

● 临床论著 ●

引用:袁坤,张振,曾普华,王亚琪,贺佐梅,鄧文辉,邓天好. 固肺消积饮联合支气管化疗灌注治疗老年局部晚期非小细胞肺癌27例[J]. 湖南中医杂志,2020,36(8):1-4.

固肺消积饮联合支气管化疗灌注 治疗老年局部晚期非小细胞肺癌 27 例

袁坤¹,张振¹,曾普华²,王亚琪¹,贺佐梅¹,鄧文辉¹,邓天好²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:观察固肺消积饮联合支气管化疗灌注治疗老年局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法:将51例老年局部晚期非小细胞肺癌患者随机分为治疗组(27例)和对照组(24例)。2组均行支气管化疗灌注治疗,治疗组在其基础上加用固肺消积饮治疗,对照组在其基础上加用六君子汤治疗。观察2组患者无进展生存期(PFS)、实体瘤疗效、中医证候疗效、卡氏评分(KPS)疗效,并观察治疗过程中所出现的消化道不良反应、骨髓抑制情况。结果:PFS治疗组为7.19个月,对照组为5.80个月,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组瘤体的客观缓解率(ORP)、疾病控制率(PCR)及中医证候评分总改善率、KPS评分总有效率分别为29.63%(8/27)、85.19%(23/27)、88.89%(24/27)、92.59%(25/27),均高于对照组的16.67%(4/24)、54.17%(13/24)、54.17%(13/24)、45.83%(11/24),2组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在安全性方面,胃肠道不良发生、血红蛋白减少、血小板减少的总发生率治疗组分别为66.67%(18/27)、44.44%(12/27)、0(0/27),对照组分别为91.67%(22/24)、75.00%(18/24)、12.50%(3/24),2组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:固肺消积饮协同化疗灌注治疗老年局部晚期非小细胞肺癌能提高患者PFS,缩小瘤体,改善中医证候,提高生活质量,并减轻支气管化疗灌注所发生的毒副作用。

[关键词] 老年局部晚期非小细胞肺癌;固肺消积饮;支气管化疗灌注

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.08.001

Clinical effect of Gufei Xiaoji decoction combined with bronchial perfusion chemotherapy in treatment of locally advanced non-small cell lung cancer in the elderly: An analysis of 27 cases

YUAN Kun¹, ZHANG Zhen¹, ZENG Puhua², WANG Yaqi¹, HE Zuomei¹, GAO Wenhui¹, DENG Tianhao²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Gufei Xiaoji decoction combined with bronchial perfusion chemotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer in the elderly. Methods: A total of 51 elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into treatment group with 27 patients and control group with 24 patients. The patients in the treatment group were given bronchial perfusion chemotherapy combined with Gufei Xiaoji decoction, and those in the control group were given bronchial perfusion chemotherapy combined with Liujunzi decoction. The two groups were compared in terms of progression-free survival (PFS), solid tumor response, treatment outcome of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and Karnofsky Performance Scale (KPS)

基金项目:国家自然科学基金项目(81603603);湖南省科技计划项目(2016SK2051);湖南省教育厅优秀青年项目(14B135);湖南省中医药管理局重点课题(201803)

第一作者:袁坤,男,2017级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤

通讯作者:曾普华,男,医学博士后,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药抗肿瘤的临床与基础研究, E-mail: zph120@163.com

score, and adverse gastrointestinal reactions and bone marrow suppression were evaluated during treatment. Results: There was a significant difference in PFS between the treatment group and the control group (7.19 months vs 5.80 months, $P < 0.05$). Compared with the control group, the treatment group had significantly higher objective response rate [29.63% (8/27) vs 16.67% (4/24), $P < 0.05$], disease control rate [85.19% (23/27) vs 54.17% (13/24), $P < 0.05$], overall improvement rate of TCM syndrome score [88.89% (24/27) vs 54.17% (13/24), $P < 0.05$], and overall response rate of KPS score [92.59% (25/27) vs 45.83% (11/24), $P < 0.05$]. As for safety, there were significant differences between the treatment group and the control group in the overall incidence rates of adverse gastrointestinal reactions [66.67% (18/27) vs 91.67% (22/24)], decrease in hemoglobin [44.44% (12/27) vs 75.00% (18/24)], and thrombocytopenia [0 (0/27) vs 12.50% (3/24)] ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: In the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer in the elderly, Gufei Xiaoji decoction combined with bronchial perfusion chemotherapy can improve patients' PFS, reduce tumor volume, improve TCM syndrome and quality of life, and alleviate the toxic and side effects of bronchial perfusion chemotherapy.

