

## 参附注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响

陆新岸<sup>1</sup> 杨泽江<sup>2</sup> 邓朝明<sup>2</sup> 陈振念<sup>1</sup>

- (1. 广西横县人民医院肿瘤科, 广西 横县, 530300;
2. 广西灵山县人民医院肿瘤科, 广西 灵山, 535400)

中图分类号: R274.34;734.2 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2011)-08-0070-04

**【摘要】** 目的: 观察参附注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响。方法: 将 60 例患者随机分为治疗组与对照组各 30 例。两组均采用 NP 方案化疗, 治疗组化疗前 2 天加用参附注射液治疗, 两组均 21 天为 1 周期, 2 个周期评价疗效。观察两组患者近期疗效、中医临床证候变化、免疫功能和不良反应。结果: 治疗组与对照组总有效率分别为 40.0%、30.0%( $P>0.05$ ); 中医临床证候变化比较, 治疗组与对照组提高稳定率分别为 80.0%、63.6%( $P<0.05$ ); 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较, 两组治疗后比较差异有显著性( $P<0.05$ ), 对照组治疗前后差异有显著性( $P<0.05$ ); 治疗组化疗后 T 淋巴细胞亚群基本无变化。不良反应变化, 治疗组血白细胞、血小板下降程度及恶心呕吐反应较对照组轻, 差异有显著性( $P<0.05$ )。结论: 参附注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌可改善临床证候, 保护骨髓功能, 提高免疫功能, 改善生活质量, 延长生存期。

**【关键词】** 晚期非小细胞肺癌; 参附注射液; 化疗; 免疫功能

肺癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其治疗已成为人们关注的焦点, 据统计 80% 以上的肺癌是 NSCLC, 起病隐匿, 病情发展迅速, 大多数患者就诊时已发展到中晚期, 而临床二线化疗药物疗效不理想, 有效率不超过 30%<sup>[1]</sup>。而联合中药制剂进行治疗在提高疗效、减轻毒副反应、改善生活质量方面有一定的治疗优势。2007 年 5 月~2009 年 10 月, 我们应用参附注射液配合 NP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌 30 例, 并与单纯应用 NP 方案治疗 30 例作对照比较观察, 现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 诊断标准

参照中华人民共和国卫生部制定的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断标准<sup>[2]</sup>, 经 CT、X 线摄片, 纤维支气管镜活检、肺穿刺、手术探查活检确诊为原

发性支气管 NSCLC。肺癌 TNM 分期按 UICC 第 5 版 1997 新的分期系统<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 中医辨证分型标准

依据《中药新药临床研究指导原则》的诊断标准<sup>[4]</sup>, 选择气虚痰湿证病例为观察对象。

#### 1.3 纳入标准

①病理诊断属 NSCLC; ②按 1997 年肺癌国际分期标准<sup>[3]</sup>, 临床分期为 IIIa、IIIb 或 IV 期; ③首次拟接受至少 2 周期 NP 方案化疗者; ④年龄 38~70 岁; ⑤ Karnoksy 评分 >60 分或 ZPS 评分 <2 分者(即能耐授化疗者); ⑥预计生存期在 3 个月以上者; ⑦骨髓、肝、肾、心、肺功能正常者; ⑧签署知情同意书, 且能配合临床研究, 随访观察。

#### 1.4 排除标准

①有肺癌脑转移者；②妊娠哺乳期妇女，精神病患者；③过敏体质及多种药物过敏者；④依从性差者；⑤不能坚持化疗者；⑥合并活动性结核及其他严重的感染性疾病者。

### 1.5 一般资料

60例均为2007年5月~2009年10月在广西横县人民医院肿瘤科和广西灵山县人民医院肿瘤科住院患者，按数字表法随机抽样分为治疗组与对照组各30例，治疗组30例，男20例，女10例；年龄38~70岁，平均(50.3±16.7)岁；病程2~8个月，平均(3.0±0.4)个月；病理类型：鳞癌10例，腺癌16例，腺鳞癌4例；中央型13例，周围型17例；TNM分期<sup>[3]</sup>：IIIa期6例，IIIb14例，IV期10例。对照组30例，男23例，女7例；年龄40~69岁，平均(56.58±9.97)岁；病程1~7个月，平均(3.0±0.4)个月；病理类型：鳞部8例，腺癌20例，腺鳞癌2例；中央型11例，周围型19例；TNM分期<sup>[3]</sup>：IIIa期5例，IIIb16例，IV期9例，两组患者性别、年龄、病程、病理类型、临床分期等情况比较，差异无显著性( $P>0.05$ )，具有可比性。

### 1.6 治疗方法

两组均采用NP方案化疗，药物：长春瑞滨(盖诺，NVB，江苏豪森医药股份有限公司，批号：030204，10mg/支)25mg/m<sup>2</sup>溶于生理盐水40ml中静脉注射(10min)第1、8天；注射用顺铂(DDP，齐鲁制药有限公司产，批号：204018CF，10mg/支)30mg/m<sup>2</sup>溶于生理盐水250ml中静脉滴注3h，第1~3天给予水化利尿。两组21天为1个周期，2个周期评价疗效。各周期无间隔。治疗组在化疗前2天加用参附注射液(主要成分：红参、黑附片提取物，主要含人参皂甙、水溶性生物碱。人参皂甙>0.8mg/ml，乌头碱<0.1mg/ml，每毫升注射液相当于生药：红参0.1g，附片0.2g；雅安三九药业有限公司产，国药准字Z51020664，10ml/支)60ml加入生理盐水250ml中静脉静注(缓慢)，每日1次，连续10天为1疗程，2疗程评价疗效。

### 1.7 观察指标

观察两组近期疗效、中医临床证候变化、免疫功能变化及不良反应。自化疗开始，每3天复查1次血

常规，每周结束后复查CT、X线摄片、B超、肝肾功能等变化。T淋巴细胞亚群(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)采用流式细胞仪(美国BPFACSCalibur)测定，按仪器说明进行严格操作。

### 1.8 疗效标准

按照WHO制定的实体瘤疗效评定标准及WHO制定的抗癌药急性和亚急性毒性副反应的表现和分级标准<sup>[2]</sup>。分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。以CR+PR为总有效率。毒副反应分为0~IV度。中医临床证候参照《中药新药临床研究指导原则》疗效标准<sup>[4]</sup>。凡治疗后较治疗前提高≥10%，或由异常恢复到正常者，为提高；凡治疗后较治疗前下降≥10%，或由正常转变为异常者，为下降；凡治疗后较治疗前上升、下降<10%者，为稳定。

1.9 统计学方法 采用SPSS10.0统计软件分析资料，一般组内比较采用配对t检验，两组间比较用成组t检验；所有计量资料均采用以 $X\pm S$ 表示， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

治疗组30例中CR1例(3.3%)，PR11例(36.7%)，SD14例(46.7%)，PD4例(13.3%)，总有效率40.0%；对照组30例中PR9例(30.0%)，SD10例(33.3%)，PD11例(36.7%)，总有效率30.0%；两组总有效率比较，差异无显著性( $P>0.05$ )。

### 2.2 两组临床证候变化比较

治疗组提高10例(33.3%)，稳定14例(46.7%)，下降6例(20.0%)，提高稳定率80.0%；对照组提高7例(23.3%)，稳定12例(40.0%)，下降11例(36.7%)，提高稳定率63.3%；两组提高稳定率比较，差异有显著性( $P<0.05$ )。

### 2.3 两组治疗前后T淋巴细胞亚群比较 见表1。

两组治疗前比较差异无显著性，治疗组治疗前后比较差异无显著性，两组治疗后比较差异有显著性( $P<0.05$ )，对照组治疗前后比较差异有显著性( $P<0.05$ )；治疗组化疗后淋巴细胞亚群基本无明显变化。

表1 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较(X±S)

组别	n		CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>
治疗组	30	治疗前	62.33±6.56	32.87±8.49	24.02±5.84	1.63±0.32
		治疗后	64.19±9.86*	36.81±6.33*	25.11±5.64*	1.53±0.39
对照组	30	治疗前	61.44±8.36 <sup>△</sup>	32.13±7.00 <sup>△</sup>	24.82±5.65 <sup>△</sup>	1.65±0.037
		治疗后	59.13±9.72	29.32±8.32	18.38±3.56	1.53±0.21

注：与对照组治疗后比较，\* $P<0.05$ ；与本组治疗后比较， $\Delta P<0.05$

#### 2.4 不良反应比较 见表2

治疗组血白细胞下降 I 度 7 例，II 度 5 例，III 度 3 例；血小板减少 I 度 4 例，II 度 3 例，III 度 3 例；恶心呕吐 I 度 8 例，II 度 5 例，III 度 3 例。对照组血白细胞下降 I 度 10 例，II 度 6 例，III 度 4 例，

IV 度 1 例；血小板减少 I 度 7 例，II 度 5 例，III 度 4 例，IV 度 1 例；恶心呕吐 I 度 10 例，II 度 7 例，III 度 5 例，IV 度 2 例。两组间比较，有显著性差异 ( $P<0.05$ )，治疗组低于对照组。

表2 两组化疗后不良反应比较(例)

组别	n		0	I	II	III	IV	发生率(%)
治疗组	30	白细胞下降	15	7	5	3	0	50.0*
		血小板减少	20	4	3	3	0	33.3*
		恶心呕吐	14	8	5	3	0	53.3**
对照组	30	白细胞下降	9	10	6	4	1	70.0
		血小板减少	13	7	5	4	1	56.7
		恶心呕吐	6	10	7	5	2	80.0

注：与对照组比较，\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$ 。

### 3 讨论

肺癌占我国城市居民恶性肿瘤发病率和死亡率首位，其中 75%~80% 为非小细胞肺癌(NSCLC)，其发病率及死亡率正逐年提高。不能手术的晚期 NSCLC 患者预后差，中位生存期(MST)仅 8~10 个月，一年生存率 30%~40%，2 年生存率 10%~15%<sup>[5]</sup>。尽管已有包括化疗、放疗、免疫治疗、生物治疗、中医药治疗等诸多方法应用于不宜手术的中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗，但每种方法都有各自的利弊，且远期疗效(包括中位生存期、生存率)仍不理想。多学科综合治疗可能是提高中晚期 NSCLC 远期疗效的有效治疗方法<sup>[6]</sup>。中医药是中晚期非小细胞肺癌治疗的常用方法之一。如何将化疗与中医药治疗有机结合起来，以取长补短，优势互补，从而提高晚期非小细胞肺癌综合治疗效果，一直是临床探讨的重要课题。

