

通补三升汤对晚期肺鳞癌化疗患者近期疗效及无进展生存期影响的临床研究^{*}

王志光^{1**}, 林丽珠², 王三虎¹, 范先基¹, 邢晓娟¹, 张定进¹, 杨子玉¹

(1. 广西中医药大学第三附属医院肿瘤科 柳州 545001;

2. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科 广州 510405)

摘要:目的:研究中药通补三升汤对晚期肺鳞癌化疗患者毒副反应及肿瘤无进展生存期(Progression-free survival, PFS)的干预作用。方法:选取符合标准的83例晚期肺鳞癌患者,按患者意愿分为治疗组42例及对照组41例,对照组采用GP方案(吉西他滨+顺铂)化疗,治疗组接受化疗的同时服用中药通补三升汤。评价两组患者化疗期间毒副反应及近期疗效,记录患者PFS。结果:两组患者治疗后粒细胞水平降低无差异($P=0.115$),两组患者的近期疗效亦无差异($P=0.081$);治疗组发生恶心呕吐及血小板水平降低的几率低于对照组($P=0.037$ 、 $P=0.040$);治疗组患者的PFS较对照组患者延长(4.31 ± 0.24 VS 3.78 ± 0.16 月, $P=0.043$)。结论:中药通补三升汤不能改善肺鳞癌患者化疗期间的粒细胞水平降低程度,也不能提高近期有效率(Response Rate RR),但能延长PFS,并对化疗期间的恶心呕吐反应及血小板水平降低有改善作用。

关键词: 通补三升汤 肺鳞癌 近期疗效 无进展生存期

doi:10.11842/wst.2015.08.013 中图分类号:R451 文献标识码:A

目前,肺癌是世界上发病率和死亡率最高的癌症^[1],由于城市化进程加快、大气污染加重,中国的肺癌患者数量处于上升期^[2]。统计发现,有超过一半的患者诊断时已为中晚期,失去了手术治疗的机会,药物治疗成为主要的治疗方法。近些年,分子靶向治疗的发展使晚期肺癌患者的预后得到了明显的改善,但这主要针对腺癌患者,对于鳞癌患者而言,近10年来治疗方法进展较小,目前依然主要依靠化疗。在中国,中医药具有广泛的群众基础,尤其是在晚期肺癌综合治疗方案中均有广泛的参与。本文将介绍广西省柳州市中医院肿瘤一科2011年6月至2013年10月用GP方案化疗83例鳞癌肺癌患者,其中42例治疗组患者化疗期间服用健脾益肾补血类中药通补三升汤。通过定期随访、观察

及统计分析,研究结果表明:通补三升汤在减轻化疗不良反应及延长肿瘤无进展生存期方面取得了较好的效果。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 筛选标准

病理学诊断为肺鳞状细胞癌;

治疗前按2009年国际肺癌分期标准临床分期为IIIB期、IV期^[3];

预计生存时间为3月以上;

PS评分 ≤ 2 分;

患者及家属知情同意并签署同意书;

患者中医证型以虚证为主。

1.1.2 排除标准

合并有严重的内科疾病极可能影响化疗按

收稿日期 2014-12-03

修回日期 2015-04-20

* 广西中医药管理局广西中医药民族医药科研项目(GZZC14-76)通补三升汤对肺鳞癌化疗患者生存期影响的临床研究,负责人:王志光。

** 通讯作者:王志光,副主任医师,广州中医药大学同年学历申请博士学位人员,主要研究方向:中西医结合肺癌、肝癌诊治。

期进行者；

不同意或客观条件无法定期进行抽血及影像学复查者；

化疗不足 2 周期因主观原因退出者；

3 月之内有化疗病史者；

不能按期按量服用中药者；

特殊部位肿瘤转移如大气道、脑干等需紧急做局部治疗者。

1.1.3 一般资料

本研究的研究对象为 2011 年 6 月至 2013 年 10 月在广西省柳州市中医院肿瘤一科接受治疗的 83 例非小细胞肺癌患者,其病理亚型均为鳞癌,因随机分组在临床操作上有困难,故按照患者意愿分为治疗组 42 例,对照组 41 例。两组患者在年龄、性别、PS 评分、吸烟史及肿瘤分期等方面无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

