

引用:倪道雯,王容容. 复方菝蓂颗粒联合吉非替尼治疗中晚期非小细胞肺癌30例[J]. 湖南中医杂志,2022,38(11):6-9.

复方菝蓂颗粒联合吉非替尼 治疗中晚期非小细胞肺癌30例

倪道雯¹,王容容² 指导 柏正平³

(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;

3. 湖南省中医药研究院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:观察复方菝蓂颗粒联合吉非替尼治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法:将60例中晚期NSCLC患者随机分为治疗组与对照组,每组各30例。对照组予以吉非替尼治疗,治疗组在此基础上加用复方菝蓂颗粒治疗。治疗2个周期后比较2组实体瘤疗效、中医证候疗效、Karnofsky行为状态评分(KPS)、肿瘤标志物血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平及不良反应发生情况。结果:客观缓解率、疾病控制率治疗组分别为20.00%(6/30)、86.67%(26/30),对照组分别为10.00%(3/30)、76.67%(23/30),2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);中医证候疗效治疗组为83.33%(25/30),对照组为53.33%(16/30),2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2组KPS评分较治疗前均有所升高,CEA、CYFRA21-1水平均有所下降,且治疗组升高、下降幅度均大于对照组($P<0.05$);治疗组的腹泻与皮疹发生率分别为23.33%(7/30)、36.67%(11/30),均低于对照组的46.67%(14/30)、53.33%(16/30),2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:复方菝蓂颗粒联合吉非替尼治疗中晚期NSCLC在缓解症状,减少不良反应的发生,降低CEA、CYFRA21-1水平与提高KPS评分方面疗效较好,具有临床推广价值。

[关键词] 非小细胞肺癌;复方菝蓂颗粒;吉非替尼;临床疗效

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.11.002

Clinical effect of compound Baqia granules combined with gefitinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer: An analysis of 30 cases

NI Daowen¹, WANG Rongrong² Adviser: BAI Zhengping³

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

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

3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of compound Baqia granules combined with gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods: A total of 60 patients with advanced NSCLC were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given gefitinib, and those in the treatment group were given compound Baqia granules in addition to the treatment in the control group. After two courses of treatment, the two groups were compared in terms of response of solid tumor, response of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, Karnofsky Performance Scale (KPS) score, serum levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), and adverse reactions. Results: There were no significant differences between the treatment group and the control group in objective response rate [20.00% (6/30) vs 10.00% (3/30), $P>0.05$] and disease control rate [86.67% (26/30) vs 76.67% (23/30), $P>0.05$], and there was a significant difference in the response of TCM syndrome between the two groups

第一作者:倪道雯,女,2019级硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病

通信作者:王容容,女,主治医师,研究方向:中医肿瘤学,E-mail:745323799@qq.com

[83.33% (25/30) vs 53.33% (16/30), $P < 0.05$]. After treatment, both groups had a significant increase in KPS score and significant reductions in the levels of CEA and CYFRA21-1, and the treatment group had significantly greater changes than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the treatment group had significantly lower incidence rates of diarrhea [23.33% (7/30) vs 46.67% (14/30), $P < 0.05$] and rash [36.67% (11/30) vs 53.33% (16/30), $P < 0.05$]. Conclusion: In the treatment of advanced NSCLC, compound Baqia granules combined with gefitinib have a marked clinical effect in alleviating symptoms, reducing adverse reactions and the levels of CEA and CYFRA21-1, and improving KPS score, and thus it holds promise for clinical application.

[**Keywords**] non-small cell lung cancer; compound Baqia granules; gefitinib; clinical effect

