

中医辨证维持治疗对晚期非小细胞肺癌化疗后的生存质量及无进展生存期的影响

王璐^{1*}, 孙智霞¹, 冯光强¹, 马淑娟²

(1. 郑州大学第五附属医院, 郑州 450052; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450005)

[摘要] **目的:**探讨中医辨证维持治疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗后生存质量及无进展生存期的影响。**方法:**76例晚期NSCLC患者随机分成观察组39例和对照组37例。两组均采用一线化疗方案4~6周。对照组定期随访。观察组采用中医辨证治疗。随访统计无疾病进展生存期(PFS),于治疗前及治疗后12周评价患者生活质量及临床症状。**结果:**治疗后观察组躯体功能、角色功能情绪功能和整体生活质量评分均高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组疲乏、呼吸困难、失眠、食欲丧失积分低于对照组($P < 0.05$);观察组PFS(7.2 ± 1.32)个月,优于对照组的(4.4 ± 0.57)个月($P < 0.01$);治疗后观察组咳嗽、咯痰、痰中带血、气短、胸痛、口干咽燥、神疲乏力、食欲不振、失眠等评分均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**中医辨证维持治疗化疗后晚期NSCLC,能改善患者生存质量,改善临床症状,并能延长患者的PFS期。

[关键词] 非小细胞肺癌; 维持治疗; 中医疗法; 生存质量; 无疾病进展生存期

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0319-04

[doi] 10.11653/syfy2013130319

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130424.1459.002.html>

[网络出版时间] 2013-04-24 14:59

Effect of Maintenance Treatment by Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation on Life Quality and Progress-free Survival of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer after Chemotherapy

WANG Lu^{1*}, SUN Zhi-xia¹, FENG Guang-qiang¹, MA Shu-juan²

(1. Fifth Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

2. First Affiliated Hospital, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450005, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of maintenance treatment by traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation on life quality and progress-free survival (PFS) of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. **Method:** Seventy-six patients with NSCLC were randomly divided into observation group and control group ($n = 39$ each). The two groups were treated with first-line chemotherapy for 4 to 6 weeks. The control group was regularly followed-up. The observation group was received TCM syndrome differentiation treatment. Follow-up data about PFS was analyzed, besides, life quality and clinic symptom of patients before and 12 weeks after treatment were evaluated. **Result:** After treatment, physical function, role function, emotional function and total life quality in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). Fatigue, dyspnoea, insomnia and appetite loss scores in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). PFS of observation group was (7.2 ± 1.32) months, which was longer than (4.4 ± 0.57) months of control group ($P < 0.01$). Scores of cough, phlegm, blood in phlegm, shortness of breath, chest pain, lassitude, anorexia, insomnia and others in observation group were lower than those in control

[收稿日期] 20121231(687)

[通讯作者] *王璐,主治医师,从事重症监护工作, Tel:13938575545, E-mail: zzykdxwl@163.com

group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Maintenance treatment by TCM syndrome differentiation on patients with advanced NSCLC can improve life quality and clinic symptom, and prolong PFS of patients.

[Key words] non-small cell lung cancer; maintenance treatment; TCM therapy; life quality; progress-free survival

