

绞股蓝抗癌方辨证同步化疗和维持治疗 中晚期非小细胞肺癌的临床分析

刘扬帆^{*}, 屈中玉

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473009)

[摘要] **目的:**探讨绞股蓝抗癌方辨证同步化疗和维持治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期和远期疗效。**方法:**将 107 例中晚期 NSCLC 患者按住院先后顺序随机分为对照组 52 例和观察组 55 例。对照组选择多西他赛注射液加顺铂(TP)方案进行治疗;观察组在对照组治疗的基础上加用绞股蓝抗癌方辨证内服,1 剂/d。两组疗程直至出现病情进展后终止观察。于化疗前和化疗结束后 1 个月采用 CT 扫描实体瘤大小、进行生活质量 Karnofsky 评分、主要症状和体征评分、并检测 T 淋巴细胞亚群, NK 细胞水平;记录无进展生存期(PFS)和进行安全性评价。**结果:**观察组实体瘤疗效总有效率为 72.73%, 高于对照组的 53.85% ($P < 0.05$);观察组 PFS 为 (8.1 ± 1.6) 个月, 优于对照组的 (5.4 ± 1.5) 个月 ($P < 0.01$);治疗后观察组主要症状、体征均低于对照组, Karnofsky 评分高于对照组 ($P < 0.01$);观察组生活质量提高 + 稳定率为 87.27%, 高于对照组的 71.15% ($P < 0.05$);治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平均较治疗前上升 ($P < 0.01$), 并高于治疗后对照组水平 ($P < 0.01$);治疗后观察组 CD8⁺ 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), 并低于对照组 ($P < 0.05$);化疗期间观察组 III 和 IV 度不良反应的发生率为 21.82%, 低于对照组的 40.38% ($P < 0.05$)。**结论:**绞股蓝抗癌方辨证同步化疗和维持治疗中晚期 NSCLC 化疗患者能缩小瘤体、减轻化疗产生的毒副反应、改善临床症状、提高患者生活质量和免疫功能, 并能延长无进展生存期, 近期和远期疗效均显著。

[关键词] 非小细胞肺癌; 绞股蓝抗癌方; 生活质量; 无进展生存期

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0192-05

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2016140192

Clinical Analysis of Jiaogulan Kang'ai Decoction Combined with Dialectical Synchronous Chemoradiotherapy and Maintenance Treatment in Middle and Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer

LIU Yang-fan^{*}, QU Zhong-yu

(Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473009, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the short-term and long-term effects of Jiaogulan Kang'ai decoction combined with dialectical synchronous chemoradiotherapy and maintenance treatment in treating middle and advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Method:** One hundred and seven patients with middle and advanced stage NSCLC were randomly divided into control group (52 cases) and observation group (55 cases) according to their admission sequence. Patients in control group received docetaxel plus cisplatin (TP) method. Based on the treatment of control group, patients in observation group also received dialectical Jiaogulan Kang'ai decoction, 1 dose/day. The observation was stopped until progressive disease appeared. Before and one month after chemotherapy, size of solid tumor was detected by CT. Karnofsky scores were graded for quality of life, and main signs and symptoms were graded. Levels of T-lymphocyte cell subsets and natural killer (NK) cells were detected. Progression free survival (PFS) was recorded and safety was evaluated. **Result:** The total effective rate was

[收稿日期] 20150915(218)

[基金项目] 南阳市科技局医学专项基金(2013A06035)

[通讯作者] * 刘扬帆, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤内科综合治疗的工作, Tel:13803777063, E-mail: yangfanliu@sina.com

72.73% in observation group, higher than 53.85% in control group ($P < 0.05$). PFS was (8.1 ± 1.6) months in observation group, superior to (5.4 ± 1.5) months in control group ($P < 0.01$). After treatment, the scores of main signs and symptoms in observation group were lower than those in control group, while scores of Karnofsky were higher than those in control group ($P < 0.01$). The improvement of quality of life and index of stability in observation group was 87.27% in observation group, higher than 71.15% in control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK in observation were increased as compared with the levels before treatment ($P < 0.01$), and they were higher than those in control group ($P < 0.01$). Level of $CD8^+$ in observation group was decreased after treatment ($P < 0.01$) and it was lower than that in control group ($P < 0.05$). The incidence of III and IV degree adverse effect in chemotherapeutic period was 21.82% in observation group, lower than 40.38% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiaogulan Kangai decoction combined with dialectical synchronous chemoradiotherapy and maintenance treatment can shrink the size of solid tumor, relieve toxic and side effect of chemoradiotherapy, ameliorate clinical symptoms, improve patients' quality of life and immunity, and prolong progression free survival in the treatment of non-small-cell lung cancer, with obvious short-term and long-term efficacy.