原发性支气管肺癌简称肺癌,是严重影响人类健康的恶性肿瘤,其中约 80% 以上的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。由于 NSCLC 早期的临床症状相对较轻或不明显,患者大多难以在早期得到诊治,故平均 5 年生存率不高^[2-3]。中晚期 NSCLC 患者大多已无手术机会,故化学疗法及放射线疗法成为其减轻症状及延长生命的重要手段,但治疗后患者不良反应发生率、耐药率及复发风险较高,疗效欠佳^[4]。随着医疗水平的日益提高,分子免疫与靶向药物治疗方案的应用日渐广泛,中药联合靶向药物治疗更是成为研究的热点之一。中成药复方菝葜颗粒经研究证实可应用于 NSCLC 的治疗,且具有一定疗效^[5]。本研究采用复方菝葜颗粒联合吉非替尼治疗中晚期 NSCLC 30 例,取得了一定疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月于湖南省中医药研究院附属医院就诊的 60 例中晚期 NSCLC 患者为研究对象,采用随机数字表法将其分为治疗组与对照组,每组各 30 例。治疗组中,男 8 例,女 22 例;年龄 39~74 岁,平均(58.3±6.9)岁;TNM 分期:Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 20 例;病理分型:鳞癌 4 例,腺癌 26 例。对照组中,男 7 例,女 23 例;年龄 36~78 岁,平均(60.1±7.7)岁;TNM 分期:Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 22 例;病理分型:鳞癌 5 例,腺癌 25 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。

1.2 诊断标准 符合《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[6]中的相关诊断标准,并经过临床、病理学与细胞学诊断为 NSCLC,且 TNM 分期属于Ⅲ~Ⅳ期。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)基因检测提示表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性;3)年龄 18~80 岁;4)Karnofsky 行为状态评分(KPS)^[7] > 60 分;5)预计生存期 > 3 个月;6)血常规、肝肾功能无明显异常;7)病灶可观测并能评估。

1.4 排除标准 1)存在症状且脑转移未控制者;2)伴有严重的心脑血管疾病;3)食道出现梗阻而不能正常服用中成药者;4)备孕期、妊娠期或哺乳期妇女;5)患有精神疾病;6)正在进行其他药物试验。

2 治疗方法

2 组均予以西医常规治疗,如保肝、护胃及营养支持等对症治疗。

2.1 对照组 予以吉非替尼治疗。吉非替尼[齐鲁制药(海南)有限公司,批准文号:国药准字 H20163465,规格:0.25 g/片]口服,0.25 g/次,1 次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上联合复方菝葜颗粒治疗。复方菝葜颗粒(湖南国华制药有限公司,批准文号:国药准字 B20020355,规格:20 g/包)口服,20 g/次,3 次/d。

2 组均以 21 d 为 1 个治疗周期,连续治疗 2 个周期。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)KPS 评分。参照 KPS 评分标准评定 2 组治疗前后 KPS 评分。赋分为 0~100 分,总分越高,表示患者体力状态越好^[7]。2)肿瘤标志物血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)。观察 2 组治疗前后 CEA、CYFRA21-1 水平。CEA 正常水平参考范围:0~5 ng/ml, CYFRA21-1 正常水平参考范围:0~3.3 ng/ml^[8]。3)不良反应发生情况。参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准,将不良发应发生情况(腹泻与皮疹)分为 0~4 级。①腹泻分级。0 级:无;1 级:短暂, < 2 d;2 级:能忍受, > 2 d;3 级:不能忍受,需治疗;4 级:血性腹泻。②皮疹分级。0 级:无;1 级:红斑;2 级:干性脱皮,水泡,瘙痒;3 级:湿性皮炎,溃疡;4 级:剥脱性皮炎,坏死,需手术^[9]。4)比较 2 组不良反应发生情况。

3.2 疗效标准

3.2.1 实体瘤疗效标准 参考文献[10]评定。完全缓解(CR):病灶全部消失,且无新病灶生成,状态

持续>28 d;部分缓解(PR):病灶较前缩小 $\geq 50\%$,状态持续>28 d;稳定(NC):病灶较本次治疗前增大<25%或缩小<50%,状态持续>28 d;进展(PD):有新的病灶生成,或测量出原病灶较本次治疗前增大>25%。客观缓解率(ORR) = (CR + PR)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + NC)/总例数 $\times 100\%$ 。

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》^[11]中的有关标准进行评定。对2组治疗前后主要症状(乏力、咳嗽、胸痛、咳痰、痰中带血、纳差、胸闷气短)进行评分,根据其严重程度分为无、轻、中、重度,并分别计0、1、2、3分。分值越高,表示症状越严重。采用尼莫地平法计算疗效指数,疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:疗效指数 $\geq 70\%$;有效:疗效指数 $\geq 30\%$ 、但<70%;无效:疗效指数<30%。总有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用两样本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组实体瘤疗效比较 治疗组ORR、DCR分别为20.00%、86.67%,对照组分别为10.00%、76.67%,2组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表1)

