

补肺消积方治疗晚期耐药性非小细胞肺癌

荣震^{1*}, 韦海霞², 陈新日², 黄韵²

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科, 南宁 530011; 2. 广西中医药大学研究生学院, 南宁 530001)

[摘要] **目的:**评价补肺消积方治疗经一线化疗失败的晚期耐药性非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及不良反应。**方法:**收集广西中医药大学附属瑞康医院经一线化疗方案治疗失败、中医证型属气阴两虚夹痰瘀证的晚期耐药性 NSCLC 患者 228 例按 1:1 随机分对照组和治疗组, 对照组采用二线化疗方案, 4 周为 1 个疗程, 连用 2 个疗程; 治疗组在此基础上服用补肺消积方, 4 周为 1 疗程, 中药治疗与化疗同步。观察指标: 客观有效率、KPS 评分、中医症状改善率、CEA 及 CYFRA21-1 水平、骨髓抑制、肝肾功能、中位生存期及 1 年生存率。**结果:**197 例可获临床疗效。治疗组的客观有效率、中医症状改善率、CEA 及 CYFRA21-1 水平下降、II ~ IV 度白细胞(WBC)和血红蛋白(HGB)减少、胃肠反应、肾损害发生率及 1 年生存率方面均优于对照组($P < 0.05$); II ~ IV 度血小板减少及肝损害方面比较无差异。**结论:**补肺消积方可提高晚期耐药性 NSCLC 患者的生活质量、改善其临床症状、降低血清 CEA, CYFRA21-1 水平, 延长生存时间, 增强化疗的临床疗效及减轻化疗的毒副反应, 提示补肺消积方在逆转肺癌肿瘤多药耐药中可能占优势。

[关键词] 中草药; 非小细胞肺癌; 随机对照试验; 耐药

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)01-0173-05

[doi] 10.11653/syfyj2014010173

Clinical Investigation of Bufei Xiaoji Decoction in Treatment of Patients with Advanced Drugs-resistant Non-small Cell Lung Cancer

RONG Zhen^{1*}, WEI Hai-xia², CHEN Xin-ri², HUANG Yun²

(1. Department of Oncology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China;

2. Faculty of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the curative effect and side-reactions of Bufei Xiaoji decoction in the treatment of patients with advanced drugs-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method:** A total of 228 cases who suffered from failed treatment by first-line chemotherapy and possessed Qiyin and phlegm stasis symptom were randomly divided into control group (114 cases) and treatment group (114 cases) from Ruikang hospital affiliated to Guangxi university of Chinese medicine. The control group accepted second-line chemotherapy for four weeks as a cycle, lasted two cycles. The treatment group was given Bufei Xiaoji decoction on basic treatment, for 4 weeks as a cycle, lasted two cycles. **Result:** One hundred and ninety-seven patients indicated clinical efficacy. In treatment group efficiency, the improvement rate of traditional Chinese medicine (TCM) symptom, CEA and CYFRA21-1 levels decreased, II-IV degree white blood cell (WBC) and hemoglobin (HGB) reduced, gastrointestinal reactions, kidney damage incidence and one-year survival rate was superior to the control group ($P < 0.05$); In II-IV degree of thrombocytopenia and liver damage, there was no differences. **Conclusion:** Bufei Xiaoji decoction can improve the quality of life of the advanced drugs-resistant NSCLC, and enhance the clinical efficacy of chemotherapy and reduce chemotherapy toxicity, which suggests that Bufei Xiaoji decoction may

[收稿日期] 20130318(036)

[基金项目] 广西中管局计划课题项目(Gzkk09-37)

[通讯作者] * 荣震, 硕士, 教授, 主任医师, 从事中医药防治肿瘤的研究, Tel: 13807714926, E-mail: rongzhenw@163.com

have advantage in the reversal of lung tumor multidrug resistance.

