

本文引用:应海峰,朱伟嵘,刘中良,高蓓莉,汤 威,项 轶,沈小珩.养肺消积分期疗法治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):882-886.

养肺消积分期疗法治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

应海峰^{1,2},朱伟嵘²,刘中良³,高蓓莉²,汤 威²,项 轶²,沈小珩^{2*}

(1.上海中医药大学,上海 200210;2.上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200023;

3.舟山市中医院肿瘤科,浙江 舟山 316000)

[摘要] **目的** 观察养肺消积分期疗法对晚期(IIIb-IV期)非小细胞肺癌患者的临床疗效及生存的影响。**方法** 采用队列研究,选取符合入组标准非小细胞肺癌患者156例,其中综合治疗组82例,单纯西医组74例,综合治疗组在西医规范化化疗的基础上采用养肺消积分期疗法按阶段治疗,以中位无疾病进展时间(M-PFS)、中位生存期(MST)为主要观察指标,中医临床症状积分变化、肿瘤控制率(DCR)、不良反应等为次要观察指标。**结果** 综合治疗组第1年、第2年总生存率分别较单纯西医组提高了23.9%、14.6%($P<0.05$);与单纯西医组比较,综合治疗组无疾病进展时间、中位生存期均提高了3个月($P<0.01$);综合治疗组瘤体控制率比单纯西医组提高13.2%($P<0.05$)。**结论** 养肺消积分期疗法联合西医治疗能够提高晚期非小细胞肺癌患者的总生存期,延长中位无疾病进展时间、中位生存期;同时,可以改善患者中医临床症状积分,增加肿瘤控制率,不良反应小,具有增效减毒作用。

[关键词] 养肺消积分期疗法;晚期非小细胞肺癌;益气养阴;清热解毒;消瘤散结;生存分析;队列研究

[中图分类号] R289.5;R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.08.017

Effect of Yangfei Xiaoji Therapy by Stage on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

YING Haifeng^{1,2}, ZHU Weirong², LIU Zhongliang³, GAO Beili², TANG Wei², XIANG Yi², SHEN Xiaoyan^{2*}

(1. Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200210, China; 2. Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong

University, Shanghai 200023, China; 3. Department of Oncology, Zhoushan Hospital of Traditional Chinese Medicine,

Zhoushan, Zhejiang 316000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and survival of Yangfei Xiaoji therapy by stage on patients with advanced stage (IIIb-IV) non-small cell lung cancer. **Methods** The 156 cases of non-small cell lung cancer patients consistent with the standard were collected by cohort study. There are 74 cases in Western medicine group, which were treated with chemotherapy, 82 cases in comprehensive treatment group, Yangfei Xiaoji therapy by stage was applied on the basis of standard chemotherapy. The median progression-free survival (M-PFS) and median survival time (MST) were the main indexes, while quality of life score, TCM clinical symptom integral, tumor growth control and adverse reactions for secondary measures. **Results** Compared with the simple Western medicine group, survival rates of the first year and second year in comprehensive group had a increase of 23.9% and 14.6% ($P<0.05$). Compared with the simple chemotherapy group, MST and M-PFS in comprehensive treatment group had a increase of three months ($P<0.01$). The tumor control rate in comprehensive treatment group were higher 13.2% than those of the simple Western medicine group ($P<0.05$). **Conclusion** Yangfei Xiaoji therapy by stage combined with Western medicine treatment could improve the survival rate, TCM symptoms score, control rate of patients with advanced non-small cell lung cancer, lengthen M-PFS and MST, which have little side effects, increasing efficacy and reducing toxicity.

[Keywords] Yangfei Xiaoji therapy by stage; advanced non-small cell lung cancer; tonifying Qi and nourishing Yin; clearing heat and detoxicating; eliminating tumor and dissipating stasis; survival analysis; cohort study

[收稿日期] 2016-05-30

[基金项目] 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012119);上海市杏林新星计划(ZY3-RCPY-2-2031)。

