常最高值的1.25倍,无血液病;⑥无严重的病毒、细菌感染;⑦受试者同意并签署治疗知情同意书。

**1.2.4 排除标准** ①正在使用免疫抑制药物,或器官移植后长期使用免疫抑制剂的患者;②正在接受全身化疗、放疗患者,不能与化疗、放疗同时应用,一般要求间隔2周或以上;③孕妇或哺乳期妇女;④顽固性或持续性癫痫患者。

**1.3 临床试验** 两组均采用常规胸腔内中心静脉导管留置引流术。温肺化饮法:给予理中汤合苓桂术甘汤为主方,并按照《刘伟胜从医50年临证集萃》<sup>[7]</sup>肺癌辨证分型给予辨证加减及其他不影响该研究结果的药物。主方如下:人参15g,白术15g,炙甘草10g,干姜10g,桂枝10g,茯苓15g(体质偏寒者用党参15g或红参10g,偏热可用太子参;呕恶较重者干姜可改为生姜、干姜各半)。顺铂(齐鲁制药,国药准字H20073652)腔内灌注法:40mg,胸腔灌注,第1天。①治疗组36例:全程4周口服温肺化饮法中药,再采用顺铂腔内灌注。②对照组27例:仅采用顺铂腔内灌注。

**1.4 观察指标** 治疗结束4周后观察2组患者MPE疗效,KPS评分,临床证候疗效,毒副反应,随访3年以计算中位生存期(MST)。首要终点指标为MPE疗效,次要观察指标包括KPS评分,临床证候疗效,毒副反应,MST。

**1.4.1 MPE疗效评价** 治疗前后胸部B超,记录胸水的变化。胸腔积液按世界卫生组织(WHO)规定的标准分为<sup>[8]</sup>,①完全缓解(CR):积液消失,症状缓解并至少维持4周以上;②部分缓解(PR):积液显著减少(≥50%),症状缓解并维持4周以上;③稳定(SD):积液减少(<50%),积液无增加,症状部分缓解;④无效(PD):积液无减少或增加,必须再次引流积液。

**1.4.2 KPS疗效评分标准** ①提高:KPS行为状况指数增加大于10分者;②稳定:KPS行为状况指数

增加或减少不及 10 分者;③降低:KPS 行为状况指数减少等于 10 分者。

**1.4.3 临床证候疗效判定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)制定(尼莫地平法),分为临床痊愈、显效、进步、无效。MST:63 例患者截止最终随访日期 2014 年 8 月,1 例失访,统计 MST。安全性、不良反应评价参照 WHO 标准<sup>[8]</sup>。

$$\text{症状体征积分疗效指数} = [(\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) \div \text{治疗前总积分}] \times 100\%$$

**1.5 统计学方法** 采用 PASW Statistics 18.0 软件包建立数据库及分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本的 *t* 检验;计数资料采用构成比及率表示,两组胸腔积液疗效、临床证候疗效等比较采用 Pearsorn  $\chi^2$ ;两组 MST 比较采用 Kaplan-Meier 生存分析及 MST 风险率采用多元线性(COX)回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗后 4 周两组患者 MPE 疗效评价** 试验组较对照组控制患者的胸水量效果明显,MPE 的控制率(DSR) = (CR + PR + SD)/*n*,试验组为 34 例(94.44%),对照组为 21 例(77.78%),经  $\chi^2$  检验两组差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 治疗后两组患者胸腔积液变化比较 例(%)  
Table 1 Comparison of patients with malignant pleural effusion in two groups after treatment cases(%)

分组	CR	PR	SD	PD	DSR
试验	0	28(77.78)	6(16.66)	2(5.56)	34(94.44) <sup>1)</sup>
对照	0	2(7.41)	19(70.37)	6(22.22)	21(77.78)

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

**2.2 治疗后 4 周两组患者临床证候疗效评价** 试验组较对照组能改善患者的临床症状,临床症状积分总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 进步)/总例数,经  $\chi^2$  检验分析,两组治疗后临床症状积分变化差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗后两组患者临床症状积分变化比较 例(%)  
Table 2 Comparison of traditional symptom score of patients in two groups after treatment cases(%)

分组	痊愈	显效	进步	无效	总有效
试验	0	17(47.22)	16(44.45)	3(8.33)	33(91.67) <sup>1)</sup>
对照	0	0	10(37.04)	17(62.96)	10(37.04)

**2.3 治疗后 4 周两组行为状况疗效评价** 试验组较对照组更能改善患者 KPS 情况,KPS 的总有效率 = (提高 + 稳定)/总例数,经  $\chi^2$  检验分析可见,两

组治疗后患者 KPS 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 治疗后两组患者 KPS 评分变化比较 例(%)  
Table 3 Comparison of KPS score of patients in two groups of after treatment cases(%)

分组	提高	稳定	下降	总有效
试验	20(55.56)	14(38.89)	2(5.55)	34(94.44) <sup>1)</sup>
对照	0(0.00)	22(81.48)	5(18.52)	22(81.48)

**2.4 两组 MST Kaplan-Meier 生存分析** 可见,试验组明显延长中位生存期(11.00 ± 0.33)月,MST 组间(7.50 ± 0.50)月比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );COX 回归分析可见,试验组相比对照组明显降低 MST 的相对风险率[HR = 0.21,95% CI(0.12, 0.37), $P < 0.05$ ]。生存曲线、风险曲线见图 1~2。