参附注射液是根据《妇人良方》中参附汤(人参、附子、生姜、大枣)、取红参、附片组方而成的注射液，有补气温阳，回阳救逆之功效。有效成分主要含人参皂甙、水溶性生物碱等。现代药理研究证实，参附注射液能减轻恶性肿瘤化疗方案的毒副反应<sup>[7]</sup>；对化疗所致骨髓抑制具有一定的保护作用<sup>[8]</sup>；参附注射液不仅可提高免疫功能、细胞免疫功能，而且可以调节免疫功能<sup>[9]</sup>。中医药配合放化疗具有增效减毒作用，在肿瘤晚期，体能状态好 KPS>70 分，中西医结合姑息性放化疗+中药增效减毒；体能状态差 KPS<70 分，中医综合治疗治疗可延长生存期提高生存质量<sup>[10]</sup>。临床结果表明，治疗组与对照组总有效率分别为 40.0%、30.0% ( $P>0.05$ )；中医临床证候变化比较，治疗组与对照组提高稳定率分别为 80.0%、60.0% ( $P<0.05$ )；两组

患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较, 两组治疗前比较差异无显著性, 两组治疗后比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); 对照组治疗前后比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 治疗组化疗后 T 淋巴细胞亚群基本无变化。不良反应比较, 治疗组骨髓抑制及消化道反应明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。中医药疗效特点是稳定率高, 有效率低, 生存期延长, 符合中医药治疗肿瘤带瘤生存特点<sup>[10]</sup>。中药药理作用错综复杂, 而中药复方的作用及机理就更加复杂难辨, 具有“多成分、多渠道、多作用靶点”的特点<sup>[11]</sup>。参附注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌可改善临床证候, 保护骨髓功能、减轻毒副反应, 提高免疫功能, 改善生活质量, 延长生存期。

#### 参考文献:

- [1]郝吉庆,钱勇,吴红阳.厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床肿瘤杂志,2009,14(8):701~703.  
骨髓保护作用[J].中国中西医结合杂志,2005,26(8):764.  
[9]郑家驹,龚正亮,姜健华,等.四种中药补方对免疫功能的影响[J].中成药,1981,3(12):28~29.  
[10]杨宇飞,吴煜,姚晨.非小细胞肺癌中医临床研究探讨[J].中国中西医结合杂志,2003,23(2):147.  
[11]李学晶,唐由之,王慧娟.不同浓度凉血化疗中药对脉络膜新生

[2]中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].第6,9分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:1~34,11~13.

[3]Mounain CF. Revisions in the international system for sataging lung cancer[J]. Chest, 1997,111(6):1486~1487.

[4]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.

[5]陈志云,陈佳,谭清和,等.重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗 46 例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].2009,14(8):704~706.

[6]李柳宁,刘伟胜,徐凯,等.中医辨证施治结合化疗对中晚期非小细胞肺癌预后因子的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(8):575~579.

[7]徐文,卢爱萍,卞淑芬.参附注射液降低泰素帝为主的化疗方案毒副反应的临床研究[J].辽宁中医杂志,2005,32(11):1145~1146.

[8]卢利员,刘展华,徐丽娟.参附注射液对非小细胞肺癌化疗的血管形态学的影响[J].中国中西医结合杂志,2009,29(10):896~900.

#### 作者简介:

陆新岸(1967—),男,广西扶绥人,主治医师,学士学位,科主任,广西抗癌协会化疗专业常委、康复与姑息专业常委、广西中西医结合学会肿瘤专业常委。从事中西医结合治疗恶性肿瘤临床与研究。

#### 相关文献:

#### 参麦注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响

目的:观察参麦注射液配合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响.方法:将 60 例患者随机分成治疗组与对照组各 30 例,两组均采用 NP 方案化疗,28 天为 1 周期,2 个周期评价疗效.治疗组加用参麦注射液治疗,14 天为 1 疗程,2 个疗程评价疗效.观察两组生活质量(卡氏评分)症状评分及不良反应等.结果:卡氏评分:治疗组治疗后升高,对照组则降低( $P < 0.05$ );症状评分:治疗组治疗后均比治疗前下降,对照组有所升高( $P < 0.05$ );不良反应:治疗组治疗后的血白细胞、血红蛋白、血小板减少程度较对照组轻,其中白细胞减少两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).而血红蛋白、血小板减少两组间差异无显著性( $P > 0.05$ ).结论:参麦注射液能调节和改善患者的免疫功能及临床症状,减轻不良反应,提高生活质量,进一步提高治疗效果.

作者 陆群英(广西宁明县人民医院,广西,宁明,532500); 雷伟南(广西宁明县人民医院,广西,宁明,532500); 黄道明(广西宁明县人民医院,广西,宁明,532500); 刘俊波(广西贵港市中医院,广西,贵港,537100); 黄常江(广西贵港市中医院,广西,贵港,537100);

刊名 中医临床研究 2011 年 3 卷 05 期

英文期刊名 CLINICAL JOURNAL OF CHINESE MEDICINE

关键词 非小细胞肺癌参麦注射液生活质量不良反应

## 益气养阴方结合化疗治疗肺癌 30 例临床观察

孙太振

(河南省肿瘤医院中西医科, 河南省 郑州市, 450008)

中图分类号: R277.5 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2011)-08-0074-03

**【摘要】** 目的: 观察益气养阴法治疗肺癌的临床疗效。方法: 将 60 例晚期肺癌患者随机分为对照组 30 例, 治疗组 30 例。两组均给予全身化疗, 行 GP 方案(吉西他滨+顺铂): 吉西他滨  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1、8 天, 静脉滴注; 顺铂  $25\text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1~3 天静脉滴注。同时给予水化、利尿、止呕等对症处理。治疗组在对照组治疗基础上同时给予中药汤剂治疗。21d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程后评价疗效。结果: 对照组有效率为 53.3%, 治疗组有效率为 73.3%, 治疗组疗效明显优于对照组( $P<0.05$ )。结论: 益气养阴法可显著改善肺癌患者精神、饮食、睡眠等状况, 提高生存质量。

**【关键词】** 肺癌; 益气养阴法; 中西医结合; 辨证论治

肺癌是恶性肿瘤谱中最重要的癌症之一, 随着环境污染的日益严重, 其发病率也在迅猛上升, 全世界每年新发肺癌患者 138 万人。如何提高肺癌的治愈率和延长患者的生存时间是肿瘤治疗研究的一个重要课题<sup>[1]</sup>。近年来, 笔者对肺癌患者采取益气养阴法进行治疗, 取效满意, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

所选 60 例肺癌患者均为我科 2007 年 1 月~2009 年 6 月住院患者, 所有病例均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中原发性肺癌诊断标准, 经痰或胸水细胞学及/或病理学检查确诊。所有病例据入院顺序按数字表法随机分为对照组 30 例, 治疗组 30 例。对照组: 男 18 例, 女 12 例; 年龄 43~71 岁, 平均为(63±2)岁; 细胞学分类: 鳞癌 17 例, 腺癌 9 例, 小细胞未分化癌 4 例; 临床分期: II 期 4 例, III 期 10 例, IV 期 16 例。治疗组: 男 17 例, 女 13 例; 年龄 45~71 岁, 平均为(65±1.5)岁; 细胞学分类: 鳞癌 15 例, 腺癌 9 例, 小细胞未分化癌 6 例; 临床分期: II 期 3 例, III 期 9 例, IV 期 18 例。两组病例在年龄、性别、病程、病情等方面经统计学处理, 差异均无显著性意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

#### 1.2 诊断及分期标准

参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[2]</sup>中原发性肺癌诊断及分期标准。

#### 1.3 治疗方法

##### 1.3.1 对照组

单用化疗行 GP 方案(吉西他滨+顺铂): 吉西他滨  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1、8 天, 静脉滴注; 顺铂  $25\text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1~3 天静脉滴注。同时给予水化、利尿、止呕等对症处理。

##### 1.3.2 治疗组

在对照组治疗方案基础上加服中药治疗, 处方为: 黄芪 40g, 党参 20g, 茯苓 20g, 白术 12g, 山药 20g, 当归 15g, 白芍 15g, 阿胶(烊化)15g, 熟地黄 20g, 枸杞子 10g, 女贞子 10g, 补骨脂 10g, 肉桂 3g, 生地黄 10g, 麦冬 10g, 沙参 10g, 石斛 10g, 半夏 15g, 陈皮 12g, 川贝母 10g, 甘草 10g。痰多粘稠者加竹茹、胆星; 痰中带血者加三七(冲服)、白及; 大便秘结加郁李仁、火麻仁; 纳差加神曲、麦芽。水煎取汁 300ml, 分 2 次温服, 日 1 剂, 在化疗中及间歇期均连续服用。

##### 1.3.3 疗程

21d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程后评价疗效。两组在整个观察期间未使用其他任何反应调节剂或对

免疫功能有影响的药物。

#### 1.4 疗效判定标准

参照国际常用的分类法对治疗前、后进行比较,制定标准如下:完全缓解(CR):瘤体完全吸收,无新病灶出现;部分缓解(PR):瘤体两径乘积减少 50%以上,无新病灶出现;轻度缓解(MR):瘤体两径乘积减少在 25%~50%之间;稳定(SD):瘤体两径乘积减少 25%以下,或增大 25%以下;进展(PD):瘤体两径乘积增长>25%或新病灶出现。有效率为(CR+PR+MR)/总例数×100%。生存质量按 Karnofsky 评分标准评定。升高:治疗后较治疗前提高≥10分;下降:治疗后较治疗前下降≥10分;稳定:治疗后较治疗前变化不足 10分。不良反应:恶心呕吐按 WHO 化疗不良反应分级标准分为 0~IV度。0度:无; I度:恶心; II度:呕吐可控制; III度恶心呕吐较重需

**表 1 两组疗效比较,例(%)**

组别	N	CR	PR	MR	SD	PD	CR/PR/MR
对照组	30	0	9	7	6	8	53.3
治疗组	30	1	15	6	5	3	73.3*

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。表明治疗组的实体瘤控制率较对照组好。

#### 2.3 两组生活质量状况比较 见表 2

**表 2 两组生活质量状况比较,例(%)**

组别	N	升高 20 分	升高 10-20 分	无变化	下降
对照组	30	6 (20.0)	15(50.0)	9(30.0)	0(0)
治疗组	30	10(33.3)*	19(63.3)*	1(3.4)*	0(0)

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。说明治疗组中药治疗能改善生活质量。

#### 2.4 两组毒副反应比较 见表 3。

**表 3 两组毒副反应比较,例(%)**

组别	N	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	
对照组	30	I	6	7	12
		II	9	3	6
		III	7	0	2
		IV	2	0	0
		发生率	(80.0)	(33.3)	(66.7)
治疗组	30	I	5	4	5
		II	4	2	2
		III	5	0	0
		IV	0	0	0
		发生率	(46.7)*	(20.0)*	(23.3)*