[Keywords] locally advanced non-small cell lung cancer in the elderly; Gufei Xiaoji decoction; bronchial perfusion chemotherapy

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病率及病死率居于全球首位,而非小细胞肺癌的发生率约占其发病率的80%^[1]。随着全球人口老龄化趋势的加重,老年非小细胞肺癌的患者亦有增多的趋势^[2]。此类患者合并较多基础疾病,且多数就诊时已处于晚期状态,加之老年人身体常不能耐受常规手术及放化疗^[3],因此,制定一个合理方案对提高本病患者的疗效意义重大。

支气管化疗灌注因其创伤小、疗效好、易耐受、并发症较少、可重复性高等特点,在该病治疗中的价值越来越显著。但支气管化疗灌注往往出现不同程度的骨髓抑制、消化道反应等,影响患者的生活质量。而中医药治疗肺癌具有稳定瘤体、抗复发转移、提高生存质量等优势。因此,本研究采用固肺消积饮合支气管化疗灌注治疗老年局部晚期非小细胞肺癌27例,疗效显著,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年3月至2019年3月于湖南省中医药研究院附属医院就诊的51例老年晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,将其按照随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组27例中,男15例,女12例;年龄60~72岁,平均(65.07±3.79)岁;肺鳞癌9例,腺癌18例;TNM分期:Ⅲa期16例,Ⅲb期11例;有吸烟史13例,无吸烟史14例。对照组24例中,男12例,女12例;年龄61~75岁,平均(65.07±3.59)岁;肺鳞癌9例,腺癌15例;TNM分期:Ⅲa期13例,Ⅲb期11例;有吸烟史13例,无吸烟史11例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研

究已通过湖南省中医药研究院附属医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[4]中关于原发性支气管肺癌的诊断标准。肺癌的TNM分期参照《2009 UICC第7版肺癌TNM分期》^[5]进行。

1.2.2 中医辨证标准 参照《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[6]中的有关标准拟定肺脾气虚证辨证标准。症见久嗽痰稀、胸闷气短、神疲乏力、腹胀纳呆、水肿、便溏、舌淡、苔薄、边有齿痕、脉沉细。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)TNM临床分期为Ⅲa、Ⅲb期;3)年龄≥60岁;4)常见基因位点(如表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶、原癌基因1络氨酸激酶、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体B1)无突变;5)拒绝行手术、规范放化疗的患者;6)有支气管化疗灌注适应证而无禁忌证;7)体力状况尚好,karnofsky(KPS)评分≥60分;8)预计生存期≥3个月;9)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)程序性死亡受体1≥50%;2)伴有严重肝肾功能不全、严重骨髓抑制;3)抗拒中药治疗;4)正在参加其他药物研究;5)精神障碍者。

2 治疗方法

2组均行支气管化疗灌注治疗。采用Seldinger技术行支气管动脉化疗灌注。经证实导管处于支气管动脉位置无误后,即可缓慢灌注抗癌药物吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20030105,规格:1.0g/瓶),第1天灌注

1000 mg,第8天静脉滴注1000 mg/m²。顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20023460,规格:10 mg/支)按50 mg/m²给药。同时予以护胃、护肝等对症支持处理。介入后进行常规水化和利尿治疗,降低肾毒性。4周重复支气管化疗灌注治疗1次。