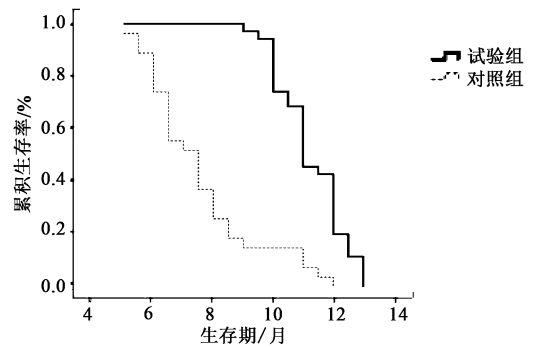


图 1 两组患者 MST 生存曲线  
Fig. 1 Kaplan-meier curve for MST of patients in two groups

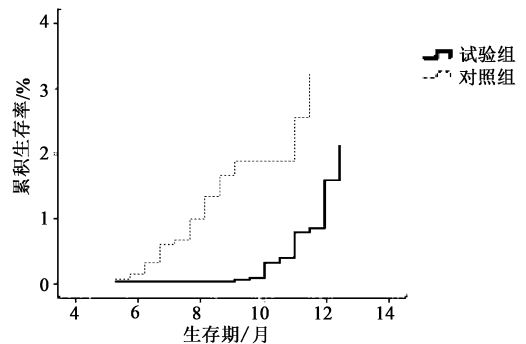


图 2 两组患者 MST 相对风险曲线  
Fig. 2 Relative-hazard curve for MST of patients in two groups

**2.5 两组患者的安全性及不良反应比较** 两组患者安全性方面,试验组 I 级反应有 35 例(97.2%),II 级反应有 1 例(2.8%);对照组 I 级反应有 25 例(92.6%),II 级反应有 2 例(7.4%)。不良反应方面,两组均为轻度不良反应。

## 3 讨论

本研究采用前瞻性随机法分为温肺化饮法联合

DDP 胸腔灌注的试验组和单纯 DDP 胸腔灌注的对照组,全部 63 例随机患者参与评价。首要观察指标 MPE 方面,试验组控制率为 94.44% (34 例),对照组为 77.78% (21 例),提示温肺化饮法联合 DDP 胸腔灌注对于控制 MPE 明显优于常规单纯 DDP 灌注治疗。目前中西药联合应用成为控制胸水的主要治疗手段之一,刘晨旭等<sup>[9]</sup>报道一些中成药如艾迪注射液、榄香烯注射液等联合 DDP 治疗 NSCLC 合并 MPE 的控制率均在 60% ~ 70%。本次研究试验组的控制率明显高于既往文献报道及对照组,胸水控制率的疗效是值得肯定的。次要观察指标,两组患者 KPS 评分、临床证候疗效方面,试验组与对照组均具统计学差异,试验组对于改善临床症状、提高生活质量优于对照组。两组均无明显不良反应及毒副反应均不明显,具安全、可操作性。

此次研究最难能可贵的是在 MST 远期疗效指标方面,试验组相较对照组延长近 3.5 月 (11.0:7.5),MST 的相对风险率明显降低 [HR = 0.21, 95% CI (0.12, 0.37),  $P < 0.05$ ]。笔者认为这主要是因为 MPE 得到控制,患者生活质量、临床症状得到改善,从而提高病人依从性及求生欲望,为其后的全身化疗、靶向治疗、放疗等创造可能条件,直接延长患者生存期、降低死亡风险。但此次研究经 4 周近期疗效观察后,未限制患者之后的治疗手段、方法等,有可能影响 MST 的客观准确性,在今后的试验可进一步设计研究。

总体而言,温肺化饮法联合 DDP 胸腔灌注可作

为治疗 NSCLC 合并 MPE 的有效治疗方法,值得临床进一步研究及推广。

[参考文献]

- [1] Ciuleanu T, Tsai M, Tsao J, et al. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 82(8):276-281.
- [2] Jemal A, Bray F, Center M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(28):69-90.
- [3] 李作涛,刘君,庄玉春,等. VCHPM 循环热灌注化疗治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察[J]. 中外医疗, 2013, 1(1):1-2.
- [4] 陈正东,孙燕,王肇为. 实用肿瘤并发症诊断治疗[M]. 合肥:安徽科技出版社,1997:146.
- [5] 姚扬伟,徐鸿华. 中心静脉导管引流联合艾迪注射液加顺铂治疗恶性胸腔积液 23 例[J]. 浙江医学, 2012, 30(8):884-886.
- [6] 李柳宁,王叙煌,柴小姝,等. CIK 细胞胸腔灌注联合温肺化饮法治恶性肿瘤胸腔积液的研究[C]. 北京:2013 年全国中医肿瘤学术年会,2013.
- [7] 李柳宁,陈海. 刘伟胜从医 50 年临证集萃[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:43-44.
- [8] 中华医学会肿瘤学会,中国抗癌协会. 临床诊疗指南肿瘤分册[J]. 北京:人民卫生出版社,2009.
- [9] 刘晨旭,潘龙毅,周斌. 中药制剂艾迪注射液联合顺铂治疗肺癌胸水的疗效观察[J]. 世界中医药, 2013, 12(8):1425-1427.

[责任编辑 邹晓翠]