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。说明治疗组不良反应发生率低于对照组, 中药治疗有较好的防治化疗副作用的作用。

### 3 讨论本试验结果显示

中药联合化疗治疗肺癌, 治疗组有效率优于对照组( $P<0.05$ ),提示中药有抑瘤作用, 并与化疗有协同作

用。治疗组生存质量优于对照组, 不良反应小于对照组( $P<0.05$ ), 提示中药对化疗有减毒作用, 并能提高

#### 1.5 统计学方法

计数资料采用卡方检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般情况改变 治疗后咳嗽、咯痰、纳差、乏力、胸痛等主要症状改善,治疗组为好,尤以纳差、乏力等症改善明显。

2.2 两组疗效比较, 见表 1。

免疫力。肺癌的发病率近年来在我国呈上升趋势,在确诊时约 87%的患者已属晚期<sup>[3]</sup>,多数患者发现时已失去手术机会或不愿手术,因此治疗较为局限且疗效较差。尽管新药(吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨)和铂类联合组成的第三代化疗方案疗效有一定提高,但患者的生存率仍然有限<sup>[4]</sup>,化疗虽然在杀灭、缩小肿瘤方面具有一定的作用,但也存在损伤人体正常功能、疗效不确定等弊端<sup>[5]</sup>。中医药及中西医结合治疗肺癌,趋向于辨证与辨病结合,扶正与祛邪结合,改善症状,提高生存质量,稳定病灶,延长生存期和提高生存率,并可以配合手术、放化疗减少毒副反应和提高临床疗效。

中医认为,肺癌属“肺积”、“咳嗽”、“咳血”、“胸痛”的范畴。主要形成原因是正气虚损,阴阳失调,六淫之邪乘机而侵入犯肺,肺气阻滞,宣降失司,气机不畅,血行受阻,水液运行障碍,津聚为痰,痰凝气滞,气滞血瘀,痰气瘀毒,邪积胸中,遂结成有形积块<sup>[6-7]</sup>。本病病位主要在肺,与脾、肾等脏腑关系密切。总属于本虚标实,正气虚弱为本,痰瘀互结为标,故益气养阴是其总的治疗原则,辅以祛痰,化瘀,行气等去其标。益气养阴是防治肿瘤的重要治法的有效途径,适用于各类肿瘤虚证<sup>[8]</sup>。中药黄芪、党参、山药、白术益气健脾;当归、白芍、阿胶、熟地黄补血滋阴;

沙参、麦冬、石斛、生地黄润肺生津;枸杞子、女贞子滋补肾阴;补骨脂、肉桂温补肾阳、纳气平喘;茯苓、陈皮、半夏、川贝母健脾渗湿、理气化痰;甘草益气补脾、调和诸药。诸药合用,可达到扶正祛邪、调节机体免疫功能配合化疗的作用。尤其对于失去手术时机的晚期癌症患者,中药可显著改善患者的精神、食欲、睡眠等一般状况,提高生存质量。益气养阴是恶性肿瘤的支柱疗法,贯穿于癌症治疗的全过程,最能体现中医治癌优势和“带瘤生存”的特色。

#### 参考文献:

- [1]李明.中西医结合治疗非小细胞肺癌 30[J].河南中医,2008,28(9):72
- [2]中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范[S].1991.
- [3]汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,1993:611.
- [4]孙燕.肺癌综合治疗的原则[J].当代医学.2001,7(6):52.
- [5]王笑民,杨国旺.肺癌中医治疗的进展[J].癌症进展,2004,2(6):450-453.
- [6]张灵芝.肺癌辨证论治的探讨[J].河南中医,2006,26(7):37-38.
- [7]林军.中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌 58 例临床研究[J].河南中医,2008,28(6):29-31.
- [8]周岱翰.从中医治癌优势论扶正补虚药的应用[J].世界中医药,2008,3(3):5

#### 相关文献:

#### 益气养阴中药治疗老年带状疱疹后遗症36例临床观察

目的:运用中医药疗法治疗带状疱疹后遗症,观察其临床疗效.方法:在益气养阴为主的基础上,根据疾病证型及病情变化辨证应用中药治疗,对临床疗效进行统计观察.结果:36例患者临床治愈率92%.

作者	王浩(行唐县中医院,河北,石家庄,050600);
刊名	中医临床研究 2010 年02卷22期
英文期刊名	CLINICAL JOURNAL OF CHINESE MEDICINE
关键词	带状疱疹后遗症缠腰火丹益气养阴辨证用药

## 肺癌中医辨证分型的物质基础研究进展

黄敏娜 贾英杰 孙一予 李小江

(天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津 天津, 300193)

中图分类号: R256.1

文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0077-04

**【摘要】** 辨证论治是肺癌中医治疗的优势所在, 辨证论治具有多靶点、全面兼顾和个体化治疗的特点, 但至今还没有统一的全国性肺癌临床辨证分型的规范化指标, 本文就肺癌的中医证型标准化, 在总结临床观察和基础研究后, 对目前肺癌证型本质的研究现状进行了综述, 认为明确肺癌的主要病机和发生发展规律, 在此基础上制定并应用统一的证候分类标准, 反映肺癌的本质特征, 突出中医肺癌诊疗体系, 对于进一步提高中医药治疗肺癌的疗效无疑是当务之急。

**【关键词】** 肺癌; 辨证分型; 物质基础

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其生物学行为个体差异较大, 患者临床疗效和预后不尽相同, 故规范化和个体化是其治疗原则, 在治疗前根据临床表现预测个体化肿瘤的生物学行为以决定不同的治疗方案恰恰是中医辨证论治的优势所在。因而对肺癌中医证型进行标准化研究, 在大量临床观察与基础研究中探讨和研究肺癌证的本质, 以期从这一角度取得对肺癌治疗质的突破, 成为肺癌中医临床与基础研究的关键所在。

### 1 辨证分型的多样性

对于肺癌的辨证分型, 目前国内辨证施治的标准尚无统一意见, 不同的分型在治疗效果和预后上也不尽相同。中医将肺癌看作是全身性疾病的一个局部表现, 治疗应从整体出发, 调节人体机能, 通过辨证论治以治癌, 通过辨证分型治疗有利于探索诊治规律及疗效分析。如冯月娟等<sup>[1]</sup>将肺癌分为阴虚毒热、痰湿蕴肺、气滞血瘀和气阴两虚 4 型。刘嘉湘<sup>[2]</sup>分为阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿、气滞血瘀及阴阳两虚 5 型。马纯政等<sup>[3]</sup>采用复合证型将肺癌分为痰湿蕴结, 肺脾气虚; 气阴两虚, 痰瘀内蕴; 阴阳两虚, 痰浊结聚; 阴虚热结, 气滞血瘀。马科等<sup>[4]</sup>对 310 例原发性支气管肺癌患者采用聚类分析和主成分分析统计方法, 将所得的原发性支气管肺癌患者辨证分型初始模型结合各证型主成分症状载荷分布表, 制定证型命名量表, 并向中医诊断界和肺癌治疗领域有较大威望的 15 位名老中医及专家进行问卷调查。对回收资料经过频数分析, 初步建立了原发性支气管肺癌中医证型诊

断标准, 证型如下: 痰湿蕴肺肺失宣降证、肺阴亏虚阴虚内热证、气血亏虚阴阳失衡证、肾阳虚衰肾不纳气证、肺脾气虚运化失司证。尽管目前肺癌的中医证型较为复杂, 并无统一的标准, 但综合分析还是存在一定共性的, 不外乎正气虚损和邪毒内积两个方面, 虚证以气虚、气阴两虚、阴虚、阴阳两虚为主, 实证则以气滞、痰浊、瘀血、热毒多见, 临床多为本虚标实, 虚实错杂。

### 2 辨证分型的物质基础

#### 2.1 证型的本质可能与蛋白质和多肽有关

关于肺癌证型的分子生物学本质是近几年研究的一个热点。申维玺等<sup>[5]</sup>根据分子生物学等现代医学理论, 认为中医的证是机体在致病因素的损害作用下, 某些组织细胞基因表达调控失常, 诱生性表达产生了一些蛋白质和肽(如细胞因子等), 组织中这些蛋白质和肽的含量及其生物学活性相对或绝对升高, 破坏了细胞因子网络调节系统的自稳态平衡, 导致神经-内分泌系统也随之发生相应的改变, 在体内产生一系列连续级病理生化反应, 从而引起肿瘤患者证的变化。提出肺癌阴虚证的本质可能是 IL-1、TNF 等细胞因子的假说。为验证这一假说, 申维玺等<sup>[6]</sup>通过对 51 例肺癌手术病人组织标本进行免疫组化方法的测定发现, 肺癌细胞内 TNF $\alpha$  与肺阴虚证有关, 肺癌阴虚组病例肺癌细胞中 TNF $\alpha$  染色水平高于肺癌无阴虚组。申维玺等<sup>[7]</sup>还以 21 例肺癌手术后肺组织标本为材料, 用 RT-PCR 为实验方法, 初步观察了肺癌病人肺组织中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1、IL-1R $\alpha$  基因 mRNA 表达与阴虚证之间的关系,



结果表明肺癌阴虚组肺组织 IL-1 基因 mRNA 表达水平有高于肺癌无阴虚组的趋势, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 肺癌阴虚组肺组织 IL-1/IL-1R $\alpha$  基因 mRNA 表达水平比值高于肺癌无阴虚组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。以上实验结果可初步验证了肺癌阴虚证本质的假说。从这一点外推, 肺癌的其他证型, 也可能与某些蛋白质和多肽的异常表达相关。

## 2.2 证型与免疫学指标

证本质的研究一直是中医研究的热点问题, 在中医证本质的研究中, 大量免疫学指标被采用。房才龙等<sup>[8]</sup>用直接葡萄球菌蛋白 A 菌体花环法及放射免疫法检测了 56 例肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的值, 结果显示, 肺癌患者总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞亚群以及辅助 T 淋巴细胞亚群与抑制 T 淋巴细胞亚群比值低于健康人 ( $P<0.05$ ), 抑制 T 淋巴细胞亚群高于健康人 ( $P<0.05$ ), 4 种指标在阴虚内热型、气滞血瘀型、痰湿阻肺型、气阴两虚型患者依次为减低、减低、增高。马科<sup>[9]</sup>等检测了 93 例肺癌患者的免疫指标, 并运用方差分析探讨免疫指标与各证型(痰湿蕴肺肺失宣降型、肺阴亏虚阴虚内热型、气血亏虚阴阳失衡型、肺脾气虚运化失司型、肾阳虚衰肾不纳气型)之间的相关性。结论: 痰湿蕴肺肺失宣降证型中 CD3 偏高( $P<0.05$ ), 肺阴亏虚阴虚内热证型中 CD62P 偏低( $P<0.05$ ), 肺脾气虚运化失司证型中 IL22、CD3 均偏低( $P<0.05$ ), 肾阳虚衰肾不纳气证型中 CD62P 偏高( $P<0.05$ ), 气血亏虚阴阳失衡证型中 CD3 和 CD4 偏低( $P<0.05$ )。李际强等<sup>[10]</sup>则发现肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞与中医证型具有一定相关性, 实证如气滞血瘀证及痰瘀蕴结证处于邪实正盛期, 细胞免疫功能表现为 CD3+、CD4+ 的值明显高于虚证组。结合上述研究, 以上相关指标可作为反映肺癌患者不同证型的参考指标, 从而有利于判断病情并指导治疗。