[作者简介] 应海峰,男,博士,主治医师,研究方向:抗肿瘤药物研究。

[通讯作者] * 沈小珩,女,教授, E-mail: meilixing@163.com。

近年来,晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)Ⅲb-Ⅳ期发病率逐年上升,多数患者发现时无根治手术指征^[1-3]。化疗(包括靶向治疗)是目前晚期NSCLC主要治疗手段^[4],但生存改善有限,中位生存时间仅延长了1~2个月。单一的治疗方案疗效有限,且往往出现化疗副反应,使得患者难以坚持治疗。目前综合治疗是提高肿瘤疗效,减轻副反应的趋势。中医药是肿瘤综合治疗的重要手段之一^[5-6]。养肺消积分期疗法是上海名中医沈小珩教授根据肺恶性肿瘤的病理生理特点,基于长期临床经验,总结出的治疗非小细胞肺癌患者的疗法。主要是基础方加随证加减,基础方主要由黄芪、白术、南沙参、北沙参、白花蛇舌草、石上柏组成,并根据病情的不同阶段,采用不同的加减变化。笔者现将养肺消积分期疗法治疗晚期NSCLC临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年1月-2013年10月期间上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科、呼吸科门诊和住院的Ⅲb-Ⅳ期非小细胞肺癌患者156例为研究对象。以是否接受中医药治疗为暴露因素,进行队列研究,随机分为中西医结合队列82例和单纯化疗队列74例,全部病例均经病理学确诊,临床分期为Ⅲb-Ⅳ期,体力状况(performance status, PS)评分0~2分;中西医结合队列82例,男56例、女26例,年龄38~75岁,平均年龄(57.52±1.51)岁,其中Ⅲb 40例,Ⅳ 42例,腺癌50例,鳞癌32例;单纯化疗队列74例,男50例、女24例,年龄37~75岁,平均年龄(57.35±2.14)岁,其中Ⅲb 36例,Ⅳ 38例,腺癌45例,鳞癌39例。两组在年龄、性别、PS评分等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

非小细胞肺癌西医诊断标准:根据2011年中华人民共和国卫生行业标准颁布实施的《原发性肺癌诊断》(编号:WS323-2010)^[7]。分期参照美国癌症研究联合会《AJCC 癌症分期手册》第6版^[8]。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:(1)年龄18~75岁,具有基本的阅读、认知能力;(2)病理组织学或细胞学确诊为NSCLC,

临床分期Ⅲb-Ⅳ期的患者;(3)肺内有可评价肿瘤病灶;(4)Karnofsky评分 ≥ 60 ,预计生存期 ≥ 3 个月;(5)受试者无主要器官功能障碍,血常规、肝、肾、心脏功能正常;(6)病史及随访资料完整。排除标准:(1)年龄在75岁以上及18岁以下,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质或已知对本方案有不良反应或禁忌者;(2)不符合纳入标准,或资料不全等影响疗效判断者;(3)未接受规范化西医或中西医结合治疗;(4)合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。

1.4 中医辨证及中医临床症状积分标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中原发性支气管肺癌症状分级量化表,标准分为轻、中、重来评定中医临床症状积分;根据“中药新药治疗原发性支气管肺癌中医证候诊断标准”,由两位副高级职称以上医师辨证分型。

1.5 治疗方法

采用队列研究方法,接受中医治疗为暴露因素。两组均接受西医化疗。综合队列在化疗队列的基础上接受养肺消积分期疗法加减治疗。

养肺消积分期疗法的基本方,该方基本组成:黄芪、白术、南沙参、北沙参、白花蛇舌草、石上柏。根据化疗期、稳定期、进展期三个阶段和伴随的证候进行中药加味治疗。化疗期:扶正为主,基础方加益气健脾理气中药党参、薏苡仁、佛手等。稳定期:扶正与抗癌并重,基础方加扶正中药黄精、仙鹤草、灵芝,加抗癌中药全蝎、夏枯草等。进展期:抗癌祛邪为主兼顾扶正,基础方加抗癌中药全蝎、蜈蚣、夏枯草、三棱、莪术,加扶正中药黄精、薏苡仁、灵芝。随证加减:肺燥咳嗽加百合、桔梗、杏仁;痰浊内盛加苍术、半夏、浙贝母、前胡、白芥子;肝郁气滞加八月札、玫瑰花、梅花;夜寐欠安加合欢皮、夜交藤、酸枣仁;阴血亏虚加当归、生地黄、熟地黄、女贞子、墨旱莲;胃呆纳差加谷芽、麦芽、六神曲、生山楂;胃气上逆加竹茹、凤凰衣、半夏;肠燥便秘加望江南、麻子仁、玄参;脾虚泄泻加薏苡仁、山药、芡实;水饮内停加葫芦壳、葶苈子、茯苓;咳血加白茅根、三七粉。