表1 2组实体瘤疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD	ORR	DCR
治疗组	30	0	6(20.00)	20(66.67)	4(13.33)	6(20.00)	26(86.67)
对照组	30	0	3(10.00)	20(66.67)	7(23.33)	3(10.00)	23(76.67)

3.4.2 2组中医证候疗效比较 中医证候疗效治疗组为83.33%,高于对照组的53.33%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表2)

表2 2组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	腹泻					皮疹						
		0级	1级	2级	3级	4级	1~4级	0级	1级	2级	3级	4级	1~4级
治疗组	30	23(76.67)	3(10.00)	4(13.33)	0	0	7(23.33) ^a	19(63.33)	5(16.67)	6(20.00)	0	0	11(36.67) ^a
对照组	30	16(53.33)	7(23.33)	5(16.67)	2(6.67)	0	14(46.67)	14(46.67)	10(33.33)	5(16.67)	1(3.33)	0	16(53.33)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

4 讨论

肺癌是全球发病率与病死率均位列第一的恶性肿瘤^[1]。近年来,该病因其高发病率与病死率而备受研究者的关注,以靶向治疗为代表的精准治疗手段广泛应用于肺癌的治疗。分子靶向性药物的作用机

表2 2组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	12(40.00)	13(43.33)	5(16.67)	25(83.33) ^a
对照组	30	5(16.67)	11(36.66)	14(46.67)	16(53.33)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组治疗前后KPS评分比较 治疗前2组KPS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组KPS评分均较治疗前有所升高,且治疗组升高幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表3)

表3 2组治疗前后KPS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	75.4 \pm 1.86	86.1 \pm 1.20 ^{ab}
对照组	30	76.3 \pm 1.73	78.8 \pm 0.88 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组治疗前后肿瘤标志物水平比较 治疗前2组CEA、CYFRA21-1水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前降低,且治疗组降低幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表4)

表4 2组治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	例数	时间节点	CEA	CYFRA21-1
治疗组	30	治疗前	18.44 \pm 3.11	34.19 \pm 1.68
		治疗后	6.32 \pm 1.08 ^{ab}	14.16 \pm 1.76 ^{ab}
对照组	30	治疗前	17.71 \pm 3.32	35.14 \pm 2.28
		治疗后	13.59 \pm 2.54 ^a	22.21 \pm 2.16 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.5 2组不良反应发生情况比较 治疗组的腹泻与皮疹的发生率分别为23.33%、36.67%,均低于对照组的46.67%、53.33%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表5)

制是阻断肿瘤细胞的生长、转移或诱导其凋亡^[12]。靶向药吉非替尼是一种选择性EGFR酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制酪氨酸激酶自磷酸化并阻断下游信号^[13]。尽管吉非替尼治疗中晚期NSCLC拥有广阔的前景,但其在治疗过程中所导致的不良反应仍是临

床应用的一大难题。

肺癌归属于中医学“肺积”范畴。据历代文献记载,其基本病机为正虚邪实、本虚标实,以气血阴阳亏虚失衡为本,痰、瘀、热、毒互结积聚于肺为标^[14]。标本交杂为病,病因多与人体正气亏虚、外邪侵袭、痰瘀互结于内等因素相关。吉非替尼可视为热毒之品,长期服用可致热毒损伤脾胃使脾胃之气升降失常而出现腹泻;热毒入营血,血热之毒发于皮肤则出现皮疹;热毒之邪侵袭人体日久,可耗伤津气,正不胜邪而入里,致使正气亏虚更甚,病程绵延。基于此,本研究在吉非替尼治疗的基础上加用复方菝葜颗粒以清热解毒、软坚散结、扶正益气、增效减毒。复方菝葜颗粒主要由菝葜、款冬花、鲜鳢鱼、廔虫、大枣(去核)、鱼腥草、枸杞子、猫爪草组成,临床上多用于治疗 NSCLC、宫颈癌等恶性肿瘤^[15]。方中菝葜解毒祛风、化痰利湿为君药。猫爪草散结消肿,鱼腥草排脓消肿、通淋利尿,廔虫破血逐瘀,三者均可清热解毒,共为臣药。配伍佐使药款冬花润肺下气、止咳化痰,枸杞子滋补肝肾、益精明目,鲜鳢鱼补脾益胃、利水消肿,大枣补中益气、养血安神、调和诸药。全方同用,攻补兼施,标本同治,共奏清热解毒、益气养阴、消肿散结之功。现代药理学研究证实,菝葜具有抗肿瘤、抗感染、抗氧化、抑菌、镇痛与增强机体免疫力的作用^[16],猫爪草具有抗肿瘤、抑菌及提高免疫力的作用,鱼腥草还具有抗病毒、抗感染及抗过敏的作用;廔虫可保护血管内皮细胞、抗肿瘤、抗凝血、抗菌、溶解血栓及促进骨骼愈合^[17];款冬花具有抗过敏、抗血小板聚集、抗感染、抗肿瘤之效;鲜鳢鱼能滋补生肌,促进组织再生。本研究结果显示,2 组客观缓解率、疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组 KPS 评分、不良反应发生情况均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞生成的存在于肿瘤患者组织、体液及排泄物中能够实时反应肿瘤发生与进展的物质^[18]。CEA 是机体肿瘤标志物,可在早期辅助诊断肺癌,并可根据其水平的高低判断治疗效果与患者的预后情况^[19]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,在肺癌中高度表达,可用于肺癌的检测,其水平可反应肺癌的预后^[20]。本研究结果显示,吉非替尼联合复方菝葜颗粒治疗中晚期 NSCLC 可降低 CEA 与 CYFRA21-1 水平。