[Key words] Chinese herbal; non-small-cell lung cancer; randomized controlled trial; drugs-resistant

化疗是晚期耐药性非小细胞肺癌(NSCLC)最重要的治疗手段之一,但大多数肿瘤耐药性较高,其中肿瘤细胞对化疗药物的多药耐药是导致肿瘤化疗药物治疗失败的主要原因,因此逆转肿瘤多药耐药可提高化疗的临床疗效,但现有的逆转剂都因成本高、毒副反应大和逆转率不高而无法推广于临床。中医药具有廉价、低毒、多靶点、多途径等特点,从中医药中寻求肿瘤多药耐药的逆转制剂成为现代研究的热点,目前大多中药逆转剂仍处于实验研究阶段。本研究对经一线化疗方案后失败的晚期 NSCLC 患者采用荣远明教授验方补肺消积方治疗取得了很好的疗效。

1 一般资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参考中华人民共和国卫生部医政司编《中国常见恶性肿瘤诊治规范·第六分册·原发性支气管肺癌》^[1]。

1.1.2 中医诊断标准 参考《中医内科学·癌病之肺癌》^[2]。中医辨证分型参照 2011 年“国家中医药管理局‘十一五’重点专科协作组牵头制定了肺癌诊疗方案中规范的肺癌证型”^[3],符合气阴两虚夹痰瘀证,临床表现:咳嗽有痰或无痰、神疲乏力、胸闷气短、口干发热、午后潮热、手足心热、有时心悸,舌质红或有瘀斑,苔薄或舌质胖有齿痕,脉细或涩。

1.1.3 纳入标准 经组织学或细胞学确诊为 NSCLC 局部晚期或发生胸腔内肿瘤局部复发或纵隔内淋巴结引流区域的转移和/或发生了远处肿瘤转移,且经过一线化疗方案治疗失败者;心、肝、肾和造血功能大致正常;KPS \geq 60 分;不良反应发生情况均为 0~I 度;预计生存期 2 个月以上;年龄 18~70 岁;符合中医气阴不足兼痰瘀证。

1.1.4 排除标准 ①无明确病理诊断者;②预期生存期 < 2 个月者;③合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾病;④儿童、孕妇、哺乳期妇女和精神病患者;⑤疗效观测部位使用本研究以外的其他治疗手段;⑥对本试验药物过敏者;⑦对本实验依从性差者。

1.2 分组情况 228 例患者均为广西中医药大学附属瑞康医院 2008 年 6 月至 2011 年 9 月肿瘤内科住院患者。采用 SPSS 17.0 软件按 1:1 比例随机分为对照组(单纯化疗)、治疗组(中药+化疗)两组进行对比治疗。入组后剔除 31 例,其中不愿意承担化疗风险要求退出(17 例,对照组 11 例,治疗组 6 例)及未能按试验用药接受其他治疗手段(14 例,对照组 8 例,治疗组 6 例)。最终可评价患者 197 例(对照组 97 例,治疗组 100 例)。两组的性别、年龄、KPS 评分等情况经分析无统计学差异,具有可比性。具体见表 1。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	性别/例		年龄范围 /岁	年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	KPS 评分/例				CEA ($\bar{x} \pm s$)	CYFRA21-1 ($\bar{x} \pm s$)
	男	女			60 分	70 分	80 分	90 分		
对照	66	31	39~68	52.87 \pm 12.27	18	34	29	16	39.58 \pm 22.32	34.00 \pm 17.34
治疗	62	38	36~70	54.16 \pm 11.76	21	38	28	13	39.11 \pm 21.59	33.36 \pm 19.67

2 治疗方法

对照组改为二线化疗方案治疗,常用二线化疗方案选择多西他赛 75 mg·m⁻² d₁, d₈ + 顺铂 25 mg·m⁻² d_{1,3}, 21 d 为 1 个周期,4 周为 1 个疗程,连用 2 个疗程;或培美曲塞 500 mg·m⁻² d₁ + 顺铂 25 mg·m⁻² d_{1,3}, 21 d 为 1 个周期,4 周为 1 个疗程,连用 2 个疗程。治疗组在化疗同时(化疗方案与对照组相同)口服补肺消积方加减(黄芪 30 g,北沙参 15 g,麦冬 10 g,桑白皮 15 g,杏仁 10 g,浙贝母 15 g,三棱 15 g,半枝莲 30 g,白花蛇舌草 30 g,鳖甲 24 g(打、先煎)、紫菀 20 g,款冬花 20 g,莪术 10 g,三七 15 g,