1.6 观察指标

随访至患者死亡或研究截止时间。失访患者以末次随访时间为截尾时间,存活时间以月表示。(1)观察总生存率;(2)中位生存期(MST):从患者确诊

为晚期非小细胞肺癌到 50% 患者死亡时的生存时间;生存期(overall survival,OS):从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间;(3)中位无进展生存期(M-PFS):从患者一线治疗开始至 50% 患者肿瘤进展或一线治疗周期内死亡;无进展生存期(progression-free survival,PFS),由随机化至发生疾病进展或任何原因死亡的时间。(4)疾病控制率(disease control rate,DCR)即完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)/全部病例(ALL) $\times 100\%$;肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例;(5)肺癌中医临床症状疗效变化:判定参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年)拟定的肺癌症状表现^[9]。症状积分(咳嗽、消瘦、气促,恶心)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。临床疗效共分为四级:显效=治疗后症状积分值较治疗前计分下降 $\geq 2/3$;有效=治疗后积分值下降 $< 2/3$,但 $> 1/3$;稳定=治疗后积分值下降 $\leq 1/3$,但 > 0 ;无效=治疗后积分值下降 ≤ 0 ;总有效率=(显效+有效+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 不良反应

不良反应按 WHO 标准判断,本研究重点观察血液毒性和肝肾毒性,其中临床症状和体征由研究者每日询问、检查和记录,实验室检查指标于治疗开始后根据临床需要每周至少检查 1 次,直至整个实验完成。

1.8 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件。采用寿命表法计算累积生存率,Kaplan-Meier 法计算中位生存期及生存曲线,Log-rank 法比较两组总体生存时间差异;计数资料采用卡方检验;计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总生存率比较

两组 5 年总生存率比较,综合治疗组第 1 年总生存率、第 2 年总生存率分别较单纯西医组提高 23.9% 和 14.6%,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),第 3、4、5 年综合治疗组生存率数值上较单纯西医组有优势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 MST、M-PFS 比较

两组中位生存期(MST)比较,采用 Kaplan-Meier

分组	例数/生存率%	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
综合治疗组	82/100	65/79.3 [△]	33/40.2 [△]	16/19.5	6/7.3	1/1.2
单纯西医组	74/100	41/55.4	19/25.6	7/9.5	1/1.4	0/0
P 值		0.001	0.039	0.077	0.072	0.341

注:与单纯西医组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

法,综合治疗组 MST 为(21 \pm 2.78)月,而单纯西医组为(18 \pm 2.52)月。综合治疗组 MST 较单纯西医组提高 3.0 月,经 Log-rank 检验,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2、图 1。

分组	平均 OS/月	MST/月	95%CI
单纯西医组	21.21 \pm 1.82	18 \pm 2.52	17.63-24.77
综合治疗组	24.42 \pm 1.70	21 \pm 2.78*	21.10-27.74

注:与单纯西医组比较,* $P < 0.01$ 。

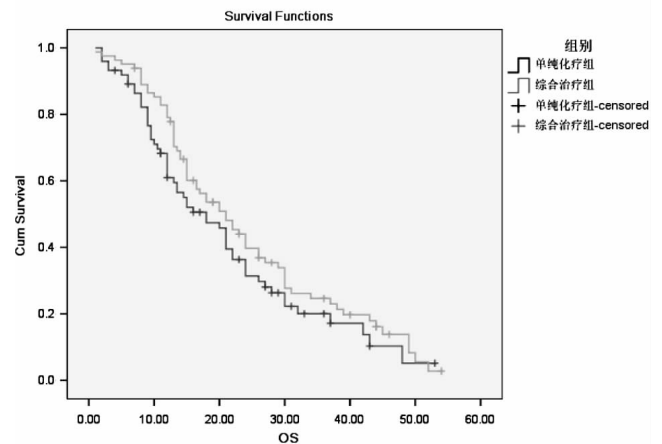


图 1 两组患者生存期比较

两组中位无进展生存期(M-PFS)比较,采用 Kaplan-Meier 法,综合治疗组 M-PFS 为(10 \pm 0.57)月,而单纯西医组为(7 \pm 0.50)月。综合治疗组 M-PFS 较单纯西医组提高 3 个月,经 Log-rank 检验,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 3、图 2。

分组	平均 PFS/月	M-PFS/月	95%CI
单纯西医组	8.17 \pm 0.62	7 \pm 0.50	6.9-9.4
综合治疗组	11.21 \pm 0.77	10 \pm 0.57*	9.7-12.7

注:与单纯西医组比较,* $P < 0.01$ 。

2.3 两组 DCR 比较

两组疾病控制率(DCR)比较,综合治疗组高于单纯西医组 13.2%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组中医临床症状疗效比较