病例特征		治疗组 ($n=42$)	对照组 ($n=41$)	统计 量值	P 值
性别	男	30	32	$\chi^2=0.48$	0.488
	女	12	9		
年龄		58.0 ± 10.3	59.3 ± 10.9	$F=1.42$	0.236
PS 评分	0	3	5	$Z=-0.424$	0.672
	1	9	8		
	2	30	28		
吸烟 (包括被动吸烟)	是	322	34	$\chi^2=0.58$	0.447
	否	10	7		
肿瘤分期	IIIB 期	25	29	$\chi^2=1.15$	0.284
	IV 期	17	12		

1.2 研究方案

1.2.1 治疗方案

治疗组采用 GP 方案化疗联合中药治疗。化疗方案:第 1 天和第 8 天给予吉西他滨(GEM, 国药准字 H20063675) $1\ 000\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注 30 min, 第 2 天给予顺铂(DDP, 国药准字 H37021362) 75 mg/m^2 静滴,每 3 周为 1 个周期,同时配合服用通补三升汤(组成:红参 10 g,黄芪 40 g,熟地黄 20 g,穿山甲 10 g,山茱萸 12 g,茜草 30 g,鹿角胶 10 g,当归 12 g,鸡内金 10 g),由本院药房 JS-819 多功能煎药机煎煮,从每个化疗周期首日开始服用,每日 1

剂,分 2 次饭后半小时口服,连服 21 天为 1 个周期。对照组只采用 GP 方案化疗。以上治疗方案均通过医院伦理委员会批准。

1.2.2 疗效判断标准

治疗前进行 CT、MRI、骨扫描等影像学检查,作为瘤体的基线标准检测,同时进行血常规、肝肾功能及心电图检测常规检查。每 2 周期化疗后复查影像学,按 2009 年 RECIST 标准^[4]评价疗效,化疗结束后每 2 月评价一次瘤体变化,对于未到影像学复查时间而出现相关临床症状,提示可能肿瘤进展者,随时行相关影像学检查确认肿瘤是否进展。对于一些化疗后进行第一次影像学评价,但后续治疗过程中出现失访或退出的患者,把失访时间点作为肿瘤进展时间。治疗过程中由于非治疗原因导致死亡的,将死亡时间作为肿瘤进展时间计算。PFS 定义为从首次化疗开始至肿瘤进展为止的时间。

1.2.3 统计方法

采用 SPSS 16.0,对两组间率的构成比采用卡方检验;两组 PS 评分为等级资料的采用配对秩和检验;两组年龄为计量资料,采用 t 检验;两组无进展生存时间(PFS)采用 Kaplan-Meier 分析,两组间差异比较采用 Log-rank 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗期间不良反应

治疗期间主要不良反应为化疗所致消化道反应(恶心、呕吐)、粒细胞水平降低及血小板水平降低,本研究结果表明:83 例患者均发生了不同程度的不良反应。两组患者不良反应参照美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)CTCAE v3.0 标准^[5]。两组患者治疗期间消化道反应及骨髓抑制严重程度分别进行秩和检验。结果显示,治疗组的恶心呕吐反应及血小板水平降低程度均较对照组轻(恶心呕吐反应 $P=0.037$,血小板水平降低 $P=0.040$)。但是,两组粒细胞水平降低程度的秩和检验结果无统计学差异($P=0.115$),统计结果见表 2。

2.2 两组患者近期疗效

本研究中 83 位患者在接受 2 周期以上化疗后的第一次影像学检查结果,参照 RECIST 标准^[4]将疗效分为完全缓解(Complete Response, CR)、部分缓解(Partial Response, PR)、稳定(Stable Disease, SD)、进展(Progressive Disease, PD) 4 种程度等级。

表 2 2 组治疗后不良反应比较 (n %)

观察指标	治疗组 (n=42)				对照组 (n=41)				Z 值	P 值
	I	II	III	IV	I	II	III	IV		
恶心、呕吐	16 38.1	14 33.3	7 16.7	5 11.9	9 22.0	10 24.4	15 36.6	7 17.1	Z=2.081	0.037
粒细胞降低	8 19.1	11 26.2	14 33.3	9 21.4	5 12.2	9 22.0	11 26.8	16 14.6	Z=1.575	0.115
血小板降低	13 31.0	16 38.1	6 14.3	7 16.7	9 22.0	8 19.5	11 26.8	13 31.7	Z=2.054	0.040

