

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

王志光, 王三虎, 范先基, 王志祥, 张定进, 杨子玉, 邢晓娟, 阳柳

(柳州市中医院, 广西中医学院第三附属医院肿瘤科, 广西 柳州 545001)

【摘要】 目的 研究中药健脾益肾补血法对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者无进展生存期(TTP)及 1 年生存率的影响。方法 将 120 例肺癌化疗患者按随机数字表法分为对照组及观察组, 每组 60 例。对照组采用吉西他滨 + 顺铂(GP 方案)化疗方案, 观察组在化疗期间每日服用 1 剂通补三升汤(组成: 红参 10 g, 穿山甲 10 g, 山茱萸 12 g, 茜草 30 g, 鹿角胶 10 g, 熟地黄 20 g, 黄芪 40 g, 当归 12 g, 鸡内金 10 g), 连服 21 d 为 1 个周期。化疗结束后进行电话随访, 截止时间为 2012 年 8 月 30 日。观察两组临床疗效、TTP 和 1 年生存率。结果 观察组和对照组有效率比较差异无统计学意义[35.0% 比 36.7%, $P>0.05$], 但观察组 TTP(月)明显长于对照组(5.21 ± 0.31 比 4.29 ± 0.25 , $P<0.05$), 且 1 年生存率也明显高于对照组(45.0% 比 26.7%, $P<0.05$)。结论 中药健脾益肾补血法虽然不能提高 NSCLC 患者的有效率, 但能够延长晚期 NSCLC 化疗患者的肿瘤 TTP, 并能提高 1 年生存率。

【关键词】 健脾益肾补血; 非小细胞肺癌; 化疗; 无进展生存期; 1 年生存率; 中西医结合疗法

Clinical study of using invigorating spleen and kidney therapy to improve time to progression and 1-year survival rate for patients with advanced non-small-cell lung cancer under chemotherapy WANG Zhi-guang, WANG San-hu, FAN Xian-ji, WANG Zhi-xiang, ZHANG Ding-jin, YANG Zi-yu, XING Xiao-juan, YANG Liu. Oncology Department of Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Third Affiliated Hospital, Traditional Chinese Medical College of Guangxi Province, Liuzhou 545001, Guangxi, China
Corresponding author: WANG Zhi-guang, Email: a1860@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of invigorating spleen and kidney therapy on improving time to progression (TTP) and 1-year survival rate for patients with chemotherapy due to advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Methods One hundred and twenty patients with advanced NSCLC were divided into control group and trial group by random number table, 60 cases being in each group. The control group was treated only by gemcitabine and cisplatin regimen (GP), while the trial group was treated by gemcitabine and cisplatin regimen (GP) and received concurrently the oral administration of decoction for invigorating spleen and kidney therapy (including ingredients: ginseng rubra 10 g, pangolin scales 10 g, fructus corni 12 g, madder root 30 g, colla cornus cervi 10 g, prepared rehmannia root 20 g, astragalus root 40 g, angelica sinensis 12 g, ventriculi galli mucosa 10 g), one dose per day for consecutive 21 days constituting 1 therapeutic course. Follow-up by telephone was carried out after the end of chemotherapy, the expiration date was August 30, 2012. The clinical effect, TTP and 1-year survival rate were observed. Results There was no significant difference in the objective efficiency between the two groups (effective power: 35.0% vs. 36.7%, $P>0.05$). TTP in trial group was longer than that in control group (months: 5.21 ± 0.31 vs. 4.29 ± 0.25 , $P<0.05$), and 1-year survival rate in trial group was also higher than that in control group significantly (45.0% vs. 26.7%, $P<0.05$). Conclusion Invigorating spleen and kidney therapy can not improve the objective efficiency, but can improve TTP and 1-year survival rate for patients with advanced NSCLC who receive chemotherapy.

【Key words】 Invigorating spleen and kidney therapy; Non-small-cell lung cancer; Chemotherapy; Time to progression; 1-year survival rate; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

在全球范围,肺癌是发病率和病死率居前位的恶性肿瘤,且相当一部分肺癌患者发现时即为中晚期,导致治疗效果不佳^[1-2]。目前铂类联合三代抗癌药物双药联合方案为国际标准方案,但其有效率较低,因此治疗方法停滞在一个平台期^[3],近些年除了靶向治疗对部分患者的疗效有突破性进展外,尚缺乏其他有效的治疗方法。中医药在我国晚期癌症患者的治疗中占重要位置。本院肿瘤科 2009 年 1 月

至 2011 年 6 月采用吉西他滨 + 顺铂(GP 方案)化疗联合健脾益肾补血类中药治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,可使患者无进展生存期(TTP)及 1 年生存率明显提高,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象选择的纳入和排除标准:选择本院收治的 120 例晚期 NSCLC 患者,纳入标准:①病理学诊断为 NSCLC 者;②按肺癌新分期标准^[4]根据治疗前 CT、MRI、ECT 分期为 IIIb-IV 期者;③预计生存时间在半年以上者;④功能状态评分(PS 评分) ≤