两组中医临床症状疗效比较,综合治疗组总有

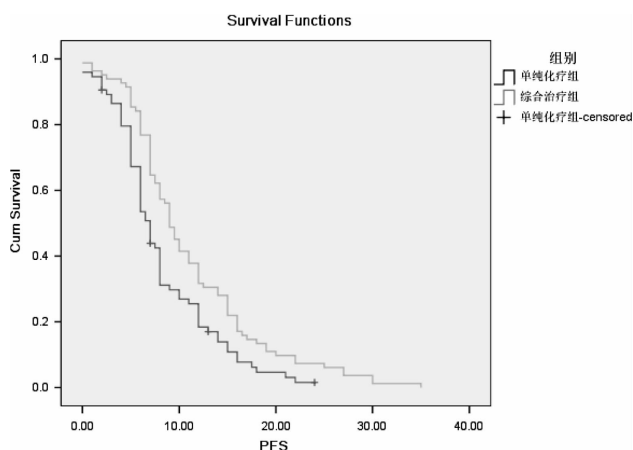


图2 两组患者无进展生存期比较

效率优于单纯西医组,显效率、有效率、稳定率、总有效率方面均优于单纯西医组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表4 两组疾病控制率 DCR 比较 [例(%)]

分组	例数	CR+PR+SD/(%)	χ^2	P值
单纯西医组	74	57(0+21+36)(77.0)	5.049	0.025
综合治疗组	82	74(0+34+40)(90.2) [△]		

注:肿瘤控制率=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%;与单纯西医组比较,△ $P<0.05$ 。

表5 两组中医临床症状疗效比较 [例(%)]

分组	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)	P值
单纯西医组	74	22/29.7	25/33.8	9/12.2	18/24.3	75.7	0.026
综合治疗组	82	32/39.0	29/35.4	15/18.3	6/7.3	92.7 [△]	

注:与单纯西医组比较,△ $P<0.05$ 。

2.5 安全性评价

观察期间两组均未见肝肾功能损害。

3 讨论

肺癌是常见的呼吸道恶性肿瘤,全球总体发病率及病死率位居癌症之首^[10-12]。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的70%~80%,约有70%NSCLC患者确诊时已经到达Ⅲ或者Ⅳ期,其中ⅢB期以后患者丧失手术机会,Ⅳ期患者5年生存率不足5%,晚期患者生存期19~31月^[13]。目前中晚期非小细胞肺癌的治疗包括化疗、靶向治疗、姑息放疗、姑息治疗、中医药治疗和免疫治疗等^[14]。

肺癌患者证候复杂,很少存在单一证型。国内无统一标准。目前有教材将肺癌辨证分型为瘀阻肺络、气阴两虚等4种^[15],国内专家学者各有不同分型^[16-18]。晚期肺癌治疗上主要是采用中西医结合、经验专方、中成药、针灸外治等治疗^[19-24]。

以往的相关临床和实验研究大多采用小复方、单味和单体,一方一药治一病,实验研究的结果在临床实践中难以获得有效的复制。鉴于非小细胞肺癌病因复杂多元,病机变化多端,因此本研究治疗方案突出分期治疗(化疗期和稳定期),同病异治(基础方辨证加味)的中医特色,参与非小细胞肺癌治疗的全程,既可对晚期患者化疗期起到减毒增效作用,也可在化疗后进行维持治疗,预防肿瘤的进展、转移。通过临床应用疗效评价,总结出可以推广应用的中医药治疗晚期非小细胞肺癌的规范化方案及疗效评价体系,产生良好的社会和经济效益。

养肺消积分期疗法是根据肺癌的病理生理特点,根据病情的不同阶段,采用不同的加减变化,该法基本方以黄芪为君,南沙参、北沙参、白花蛇舌草三药相配为臣,养阴益气、清热解毒,使肺脏得养,上焦得建;白术、石上柏相配健脾化湿、培土生金、清热解毒散结为佐药,全方共奏益气养阴、清热解毒、消瘤散结之功效。现代药理学研究也证实上述药物均有抗肿瘤、提高机体免疫的疗效^[25-32]。

肿瘤的病机特点是本虚标实,非小细胞肺癌同样如此,尽管临床表现千变万化,但本质上以气血亏耗、肺气虚损为根本,这也是肿瘤的共同病机特征,而痰、瘀、毒等标实无非造成肿瘤不同症状表现和各种证候,所以不管肺癌患者是何种情况,何种分期,其本质为虚损,养肺扶助正气无论在肿瘤的任何阶段都是基础性的治疗,本基础方养肺消积为主,适合肺癌的各期治疗。

因此,纵观整个养肺消积分期法的方案设计,既体现了传统中医辨病辨证相结合,也符合现代医学所要求的规范化和个体化的结合。这一基础方的设立体现了中医的辨病论治观念;而各个分期疗法的建立以及伴随的随症加味策略,则体现了中医的辨证论治的思想,不同肺癌分期患者情况各异,在本虚相似的情况下各有各的标实,或痰、或瘀、或毒,针对不同的病机就需要不同的治疗,因而各分期方加味不同,从化疗期、稳定期到进展期,层层递进。