对两组的疗效进行秩和检验 ,结果显示 :两组近期的疗效差异无统计学意义($Z=0.226$, $P=0.081$) ,统计结果见表 3。

2.3 肿瘤无进展生存时间(PFS)

患者每接受 2 周期化疗后进行一次影像学检查并评价一次疗效 ,最后一次化疗结束后每间隔 2 月进行一次影像学检查 ,记录 PFS。结果显示 ,83 例随访患者中 ,出现截尾数据(Censored Data)5 例 ,其中 2 例为随访过程中患者电话改变 ,无法联系 ,1 例为 2 程化疗后到外院接受细胞免疫治疗 ,2 例为截止至数据统计时间时患者还未出现肿瘤进展。经 Kaplan-Meier 分析 ,治疗组及对照组 PFS 分别为 4.31 ± 0.24 、 3.78 ± 0.16 月 ,统计结果见表 4。经 Log-rank 法统计 ,两组 PFS 曲线有统计学差异($\chi^2=4.107$, $P=0.043$) ,统计结果见图 1。

3 讨论

对于失去根治机会的晚期非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer ,NSCLC)患者 ,目前国际上的临床研究热点为通过化疗、靶向治疗等维持治

疗(Maintenance Therapy)来延长患者的生存时间 ,包括 PFS 及总生存时间(Overall Survival OS)。然而 ,靶向治疗主要是针对非鳞癌(No Squamous Cell Carcinoma)患者 ,而针对鳞癌患者的新药很少 ,所以近些年晚期鳞癌患者的疗效几乎处于停滞不前的状态。现在 ,晚期肺鳞癌主要依靠化疗 ,铂类药物联合三代化疗药物(紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、诺维本)为晚期 NSCLC 的标准化疗方案 [6]。ECOG1594 研究的数据显示 ,对于病理亚型为鳞癌的肺癌患者而言 ,GP 方案相比其他方案体现出一定的优势 [7] ,故选择 GP 方案作为本研究中肺鳞癌对照组的标准治疗方案。

肺癌多属于祖国医学的“肺积”、“咳嗽”、“咯血”、“胸痛”、“喘证”等范畴。《素问·奇病论》言：“病胁下满气上逆……病名曰息积，此不妨于食。”《灵枢·邪气藏府病形》言：“肺脉……微急为肺寒热，怠惰，咳唾血，引腰背胸”。明·张景岳进一步指出：“劳嗽，声哑，声不能出或喘息气促者，此肺脏败也，必死。”《医宗必读·积聚篇》言：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之。”《杂病源流犀烛》有言：“邪

表 3 2 组治疗后近期疗效比较 (n %)

组别	CR	PR	SD	PD	Z 值	P 值
治疗组 (n=42)	1 (2.4)	12 (28.6)	14 (33.3)	15 (35.7)	Z=0.226	0.821
对照组 (n=41)	2 (4.9)	11 (26.8)	11 (26.8)	17 (41.5)		

表 4 两组肿瘤无进展生存时间 (月)

组别	平均 TTP	95%CI	中位 TTP	95%CI
治疗组	4.31 ± 0.24	3.85~4.77	4.00 ± 0.18	3.65~4.35
对照组	3.78 ± 0.16	3.47~4.09	3.60 ± 0.13	3.35~3.85
两组平均	4.05 ± 0.15	3.77~4.34	3.80 ± 0.11	3.58~4.02

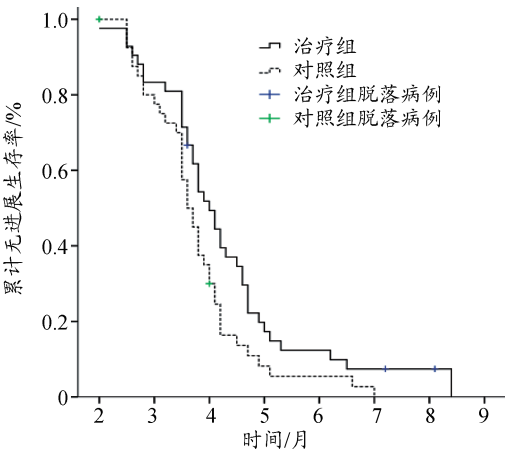


图 1 两组无进展生存曲线图

积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰……为血,皆邪正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块。”说明肺中积块的产生与正虚邪侵相关,属本虚标实,且多预后不良。