补骨脂 15 g),连服 2 个疗程(8 周),每日 1 剂,所服汤剂由瑞康医院煎药室统一煎煮。中药疗程与化疗疗程同步。出现化疗不良反应均给予西医常规对症处理。

3 观察指标

3.1 客观疗效 疗效标准采用《抗肿瘤药对实体瘤客观疗效评定标准》^[4]判为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和进展(PD),客观有效率(RR) = CR + PR。稳定率(DCR) = (CR + PR + SD)。

3.2 生活质量变化 依据 Kamofsky 评分(KPS 评

分)^[5]观察体力状况变化分提高、稳定、下降。

3.3 中医临床症状 中医症状变化采用《中药新药临床研究指导原则》^[6]中原发性肺癌症状分级量化表对治疗前后患者的临床症状进行评定,分明显改善、部分改善、无改善及恶化。

3.4 不良反应 按照美国国立肿瘤研究所的抗癌急性及亚急性毒性表现和分级标准 3.0^[7]进行观察记录。

3.5 CEA, CYFRA21-1 水平 采用 Roche 公司 E170 自动电化学发光免疫分析仪由广西中医药大学附属瑞康医院检验科统一测定。

以上指标所有患者治疗前 ±2 d、第 3 个疗程治疗前 ±2 d 各评价一次。

3.6 生存时间 一年生存率指患者接受治疗第一天起算,一年后仍存活的百分比;中位生存期(MST)又叫半数生存期,指当恰好有 50% 的患者尚存活的时间。

4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件包对数据进行统计学处理。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法中的 Log rank 检验比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

5 结果分析

5.1 近期客观有效率 两组均无获 CR 病例。两组的有效率(CR + PR)及稳定率(CR + PR + SD)分别如下表 2 所示,治疗组的有效率高于对照组,差异无统计学意义;两组的稳定率比较差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组肺癌患者近期疗效比较/例

组别	<i>n</i>	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	PR/%
对照	97	0	38	17	42	39.18	56.70
治疗	100	0	53	21	26	53 ¹⁾	74.00 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3,5 同)

5.2 体力状态评分 治疗后两组的 KPS 评分变化如表 3 所示,两组的提高率比较差异有统计学意义。治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 KPS 评分比较

组别	<i>n</i>	提高/例	稳定/例	下降/例	提高率/%
对照	97	31	51	15	31.96
治疗	100	47	46	7	47.00 ¹⁾

5.3 两组中医临床症状的变化 对照组患者的咳嗽、神疲乏力、汗出气短、口干发热、午后潮热、手足

心热等主要症状改善不明显,而治疗组改善明显,两组的改善率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组改善率及稳定率均优于对照组(表 4)。

表 4 两组患者治疗前后症状改善情况

组别	<i>n</i>	显著改善 /例	部分改善 /例	无变化 /例	恶化 /例	改善率 /%
对照	97	8	32	40	17	41.24
治疗	100	22	46	24	8	68.00 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

5.4 血清 CEA 和 CYFRA21-1 治疗前后水平变化比较($\bar{x} \pm s$) 治疗后两组组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),认为治疗组降低血清 CEA 及 CYFR21-1 水平优于对照组(表 5)。

表 5 血清 CEA 及 CYFR21-1 治疗后的组间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	CEA	CYFR21-1 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治前	97	39.58 ± 22.32	34.00 ± 17.34
	治后		23.74 ± 12.90	21.33 ± 12.02
治疗	治前	100	39.11 ± 21.59	33.36 ± 19.67
	治后		19.43 ± 11.10 ¹⁾	17.43 ± 10.96 ¹⁾

5.5 不良反应 治疗过程中主要的不良反应为白细胞、血小板和血红蛋白减少、胃肠反应、肝肾损害等。两组不良反应 II 度以上的发生率分别为(22.68% vs 11%), (20.62% vs 14%), (40.21% vs 15%), (36.08% vs 17%), (23.71% vs 20%), (35.05% vs 10%)。其中白细胞和血红蛋白减少、胃肠反应及肾损害比较,两组有统计学差异,治疗组优于对照组($P < 0.05$),血小板减少及肝损害比较无统计学差异(表 6)。