总之,养肺消积分期疗法治疗晚期非小细胞肺癌从肺的生理功能和肺癌的病因病机出发,病证结合,分阶段侧重用药有效地延长患者生存时间,改善了患者的生活质量,提高了临床疗效,因而,具有较好的临床应用前景。

参考文献:

- [1] 刘蒲香,冯奉仪.实用肺癌诊断治疗学[M].济南:山东大学出版社,2002:251.
- [2] 胡定政.扶正抗癌方对于晚期非小细胞肺癌放化疗的增效解毒临床观察[J].中华实用中西医杂志,2004,4(17):1682.
- [3] 罗荣成,韩焕兴.肿瘤综合诊疗新进展[M].北京:人民军医出版社,2003:296.
- [4] 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.
- [5] 王 璐,孙智霞,冯光强,等.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[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):319-322.
- [6] 崔 娣,胡晓冬,夏清青.中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者生存期的影响[J].环球中医药,2014,7(3):219-222.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生行业标准-原发性肺癌诊断(编号: WS323-2010)[S].北京:中国标准出版社,2010.
- [8] (美)F.L.格林尼,D.L.佩基,L.D.弗莱明,等.AJCC 癌症分期手册(第6版).毛伟征等译[M].沈阳:辽宁科技出版社,2005.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:216-221.
- [10] 钱桂生.肺癌不同病理类型发病率的变化情况及其原因[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2011,4(1):1-6.
- [11] Jemal A, ray F, Cebter MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [12] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: globocan 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [13] Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors[J]. Semin Roentgenol, 2005, 40(2): 90-97.
- [14] 王冠军,赫 捷.肿瘤学概论[M].北京:人民卫生出版社,2013:286-373.
- [15] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2008:466.
- [16] 刘苓霜.刘嘉湘辨治肺癌经验[J].中医文献杂志,2006,24(2):38-40.
- [17] 章 慧,李东芳,梁 慧,等.黎月恒教授运用中医药治疗肺癌经验[J].湖南中医药大学学报,2015,35(2):31-33.
- [18] 王容容,蒋益兰,王其美.蒋益兰治疗肺癌经验[J].湖南中医杂志,2014,30(3):20-22.
- [19] 寿伟臻,俞杞泉,朱正洪,等.金宁方加味对Ⅲ期非小细胞肺癌患者术后抗复发转移临床评价[J].上海中医药杂志,2014,48(8):30-33.
- [20] 王云启,梁 慧,李东芳,等.肺复康方改善中晚期非小细胞肺癌患者生活质量的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2014,34(8):32-35.
- [21] 方 欢,王 静,潘春峰,等.消癌平注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(2):165-168.
- [22] 朱海洪,李贻文,杨 婷.仙蟾片对肺癌患者 TNF- α 和 NK 活性的影响分析[J].陕西中医,2014,35(5):569-572.
- [23] 孙国胜,张京峰.抗癌膏穴位贴敷治疗肺癌 64 例[J].辽宁中医杂志,2005,32(8):794-795.
- [24] 陈德连,徐 凯,刘 柏,等.针药配合加化疗治疗Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 近期疗效观察[J].内蒙古中医药,2008,17(2):17-18.
- [25] 曹志成.黄芪补气可抗肿瘤[J].癌症康复,2002,4(4):40-41.
- [26] 赵莲华,李 清,林 梵.黄芪多糖协同顺铂对 BEL-7404 人肝癌细胞的杀伤作用[J].2005,20(10):34-35.
- [27] 林 喆,赵 亚,原 忠.北沙参的化学成分及药理作用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2007,14(7):91-93.
- [28] 梁 莉,李 梅,李新芳.南沙参多糖对亚慢性受照小鼠的抗突变作用研究[J].中药药理与临床,2003,19(3):10-11.
- [29] 钱韵旭,赵浩如,高 展.白花蛇舌草提取物的体外抗肿瘤活性[J].江苏药学与临床研究,2004,12(4):36-38.
- [30] 张 宗,张鸿翔,史天良,等.白术挥发油抗肿瘤作用的研究[J].肿瘤研究与临床,2006,18(12):799-800.
- [31] 黄 才,覃燕梅,梁念慈.石上柏和蒲葵子对蛋白激酶 C 活性的影响[J].中草药,1995,26(3):414-415.
- [32] 方玉春,朱伟明,管永光,等.鱼藤和石上柏的细胞毒及抗氧化活性初步研究[J].中国海洋大学学报,2008,38(3):401-403.

(本文编辑 李 杰)