## 2.3 证型与 EGFR 的表达

童凤军<sup>[11]</sup>分析了 54 例手术治疗的肺癌患者的中医证型与表皮生长因子受体的表达差异, 发现 EGFR 在正常肺组织中不表达, 而在痰湿蕴肺型、气滞血瘀型、阴虚热毒型、气阴两虚型中依次增加, 痰湿蕴肺型的 EGFR 表达阳性率 35.29% 和气阴两虚型的 EGFR

表达阳性率 77.78% 以及正常黏膜(表达阳性率 0) 比较有差异,  $P<0.05$ 。进一步分析, 痰湿蕴肺型和气滞血瘀型邪实、正虚相对较轻; 阴虚热毒型邪实甚、正气虚相对尚轻; 气阴两虚型正虚最甚, 邪实较甚。因此, EGFR 可作为反映肺癌患者正虚邪实病机的较好指标, 并且, 从这个复证的研究来看, 阴虚证也许是影响 EGFR 表达的因子之一。

## 2.4 证型与代谢酶基因

随着分子生物学的发展, 人们已经认识到人类基因组的变异, 即以点突变、插入、缺失等不同形式表现出的基因多态性是造成个体或群体临床治疗反应等差别的重要原因, 可以推测具有遗传特性的中医体质学说与基因多态性可能具有某种程度的关联, 并且体质又是证候形成不可或缺的基础<sup>[12-13]</sup>, 苏婉等<sup>[14]</sup>探讨了代谢酶 CYP1A1 基因 Msp I、II e/val 位点和 CYP2E1 基因 RsaI 位点基因多态性与肺癌中医证候的关联, 结果显示, CYP1A1 基因 Msp I 位点基因型及等位基因频率在不同中医证型中的分布具有显著性差异 ( $P<0.01$ ), 提示 CYP1A1 基因 Msp I 位点可能与肺癌中医证型具有关联。其中精气两亏证 CC 基因型和 C 等位基因出现的频率明显高于脾虚痰湿证和痰热内蕴证 ( $P<0.0083$ ), 推测 CC 基因型和 C 等位基因可能与精气两亏证相关联; 痰热内蕴证以 CT 基因型为主 (50.0%), 阴虚内热证以 CC 基因型为主 (76.2%), 两组具有显著差异 ( $P<0.0083$ )。其余两个位点基因型和等位基因出现频率在肺癌 4 组证型中分布均无统计学差异, 提示它们的多态性可能与肺癌中医证候的形成无关。

## 2.5 证型与肿瘤标志物

肿瘤标志物被认为是早期肿瘤可能发生的重要信号之一。如何把这一指标和中医的辨证论治相结合并为临床提供思路, 许多学者进行了有益的探讨。晏雪生等<sup>[15]</sup>采用多项肿瘤标志物蛋白芯片检测系统测 32 例原发性肺癌患者(中医不同证候)和 30 例正常人血清中 12 项肿瘤标志物的血清水平。结果显示气滞血瘀型、痰湿蕴肺型、热毒炽盛型 CEA 浓度、CA19-9 和 CA242 的浓度明显高于气阴两虚型 ( $P<0.01$ ), 但热毒炽盛型和气滞血瘀型、痰湿蕴肺型间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 气滞血瘀型、痰湿蕴肺型、气阴两虚

型 CA125 的浓度明显高于热毒炽盛型 ( $P<0.01$ )。朱海龙<sup>[16]</sup>将 51 例原发性肺癌患者按中医辨证分型分为:肺脾气虚型、肺阴虚型、气阴两虚型、痰湿阻肺型共 4 组,用微粒子酶免分析法检测指标,结果表明痰湿阻肺型患者的 CEA 和 CA199、CA125、CA153 表达水平较高,除 CA153 在各证型间排第 2 外,CEA 和 CA199、CA125 都是各证型间最高的,这也表明,肺癌患者不论虚实之证均见多种肿瘤标志物的升高,但以实证(痰湿阻肺)升高为主,而大多情况下虚证(肺脾气虚、肺阴虚、气阴两虚)的升高幅度显著低于实证。表明正气越虚、邪实越盛时,患者的 CEA、CA199、CA125 和 CA153 表达水平越高。

## 2.6 证型与细胞因子

多种细胞因子参与晚期肺癌恶病质的发生及发展。梁翠微<sup>[17]</sup>等人对 38 例晚期肺癌恶病质患者进行中医辨证分型,晚期肺癌恶病质血清细胞因子变化与不同中医证型之间的关系。并检测血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。38 例肺癌恶病质患者中,10 例(占 26.3%)为气虚痰湿型,5 例(占 13.2%)为阴虚内热型,3 例(占 7.9%)为气滞血瘀型,20 例(占 52.6%)为气阴两虚型。与健康对照组比较,气阴两虚型和阴虚内热型 TNF- $\alpha$  显著增高( $P<0.05$ ),气虚痰湿型和气滞血瘀型 TNF- $\alpha$  显著减低;气阴两虚型、阴虚内热型、气虚痰湿型 IL-1、IL-6 水平均显著增高。结果表明肺癌恶病质中医辨证分型以气阴两虚型为主, TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 是肺癌恶病质相关因子, TNF- $\alpha$ 、IL-1 与恶病质的阴虚证有关, IL-6 水平可能是反映气虚的一个指标。

## 2.7 证型与血液流变学

关于肺癌中医辨证分型与血液流变学是否存在联系,刘翠霞等<sup>[18]</sup>研究发现肺癌患者不同中医证型间的血液流变学存在差异,血液流变学主要指标异常程度以重至轻,依次为肺脾气虚痰瘀交结型、肺肾阴虚型、气阴两虚型。其中肺脾气虚痰瘀交结型全血还原黏度、血浆比黏度增高及微循环管祥形态、祥周渗出等异常改变明显高于气阴两虚型,经 t 检验差异显著。提示肺脾气虚痰瘀交结型之“瘀血”程度重于单纯虚证。因而认为血液流变学检验可作为临床区别痰瘀交结型与

气阴两虚型的客观指标之一。刘永惠等<sup>[19]</sup>采用比浊法测定 77 例原发性肺癌患者纤维蛋白原含量,发现肺癌组、转移组较健康对照组纤维蛋白原有显著性差异 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),特别是经中医辨证为血瘀证者,纤维蛋白原含量增高尤其突出,与对照组比较有非常显著性差异( $P<0.01$ )。该研究结果显示,高纤维蛋白原血症加剧肿瘤血瘀证,而肿瘤血瘀证的实质是血液凝固-纤溶-血小板功能紊乱。

## 2.8 证型与微量元素

米逸颖等<sup>[20]</sup>通过对 95 例原发性肺癌患者血清铜、锌、铜/锌比值与中医辨证分型进行了研究,发现肺癌各证型之间血清铜/锌比值较之血清铜/锌含量更有实用价值,铜/锌比值的高低反映了邪正消长。对铜/锌比值进行动态观察,发现证型由气滞血瘀型转为气血两虚型或阴虚毒热型为病进,铜/锌比值上升;由气血两虚型或阴虚毒热型转变为气滞血瘀型为病退,铜/锌比值下降。故铜/锌比值可作为中医辨证分型转换的参考指标,与中医辨证相结合对判断肺癌的轻重、转归、估计预后、指导中医治疗有临床意义。硒是人类必需的微量元素,硒的缺乏会增加癌的发生率。米逸颖等<sup>[21]</sup>通过观察原发性肺癌中医辨证分型与血清硒变化关系,发现血清硒含量多少反映了肺癌患者邪正消长,随正虚邪盛程度加重,血清硒含量顺序递减对判断肺癌的中医证型的转换有临床意义。

## 3 启示与展望

### 3.1 证的物质基础研究存在的问题

目前,许多研究者从不同角度、不同层次发现了与“证”相关的实验室检测指标,认为这些指标既有利于揭示中医“证”的神秘面纱,又有助于中医的临床辨证。但证的物质基础研究并没有得到学者广泛的认可,赵学军<sup>[22]</sup>认为可能存在下列问题:①中医的“证”欠规范。如证名不规范,证的诊断标准不规范等。②现有科研思路设计不合理。如临床方面缺乏大样本的调查研究,地区性的少量病例代表性差,不同研究单位、不同仪器设备以及不同的检测试剂均可能导致同一实验室指标有较大差异,可重复性差。动物实验方面,缺少实验动物中医“证”模型的造模方法和科学评价体系。③中医学与现代医学是两种不同的医学体系,二者间有质的区别,以现代医学的个别实验室指标去概

括“证”的实质或判别“证”的类型,研究方法的科学性仍值得商榷。

### 3.2 肺癌辨证分型的物质基础研究亟待深入

关于中医证型研究已有很大进步,但还存在着一些问题。辨证论治是肺癌中医治疗的优势所在,辨证论治具有多靶点、全面兼顾和个体化治疗的特点,但在辨证过程中主观性较强,至今还没有统一的全国性肺癌临床辨证分型的规范化指标,各家的辨证分型标准不尽相同,致使有些研究结果不一致。另外,在实验研究方面,还缺乏客观的令人信服的循证医学证据。因此,明确肺癌的主要病机和发生发展规律,在此基础上制定并应用统一的证候分类标准,反映肺癌的本质特征,建立中医特色明显、优势突出的中医肺癌诊疗体系,对于提高肺癌辨证论治的准确性、有效地指导临床及科研以及进一步提高中医药治疗肺癌的疗效无疑是当务之急。还应组织大样本、多中心、随机化的临床实验,只有采用科学、严谨的临床研究设计,提供客观、可靠的临床证据,才能使中医药治疗肺癌的优势被普遍认可。此外,还应利用前沿生物医学知识,采用先进仪器和实验技术、方法,积极开展肺癌证型客观化、微观化的研究,探索出与肺癌证候具有特异性联系的微观指标,为中医治疗肺癌提供服务的同时,也将促进中医现代化,从而使中医药尽快走向世界造福于人类。