5.6 生存情况 所有患者治疗结束后通过电话或门诊随访,随访至 2012 年 09 月 30 日。随访中脱落 9 例(其中对照组 4 例,治疗组 5 例)。为使结果更贴近临床,避免夸大中药的疗效及排除数据分析的假阳性结果,对照组 4 例均按存活处理,而治疗组 5 例均按死亡处理。随访截止得出两组的中位生存时间分别为 7 个月和 10 个月,一年的生存率分别为 24.7%, 39.0%, 两组一年生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组(表 7),生存曲线图(图 1)。

6 讨论

肿瘤的多药耐药是导致化疗失败的主要原因之一,有关其机制各有说法。荣远明教授认为:晚期

表 6 两组不良反应的比较

不良反应	对照组/例				治疗组/例				χ^2	P
	0	I	II ~ IV	II ~ IV 发生率 /%	0	I	II ~ IV	II ~ IV 发生率 /%		
WBC	29	46	22	22.68	42	47	11	11.00	4.817	0.028
PLT	59	18	20	20.62	64	22	14	14.00	1.510	0.219
HGB	33	25	39	40.21	46	39	15	15.00	15.723	0.000
胃肠反应	32	30	35	36.08	40	43	17	17.00	9.229	0.002
肝损害	37	37	23	23.71	45	35	20	20.00	0.397	0.528
肾损害	37	26	34	35.05	53	37	10	10.00	17.814	0.000

表 7 两组的中位生存期及一年生存率

组别	中位生存时间/月	标准误 /SE	95% 置信区间	1 年生存率/%	χ^2	P
对照	7	0.562	[5.90, 8.10]	24.7	4.601	0.032
治疗	10	0.622	[8.78, 11.22]	39.0		

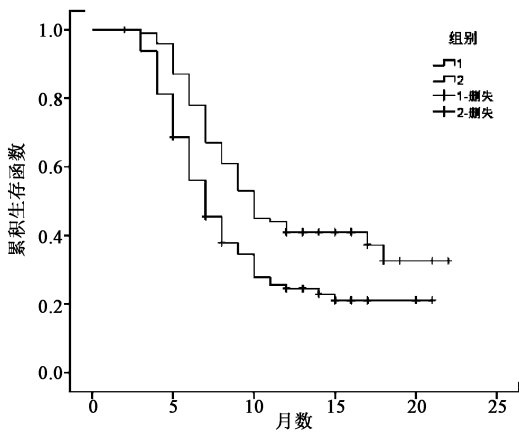


图 1 两组的生存曲线

NSCLC 患者化疗出现耐药的基本病因病机为患者肺气亏虚, 肺阴不足或/和痰瘀阻滞, 以致无法载药或/和道路不通, 最终到达病所的药物未能达到有效的治疗剂量, 因此治宜益气养阴、化痰祛瘀为法, 拟方补肺消积饮并获良效^[8]。此外, 广大医者对于晚期肺癌均较注重扶正之法^[9], 荣教授从事多年临床发现晚期肺癌患者经过化疗后其虚证更为突出, 尤以气虚明显, 因此在补肺消积饮基础上加款冬花、补骨脂二味, 改名为补肺消积方。款冬花润肺下气、止咳化痰, 补骨脂补肾助阳、纳气平喘, 二者温而不燥, 尤适于气虚较重者。方中白花蛇舌草可逆转 K562/ADM 细胞的多药耐药性, 促进细胞凋亡^[10]; 菖术中提取的有效成分可通过减少耐药细胞 P-gp 的表达量维持胞内药物浓度^[11], 也可能是通过上调 PARP 蛋白的表达, 将 AIF 转位到细胞核而引起凋亡的非依赖 Caspase 途径来介导肺癌 A549 细胞的凋亡^[12], 最终逆转多药耐药。补骨脂提取物是通过抑制 P-gp 表达, 增加胞内药物浓度而达到逆转耐药作

用的^[13]。浙贝母提取成分浙贝母碱可逆转肺癌 A549/DDP 细胞株的多药耐药, 作用机制与其促进细胞凋亡、下调 LRP 蛋白的表达相关性大^[14]。本研究也证实: 补肺消积方治疗经一线化疗失败的晚期耐药性 NSCLC 患者配合二线化疗方案起到稳定病灶、提高生活质量、改善临床症状、降低血清 CEA, CYFRA21-1 水平, 增强化疗的临床疗效及减轻化疗引起的毒副作用, 提示补肺消积方具有逆转肺癌细胞多药耐药性, 增强化疗药物疗效的作用, 有关其作用机制仍需进一步的探究。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)[S]. 2010:313.

