

扶正消癌合剂联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌

邓晓明^{1*}, 杜纪英¹, 曾琛¹, 古兆森¹, 杜延军¹, 王淑玲²
(1. 郑州大学第一附属医院中西医结合科, 郑州 450052;
2. 郑州大学基础医学院病理生理学科, 郑州 450052)

[摘要] 目的:观察扶正消癌合剂联合 GP(吉西他滨+顺铂)方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法:将60例晚期NSCLC患者随机分为两组各30例。对照组采用GP(吉西他滨1.0 g·m⁻²,第1,8天静脉滴注;顺铂20 mg·m⁻²,第1天静脉滴注)方案治疗,治疗组给予GP方案联合扶正消癌合剂(早晚各温服1袋,200 mL/袋)治疗。均21 d为1周期,至少化疗2周期。结果:治疗组与对照组的有效率分别是23.33%,16.67%,两组差异无统计学意义。但在生活质量评分、免疫功能、中医证候改善、毒副反应发生率及外周血VEGF(血管内皮生长因子)水平的改变差异有统计学意义(P<0.05)。结论:扶正消癌合剂联合GP方案可以改善晚期非小细胞肺癌患者的生活质量、免疫功能且可以减毒增效。
[关键词] 非小细胞肺癌;扶正消癌合剂;化疗;中西医结合疗法
[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)22-0328-04

Clinical Effect Observation of Fuzheng Xiaoi Mixture Combined with Chemotherapy of GP Regimen in Treating Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

DENG Xiao-ming^{1*}, DU Ji-ying¹, ZENG Chen¹, GU Zhao-sen¹, DU Yan-jun¹, WANG Shu-ling²
(1. Department of Integrative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;
2. Department of Pathophysiology, Basic Medical of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy of Fuzheng Xiaoi mixture combined with gemcitabine-ciplatimon (GP) regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Method: Sixty patients with advanced NSCLC were randomized into two groups, each 30 cases. The control group was treated with GP regimen, the treatment group was treated with Fuzheng Xiaoi mixture combined with GP program. A treatment cycle lasted 21 days, at least two cycles. Result: The effective rate was 23.33%, 16.67% in the treatment group and the control group, respectively, but there was no significant difference between two groups. But the treatment group has significant differences compared with the control group in the quality of life score, immune function, toxicity and adverse incidence, and the change of VEGF levels in peripheral blood (P<0.05). Conclusion: Fuzheng Xiaoi mixture combined with GP program can improve the quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients, immune function and can reduce toxicity and increase efficiency.
[Key words] non-small cell lung cancer; Fuzheng Xiaoi mixture; chemotherapy; combined therapy of Chinese and western medicine.

肺癌是全球范围内发病率及死亡率最高的主要恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌的80%左右。大部分肺癌患者确诊时已属晚期,失去手术机会,以化疗为主的综合治疗成为其主要治疗手段^[1-2]。近年来

[收稿日期] 20120505(011)
[通讯作者] * 邓晓明,主任医师,博士,硕士生导师,从事呼吸系统疾病的研究, Tel: 13598822767, E-mail: hndengxiaoming@126.com

抗癌药物的不断出现,使化疗效果有了一定的提高。如吉西他滨(Gemcitabine)联合铂类药物被广泛应用于晚期非小细胞肺癌的治疗。为了进一步提高肺癌的疗效,采用中西医结合治疗方案符合我国特色的治疗模式。本研究以扶正消癌合剂联合 GP(吉西他滨+顺铂,GEM+DDP)方案治疗晚期非小细胞肺癌,在减毒增效、调节免疫等方面取得良好疗效。

1 一般资料

1.1 纳入标准 ①符合 NSCLC 诊断标准^[3]以及中医辨证属气虚或气阴两虚热毒内结者;②经病理学诊断证实;③按照 UICC 的 TNM 分期^[3],临床分期为Ⅲa,Ⅲb,或Ⅳ期;④近期末做过放疗及其他治疗,本次拟接受至少 2 个周期 GP 方案化疗;⑤一般状况 KPS 评分在 60 分以上,预计生存期 3 个月以上,年龄 20~80 岁;⑥心、肝、肾等主要脏器功能正常。