肺癌为目前人类因癌症死亡的主要原因之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 85%~90%,大部分在临床确诊时属于中晚期,确诊时已属局部晚期或伴有远部位转移,已经失去了手术根治机会^[1]。2011 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐晚期 NSCLC 患者的化疗方案,其疗效波动在 30%~40%,而患者的中位无疾病进展生存期(PFS)仅为 3~4 个月^[2],也就是说大部分患者在病情控制 4 个月左右后病情会再次出现进展。中医药治疗肿瘤具有长期“带瘤生存”的特点,具有改善症状,提高生活质量,实现长期稳定瘤体的目的,在晚期 NSCLC 患者的治疗中有不可替代的重要作用^[3],具有一定的临床优势,因此积极探索中医药在中晚期肿瘤防治中的作用具有重要的意义^[4]。笔者采用中医辨证治疗晚期 NSCLC 化疗后患者取得了较好的疗效,观察了其生存质量及无进展生存期的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 76 例均来源于本院 2010 年 4 月至 2012 年 8 月收治的晚期 NSCLC 患者,随机分成观察组 39 和对对照组 37 例。观察组男 22 例,女 17 例,年龄(65.3 ± 7.5)岁;KPS 评分(70.2 ± 8.2)分。对照组男 21 例,女 16 例,年龄(65.8 ± 7.7)岁;KPS 评分(70.8 ± 8.3)分。两组性别、年龄、KPS 评分及化疗方案等一般情况无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华人民共和国医政司编著的《常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]中的诊断标准,按 2002 年修改的国际抗癌联盟(UICC)和美国肿瘤联合会(AJCC)联合制定的肺癌 TNM 分期^[6]标准,经病理学或细胞学诊断的 IV 期 NSCLC。

1.3 纳入标准 ①所有病例均符合上述诊断标准及分期;②KPS 评分 > 65 分,预计生存时间为 3 个月以上;③取得知情同意;④完成 NCCN 指南推荐的一线化疗方案(吉西他滨、长春瑞滨、紫杉醇、培美曲塞联合铂类)4~6 周。

1.4 排除标准 ①不能口服药物者;②严重心、肝、肾等系统功能异常;③有脑转移病灶且症状未得到控制者;④患精神障碍疾病者;⑤合并活动性结核及其他严重的感染性疾病者。

1.5 治疗方法 对照组:定期复查随访,2 个月复

查评估 1 次,直至出现病情进展。观察组采用中医辨证治疗,基本方:生黄芪 20 g,党参 15 g,黄精 15 g,麦冬 12 g,玄参 12 g,白术 15 g,蟾蜍皮 10 g,白花蛇舌草 30 g,壁虎 6 g,石上柏 30 g,石见穿 20 g,痰多咳嗽加法半夏、浙贝母各 15 g;咳血加仙鹤草炭、白及各 15 g;咳嗽痰少加南沙参、北沙参各 15 g;常规水煎,分 2 次服用。1 剂/d。疗程不定,直至出现病情进展后终止研究。

1.6 观察指标

1.6.1 生活质量 采用“欧洲癌症研究和治疗组织生命质量核心量表”(EORTC-QLQ-C30)^[7],该量表包括 5 个功能量表:躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能,3 个症状量表:疲乏、疼痛、恶心呕吐,6 个单项测量项目:呼吸困难、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻及经济困难,和一个整体生活质量量表。各项原始得分经线性公式转换成 0~100,其中功能量表和整体生活质量的得分越高,表示生活质量状况越好,症状量表得分越高,表示生活质量状况越差。分别在治疗前及治疗后 12 周进行评价。

1.6.2 无进展生存期 指患者从一线化疗病情获得控制至疾病进展或死亡的时间,参照 RECIST 实体瘤疗效评价体系^[8]。

1.6.3 常见症状评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]对常见临床症状进行评价,包括咳嗽、咯痰、痰中带血、气短、胸痛、口干咽燥、神疲乏力、食欲不振、失眠等,按无,轻,中,重分别记 0,1,2,3 分。分别在治疗前及治疗后 12 周进行评价。

1.7 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用成组设计的 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生活质量比较 治疗后观察组躯体功能、角色功能情绪功能和整体生活质量评分均高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组疲乏、呼吸困难、失眠、食欲丧失积分低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组无进展生存期比较 观察组和对照组无进展生存期分别为(7.2 ± 1.32)个月和(4.4 ± 0.57)个月,组间比较,差异显著($P < 0.01$)。