#### 参考文献:

- [1]冯月娟,张建芳,张国良.112例肺癌中医证型、舌象与病理分型关系探讨.中国中医急症,2004,13(7):446-447
- [2]刘嘉湘.现代中医药应用与研究大系(第14卷).上海:上海中医药大学出版社,1996:130
- [3]马纯政,牛喜伟.中医辨证治疗晚期非小细胞肺癌62例.中医杂志,2003,44(8):608
- [4]马科,马玲,施志明.原发性支气管肺癌中医证型规范化研究[J].辽宁中医杂志,2007,34(4):421-422
- [5]申维玺,孙燕.论中医证的化学本质是蛋白质和肽及证本质的分子标准[J].中国中西医结合杂志,1999,11.20;19(11):696-698.
- [6]申维玺,孙燕,张叔人.肺癌细胞IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 与肺癌阴虚证相关的免疫组化研究[J].中国中医基础医学杂志,2000,28;6(12):28-31.
- [7]申维玺,孙燕,张叔人.IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 基因mRNA表达与肺癌阴虚证的研究[J].医学研究通讯,2000,25;29(8):5-7.
- [8]房才龙,宗文九,范国荣等.肺癌患者辨证分型与外周血T淋巴细胞亚群和癌胚抗原的关系.中国中西医结合杂志,1995,15(7):405-407
- [9]马科,马立凤,施志明.原发性支气管肺癌中医证型与免疫指标、细胞因子的相关性研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(1):64-67.
- [10]李际强,徐凯,罗翌等.肺癌患者中医证候分型与T淋巴细胞亚群及NK细胞的相关性研究[J].江西中医学院学报,2007,19(4):36-38.
- [11]童凤军.肺癌患者不同证型表皮生长因子受体表达的研究[J].浙江中医杂志,2007,42(8):446-447.
- [12]潘明,陈琼.中医体质、病证研究与代谢组学[J].上海中医药杂志,2008,42(6):53-56.
- [13]吴承玉,李向荣.中医体质与辨证论治的相关性研究[J].南京中医药大学学报,2008,24(1):1-3.
- [14]苏婉,徐振晔,王中奇等.肺癌中医证候与代谢酶基因CYP1A1、CYP2E1多态性的关联研究[J].上海中医药大学学报,2010,24(5):29-32
- [15]晏雪生,李瀚民,彭亚琴.肺癌肿瘤标记物与中医辨证分型的相关性研究[J].湖北中医杂志,2007,29(9):11-12.
- [16]朱海龙,梁淑慧,刘志辉等.原发性肺癌患者辨证分型与癌胚抗原及糖链抗原的关系[J].现代中西医结合杂志,2008,17(24):3736-3737.
- [17]梁翠微,杨兵,杜均祥,等.晚期肺癌恶病质中医辨证分型及细胞因子变化[J].安徽中医学院学报,2010,29(6):33-35.
- [18]刘翠霞,包力,乔惠珑,等.肺癌辨证分型与血液流变学及甲襞微循环改变的关系探讨[J].辽宁中医杂志,1994,18;21(6):252-253.
- [19]刘永惠,杨晓峰,周冬枝,等.肿瘤血瘀证实质及活血化瘀治则的研究.河北中医,2002,24(4):252-254
- [20]米逸颖,周美珍,薛耀等.肺癌中医辨证分型与血清铜、锌关系探讨[J].中国中西医结合杂志,1992,12(3):154-156.
- [21]米逸颖,胡亚军,周美珍等.肺癌中医辨证分型与血清硒关系探讨[J].中国中西医结合杂志,1995,20;15(11):658-660.
- [22]赵学军,李任先,郎建英."证"的研究思路[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(6):104.

## 愈肺丸合消瘤胶囊治疗肺癌的效观察与分析

李全国

(河南省郑州市金水李全国中医门诊部, 河南 郑州, 450008)

中图分类号: R273;734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0081-03

**【摘要】** 目的: 对愈肺丸合消瘤胶囊治疗原发性和继发性肺癌阴虚内热和热毒内盛证病例进行临床疗效的观察和分析。方法: 中医治疗从整体出发, 辨证施治, 遣方用药, 随证加减。愈肺丸合消瘤胶囊治疗方法: 口服愈肺丸, 一日三次, 一次3丸, 饭前服用; 消瘤胶囊, 一日三次, 一次6粒, 饭后服用, 一疗程为32天。结果: 运用愈肺丸合消瘤胶囊治疗原发性和继发性肺癌(阴虚内热和热毒内盛证), 收到显著效果, 疗效确切, 无副作用, 服用方便。结论: 综观治疗过程, 通过服用愈肺丸合消瘤胶囊治疗肺癌患者可提高患者抵抗力, 调节机体内环境的平衡, 达到治疗肺癌阴虚内热和热毒内盛证的目的, 可缓解痛苦, 改善临床症状, 延长生命, 提高生存质量, 尤其对放、化疗后病人产生的神经损伤及严重植物神经功能紊乱的症候群病人效果尤为显著。部分病人甚至达到了临床治愈。

**【关键词】** 肺癌; 恶性肿瘤; 中医治疗; 愈肺丸; 消瘤胶囊

肺癌的发病率目前国内呈日益上升趋势, 也是世界上发病率最高的恶性肿瘤。吸烟、环境污染、不良生活方式、生活快节奏、压力大等都与肺癌的发病有重要的关系, 越来越多的肺癌患者被病痛所折磨。肺癌要做到早期发现, 早期诊断, 早期治疗, 到目前还是十分困难, 大多数在发现时一般都是晚期, 治疗上不外乎手术、化疗、放疗、中药和支持治疗, 但也都有一定的局限性和副作用。我们通过对运用愈肺丸合消瘤胶囊治疗原发性和继发性肺癌(阴虚内热和热毒内盛证)的病人疗效观察, 可单独服用, 也可配合放化疗, 有明显提高肿瘤细胞对放化疗药物的敏感性, 减轻毒副作用, 从临床治疗中得到一些体会和总结简述一二, 以飨同仁。

### 1 方法和资料

病例一: 张先生, 于99年9月经河南省肿瘤医院CT检查确诊为左上肺癌。来我院就诊, 来时症见: 咳嗽、咯痰量多、前胸及后背疼痛甚、神疲乏力、形体消瘦、咽痛, 自汗、纳呆、眠差、面色晦暗无光、大便干结、舌质红苔薄而干、脉细数无力, 根据脉症分析辨证为肺阴虚内热, 炼液成痰, 时久气阴被耗故气阴两虚, 气虚血瘀, 经脉不通, 予以愈肺丸合消瘤胶囊治疗, 取其养阴润肺, 止咳化痰, 活血化瘀, 通络止痛之功。治疗一个疗程后, 咳嗽、咯痰、前胸及

后背痛、咽痛、自汗等症状缓解, 继续服药三个月, 临床症状明显改善, 仍有轻微咳嗽、咯少量痰。继续服药六个疗程后于2000年3月经CT复查提示: 左上肺癌病灶明显缩小。继续采用原方治疗3个疗程, 临床症状基本消失。于2000年6月经中国长城铝业公司医院CT复查: 左上肺肿块消失, 残留肺纤维索条状影, 左胸膜增厚, 继续巩固治疗3个疗程后停药, 健康生存9年余, 能参加一般体力劳动。

病例二: 许女士, 于1995年9月, 确诊为乳腺癌并行根治术, 96年3月出现咳嗽、痰中带血, 呼吸困难情况, 96年4月17日在省人民医院进行CT检查提示: 乳腺癌术后, 左肺及纵膈淋巴结转移, 于96年6月来诊, 症见: 形体消瘦、五心烦热、咳嗽、咯痰带血丝、呼吸困难, 端坐呼吸、左肺不张、纳差、眠差, 苔黄厚、脉弦细数。据证分析病人属于肺阴虚内热, 灼伤脉络, 瘀滞不通, 肺气上逆。肺脾气虚, 水液不布, 痰饮内停, 故而投以愈肺丸合消瘤胶囊, 内服利水汤药(芦根、白茅根、茯苓、葶苈子、瓜蒌、猪苓、赤小豆、防己, 一日一付, 水煎服)共奏滋阴润肺, 清热利尿、健脾祛湿, 内化痰饮之功。服药半个疗程后病人自诉病情较前缓解, 与来诊时相比, 症状均有不同程度减轻, 病情趋于稳定。嘱按原方继续用药二个疗程, 于96年9月19日CT片复查提示: 左

肺病灶明显吸收，左上肺阻塞性肺炎，胸腔积液完全吸收。自感仍有轻微咳嗽、咯痰减少、偶有胸痛，余无明显不适，饮食量较前增加，能做一般活动及轻体力家务。共服药 8 个疗程，97 年 1 月、97 年 8 月多次复查：左肺野内未见明显病灶，纵膈内淋巴结未见转移迹象。现一切情况良好，至今健在已 15 年余。

病例三：刘先生，患者不明原因出现咳嗽，咯痰，胸痛，胸闷、气喘，于 1997 年 8 月初经平顶山矿务局总医院 CT 检查确诊为右肺中心型肺癌合并肺不张及纵膈内淋巴结多发转移，后经 152 医院病理诊断为小细胞肺癌。遂来我院诊治，来时症见：形体消瘦、胸闷气喘、呼吸困难、咳嗽、咯痰带血丝，低热、盗汗、五心烦热、纳差、乏力、咽干痒、时有腹泻，舌红苔白。据病证分析属于肺阴虚内热，灼伤脉络，肺气郁闭，气机失调，肺失清肃，予以愈肺丸合消瘤胶囊滋肺阴，清虚热，清肺开郁，止咳化痰，理气养血之法，服药一个疗程后，饮食增加，咳嗽咯痰减轻，低热消失、呼吸困难改善。继续服药三个疗程，临床症状基本消失，继续服药 12 个疗程后，经平顶山煤业集团总医院 CT 检查：肺部病灶及纵膈淋巴结转移基本消失，肺不张明显改善。于 2001 年 10 月 16 日 CT 检查：左肺癌治疗后改变，未见转移迹象，共服药 30 个疗程，患者恢复情况良好，和常人一样参加工作和劳动。现已健康生存 14 年。