2 分者;⑤患者及家属知情同意者。排除标准:①因严重的肝肾功能及骨髓功能障碍不能耐受治疗者;②不同意或无法定期进行影像学复查者;③半年内有化疗病史者;④既往有放射治疗病史者;⑤化疗期间或化疗后服用靶向药物治疗者;⑥化疗 2 个周期内因患者主观原因退出者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法均取得患者或家属的知情同意。

1.2 病例分组:采用前瞻性研究方法,将 120 例患者按随机数字表法分为观察组及对照组,每组 60 例。两组患者性别、年龄、病理分类、临床分期等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),具有可比性。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病理分类(例)			临床分期	
		男性	女性		鳞癌	腺癌	其他	Ⅲb期	Ⅳ期
观察组	60	42	18	57.2 ± 2.7	27	23	10	28	32
对照组	60	46	14	57.7 ± 3.2	24	22	14	31	29

1.3 治疗方法

1.3.1 观察组:采用 GP 方案化疗配合中药治疗。化疗方案:1 d 和 8 d 予以吉西他滨(GEM,国药准字 H20063675) 1000 mg/m² 静脉滴注(静滴) 30 min,第 2 d 给予顺铂(DDP,国药准字 H37021362) 80 mg/m² 静滴,每 3 周为 1 个周期;同时配合中药健脾益肾补血,方用通补三升汤(组成:红参 10 g,穿山甲 10 g,山茱萸 12 g,茜草 30 g,鹿角胶 10 g,熟地黄 20 g,黄芪 40 g,当归 12 g,鸡内金 10 g),由药房采用 JS-819 多功能煎药机煎煮,每个化疗周期开始当日即服用,每日 1 剂,分 2 次饭后半小时口服,连服 21 d 为 1 个周期。

1.3.2 对照组:采用单独化疗,方案同观察组。

1.4 观察指标:观察两组患者的临床疗效;并进行定期随访,截止时间为 2012 年 8 月 30 日。随访方法:化疗结束后每月电话随访 1 次;死亡患者记录死亡时间,计算其生存时间(OS);无法联系者 OS 均以上次随访时间为截止日期计算(观察组 3 例,对照组 2 例)。通过化疗期间及化疗后的定期影像学检查,记录患者的 TTP(即从治疗开始至发现肿瘤进展的时间)和 1 年生存率。

1.5 疗效判定标准:化疗前进行影像学检查(CT 或 MRI、ECT),并测量目标病灶基线。化疗期间每 6 周复查 1 次,化疗结束后每 2 个月复查 1 次,并按实体

瘤疗效评价标准(RECIST 标准)^[5]评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD),有效=CR+PR。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组等级资料采用秩和检验;两组率的构成比采用 χ^2 检验;TTP 及生存率采用 Kaplan-Meier 分析法进行 Log-Rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组有效率比较(表 2):120 例患者共完成 552 个周期的化疗,平均每例患者完成化疗的周期数 ≥ 2 个;治疗组患者接受 307 个化疗周期,平均每例患者完成化疗周期 5.1 个;对照组患者接受 245 个化疗周期,平均每例患者完成化疗周期 4.1 个。两组有效率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	例数	临床疗效[%(例)]				
		CR	PR	SD	PD	有效
观察组	60	0 (0)	35.0 (21)	38.3 (23)	26.7 (16)	35.0 (21)
对照组	60	3.3 (2)	33.3 (20)	40.0 (24)	23.3 (14)	36.7 (22)

2.2 两组 TTP 比较(表 3;图 1):对照组有 2 例化疗 6 个周期,随访至半年时因患者电话变更无法联系,TTP 按末次随访时间计算。治疗组 TTP 及中位 TTP 均长于对照组,经 Log-Rank 检验两组 TTP 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者 TTP 比较

组别	例数	TTP (月, $\bar{x} \pm s$)	95%CI	中位 TTP (月, $\bar{x} \pm s$)	95%CI
观察组	60	5.21 ± 0.31 ^a	4.60 ~ 5.82	5.00 ± 0.19	4.63 ~ 5.37
对照组	60	4.29 ± 0.25	3.81 ~ 4.78	4.00 ± 0.26	3.50 ~ 4.50

注:95%CI:95% 可信区间;与对照组比较,^a $P < 0.05$

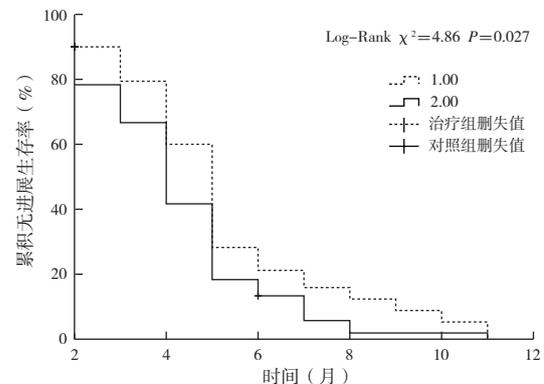


图 1 两组患者无进展生存曲线图

2.3 两组 1 年生存率比较 (图 2): 观察组 27 例患者 (45.0%) 生存时间超过 1 年, 对照组 16 例 (26.7%) 患者生存时间超过 1 年, 其中观察组有 2 例生存时间在 1 年内的患者死于非肿瘤原因 (1 例为突发心肌梗死, 另 1 例为支气管扩张合并严重的肺部感染)。Log-Rank 检验显示, 两组 1 年生存率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=5.833, P=0.016$)。