表1 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

分

项目	内容	观察组($n=39$)		对照组($n=37$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
功能量表	躯体	50.2 ± 12.9	70.8 ± 12.5 ¹⁾	50.1 ± 13.7	64.3 ± 12.9
	角色	51.7 ± 16.4	72.4 ± 17.9 ¹⁾	52.1 ± 17.2	63.8 ± 17.1
	情绪	55.3 ± 15.9	71.9 ± 16.2 ¹⁾	56.0 ± 16.2	63.2 ± 16.5
	认知	60.6 ± 18.2	71.5 ± 18.4	61.2 ± 19.0	70.9 ± 17.7
	社会	49.1 ± 17.4	65.2 ± 20.3	49.5 ± 18.3	60.6 ± 19.5
	整体生活质量	50.5 ± 15.8	69.7 ± 13.7 ¹⁾	50.7 ± 15.9	61.2 ± 14.4
症状量表	疲乏	62.8 ± 18.2	40.8 ± 21.2 ¹⁾	62.1 ± 19.4	51.2 ± 19.5
	疼痛	50.1 ± 15.7	15.4 ± 9.7	49.5 ± 16.3	17.3 ± 10.4
	恶心呕吐	25.2 ± 10.4	8.7 ± 6.3	27.5 ± 11.7	10.2 ± 5.8
单项症状	呼吸困难	42.4 ± 20.3	18.2 ± 9.7 ¹⁾	42.9 ± 19.2	27.5 ± 12.6
	失眠	45.4 ± 19.5	20.2 ± 10.4 ¹⁾	44.2 ± 20.5	31.2 ± 17.7
	食欲丧失	50.1 ± 17.7	15.2 ± 7.6 ¹⁾	49.7 ± 16.8	24.6 ± 14.2
	便秘	25.9 ± 15.4	12.5 ± 6.8	23.8 ± 15.2	15.9 ± 8.4
	腹泻	15.2 ± 6.7	7.7 ± 4.5	14.1 ± 7.3	7.5 ± 5.2
	经济困难	53.4 ± 17.3	65.3 ± 24.3	52.3 ± 19.5	66.5 ± 22.5

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后常见症状评分比较 治疗后观察组咳嗽、咯痰、痰中带血、气短、胸痛、口干咽燥、神

疲乏力,食欲不振,失眠等评分均明显低于对照组($P < 0.01$),见表2。

表2 两组治疗前后常见症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

分

项目	观察组($n=39$)		对照组($n=37$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
咳嗽	1.95 ± 0.42	0.78 ± 0.24 ¹⁾	1.92 ± 0.43	1.11 ± 0.27
咯痰	1.84 ± 0.44	0.65 ± 0.25 ¹⁾	1.81 ± 0.42	1.02 ± 0.25
痰中带血	1.47 ± 0.36	0.42 ± 0.14 ¹⁾	1.45 ± 0.37	0.73 ± 0.19
气短	2.17 ± 0.48	0.72 ± 0.33 ¹⁾	2.20 ± 0.45	1.23 ± 0.35
口干咽燥	2.24 ± 0.46	0.64 ± 0.32 ¹⁾	2.27 ± 0.45	0.94 ± 0.36
神疲乏力	2.32 ± 0.47	0.85 ± 0.27 ¹⁾	2.28 ± 0.49	1.25 ± 0.35
食欲不振	2.35 ± 0.51	0.72 ± 0.30 ¹⁾	2.40 ± 0.52	1.07 ± 0.35
失眠	2.05 ± 0.45	0.72 ± 0.29 ¹⁾	2.11 ± 0.43	0.94 ± 0.27

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

一线治疗取得客观缓解或疾病稳定后既往多采用“等待观察”^[10],在出现病情进展才采取二线治疗。能否在一线治疗后乘胜追击实施维持治疗并从中获益,是近年来肺癌学术界讨论的焦点^[11]。维持治疗的概念因此提出,美国国立癌症研究所将其定义为“在合适的初始治疗病情控制后用于防止肿瘤进展所采取的任何治疗措施,可以包括药物、疫苗或抗体治疗,并且应该给予较长时间”^[10],也就是在不