病例四：吴先生，1996 年 6 月经胃镜检查确诊为食道癌，遂行食道癌根治术，术后行化疗、放疗治疗。98 年 10 月 X 线片复查提示：食管癌术后 2 年，左上纵膈淋巴结肿大，左侧胸膜肥厚，进行放疗，效果不佳。99 年 7 月 X 线片提示：食管癌术后，两肺门可见肿大淋巴结。于 99 年 9 月来诊，症见：饮食减少、咳嗽、前胸后背疼痛、自汗、咽喉涩痛、声音嘶哑、形体消瘦、精神欠佳，舌红，苔黄燥，脉弦涩，据脉症分析属于阴虚内热，津液被耗，卫气不固，肺失清肃，气郁血瘀，予以愈肺丸合消瘤胶囊取其清热解毒，养阴润肺，固护阴液，清肺利咽，软坚散结之功，服药半个疗程后，自述自汗、咽喉涩痛、咳嗽、前胸后背疼痛症状减轻；服药一个疗程，咳嗽、自汗症状消失、咽喉涩痛、前胸后背疼痛症状明显减轻。服药 6

个疗程后饮食正常，声音嘶哑、咳嗽、前胸后背疼痛、咽痛等临床症状完全消失。于 2000 年 3 月 CT 复查示：食管癌术后，未见明显转移病灶，继续服药，巩固治疗。于 04 年 4 月复查 X 线提示：食管癌术后，心肺纵膈未见明显异常。共服药 23 个疗程，患者身体状况良好，饮食正常，体重增加，能够参加各种体力劳动。

病例五：左肺癌纵膈淋巴结转移患者，2001 年 1 月 8 日初诊。2000 年 12 月 X 线检查提示：左肺癌；纵膈淋巴结转移。来诊时症见：饮食减少、咳嗽、咯痰带血丝、前胸后背疼痛、形体消瘦、大便干结、精神欠佳、全身乏力，舌暗红，苔黄腻，脉弦细而涩。根据脉症分析辨证为肺热炽盛，灼伤脉络，血络阻滞，津液耗伤，脾失健运，予以愈肺丸合消瘤胶囊配用健脾丸，取其清热解毒，化瘀宁络，通络止痛，健脾开胃之功。服药 1 个疗程，自述咳嗽、吐痰带血丝症状消失、前胸后背疼痛明显减轻，饮食基本正常，大便恢复正常，继续服药 5 个疗程，上述症状完全消失，饮食、精神正常、体力恢复。2001 年 6 月，CT 复查提示：左肺癌治疗后，左肺下叶肿块基本吸收，余未见明显异常，继续服药 3 个疗程巩固疗效，于 2001 年 7 月停药。至今已愈 10 年余。

病例六：刘先生，2000 年 12 月 6 日经咸阳第二人民医院 X 线检查为左肺癌，纵膈淋巴结转移，在当地口服西药治疗无效，于 2001 年 1 月 8 日来我院治疗，来时症见咳嗽，咯痰黄稠，痰中带血，左前胸疼痛，饮食减少，大便干结，精神烦躁，舌红苔黄，脉数，据脉症分析为肺热炽盛，灼伤脉络，血络阻滞，津液耗伤，予以愈肺丸合消瘤胶囊取其清热解毒，化痰散结，通络止痛之功。服药一个疗程，咳嗽咯痰，痰中带血减轻，饮食精神正常，继续服药三个疗程，症状基本消失，无明显不适情况，2010 年 5 月 16 日经咸阳市二院 CT 检查报告：左肺癌治疗后，左肺下叶肿块基本消失，其它无异常，共服药 6 个疗程，饮食正常，与常人一样能参加各种劳动。现已治愈 10 年余。

病例七：候先生，09 年 7 月 9 日经河南省人民医院胃镜、病理检查确诊为：胃低分化腺癌，进一步检查发现肝部和肺部已出现多发转移病灶，遂进行化疗治疗，病情越来越重，医院曾下病危通知书，后经人

介绍于 09 年 8 月 25 日来我处治疗, 来诊时症见: 胃脘部疼痛, 恶心呕吐, 饮食减少, 精神差, 低热, 消瘦、全身乏力, 咳嗽, 痰多, 胸闷气短, 活动后加重, 大便干结, 面色暗黄, 舌质光红无苔, 脉细涩, 根据病症属于正虚血瘀, 阴虚火旺, 痰湿蕴脾, 投以愈肺丸合消瘤胶囊合治疗, 一个疗程后, 病人自觉病情减轻, 胃痛减轻, 饮食改善, 精神转佳, 乏力改善, 继服药二个疗程临床症状基本消失, 体重增加, 自诉无明显不适, 服药 6 个疗程后经 SCT 检查胃癌治疗后较前明显好转, 右肺结节影及条索影减小, 肝部结节影大致同前, 继续治疗, 病人恢复情况良好, 和常人一样能参加各种活动, 共服药 20 个疗程, 经过胃镜检查胃壁略有增厚, 病理检查未发现癌细胞, CT 检查示: 右下肺炎症, 未发现明显结节影, 肝内未发现明显病灶。病人已健康生存 3 年, 现一切情况良好。

病例八: 赵女士, 90 年 9 月 16 日经开封市肿瘤医院 CT 检查诊断为左肺癌, 不宜手术, 当地医生讲无法治疗, 最多存活 1 个月, 在当地治疗无效, 90 年 11 月 10 日来我院开始治疗, 来时症状: 饮食减少、吐粘痰、身体消瘦、精神不佳、无力、咳嗽、胸闷气喘、后背疼痛。服药 32 天, 饮食增加、吐粘痰减少、胸闷气喘, 咳嗽减轻、疼痛略有减轻; 饮食正常, 吐粘痰, 后背痛、胸闷气喘消失, 精神好转; 服药 96 天, 饮食正常, 自身感觉一切良好。90 年 12 月 16 日经尉氏县中医院 X 线检查确诊肿块缩小一半以上, 共服药六个疗程, 92 年 9 月份又经尉氏县中医院胸片检查确诊未发现肿瘤, 停药后观察至今未发现异常, 03 年 12 月 13 日李大夫亲自到患者家中随访, 现已 13 年, 一切正常, 身体状况良好, 能进行轻体力劳动。其他病例在此不再一一列举。

### 3 结果

通过对上千例病例的跟踪随访和观察, 运用愈肺丸合消瘤胶囊治疗原发性和继发性肺癌的进行辩证施治, 绝大多数的患者, 延长了生命, 提高了生存质量, 疗效确切, 很多病人已健康存活 10 年以上。

### 4 讨论

愈肺丸由白英、半枝莲、白花蛇舌草、鱼腥草, 冬虫夏草, 阿胶、北沙参、黄精、川贝母, 百合、冬瓜子, 海浮石、茯苓等组成, 方中以白英为君药, 取其清热解毒、抗肿瘤之功, 半枝莲、白花蛇舌草, 鱼腥草清热解毒, 冬虫夏草补肺肾止咳喘, 共为臣药, 以助君药之力, 阿胶、北沙参、黄精、百合养阴润肺, 海浮石清肺化痰, 软坚散结, 川贝母、冬瓜子清热化痰, 茯苓健脾去湿, 以绝生痰之源, 均为佐药, 甘草调和诸药以为使药, 共奏清热解毒、养阴润肺, 化痰止咳之功, 治标扶正。

消瘤胶囊由硼砂、三七、血竭、乳香(制)、没药(制)、儿茶、冰片、雄黄、白矾(煅)、硼砂、僵蚕、鸡内金等组成。方用硼砂、三七、血竭为君, 消积块、蚀恶肉, 活血行淤、止血止痛; 乳香、没药活血化淤, 通络止痛; 儿茶、硼砂散热化痰、止血敛疮; 雄黄、冰片、白矾, 去湿热、消肿块、解毒, 去腐生新共为臣药, 佐以僵蚕去风化痰解痉; 鸡内金为使胃消食消积。全方化痰消积, 解毒活血, 止痛, 治标为主, 兼扶其本。

通过愈肺丸合消瘤胶囊两方合用共奏清热解毒, 养阴润肺, 活血化痰, 清肺化痰, 软坚散结, 抗癌消瘤之功, 而且毒副作用小, 临床治疗各种原发和继发性肺癌热毒炽盛以及阴虚内热者, 多年来用于治疗各种肺癌患者, 可以控制病情的发展, 缓解症状, 抑制肿瘤生长, 使部分肿瘤缩小或消失, 有些长期带瘤生存, 减轻病人痛苦, 提高生存质量, 一些患者达到了临床治愈的效果, 收到了良好的成效。

## 癌症非绝症，肺癌更好治

唐诗富

(湖南省衡东县新塘镇东健路 128 号, 湖南 衡东, 421411)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0084-02

癌症是不治之症，是医学领域公认的最大难题，是各国名医梦寐以求攻克的目标，也是数百年来医学泰斗们“望癌兴叹”的憾事。

认为癌症是不治之症，这观念有 50% 是不正确的，凡事都须“一分为二”，中医认为“癌症非绝症”，西医的放疗、化疗给病人带来了不能承受的痛苦，有的甚至加重了病情，加速了死亡，使人们闻声色变。其实大可不必，无论对任何病症都得放松心情，只要找到根源，科学对待治疗，找到合理的药物，何愁不康复呢？一个得了癌症的病人，并不等于判了死刑，这要看患者是什么癌，多长时间，治癌的实践告诉我们，有的癌症是可以治愈的，至少可以延长患者的生命，特别是肺癌，它多了一条体外皮肤排毒的途径，所以临床治癌经验表明“癌症非绝症，肺癌更好治”。

### 1 论肺癌的形成

肺位于胸中，上连喉咙，开窍于鼻。生理功能是，司呼吸，主一身之气，主宣发，肃降，外合皮毛，通调水道。

肺癌成因：感冒是祸根，感冒久治不愈，久咳不止转急性气管炎，再转慢性气管炎，到哮喘，到肺气肿，到肺结核，最后到肺癌。

中医认为“因虚致滞，因滞留毒，因毒致癌”，一个人的癌病其实就是这样形成的。人体癌病的形成是有规律的，人体内每个细胞照章行事，知道何时该生长、分裂，也知道怎样和别的细胞相结合，形成组织和器官，而构建不同组织的图形，这就是人体基因。人体内都有原癌基因，原癌基因主管细胞分裂、增殖。人的生长需要它，为了管束它，人体内还有抑癌基因，平时两种基因维持平衡，但是人在大自然的世界里，在风、寒、暑、湿、燥、火、毒的影响下，从外表到内脏，就会发生病态，久而久之留在人体内形成阻塞而不流畅，随着人体气血的运行，循环的肉体内就受到阻滞，而日积月累而不散，就会越来越大，也就是原癌基因战胜了抑癌基因，形成肿块，产生了癌细胞，通过人的淋巴送到人体的各个部位，送到什么部位就叫什么癌。比如说送到脑就叫脑癌，送到肝就叫肝癌，