[2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:216.

[3] Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, et al. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients [J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(11):1931.

[4] Ishiquro F, Fukui T, Mori S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level as a surrogate marker for the evaluation of tumor response to chemotherapy in nonsmall cell lung cancer[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 16(4):242.

[5] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277.

[6] Ardizzoni A, Cafferata M A, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non-small lung cancer[J]. Cancer, 2006, 107(12):2842.

[7] Nisman B, Biran H, Heching N, et al. Prognostic role of serum cytokeratin 19 fragment in advanced non-small-cell lung cancer; association of marker changes after two chemotherapy cycles with different measures of clinical response and survival [J]. Brit J Can, 2008, 98(1):77.

原生痛胶囊治疗痛痹型类风湿关节炎

何秀菊¹, 李高同², 洪汉斌¹, 杨世林¹, 简晖¹, 王琦¹, 范玫玫^{1*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006; 2. 江西农业大学, 南昌 330045)

[摘要] **目的:**观察原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)的安全性和有效性。**方法:**采用随机、双盲、多中心、阴性药对照方法,观察原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)的患者240例。采用分层区组随机化分组方法,按中心进行分层。通过多中心及随机双盲对照试验,试验组给予原生痛胶囊,口服,每次2粒,2次/d;对照组给予安慰剂,口服,每次2粒,2次/d。疗程均为7d。**结果:**两组疼痛疗效、中医证候疗效、疾病疗效、相关体征检查、关节功能试验组优于对照组,两组均无不良反应。**结论:**原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)疗效确切,其疗效优于对照组安慰剂。

[关键词] 原生痛胶囊; 类风湿关节炎; II期临床

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)01-0177-04

[doi] 10.11653/syfy2014010177

Summary on Yuanshengtong Capsule in Treatment of Rheumatoid Arthritis

HE Xiu-ju¹, LI Gao-tong², HONG Han-bin¹, YANG Shi-lin¹, JIAN Hui¹, WANG Qi¹, FAN Mei-mei^{1*}

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China; 2. Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the safety and efficiency of Yuanshengtong capsule for treatment of rheumatoid arthritis. **Method:** The randomized, double blind, multicenter, and negative control method was adopted to observe the efficacy of Yuanshengtong capsules in treatment of 240 cases with rheumatoid arthritis. **Result:** In the treatment group, the relief of pain, the improvement of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, the related signs, and the joint function was superior to the control group. And no adverse reactions

[收稿日期] 20130319(003)

[基金项目] 国家科技部中小企业创新基金项目(05C26213600919);南昌市科技型中小企业创新基金(洪科发字[2005]162号)

[第一作者] 何秀菊,从事新药注册及临床研究,Tel:0791-87119623,E-mail:hexiuju@163.com

[通讯作者] *范玫玫,研究员,从事药化、药剂研究,Tel:0791-87117101,E-mail:betg2008@163.com

[8] 荣震,莫春梅.补肺消积饮配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].广西中医药,2006,29(3):12.

[9] 师林,柯斌,李永浩.益气养阴法对晚期肺癌患者化疗后消化道反应及生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):289.

[10] 许明君,施华球,苏晓蓉,等.白花蛇舌草注射液逆转K562/ADM细胞多药耐药的作用和机制[J].中成药,2008,30(3):327.

[11] 胡军,金伟,杨佩满.β-榄香烯逆转人乳腺癌MCF-7/ADM细胞对阿霉素耐药性的研究[J].中华肿瘤杂

志,2004,26(5):268.

[12] 陈旭,王娟,蒋晓山,等.莪术醇对肺癌A549细胞凋亡诱导因子聚ADP核糖聚合酶及Caspase-3表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):157.

[13] 刘叙仪,孟松娘,杨敬贤,等.中药R3(补骨脂抽提剂)对耐阿霉素人乳腺癌细胞MCF₇^{adr}多药耐药的逆转[J].中国肿瘤临床,1997,24(5):325.

[14] 唐晓勇,唐迎雪.浙贝母碱对肺癌A549/DDP细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨[J].山东医药,2012,52(18):4.

[责任编辑 邹晓翠]