2.1 治疗组 另予固肺消积饮治疗。处方:白参10 g,黄芪30 g,南沙参30 g,女贞子15 g,枸杞子10 g,补骨脂10 g,法半夏10 g,浙贝母15 g,莪术15 g,壁虎10 g,石见穿30 g,猫爪草30 g,石上柏30 g,半枝莲30 g,重楼9 g,大枣10 g。以上药物由湖南省中医药研究院附属医院中药房提供。每天1剂,水煎15~30 min,分2次温服。从介入治疗的第2天开始服用。

2.2 对照组 另予六君子汤治疗。处方:党参15 g,茯苓15 g,白术12 g,陈皮10 g,法半夏10 g,甘草5 g。药物来源及煎煮方法同治疗组。

本研究以4周为1个周期,2组均治疗3个周期后比较疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)无进展生存期(PFS)。PFS是指从治疗第1天到疾病进展或患者因任何原因死亡的时间^[7]。2)瘤体大小。3)中医证候改善情况。根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]中的有关标准对治疗前后中医证候进行评分,再按尼莫地平法计算证候积分减少率。4)KPS评分。根据卡氏评分行为状况评分标准^[9]评定。5)在治疗过程中出现的消化道不良反应及骨髓抑制情况,根据世界卫生组织《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)》^[10]进行评价,分为Ⅰ~Ⅳ级,Ⅲ、Ⅳ级视为严重反应。每2周评估1次,直至患者疾病进展、死亡或者出现不可耐受的不良反应。

3.2 疗效标准

3.2.1 瘤体疗效标准 按照RECIST1.1标准^[11]进行评价。完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):目标病灶的直径总和缩小≥原病灶的30%;进展(PD):目标病灶的直径总和增加≥原病灶的20%或出现新的病灶;稳定(SD):目标病灶的直径总和缩小未达PR或增加未达PD。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

3.2.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床

研究指导原则》^[10]制定。显著改善:中医证候积分减少率≥70%;部分改善:中医证候积分减少率≥30%、但<70%;无改善:中医证候积分减少率<30%,甚或增加。

3.2.3 KPS评分疗效标准 按KPS评分行为状况评分标准^[9]判定,分值越高,表示患者健康状况越好。提高:KPS评分增加≥10分;稳定:KPS评分增加或减少<10分;下降:KPS评分减少≥10分。

3.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组PFS比较 PFS治疗组为7.19个月,对照组为5.80个月,HR=1.239(95%CI:0.7148~2.147),2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.4.2 2组实体瘤疗效比较 ORR和DCR治疗组分别为29.63%和85.19%,对照组分别为16.67%和54.17%,2组比较,差异均有统计学意义。(见表1)

表1 2组实体瘤疗效比较[例(%)]						
组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
治疗组	27	0	8(29.63)	15(55.56)	4(14.81)	8(29.63) ^a
对照组	24	0	4(16.67)	9(37.50)	11(45.83)	4(16.67)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.3 2组中医证候疗效比较 总改善率治疗组为88.89%,对照组为54.17%,2组比较,差异有统计学意义。(见表2)

表2 2组中医证候疗效比较[例(%)]					
组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	总改善
治疗组	27	3(11.11)	21(77.78)	3(11.11)	24(88.89) ^a
对照组	24	1(4.17)	12(50.00)	11(45.83)	13(54.17)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.4 2组KPS评分疗效比较 总有效率治疗组为92.59%,对照组为45.83%,2组比较,差异有统计学意义。(见表3)

表3 2组KPS评分疗效比较[例(%)]					
组别	例数	提高	稳定	降低	总有效
治疗组	27	23(85.18)	2(7.41)	2(7.41)	25(92.59) ^a
对照组	24	8(33.33)	3(12.50)	13(54.17)	11(45.83)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.5 2组消化道不良反应发生情况比较 消化道不良反应总发生率治疗组为66.67%,对照组为

91.67%,2组比较,差异有统计学意义。(见表4)

表4 2组消化道不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	I级	II级	III级	IV级	总发生
治疗组	27	9(33.33)	7(25.93)	2(7.41)	0	18(66.67) ^a
对照组	24	9(37.50)	8(33.33)	5(20.84)	0	22(91.67)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.6 2组骨髓抑制发生率比较 支气管化疗灌