送到肺就叫肺癌。

### 2 中医治肺癌

①古代名医对肺病的治疗，采用治肺十二法（宣肺治疗法、降肺治疗法、清肺治疗法、通肺治疗法、泻肺治疗法、润肺治疗法、化痰治疗法、补肺治疗法、养肺治疗法、敛肺治疗法、止血治疗法）②中医治肺癌，我们根据中医治肺的十二条经验，结合观察肺癌的临床症状，按照中医学理论，归属于“喘咳”、“劳积”类范畴。肺癌之成因，归纳为八个字“气滞、血瘀、痰凝、热毒”，久而久之结积而成。因此，治疗上当以“止咳平喘、化痰软坚、活血化瘀、清热解毒”为主，又肺为娇脏，喜润而恶燥，肺有病变时最易耗伤气阴，病久尤为明显，故中晚期肺癌患者多表现为气阴不足，当加用益气养阴之品。③药物治疗（自制清肺散结排毒丸，每日三次，每次 10g）

方剂：红参、田三七、穿山甲、浙贝母、淫羊藿、射干各 400g，菟丝子、破故子、龟板、黄芪、茯苓、巴戟天、威灵仙、金樱子各 300g，生半夏、生南星、八角莲、七叶一枝花各 100g，竺黄、海马、五味子、陈皮各 50g，共碾细末和丸。

### 3 肺癌体外排毒法

①每天早晨做深呼吸 33 次，吐故纳新，体外排毒，然后喝冷开水一杯（早上）；②中医传统拔罐排毒法（每天在肺俞穴排毒一次）（上午）；③薰蒸水疗排毒法（先薰疗后洗脚）（下午）；④外敷排毒膏，体外排毒法（晚上）。

### 4 肺癌的预防

①每天早晨做深呼吸体外排毒，然后喝冷开口一杯；②成人肺癌患者 80% 有抽烟嗜好，预防肺癌戒烟是关键；③注意饮食搭配，多吃蔬菜和止咳润肺的水果；④每季度服一剂通肺排毒中药（方剂：百合、生地、银花各 15g，南北沙参各 12g，天门冬，麦冬、黄芩各 10g，白茅根、白花蛇舌草、鱼腥草、铁树叶各 30g，生苡仁 15g，陈皮 10g）煎水服用；⑤预防感冒，对于咳嗽、哮喘、支气管炎、肺气肿、肺结核宜早期治疗，杜绝肺癌通道。

# 中医中药结合动脉插管化疗 治疗晚期肺癌 150 例临床观察

周维顺 刘振东 林胜友 谢长生  
(浙江省中医院, 浙江 杭州, 310006)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0085-02

我科近 10 年来与放射科合作,用中医中药结合支气管动脉插管化疗治疗晚期肺癌 150 例,近期疗效较为满意,现报道如下:

## 1 一般资料

本组 150 例,男性 120 例,女性 30 例。年龄最大 70 岁,最小 37 岁,平均 54.5 岁,均有病理证实。其中鳞癌 60 例,腺癌 80 例,小细胞肺癌 10 例,每例病例均插管化疗 2 次或以上,共插管化疗 362 人次。

## 2 病例选择

凡在本院或外院检查,明确诊断为晚期肺癌,包括术后复发或转移,高龄不愿手术者,白细胞总数均在  $4 \times 10^9/L$  以上、血小板在  $50 \times 10^9/L$  以上、肝肾功能正常者,根据 NCCN 指南中肺癌的 TNM 分期法均为 III 期、IV 期患者。

## 3 治疗方法

分插管前、中、后三个阶段五个步骤:

### 3.1 插管前

以中医辨证分型治疗为主:①阴虚毒热型,由于邪毒蕴结而致阴虚内热,症见干咳、少痰或痰少而粘、痰中带血、口干咽燥、低热、便干、脉细数、舌红或暗红、苔薄黄或黄白相兼。治拟养阴清热解毒,软坚散结。常用中药为:南北沙参各 12g 天麦冬各 10g 炙鳖甲打先煎 30g 山海螺 30g 浙贝 10g 川贝 10g 半枝莲 30g 白花蛇舌草 30g 杏仁 10g 仙鹤草 30g 白英 30g 黛蛤散 24g 等;②痰湿蕴肺型,多因原有呼吸道疾病,脾虚痰湿,痰热犯肺而致咳嗽、痰多而白粘、胸闷、纳呆、便溏、乏力、胸痛发憋、舌暗淡、苔白腻、脉滑数。治拟健脾化痰,解毒清肺。常用中药为:

茯苓 15g 陈皮 10g 半夏 10g 生米仁 30g 苍白术各 10g 生黄芪 30g 浙贝 10g 猫爪草 30g 半枝莲 30g 白花蛇舌草 30g 党参 12g 等;③气滞血瘀型,多因邪毒侵肺,气机不畅,气滞血瘀,痰瘀互结而致。症见咳嗽、气急胸痛如锥刺、便秘口干、时有痰血、舌红或绛有瘀点、苔薄黄、脉弦或细涩。治拟理气化滞、活血解毒。常用中药为:鱼腥草 30g 葶苈子 30g 枳壳 10g 杏仁 10g 瓜蒌皮 30g 铁树叶 30g 桔梗 10g 远志 6g 茜草根 10g 等;④脾肾两虚型,多因久病气血耗损,阴损及阳而致脾肾双亏,瘀阻气道而痰不易咳出。治拟温补脾肾、益气解毒。常用中药为:生黄芪 30g 太子参 30g 茯苓 15g 白术 10g 补骨脂 15g 菟丝子 15g 冬虫夏草 10g 山海螺 30g 等。

### 3.2 支气管动脉灌注抗癌药物

采用 Seldinger 氏法经股动脉穿刺插管,用 6F Cobra 导管(头部形态自制)。根据病变位置选择性插入支气管动脉,经造影证实后将 5-Fu 或 5-Fu DR1.0g、MMC10mg(若鳞癌改用博来霉素 30mg)分别溶解在 40ml 生理盐水中缓慢注入,然后使顺铂(DDP) 60-100mg 溶解在 60ml 生理盐水中缓慢注入,约注射 20 分钟,注射完毕,拔出导管,局部压迫 15 分钟,待已止血,包扎,结束手术。本组共 150 例,总插管 362 人次,每例均插管 2 次或以上。

### 3.3 插管后

①水化与利尿:由于本组均使用疗效肯定和较好的广谱抗癌药物 DDP,因其毒性较大,尤其以消化道及肾毒性最明显,故为了增加 DDP 的肾脏清除率,降低尿中 DDP 浓度,减少与肾小管细胞结合,从而减少



DDP 的肾毒性, 所以凡 DDP 剂量 $\geq 60\text{mg}$  者都进行水化与利尿。②用中药调理: 由于化疗药物对消化道毒性作用大, 从而引起肝胃不和、功能紊乱、出现恶心、呕吐、不能饮食、脘腹胀满, 有时大便失调、脉弦或细、苔白或糙, 治当疏肝和胃、降逆止呕, 药用姜竹茹 12g 姜半夏 10g 砂仁后下 10g 猪茯苓各 15g 广陈皮 10g 吴萸 3g 黄连 6g 旋覆花包 12g 代赭石包 15g 炒白芍 10g 炙草 6g 柿蒂 30g 生炒米仁各 30g 丁香 5g 焦三仙各 15g 等。由于大剂量化疗药物灌注体内, 患者都有不同程度的脾胃受损, 运化失调, 生化乏源, 不能统血、藏血, 加之先天之肾进一步亏损, 所以化疗后病人马上出现消化道功能障碍。中医认为这主要是由于病人接受介入化疗后免疫功能进一步低下、毒邪入侵、损伤肝肾、脾胃, 造成机体内热毒过盛、气血津液受损、气血不和、脾胃失调, 肝肾亏损所致, 同时对此类病人介入化疗后采用滋补肝肾、健脾和胃、温补气血、清热解毒为治则, 药用: 生黄芪 30g 猪茯苓各 15g 女贞子 15g 生炒米仁各 30g 仙半夏 10g 广陈皮 10g 半枝莲 30g 白花蛇舌草 30g 绞股蓝 30g 当归 15g 猫爪草 30g 浙贝 10g 白英 30g 太子参 30g 红枣 10 枚等。

## 4 结果

### 4.1 疗效标准

凡复查肺部 CT 肿瘤最大直径乘以其垂直径较治疗前缩小 50% 以上为有效, 50% 以下为无效。根据吸收程度又分为:

- ①CR: 经 CT 和/或纤支镜病灶全部吸收者;
- ②PR: 病灶缩小 $\geq 50\%$ 者;
- ③NP: 病灶缩小不到 50% 或扩大不足 25% 者;
- ④PD: 病灶较前扩大 25% 以上者。

### 4.2 统计方法

生存率统计采用寿命表法统计。

### 4.3 结果

本组 150 例患者中, CR 15 例, PR 110 例, NR 20 例, PD 5 例, 总有效率为 96.66%。生存率用寿命表法统计, 150 例病例中, 治疗后半年生存率为 94%, 一年生存率为 90%, 二年生存率为 84%, 三年生存率

为 76%。

## 5 讨论

5.1 对晚期肺癌患者, 中医主要通过辨证施治和辨病论治相结合

一般都能改善症状, 提高生存质量, 但本组病例都是中医中药结合动脉插管化疗, 所以在治疗原则上, 主要分为插管化疗前后二个阶段, 扶正与抗癌相结合。化疗后针对化疗药物引起的各种毒副反应采用疏肝和胃、降逆止呕及温补气血、滋补肝肾、健脾和胃、清热解毒二种不同方法, 近期疗效更为满意, 有效率明显高于我们过去单用介入化疗而未用中药治疗组 ( $P < 0.001$ ), 提示中医中药确有良好作用并证明如果中医辨证正确, 方法灵活, 有效率就能明显提高。

5.2 中医与西医治疗方法虽然完全不同, 但二者结合就能提高临床疗效

通过本文总结体会到:

①中医对肿瘤病因病机通过辨证施治确能稳定患者的内环境, 增强患者的细胞免疫和体液免疫, 调整患者的神经内分泌功能, 激活癌症患者的免疫监视功能。有些中药还具有明显的抗突变作用, 这些都是为提高癌症患者的自身抗癌能力, 从而使机体运用自身免疫功能去抑杀癌细胞; 一些活血化瘀中药, 还能改善肺癌患者的血液高凝状态, 从而阻止肺癌细胞在远隔部位的着床转移; 一些养阴解毒的中药对实验动物肺癌还具有抗转移作用, 同时还能减轻化疗后的毒副反应, 但对实体瘤缩小作用较弱;