[Key words] non-small-cell lung cancer; Jiaogulan Kangai decoction; quality of life; progression free survival

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的 80% 以上, 大部分在临床确诊时属于中晚期, 已经失去了手术根治机会, 化疗是治疗 NSCLC 的最主要手段。临床治疗目的是缩小瘤体、减少副作用、延长生存期、提高生活质量。中医药是 NSCLC 综合治疗方案的重要组成部分, 其特色和优势主要体现在“整体观念”和“辨证论治”, 中药方剂、中成药、中药注射剂以及针灸等配合放疗起到减毒增效、改善机体免疫力、提高患者生活质量、延长无进展生存期等作用^[1-2]。

中医研究认为 NSCLC 化疗患者, 肺脾两虚, 癌毒 (痰瘀) 内蕴为主, 多呈虚实夹杂, 相互影响病机特点^[3]。绞股蓝抗癌方是肿瘤科治疗 NSCLC 的临床协定方, 具有健脾益气, 化浊解毒之功, 在辅助 NSCLC 化疗及化疗后的维持治疗中均起到了较好的效果。本研究采用绞股蓝抗癌方辨证加减, 同步化疗和维持治疗中晚期非小细胞肺癌, 在增效减毒、延长无进展生存期、提高生活质量、提高机体免疫功能等方面起到了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选河南省南阳市中心医院肿瘤科 2013 年 6 月—2015 年 3 月的 120 例中晚期 NSCLC 作为研究对象, 按住院先后顺序随机分为对照组和观察组各 60 例。对照组除去脱落、失访患者 8 例, 共完成 52 例, 其中男 36 例, 女 16 例; 年龄 51 ~ 72 岁, 平均 (63.7 ± 6.4) 岁; 病理: 腺癌 21 例, 鳞癌 28 例, 其他 3 例; 临床分期: III a 14 例, III b 18 例, IV

20 例; 生活质量卡氏评分 (65.1 ± 8.2) 分。观察组除去脱落、失访患者 5 例, 共完成 55 例, 其中男 38 例, 女 17 例; 年龄 52 ~ 75 岁, 平均 (64.2 ± 5.8) 岁; 病理: 腺癌 20 例, 鳞癌 29 例, 其他 6 例; 临床分期: III a 16 例, III b 15 例, IV 24 例; 生活质量卡氏评分 (66.5 ± 7.9) 分。两组年龄、性别、病理类型、临床分期、生活质量评分等一般资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 NSCLC 的诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[4], 均经病理进行确诊。中医辨证标准参照《中医证候诊断治疗学》^[5], 包括气阴两虚、气滞痰阻、脾胃虚衰、气虚血瘀等。

1.3 纳入标准 ①所有患者均经病理证实为 NSCLC; ②临床分期 III ~ IV 期; ③Karnofsky 评分 ≥ 50 分, 预计生存时间 > 3 个月; ④患者适合并愿意采用化疗治疗; ⑤经 CT 检查具有一个可测量的病灶; ⑥均取得患者和家属的知情同意, 并签署同意书。

1.4 排除标准 ①有化疗禁忌症者; ②肺癌有脑转移病灶者; ③合并严重心、肝、肾等系统功能异常; ④精神病及病情危重者; ⑤依从性较差, 不配合治疗者; ⑥同期服用其他中药, 难以进行疗效评价者。