对于这一重大疾病,现代西医多用化疗,而由于化疗为细胞毒药物,治疗的同时会产生很多毒副反应,且东方人的化疗耐受性较西方人差,导致临床上患者化疗后出现以本虚为主、本虚标实的症候,这些不良症候导致化疗很难作为维持治疗方案,更难以普及。随着分子生物学、基因诊断及治疗水平的大幅提高,肺癌现在已成为由多种异质性很强的亚型构成的疾病谱^[8]。目前,晚期 NSCLC 的药物治疗在国际上已按病理类型分为鳞癌及腺癌两大类,不同病理类型的肺癌有不同的生物学行为,临床上有不同的表现,两者治疗方式也有很大区别。

肺鳞癌的西医临床治疗近十余年来无明显进展,中西医结合治疗是我国肿瘤治疗的独特方法,寻找合适的中医疗法来提高肺鳞癌的临床疗效显得意义重大。肺癌的形成主要是由于正气不足、元气亏虚而导致脏腑功能失调、邪毒侵肺、肺气内郁、宣降失司,从而导致各种病理产物胶着互结,日久形成积块。结合中医临床流行病学,肺鳞癌及腺癌病因又有差异,如我国知名中医肿瘤专家黄金昶教授认为肺鳞癌患者多为长期吸烟者,故其病因多为火毒之邪,而腺癌则多痰湿之邪^[9]。基于以上中医学理论,肺鳞癌及腺癌的治疗也应有异,既然肺鳞癌多火毒之邪所致,火毒易灼伤阴液、耗伤正气,肿瘤病程日久,加之化疗损伤,易耗精伤血,治疗方法应注重益肾补血,益气滋阴。虽然以往的临床研究显示肺癌患者的中医临床证型分布规律会在受到化疗、靶向治疗等不同的西医治疗干预后,出现中医症候的演变^[10],但化疗短期内主要对消化道及骨髓功能有明显损伤,出现相应器官的不良反应,其总体疗效还是可观的。所以,在中国,临床多采用中西医结合的治疗方法治疗肺鳞癌。

中医药在中国有着悠久的历史及深厚的群众基础。对缺少有效治疗手段的晚期肺鳞癌患者而言,中医药在临床及科研上均有广泛的参与度。相关研究显示,中药对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存期有一定影响,可能延长患者的生存时间^[11-13]。本研究以西医临床研究进展相对较慢的晚期肺鳞癌患者作为研究对象,利用通补三升汤辅助治疗肺鳞癌化疗患者。通补三升汤能健脾益肾补血、益气滋阴养血,其中的红参、鸡内金等药物健脾益气消食,减轻恶心呕吐等化疗期间消化道反应,正如国内知名中医肿瘤学家章永红^[14]所言,肺癌化疗患者常伴脾胃失调、气血两亏,原则上以扶正为主,尤其要重视脾胃的消化功能;熟地、黄精、鹿角胶、山茱萸、黄芪等补肾填髓、益气养血,减轻骨髓毒副反应;穿山甲软坚散结,配合化疗药物加强抗癌作用。肺鳞癌患者在化疗期间配合使用通补三升汤可健脾、益肾、补血,使心脾肾重要脏器气血充足、精血充盈,降低癌细胞(即邪气)增殖及转移的几率,从而减轻化疗的化疗患者的毒副反应、延长患者的 PFS 时间。相关基础研究也表明,补益类中药有直接抑制肺癌组织中癌细胞生成、诱导细胞凋亡、降低肿瘤转移的作用^[15,16]。在动物实验中,中药能对癌细胞发生侵袭及转移的重要物质基础基质金属蛋白酶(Matrix Metallo Proteinases, MMPs)及 CD44 蛋白的表达起到抑制作用^[17]。

综上所述,本文从中医学理论基础、现代实验动物学、分子生物学方面解释了中药通补三升汤减轻肺鳞癌化疗患者的消化道和骨髓毒副反应、延缓肿瘤进展以及延长 PFS 的可能原因。但是,肿瘤的生长、转移及治疗期间出现的毒副反应与很多因素相关,且因临床实验采样及组别分配涉及患者个人意愿、个体治疗方案不断变化等不可控因素,本研究的临床实验未采用随机分组法,这可能对结果产生一定的影响,如何综合考虑多种因素,做出更优化、更合理的临床及基础研究,值得今后深入探索。