综上所述,复方菝葜颗粒联合吉非替尼治疗中晚期 NSCLC 虽然在控制瘤体疗效方面无明显优势,但可明显改善患者临床症状与生活质量,减少不良反应

的发生,并能有效降低 CEA、CYFRA21-1 水平,临床疗效显著,具有临床推广价值。

参考文献

- [1] 朱猛,吕筠,余灿清,等.多基因遗传风险评估指导肺癌个体化筛查的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(3):376-381.
- [2] SAKURADA A, SHEPHERD FA, TSAO MS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: Impact of primary or secondary mutations [J]. Clin Lung Cancer, 2006, 7 (Suppl4): S138-S144.
- [3] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [4] SHEN G, ZHENG F, REN D, et al. Anlotinib: A novel multitargeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):1-11.
- [5] 李广诚,董克礼,朱宏.复方菝葜颗粒治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国医学工程,2007,15(3):269-270.
- [6] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:177.
- [7] MALTONI M, TRAVAGLINI C, SANTI M, et al. Evaluation of the cost of home care for terminally ill cancer patients [J]. Supportive care in cancer, 1997, 5(5):396-401.
- [8] 丁运生,林雨虹,杨静,等.血清 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 及 SCCA 联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(5):460-464.
- [9] 石远凯,孙燕.临床肿瘤内科手册[M].6版.北京:人民卫生出版社,2016:88-117,132-140.
- [10] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST [J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.
- [11] 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,2002:139-143.
- [12] 刘昭前,李慧华,周宏灏.吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国现代医学杂志,2005,15(20):3133-3135.
- [13] CHEN QQ. Guidelines for research of new anticancer drugs [M]. Beijing: Science Press, 2009:321.
- [14] 苏婉,徐振晔.历代中医医籍中肺癌相关文献概述[J].中医文献杂志,2010,28(1):53-55.
- [15] 文朝阳,丰平,丁相海,等.复方菝葜抑瘤机理的实验研究[J].北京中医药,2001,20(4):44-45.
- [16] 马艳琴,马云,宋路璐,等.菝葜有效成分及其药理作用研究概述[J].中药材,2013,36(3):502-504.
- [17] 吴福林,周柏松,董庆海,等.土鳖虫的药理、药化及其临床的研究进展[J].特产研究,2018,40(3):67-74.
- [18] CONG Y, XIAO H, XIONG H, et al. Dual drug backboneed shattering polymeric theranostic nanomedicine for synergistic eradication of patient-derived lung cancer [J]. Advanced Materials, 2018, 30(11):1-11.
- [19] 孙晓华,刘志强,沈洋. MIC 联合多种肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 及 SCC 在肺癌早期病变中的变化特点[J].临床合理用药杂志,2015,8(35):112-113.
- [20] 王俊峰,董丽.中成药注射液辨证施治肺癌探析[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(6):32-33. (收稿日期:2022-04-03)