1.2 排除标准 ①分期、年龄不符合者;②精神病患者;③依从性差不能配合治疗者。

1.3 临床资料 选自 2009 年 3 月—2011 年 9 月在郑州大学第一附属医院中西医结合科收治的晚期非小细胞肺癌患者共计 60 例,全部病例均经过病理证实,按照就诊顺序:随机分为扶正消癌合剂加 GP 方案(治疗组)和单纯西医组(对照组),各 30 例,其中治疗组男 21 例,女 9 例;体力状况分析标准^[3](performance status,PS)评分:0~1 分 13 例,2 分 17 例;组织学类型:鳞癌 16 例,腺癌 10 例,腺鳞癌 2 例,其他 2 例;解剖分型:中央型 20 例,周围型 10 例;临床分期:Ⅲb 期 17 例,Ⅳ期 13 例;远处转移情况:无转移 20 例,肺转移 11 例,肝转移 6 例,脑转移 5 例,骨转移 4 例。对照组男 23 例,女 7 例;PS 评分:0~1 分 11 例,2 分 19 例;组织学类型:鳞癌 19 例,腺癌 10 例,腺鳞癌 1 例;解剖分型:中央型 22 例,周围型 8 例;临床分期:Ⅲb 期 11 例,Ⅳ期 19 例;远处转移情况:无转移 18 例,肺转移 10 例,肝转移 5 例,脑转移 4 例,骨转移 2 例。两组一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义。

2 方法

2.1 治疗

2.1.1 对照组 给予 GP 方案治疗。吉西他滨(GEM,商品名泽菲,江苏豪森药业,批号 000508)1.0 g·m⁻²,第 1,8 天;顺铂(DDP,20 mg/支,齐鲁制药有限公司,批号 H37021358)20 mg·m⁻²,第 1 天,治疗 21 d 为 1 周期,常规给予止吐及水化处理。

2.1.2 治疗组 在对照组的基础上于化疗第 1 天

服用扶正消癌合剂方,处方如下:黄芪 25 g,白术 20 g,党参 20 g,沙参 12 g,夏枯草 30 g,瓜蒌 15 g,土贝母 15 g,鱼腥草 30 g,白花蛇舌草 30 g,百合 15 g 等,以上中药由郑州大学第一附属医院中药房煎制而成,每日 1 剂,封装为 2 袋,200 mL/袋,早晚各温服 1 袋,连服 2 个周期。

2.2 观察指标及疗效评价标准

2.2.1 实体瘤疗效评价 按 WHO 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR);部分缓解(PR);稳定(SD);进展(PD)。其中 CR+PR 为有效(RR),CR+PR+SD 为疾病控制(DCR)。

2.2.2 中医证候的改变 中医证候参照《中药新药临床研究指导原则》,予治疗前后各记录 1 次,分为显著改善,部分改善,无改善,其中以显著改善+部分改善为有效病例。

2.2.3 生活质量观察 采用卡氏(Karnofsky)评分评定,显效:卡氏评分治疗后较治疗前提高>20 分;有效:提高 10~20 分;稳定:提高<10 分或没有变化;无效:治疗后较治疗前下降。其中“显效+有效”为提高,“无效”为下降。

2.2.4 免疫功能观察 采用流式细胞术测定外周血 T 淋巴细胞亚群的改变。化疗开始及结束的清晨空腹静脉血检查 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺)和 NK 细胞活性。

2.2.5 毒副反应评价 根据 WHO 常见的毒性分级标准进行评价。

2.2.6 外周血 VEGF 水平的变化 ELISA 法检测血清 VEGF 水平化疗开始及结束的清晨空腹静脉血清标本 100 μL,3 000 r·min⁻¹离心 15 min,取上清,按照试剂盒(美国 PeproTech 公司)说明书操作步骤进行。

2.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件包对数据进行统计学处理。计量资料用 *t* 检验,计数资料用卡方检验,有序多分类资料用 Kruskal Wallis H 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗前后实体瘤疗效评价 见表 1。两组近期疗效有效率比较,差异无统计学意义。