参考文献

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-128.
- Yang G, Wang Y, Zeng Y, *et al*. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- Detterbeck F C, Boffa D J, Tanoue L T, *et al*. The new lung cancer

- staging system. *Chest*, 2009, 136(1): 260–271.
- 4 Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours—revised RECIST guideline(version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–47.
 - 5 Andy Trotti, A Dimitrios Colevas, Ann Setser, *et al.* CTCAE v3.0: Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, 13(3): 176–181.
 - 6 Goffin J, Lacchetti C, Ellis P M, *et al.* First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 260–274.
 - 7 Schiller J H, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92–98.
 - 8 Vollbrecht C, Konig K, Heukamp L, *et al.* Molecular pathology of the lungs. New perspectives by next generation sequencing. *Pathologie*, 2013, 34(1): 16–24.
 - 9 黄金昶. 黄金昶肿瘤专科 20 年心得. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 21–27.
 - 10 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. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(9): 1997–2001.
 - 11 可姜怡, 刘苓霜, 李春杰, 等. 中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌对疾病进展时间和生活质量的影响. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1311–1316.
 - 12 王志光, 王三虎, 范先基, 等. 健脾益肾补血法对晚期非小细胞肺癌化疗患者无进展生存期及 1 年生存率干预的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(3): 153–155.
 - 13 林洪生, 张英. 非小细胞肺癌的中医循证医学研究. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(4): 121–125.
 - 14 袁东, 章永红. 章永红教授治疗晚期肺癌临床经验探讨. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(3): 617–619.
 - 15 宋红, 包素珍, 郑小伟, 等. 血管内皮细胞生长因子在 Lewis 肺癌组织中表达的意义及十全大补汤对其干预作用. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 684–687.
 - 16 倪劲松, 辛颖, 王心蕊, 等. 20(s)–人参皂苷 Rg3 对 Lewis 肺癌生长及转移的抑制作用. 肿瘤防治研究, 2006, 33(5): 311–313.
 - 17 Deng B, Jia L Q, Gao F Y, *et al.* Effect of Sangu Decoction on metastatic bone destruction in rats with mammary cancer. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(4): 304–307.

Clinical Study on *Tong-Bu San-Sheng* Decoction for Short-term Outcome and Progression-free Survival for Advanced Lung Squamous Carcinoma Patients Received Chemotherapy

Wang Zhiguang¹, Lin Lizhu², Wang Sanhu¹, Fan Xianji¹, Xing Xiaojuan¹, Zhang Dingjin¹, Yang Ziyu¹

(1. Oncology Department, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, The Third Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545001, China;

2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: This study was aimed to investigate the efficacy of *Tong-Bu San-Sheng* (TBSS) Decoction to reduce the toxicity and side effects of chemotherapy, as well as prolong progression-free survival (PFS) for advanced lung squamous carcinoma patients who received chemotherapy. A total of 83 lung squamous carcinoma cases were divided into two groups by patients' wishes. The control group contained 41 cases were treated by the chemotherapy of gemcitabine plus cisplatin (GP). The trial group contained 42 cases were treated by chemotherapy plus Chinese herbal medicine TBSS decoction. The toxicity and side effects of chemotherapy, as well as short-term outcome were evaluated. PFS of patient was recorded. The results showed that there were no differences on granulocytopenia ($P = 0.115$) or short-term outcome ($P = 0.081$) for patients of both groups after chemotherapy. The percentages of nausea, vomiting and thrombocytopenia in the trial group were lower than that in the control group ($P = 0.037$, $P = 0.040$). The PFS of patients in the trial group were prolonged compared to patients in the control group (4.31 ± 0.24 VS 3.78 ± 0.16 month; $P = 0.043$). It was concluded that Chinese herbal medicine TBSS decoction cannot reduce granulocytopenia caused by chemotherapy, or improve the tumor response rate (RR) of short-term outcome. However, it can prolong PFS, relieve nausea, vomiting and thrombocytopenia during chemotherapy.

Keywords: *Tong-Bu San-Sheng* Decoction, lung squamous carcinoma, short-term outcome, progression-free survival

(责任编辑:马雅静 张志华, 责任译审:王 晶)