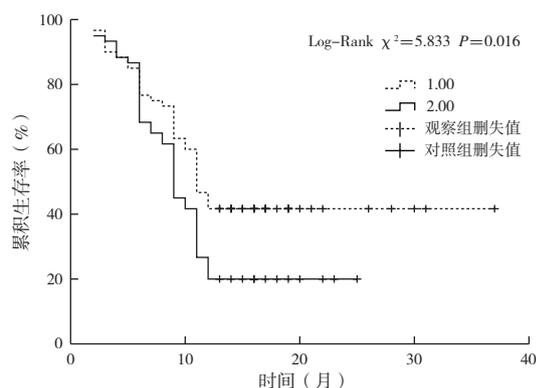


图 2 两组患者 1 年生存率曲线图

3 讨论

中医药治病、防病及保健方面的作用在我国有着悠久的历史, 尤其对于西医疗效不佳的晚期癌症患者, 中医药治疗扮演着非常重要的角色, 其在减轻肿瘤患者放化疗毒副作用、改善生活质量 (QOL) 方面已被很多业界专家认可, 姜怡等^[6]通过临床试验显示, 中药在肺癌维持治疗中对 TTP 及 QOL 均有帮助作用。朱江和周桂萍^[7]证实中成药香菇多糖对晚期肺癌化疗患者能起到提高免疫力、改善生活质量的目的。目前晚期肺癌治疗的主要目的除提高患者生活质量外, 就是要延长患者生存期及肿瘤 TTP。研究发现, 补益类中药如香菇多糖、参麦注射液等通过作用于患者的免疫系统, 起到提高免疫力、增强临床疗效的作用^[8-9], 动物实验也显示了健脾益气补血类中药有直接抑制 Lewis 肺癌组织中肿瘤细胞生成、诱导细胞凋亡、降低肿瘤转移的作用^[10-12]。本研究中通过较科学的临床设计, 降低了性别、病理类型、临床分期及年龄等因素对临床结果产生的偏倚, 治疗的客观有效率及 TTP 与国内外其他较大型的临床研究数据^[13-16]相似, 统计学分析初步显示了健脾益肾补血法能够延长肺癌化疗患者 TTP、提高 1 年生存率, 究其原因可能正是源于中医学认识化疗所致的消化道及骨髓功能损伤, 与祖国医学的脾肾二脏关系密切, 通过健脾、补肾法减轻化疗所致的脾肾功能损伤, 提高患者对化疗耐受性, 这已在本课

题组前期的研究中得到证实^[17]。同时补肾健脾类中药本身就可抑制肿瘤细胞增殖、降低癌细胞转移几率^[12], 这也是补肾健脾类中药能提高 TTP 及 1 年生存率的现代医学理论基础。但不同中医证型患者对治疗的差异如何, 这些需要进一步优化研究设计、扩大样本量, 延长随访时间进一步探索。

参考文献

- [1] Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med*, 2002, 346 (2): 126-128.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56 (2): 106-130.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology, non small cell lung cancer [EB/OL]. [2012-02].
- [4] Deterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*, 2009, 136 (1): 260-271.
- [5] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1). *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36 (1): 2495-2501.
- [6] 姜怡, 刘冬霜, 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和生活质量的影响. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31 (10): 1311-1316.
- [7] 朱江, 周桂萍. 香菇多糖联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (1): 37.
- [8] 胡云才, 孙立新, 陆洁, 等. 灵芝多糖对肺癌患者血清淋巴细胞活化的抑制作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (5): 300-303.
- [9] 丁爱秀, 王昌华, 陆杏锦. 参麦注射液对恶性肿瘤化疗时增效减毒作用的观察. *中国中西医结合急救杂志*, 1999, 6 (12): 562-563.
- [10] 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.
- [11] 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): 313.
- [12] 王三虎, 王宗仁, 王四旺, 等. 润肺散结胶囊抗小鼠 Lewis 肺癌的实验研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (5): 289-292.
- [13] Chen LK, Liang Y, Yang QY, et al. Triplet platinum-based combination sequential chemotherapy improves survival outcome and quality of life of advanced non-small cell lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (5): 1863-1867.
- [14] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (25): 3084-3092.
- [15] Socinski MA, Raju RN, Stinchcombe T, et al. Randomized, phase II trial of pemetrexed and carboplatin with or without enzastaurin versus docetaxel and carboplatin as first-line treatment of patients with stage III B/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2010, 5 (12): 1963-1969.
- [16] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (21): 3543-3551.
- [17] 范基基, 冯献斌, 宁雪坚, 等. 健脾益肾补血法改善肺癌化疗患者骨髓造血功能的观察与分析. *中医药导报*, 2011, 17 (10): 22-24.

(收稿日期: 2012-11-05)

(本文编辑: 李银平)