表 1 两组治疗前后实体瘤疗效评价的比较(*n*=30)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率
	/例	/例	/例	/例	/%
治疗	0	7	16	5	23.33 ¹⁾
对照	0	5	18	6	16.67

注:与对照组比较¹⁾*P*<0.05(表 2,3,5,6 同)。

表 2 两组中医证候改变的比较 (n = 30)				
组别	显著改善 /例	部分改善 /例	无效 /例	有效率 /%
治疗	10	12	8	73. 33 ¹⁾
对照	6	5	19	36. 67

3.2 两组中医证候改善情况比较 见表 2,中医证候改善有效率治疗组为 73.33%,对照组为 36.67%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 治疗前后生活质量的改善 见表 3。治疗组的卡氏评分增加稳定率为 83.33%,显著高于对照组($P < 0.05$)。

3.4 两组治疗前后免疫功能变化的比较 见表 4。

表 3 两组治疗前后生活质量改善的比较 (n = 30)				
组别	提高 /例	稳定 /例	下降 /例	增加稳定率 /%
治疗	14	11	5	83. 33 ¹⁾
对照	6	10	12	60. 00

治疗组在治疗后 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞均显著增加($P < 0.05$)。而对照组以上指标显下降($P < 0.05$)。

3.5 两组毒副作用比较 见表 5。对照组胃肠道症状比治疗组严重($P < 0.05$),骨髓抑制(白细胞减少)比治疗组明显($P < 0.05$)。

表 4 两组 T 细胞亚群及 NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)						
组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
治疗	治疗前	52. 59 ± 2. 46	33. 44 ± 3. 17	29. 67 ± 3. 38	1. 71 ± 0. 02	10. 43 ± 0. 23
	治疗后	62. 45 ± 2. 41 ¹⁾	41. 94 ± 2. 64 ²⁾	28. 87 ± 3. 11	1. 83 ± 0. 08 ¹⁾	5. 61 ± 1. 01 ¹⁾
对照	治疗前	52. 91 ± 1. 72	33. 25 ± 3. 22	26. 73 ± 0. 61	1. 69 ± 0. 20	8. 41 ± 0. 61
	治疗后	43. 10 ± 3. 03 ¹⁾	30. 54 ± 2. 88 ²⁾	26. 99 ± 0. 83	1. 32 ± 0. 21 ¹⁾	5. 76 ± 1. 06 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 两组化疗的毒副作用比较 (n = 30)								例
组别	级别	白细胞减少	血小板减少	贫血	胃肠道症状	肝损	肾损	
治疗	I ~ II	12	10	12	24	11	1	
	III ~ IV	3	2	3	6	5	0	
对照	I ~ II	18	16	16	15	13	2	
	III ~ IV	6	3	4	15	6	0	
H 值		4. 186 ¹⁾	2. 591	0. 450	5. 835 ¹⁾	0. 505	0. 545	

3.6 两组治疗后 VEGF 表达均下降,但治疗组治疗后 VEGF 表达明显下降,与对照组比较差别有统计学意义($P < 0.01$)。见表 6。

表 6 治疗前后两组外周血 VEGF 因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)		
分组	治疗前/ng·L ⁻¹	治疗后/ng·L ⁻¹
治疗	551. 76 ± 22. 05	324. 75 ± 54. 28 ¹⁾
对照	535. 71 ± 23. 09	409. 88 ± 10. 59

4 讨论

多数 NSCLC 患者就诊时已属局部晚期或有远处转移,不宜手术治疗,因此化疗成为治疗晚期肺癌的重要手段,GP 方案是中晚期 NSCLC 公认的一线化疗方案^[4-5]。但似有许多患者不能达到满意的治疗效果,化疗药物的毒副作用,往往成为化疗期间药物减量甚至中断治疗的常见原因。寻找一种既能增

加化疗疗效、提高机体免疫功能,又可减轻化疗药物对机体毒副作用的药物是当前肿瘤研究的热点之一^[6]。近年来,中医中药治疗恶性肿瘤积累了大量经验并取得了较好的治疗效果。