表5 2组骨髓抑制情况比较(例)

组别	例数	血红蛋白减少					白细胞减少					血小板减少				
		I级	II级	III级	IV级	总发生率(%)	I级	II级	III级	IV级	总发生率(%)	I级	II级	III级	IV级	总发生率(%)
治疗组	27	9	3	0	0	44.44 ^a	2	0	0	0	7.41 ^b	0	0	0	0	0 ^a
对照组	24	7	10	1	0	75.00	2	0	0	0	8.33	3	0	0	0	12.5

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P > 0.05$ 。

4 讨 论

老年患者素体亏虚,易受癌毒侵袭,聚于局部,形成肿块。而肺在上为娇脏,最易受邪,加之老年患者年事已高,先天已虚,充养后天之本不足,故脾气不足,气化失常。脾之运化受阻,水湿聚而为痰,痰聚血瘀,毒结于内而成痼疾。肺癌治疗的过程中要把握好扶正培本与攻毒抗癌的“制衡”之理^[12],使老年恶性肿瘤患者达到“带瘤生存”的目的。正如《景岳全书·杂证谟》中谓之:“治积之要,在知攻补之宜,而攻补之宜,当于孰缓孰急中辨之。凡积聚未久而元气未损者……此其所急在积,速攻可也。若积聚渐久,元气日虚,此而攻之……则不死于积而死于攻矣。”

固肺消积饮是湖南省中医药研究院附属医院治疗肺癌的基础方,该方在扶正培本与攻毒抗癌基础上化裁而成,以健脾益肺为法“固肺”,以化痰散结解毒为法“消积”。方以白参、黄芪、大枣益气健脾,培土生金;女贞子、南沙参滋养肺阴;枸杞子、补骨脂补肺益精;法半夏、浙贝母、猫爪草化痰止咳、散结消积;莪术行气化瘀、软坚散结;石上柏、石见穿、半枝莲、重楼清热解毒、消肿散结。全方药物配伍精要得当,扶正抗癌,标本兼治。该组方药物富含槲皮素、延胡索碱、山柰碱等多种抗肿瘤活性成分,现代网络药理学分析表明固肺消积饮延缓非小细胞肺癌化疗耐药、降低化疗毒副作用、增加化疗敏感性的作用可能与这些成分相关^[13]。

本研究结果表明,固肺消积饮协同支气管化疗灌注治疗老年局部晚期非小细胞肺癌能发挥抗肿瘤作用,提高患者PFS,改善患者生存质量及中医证候,并减轻支气管化疗灌注所发生的毒副作用,值得临床推广应用。

注治疗导致的骨髓抑制主要表现为血红蛋白减少、白细胞减少、血小板减少,但2组患者均主要以I~II级为主,III~IV级少见。治疗组血红蛋白及血小板减少的发生率明显低于对照组($P < 0.01$),但白细胞减少的发生率比较,2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表5)

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 涂海燕, 胥冰菲, 吴一龙. 2018年肺癌临床研究进展[J]. 循证医学, 2019, 19(1): 4-9.
- [3] 李杰, 上官丹昱, 袁松泉, 等. 老年非小细胞肺癌患者药物治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2017, 20(2): 146-151.
- [4] 中华医学会, 中华医学会儿科分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [5] 2009UICC第7版肺癌TNM分期[J]. 沈阳部队医药, 2010, 23(2): 107.
- [6] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [7] 宋勇, 高健伟. 精准医学时代的晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11): 1121-1127.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-220.
- [9] 刘俊波. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌对生活质量影响的研究进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(9): 121-124.
- [10] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症, 1992, 4(3): 254.
- [11] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 247.
- [12] 曾普华, 潘敏求. 浅析潘敏求辨治恶性肿瘤的学术思想观[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1619-1622.
- [13] 贺佐梅, 曾普华, 邵文辉, 等. 固肺消积饮治疗非小细胞肺癌作用机制的网络药理学分析[J]. 中医杂志, 2018, 59(13): 1139-1143.

(收稿日期: 2020-01-15)