1.5 治疗方法 对照组以多西他赛加顺铂 (TP) 方案化疗, 多西他赛注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字 H20030561) $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \text{ d}_1$, 注射用顺铂 (云南植物药业有限公司, 国药准字 H53021677) $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \text{ d}_{1,3}$, 21 d 重复 1 次, 共进行 4 个周期。化疗周期结束后每 4 周进行 1 次随访,

直到病情出现进展。观察组化疗及其他干预措施同对照组,并加用绞股蓝抗癌方辨证加减,药物组成:绞股蓝 15 g,半枝莲 15 g,白花蛇舌草 15 g,红豆杉 6 g,枸杞子 20 g,炒谷芽 15 g,炒麦芽 15 g,炒山楂 20 g,陈皮 10 g,甘草 6 g,杜仲 15 g,郁李仁 10 g,瓜蒌皮 20 g,炙百部 15 g,茯苓 15 g,鱼腥草 20 g,浙贝母 20 g。气阴两虚加早莲草 20 g,女贞子 20 g,沙参 15 g,黄芪 30 g;气滞痰阻去甘草加海藻、昆布、香附、枳壳各 10 g;气虚血瘀加丹参 20 g,黄芪 30 g,三七粉 10 g^(冲服);脾胃虚衰加黄芪 30 g,山药 15 g,薏苡仁 15 g。1 剂/d,常规水煎煮 2 次,取药液 300 mL,分早晚 2 次内服。化疗期间和随访期间均可采取对症支持等处理措施,但不得使用其他中药。

1.6 观察指标 ①近期疗效采用 CT 检测化疗前及化疗结束后 1 个月内实体瘤大小。②无进展生存期(PFS),定义为首次化疗开始至肿瘤进展。③生活质量评价于化疗前及化疗结束后 1 个月内进行 Karnofsky(KPS)评分评价 1 次,KPS 增加 ≥ 10 分为改善;无变化者为稳定;减少 ≥ 10 分为下降。④T 淋巴细胞亚群、NK 细胞检测,于化疗前及化疗结束后 1 个月内进行评价,采用流式细胞仪法检测治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤细胞(NK)水平。⑤主要症状、体征评价参照《中药新药临床研究指导原则》,包括咳嗽、咯痰、痰中带血、气短、胸痛、神疲乏力、纳差、失眠等;根据无、轻、中、重分别记 0,1,2,3 分,于化疗前及化疗结束后 1 个月内进行评价。⑥安全性评价,采用 WHO 化疗药物毒副反应分级标准判定为 0~IV 度,包括骨髓抑制、恶心呕吐、疲劳、肝、肾功能损伤等,比较两组 III 度和 IV 度不良反应发生情况^[6]。

1.7 疗效标准 采用实体瘤的疗效评价标准^[6],分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),其中以 CR + PR 计算临床总有效率。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者实体瘤疗效比较 观察组实体瘤疗效总有效率为 72.73%,对照组为 53.85%,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者实体瘤疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy in size of solid tumor between two groups

组别	例数	CR /例	PR /例	SD /例	PD /例	总有效率 /%
对照	52	3	25	14	10	53.85
观察	55	5	35	10	5	72.73 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3,5 同)。

2.2 两组患者无进展生存期(PFS)比较 观察组 PFS 为(8.1 ± 1.6)个月,对照组为(5.4 ± 1.5)个月,观察组 PFS 长于对照组($P < 0.01$)。

2.3 两组患者治疗前后主要症状、体征和 Karnofsky 评分比较 治疗后两组患者主要症状、体征评分比治疗前下降,Karnofsky 评分较治疗前升高($P < 0.01$);治疗后观察组主要症状、体征低于对照组,Karnofsky 评分高于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后主要症状、体征和 Karnofsky 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores in main symptoms and signs and Karnofsky scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	主要症状、体征	Karnofsky
对照	52	治疗前	24.42 ± 7.02	65.1 ± 8.2
		治疗后	10.63 ± 5.71 ¹⁾	72.3 ± 6.7 ¹⁾
观察	55	治疗前	25.19 ± 6.95	66.5 ± 7.9
		治疗后	7.05 ± 3.28 ^{1,2)}	78.2 ± 7.4 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗后生活质量情况比较 治疗后观察组生活质量提高 + 稳定率为 87.27%,对照组为 71.15%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗后生活质量情况比较