祖国医学认为,癌症的发生是在脏腑阴阳气血失调、正气虚弱的基础上,外邪入侵,痰、湿、气、淤、毒等搏结日久,积聚而成。肺癌的发生发展与脾肺气虚或气阴两虚,痰热毒邪内结密切相关,因虚而致病,因邪而致实,故治当以扶正祛邪为大法。扶正消癌合剂为医者多年用方,由扶正化痰散结药物所组成,具有益气健脾扶正、清热解毒、化痰、软坚散结之功效。本方药性平和,攻补兼施,配伍合理,在肺癌治疗的各个阶段均有良好疗效。化疗病人由于“药毒”损伤脏腑气血,可出现胃肠道反应及骨髓抑制等毒副反应,笔者探索在化疗基础上加用益气中药,以期提高疗效,从本实验可以看出,治疗组在改善生

活质量,减轻化疗药物的毒副反应方面与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

晚期肺癌患者出现免疫功能紊乱,主要表现为 T 细胞功能改变,NK 细胞杀伤作用减弱。本研究中两组肺癌患者在治疗前 T 辅助细胞及 NK 细胞活性都较低,说明肺癌患者细胞免疫功能下降,但通过中西医结合治疗,治疗组治疗后 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞均显著增加($P < 0.05$)。并且体外实验表明黄芪含皂苷及多糖,有增强机体免疫功能及广泛的生物活性^[7-8]。治疗组在卡氏评分及中医证候的改变与对照组比较都有显著性差异($P < 0.05$)。现代中药药理研究证实益气类药物具有提高宿主免疫系统功能、降低血液黏度、影响肿瘤细胞周期以及诱导肿瘤细胞凋亡等作用。

肿瘤血管生成是一个重要的生物过程,尤其是在肺癌发病的早期。而在此过程中 VEGF 是最重要、最直接的血管生成诱导因子,它是在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中首先纯化出来的,有促进血管内皮细胞有丝分裂的活性,是目前已知的作用最强,特异性最高的促血管生长因子,它能增加血管通透性,协助肿瘤细胞进入脉管系统,促进肿瘤侵袭转移^[9-11]。本实验研究表明两组治疗后 VEGF 表达均下降,但治疗组治疗后 VEGF 表达明显下降,说明扶正合剂可能通过降低 VEGF 表达而抑制肿瘤血管生成,从而控制肺癌侵袭转移,改善患者的预后。

总之,对于晚期非小细胞肺癌患者采用化疗方案的同时给予扶正消癌合剂可以减毒增效,提高机体免疫功能,改善生存质量,对晚期非小细胞肺癌患者具有一定的临床应用价值,显示出中西医结合在 NSCLC 预防治疗中的特色和优势,值得进行更深入的基础与临床研究。

[参考文献]

[1] Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with

advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol,2007,2(Suppl 2):S86.

[2] 刘扬帆,高建步.参芪扶正注射液联合多西他赛治疗中晚期非小细胞肺癌[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):231.

[3] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:科学出版社,2001:648.

[4] Hirsh V, Desjardins P, Needles B M, et al. Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC): A randomized phase II trial[J]. Am J Clin Oncol,2007,30(3):245.

[5] Hosomi Y, Shibuya M. Non-cisplatin based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho,2007,34(4):527.

[6] 胡作为,孙易娜,黄建华,等.肺癌合剂联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.

[7] 张钟民,洪介民.黄芪多糖对体外人骨髓造血祖细胞生成的影响[J].中药药理与临床,2000,16(1):16.

[8] 姚志华,张明智.中药抗恶性肿瘤研究进展[J].现代肿瘤学,2006,14(4):503.

[9] Dupuy E, Hainaud P, Villemain A, et al. Tumor angiogenesis and tissue factor expression during hepatocellular carcinoma progression in Atransgenic mouse model[J]. J Hepatol,2003,38(6):793.

[10] 张斌杰,张永奎,乐涵波,等.非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 动态变化规律的临床意义[J].临床肺科杂志,2008,13(10):274.

[11] Zhan P, Wang J, Lv X J, et al. Prognostic vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. J Thorac Oncol,2009,4(9):1094.

[责任编辑 邹晓翠]