降低生活质量前提下,采用低毒、有效、患者可耐受的药物进行后续治疗直至肿瘤进展。NSCLC 维持治疗以化疗及靶向治疗为主,较热门的药物有培美曲塞、健择、多西他赛、厄洛替尼、吉非替尼等,但不管是化疗维持还是靶向维持在晚期肺癌维持治疗中尚存争议,现在的维持治疗虽然能延长 PFS,但总生存期(OS)能否延长,目前无循证数据支持,且由于化疗药物的毒性蓄积及过度治疗等使化疗维持遇到了瓶颈,而靶向药物的价格昂贵也使部分患者备受

压力^[12-13]。

有研究显示采用中药维持治疗晚期 NSCLC 患者可提高患者 2~3 年生存率^[14],采用扶正抗癌方维持治疗一线化疗后晚期 NSCLC 患者,可在 PFS 方面获益,大大缓解了患者临床症状,提高了生活质量^[15]。诸多的研究显示了中医药在延长肿瘤患者生存期方面具有优势,开展中医药在晚期恶性肿瘤维持治疗领域的研究可能成为其综合治疗的有益补充^[12]。

晚期 NSCLC 化疗后的病机特点不外正虚(气虚、血虚、阴虚、阳虚)及邪实(瘀、毒、痰)方面,因此治疗应坚持“扶正”与“祛邪”相结合的原则。临证中应根据患者的临床症状进行辨证论治,明辨患者不同状态、疾病不同阶段下正虚邪实的相互关系,合理把握补虚泻实的“度”,坚持辨证施治与辨病论治相结合进行个体化治疗^[16],使患者从中医维持治疗中获得最佳收益。

随着生物学模式的改变,对于肿瘤患者人们更加关注“人”的因素,更关注生存期的延长和生活质量的改善。本组资料显示,采用中医辨证维持治疗晚期 NSCLC 化疗后患者能提高躯体功能、角色功能、情绪功能和整体生活质量评分,能降低疲乏、呼吸困难、失眠、食欲丧失积分,表明了其对患者生活质量有明显的提高作用。治疗后两组“经济困难”评分均明显升高,说明治疗给患者及家庭带来巨大的经济负担,医疗费用成为影响患者生活质量一个重要因素。本组资料也显示,采用中医辨证维持治疗晚期 NSCLC 化疗后患者能明显减轻患者咳嗽、咯痰、痰中带血、气短、胸痛、口干咽燥、神疲乏力、食欲不振、失眠等临床症状,并且明显延迟了 PFS 时间,提示中医辨证维持治疗不仅可改善临床证候,对控制肿瘤病情也起到一定作用。

[参考文献]

[1] Arango B A, Castellon A B, Santos E S, et al. Second-line therapy for non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(2):91.
[2] Reguart N, Cardona A F, Rosell R. Role of erlotinib in first-line and maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Manag Res, 2010, 2:

143.

[3] 李杰,林洪生,侯伟,等. 中医药治疗肿瘤理念及策略[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(11):735.
[4] 胡作为,孙易娜,黄建华,等. 肺癌合剂配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):249.
[5] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(第九分册). 原发性支气管肺癌[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 1999:9.
[6] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:401.
[7] Sprangers M A, Cull A, Groenvold M, et al. The European Organization for research and treatment of cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview [J]. Qual Life Res, 1998, 7(4):291.
[8] Therasse P, Arbuck S G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. Nat Cancer Inst, 2000, 92(3):205.
[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:219.
[10] Owonikoko T K, Ramalingam S S, Belani C P. Maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer: current status, controversies, and emerging consensus[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(9):2496.
[11] Grossi F, Aita M, Follado A R, et al. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature [J]. Oncologist, 2007, 12(4):451.
[12] 李慧杰,齐元富,李秀荣. 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.
[13] 王权,王满才,何曦,等. 邪胆子油乳联合含铂类一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13):2022.
[14] 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.
[15] 邹增城. 扶正抗癌方维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.
[16] 屠小龙,舒琦瑾. 晚期非小细胞肺癌的维持治疗进展[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(8):595.

[责任编辑 何伟]