Table 3 Comparison of quality of life between two groups after treatment

组别	例数	提高 /例	稳定 /例	下降 /例	提高 + 稳定 /%
对照	52	18	19	15	71.15
观察	55	28	20	7	87.27 ¹⁾

2.5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 治疗后对照组 T 淋巴细胞亚群指标(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺)和 NK 细胞变化无统计学意义;治疗后观察组 CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平较治疗前上升($P < 0.01$),并高

于治疗后对照组水平 ($P < 0.01$), $CD8^+$ 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), 并低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of T-lymphocyte cell subsets and NK cells between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK / %
对照	52	治疗前	47.6 ± 5.8	33.1 ± 3.6	31.9 ± 4.2	1.05 ± 0.21	16.4 ± 2.9
		治疗后	50.5 ± 6.3	35.2 ± 4.8	30.5 ± 4.5	1.09 ± 0.19	17.6 ± 3.5
观察	55	治疗前	46.8 ± 6.2	32.8 ± 4.1	32.1 ± 4.4	1.01 ± 0.20	16.8 ± 3.1
		治疗后	54.7 ± 6.9 ^{1,2)}	41.4 ± 5.8 ^{1,2)}	27.5 ± 4.1 ^{1,2)}	1.43 ± 0.32 ^{1,2)}	21.5 ± 4.4 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者化疗期间不良反应情况比较 化疗期间观察组 III 和 IV 度不良反应的发生率为 21.82%, 对照组为 40.38%, 观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者化疗期间不良反应情况比较

Table 5 Comparison of adverse reactions in chemotherapeutic period between two groups

组别	例数	III 度 / 例	IV 度 / 例	发生率 / %
对照	52	12	9	40.38
观察	55	7	5	21.82 ¹⁾

3 讨论

现代肿瘤治疗取得长足的进步,如器官移植、外科手术、精确放射技术、大量新药和靶向药的投入,但其思维仍然是以“以毒攻毒”法为主,强调对癌肿清除,但与此同时难免会损伤正常机能的运作,对免疫功能产生抑制,如果过度治疗,甚至会促进肿瘤的扩散,癌症的发病率和死亡率仍居高不下^[7]。2006 年世界卫生组织基于循证医学证据将恶性肿瘤定义为慢性病,鉴于癌症较难治愈,其治疗目的在于提高生活质量与延长生存时间^[8]。中医药治疗肿瘤具有长期“带瘤生存”的特点,中医药同步化放疗或放化疗后维持治疗,能够减轻放化疗的毒副作用,改善晚期患者症状,提高患者生活质量,实现了长期稳定瘤体的目的,能延长远期生存期^[1],中医药在肿瘤综合治疗方案中的重要性日益受到关注与重视。

NSCLC 在指南推荐以放化疗联合为主的一线方案治疗后,短时期内控制肿瘤,改善症状,但大部分会在 3~4 个月后病情出现进展,因而如何延续巩固一线化疗的疗效,推迟肿瘤进展时间并延长患者生存期是临床医师追求的目标,临床提出了“维持治疗”的概念,包括使用二级化疗药物、中药等措施,使获得稳定以上的患者保持较长时间的病情稳定,即获得更长的无进展生存期 (PFS)。中医注重

整体调节与局部治疗相结合、辨证论治相结合、扶正祛邪相结合,采用益气扶正、活血化瘀、清热解毒等方法,多个临床研究显示中医药维持治疗 NSCLC 在延长生存期,提高生活质量等方面具有优势^[9-11]。

中医认为 NSCLC 归属“肺积”、“肺岩”、“咳血”等范畴,本病乃因正气虚损,脏腑功能失调,抗病能力低下,邪毒乘虚而作用机体,致使痰凝结聚,化热生毒,痰瘀毒交互搏结于肺脏,形成肺积;日久正气衰惫、无力抗邪致癌变深入。肿瘤患者一方面病邪伏结于内,不易速去,另一方面经手术、放化疗后造成局部和全血受损,出现骨髓抑制、肝肾功能异常,损伤正气,治疗极为棘手,需精心调护。根据肿瘤患者气血俱虚、正气大伤的病机特点,在治疗方面,尤其重视正气的调养,而顾护脾胃则是重中之重^[12]。

绞股蓝抗癌方中用绞股蓝益气健脾,化痰止咳,清热解毒为君,配制百部、浙贝母、瓜蒌皮、郁李仁等入肺经药,润肺降气,止咳化痰;半枝莲、白花蛇舌草、红豆杉、鱼腥草等以清热解毒,以消癌毒;炒谷芽、炒麦芽、炒山楂、陈皮、茯苓、甘草顾护脾胃,健脾益气,化湿消痰;杜仲、枸杞子补益肝肾。全方标本兼顾,共奏健脾胃、化痰浊、消癌毒之功。

本研究显示治疗后观察组实体瘤疗效总有效率为 72.73%, 高于对照组的 53.85%; 化疗期间观察组 III 和 IV 度不良反应的发生率为 21.82%, 低于对照组的 40.38%; 观察组生活质量提高 + 稳定率为 87.27%, 高于对照组的 71.15%; 治疗后观察组 Karnofsky 评分高于对照组, 主要症状、体征评分低于对照组, 提示了在同期化疗期间加用绞股蓝抗癌方辨证治疗, 能提高化疗的近期疗效, 且减少化疗导致的不良反应程度, 改善了化疗的伴随症状, 提高了患者的生活质量, 有较好的近期疗效。同时还观察到化疗结束后观察组 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞高于对照组水平, $CD8^+$ 水平低于对照组, 提示了绞股蓝抗癌方还具有调节患者免疫功能, 增

加了机体的抵抗力。

在化疗结束后,观察组继续给予绞股蓝抗癌方维持治疗,结果显示观察组 PFS 平均为(8.1 ± 1.9)个月,高于对照组的(5.4 ± 1.5)个月,平均延长了 PFS 2.7 个月,显示了绞股蓝抗癌方维持治疗有着长期稳定病情的远期疗效。

综上,绞股蓝抗癌方辨证同步化疗和维持治疗中晚期 NSCLC 化疗患者,有着较好的近期和远期疗效,值得临床使用和进一步的研究。

[参考文献]

[1] 梁颖,戚静燕,闫峰,等.连续食用鲜铁皮石斛对中晚期非小细胞肺癌化疗患者生活质量及无进展生存期的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(4):901-903.
[2] 何晓华,李占林.非小细胞肺癌的中医药治疗概况[J].环球中医药,2015,8(5):613-616.
[3] 屠洪斌,董志毅,王少墨,等.原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(9):1997-2001.

[4] 闵华庆.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1999:26-30.
[5] 程绍恩,夏洪生.中医证候诊断治疗学[M].北京:科学技术出版社,1993:14-16.
[6] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:501.
[7] 陈森,郭勇.“带瘤生存”理念运用的思考[J].中华中医药杂志,2012,27(12):3193-3194.
[8] 王雄文,林龙,李佩华,等.周岱翰诊治肿瘤的中医学术思想探讨[J].广州中医药大学学报,2015,32(4):762-764.
[9] 薛娜,林洪生.晚期非小细胞肺癌的中医维持治疗[J].临床肿瘤学杂志 2012,17(1):1-4.
[10] 李慧杰,齐元富,李秀荣,等.中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌的可行性探讨[J].中国肿瘤,2012,21(11):845-847.
[11] 李艳,郭其森.晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):800-804.
[12] 余静.沈力主任医师从脾胃论治肿瘤介绍[J].浙江中医学院学报,2004,28(6):36-37.

[责任编辑 何希荣]

《中国实验方剂学杂志》社声明

本刊近期发现有某些网站使用类似本刊网站的域名,冒用本刊名义,骗取审稿费及版面费。

现本刊郑重声明:①<http://www.syfjxzz.com> 为本刊唯一域名,其他域名均非本刊。

②本刊不会以任何名义收取任何审稿费。

③投稿成功后,为确保稿件安全请与责任编辑电话联系。

对于假冒本刊名义、侵犯本刊权利的不正当行为,本刊将通过法律程序进行维权。