②支气管动脉插管化疗药物剂量大, 且集中灌注, 杀伤力强, 能使实体瘤迅速缩小, 但毒副反应较大, 而结合中医中药治疗后, 化疗的毒副反应就明显减少, 且加快了病情的恢复, 明显提高疗效, 延长患者存活期, 这也证明了只有这样扬长避短, 把取效快与慢、药力大与小紧密结合起来, 才能提高临床疗效。

5.3 笔者认为中医辨证施治结合支气管动脉插管化疗治疗晚期肺癌近期疗效好而快,

且操作方便, 并发症少, 毒副反应也明显减少, 确是目前晚期肺癌治疗中最有效的方法, 在临床中很值得推广应用。

## 非小细胞肺癌的中西医后续治疗

李金瀚

(南方医科大学附属南方医院肿瘤中心, 510515)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0087-04

**【摘要】**非小细胞肺癌的后续治疗是2011年ASCO会议的热点之一。本文从现代医学和中医药两个方面对完成主体治疗后的“后续治疗”进行讨论,包括维持治疗与巩固性治疗。维持治疗又分成持续维持治疗或换药维持治疗。前者是指用原方案或其中一种药进行维持治疗;后者是指换用一线治疗未用过的药来进行维持治疗。从近年研究看,换药维持治疗可看到疗效,可延长PFS或OS,例如,肺腺癌用培美曲塞或EGFR-TKIs进行维持治疗,前者可降低25%的恶化进展风险和降低8%死亡风险;后者根据SATURN临床试验,厄罗替尼用于一线化疗疗效评价SD患者的维持治疗可使PFS及总生存期(OS)获益。非小细胞肺癌的巩固性治疗,其含义更为广泛,从广义上说是指肿瘤经过手术,放疗,化疗等主体治疗取得疗效后,为了达到根治或延长生存期所采取的治疗措施,巩固其治疗效果。包括早期肺癌术后辅助化疗,局部晚期肺癌同步或序贯化疗/放疗取得疗效后的巩固性治疗以及转移性晚期肺癌的巩固性治疗。维持治疗的主要直接观察指标是PFS(当然,OS也是重要的观察指标);而巩固性治疗的主要观察指标是总生存期(OS)。2006年,在美国非小细胞肺癌NCCN指引中首次提到“巩固性化疗”(Consolidation chemotherapy)一词。在2010年版NCCN指南中,有关非小细胞肺癌的巩固性化疗作了修改:由原来的循证医学证据2级降为3级。这一修改说明目前“巩固性化疗”并不成熟。但从临床实践中感悟到,在非小细胞肺癌多学科综合治疗计划中,有个“巩固性治疗”阶段是十分重要的,她预示着“把非小细胞肺癌变成一种慢性病”的期望——延长总生存期和提高生活质量。在现阶段,过继性细胞免疫治疗及“辨证施治与辨病论治相结合”的中医药治疗是值得深入研究的巩固性治疗方法。

**目的:**观察以培美曲塞作为肺腺癌的维持化疗,中药和过继性细胞免疫治疗作为非小细胞肺癌的巩固性治疗的疗效。**方法:**在临床工作中作开放性非随机对照性临床观察:(1)晚期肺腺癌在一线化疗获得PR或SD效果基础上,用培美曲塞作维持化疗,观察其毒副反应及疗效;(2)用EGFR-TKI吉非替尼作为非小细胞肺癌的后续治疗的总生存期观察;(3)用中医药和过继性免疫疗法作为非小细胞肺癌巩固性治疗的临床观察。**结果:**(1)在8例肺腺癌患者中,培美曲塞作为维持化疗有效,其中有5例维持化疗超过10个周期,最长1例培美曲塞进行了21个周期后才出现PD;(2)非小细胞肺癌化疗或化放疗后在EGFR基因是否突变未知情况下,应用吉非替尼作后续治疗明显延长了总生存期;(3)经长期随访的11例晚期非小细胞肺癌应用中药和CIK/IL-2作为巩固性治疗生存期明显受益。**结论:**(1)培美曲塞作为肺腺癌的维持治疗可提高总生存期,毒副反应可以接受;(2)在EGFR突变未知条件下,有吉非替尼作为后续治疗,观察1个月有效者,继续服用可使生存期受益;(3)中医药和过继性细胞免疫治疗作为非小细胞肺癌的巩固性治疗可使患者生存期延长,提高生存质量。由于本文只是一些“零散”的临床观察,尚无足够的循证医学证据,难以得出结论,只作为临床治疗思路供参考之用。

**【关键词】**非小细胞肺癌;维持化疗;分子靶向药物;中医药;细胞免疫治疗;巩固性治疗

人们要想提高非小细胞肺癌患者的总生存期,主体治疗后的“后续治疗”是十分重要的一步。近年来,学者们已注意到细胞毒药物以及分子靶向药物用作非小细胞肺癌的维持治疗,并逐步取得了成功。在我国,T细胞免疫治疗及中医药作为肺癌的巩固性治疗也引人瞩目。

### 1 肺癌“后续治疗”的含义

目前,非小细胞肺癌“后续治疗”并无明确定义。今年ASCO会议,高层次的非小细胞肺癌专题讨论就是这一题目。广义上说,后续治疗包括完成主体治疗后,为了提高生存质量和延长总生存期所采取的各种

治疗措施,包括近年受到重视的“维持治疗”与“巩固性治疗”,并逐步在积累经验。

“维持性化疗”或“维持治疗”在非鳞性非小细胞肺癌中已得到确认。维持性化疗可分为“持续维持化疗”和“换药维持化疗”。前者是指用原方案或其中一种药进行维持治疗;后者是指换用一线治疗未用过的药来进行维持治疗。从近年研究看,换药维持治疗可看到疗效,可延长PFS或OS,例如,肺腺癌用培美曲塞或EGFR-TKIs进行维持治疗,前者可降低25%的恶化进展风险和降低8%死亡风险;后者根据SATURN临床试验,厄罗替尼用于一线化疗疗效评价SD患者

的维持治疗可使生存期获益。

目前“巩固性治疗”尚无明确定义。2006年,在美国非小细胞肺癌NCCN指引中首次提到“巩固性化疗”(Consolidation chemotherapy)一词。在2010年新版NCCN指南中,有关巩固性化疗作了修改:由原来的询证医学证据2级降为3级。这一修改说明目前“巩固性化疗”(consolidation chemotherapy)并不成熟。我们是否可以参考“维持治疗”的含义来初步理解“巩固性治疗”的含义。临床实践中感悟到,在肿瘤综合治疗计划中,“巩固性治疗”值得重视。巩固性治疗的概念,从广义上说是指肿瘤经过手术,放疗,化疗等主体治疗取得疗效后,为了达到根治或延长生存期所采取的治疗措施,巩固其治疗效果。包括早期肺癌术后辅助化疗,局部晚期肺癌同步或序贯化疗/放疗取得疗效后的巩固性治疗以及转移性晚期肺癌的巩固性治疗。维持治疗的主要直接观察指标是PFS(当然,OS也是重要的观察指标);而巩固性治疗的主要观察指标是总生存期(OS)。

## 2 非小细胞肺癌的维持治疗

①细胞毒药物用于维持治疗:近年,第3代细胞毒化疗药物(泰素、泰索帝、健择、诺维本,等)用于非小细胞肺癌维持治疗的临床试验均未取得成功。JMEN随机对照(n=663)临床试验:力比泰 500mg/m<sup>2</sup> d1, 静脉滴注+ BSC 每3周与安慰剂 + BSC 每3周对照,直到PD。结果:PFS为4个月 vs. 2个月, HR: 0.60, 95%CI 0.49-0.73, p<0.00001;在非鳞性非小细胞肺癌组(n=481)总生存期为15.5个月 vs. 10.3个月, HR:0.70, 95%CI:0.56-0.88, p=0.002。这是第一个证明了力比泰维持治疗晚期NSCLC显著延长总生存期的随机、双盲、安慰剂对照并且控制良好的III期研究。

②分子靶向药物用于维持治疗:EGFR基因突变是指导TKIs有效治疗的重要依据。EGFR基因是ErbB家族成员之一,位于染色体7p12-14区。非小细胞肺癌中EGFR基因突变90%以上集中在外显子18-21,其中突变主要有:①外显子19缺失,主要是编码氨基酸(KELREAT)序列缺失,这一缺失改变了EGFR受体ATP结合巢的角度,增强了肿瘤细胞对小分子TKIs的敏感性;②外显子21点突变,858位密码子亮氨酸置换成精氨酸(L858R),位于DGF序列附近,其作用使A-loop的稳定性增强,提高了肿瘤细胞对EGFR-TKIs的敏感性。目前研究认为,外显子19突变

的患者对EGFR-TKIs治疗有效率最高,是最重要预测因子。外显子20的点突变或碱基插入突变,点突变主要是第790位密码子出现C-T转换,引起EGFR蛋白中该位点的氨基酸由苏氨酸转变为甲硫氨酸(T790M),该突变使得肿瘤细胞对TKIs产生耐药。因而,外显子20的突变,对EGFR-TKIs的治疗是一不利因素。SATURN临床试验设计:既往未化疗的IIIB期IV期患者1949例,4个周期含铂两药方案化疗后,疗效评价有效或稳定(CR、PR、SD)的889例患者随机分为厄洛替尼维持治疗组(150mg/d)和安慰剂对照组,直至PD为止。结果:厄洛替尼维持治疗组的PFS明显改善,总生存期为12个月 vs. 11个月, HR=0.81 (0.70-0.95), p=0.0088。亚组分析显示,亚裔,女性,腺癌,从不吸烟者,其疗效居优。中国的OPTIMAL临床研究设计未经化疗IIIB/IV期NSCLC患者EGFR基因突变(外显子19缺失或外显子21点突变L858R), ECOG PS 0-2, N=165, 随机分成两组:甲组特罗凯150mg/天,直至进展;乙组含铂双药化疗。结果ORR为83% vs. 36% (p<0.0001)。对于EGFR活化突变的NSCLC患者,特罗凯是高效一线治疗药物:中位PFS延长三倍(13.1月 vs. 4.6月);特罗凯治疗疾病进展和死亡风险降低84% (HR 0.16);各亚组(组织学、吸烟史、年龄、性别、疾病分期)特罗凯一线治疗均有获益;除了皮疹(大部分为轻到中度),特罗凯严重不良反应较化疗少。2011年ASCO会议上,中国孙燕院士报道(abstr.7522):埃可替尼(icotinib)在一线或二线化疗后治疗晚期非小细胞肺癌与吉非替尼的III期双盲随机对照研究(n=399例), icotinib 150mg, Tid, 吉非替尼250mg, 1/d, 结果:ORR 27.6% vs. 27.2%; DCR 75.4% vs. 74.9%; TTP 156d vs. 111d; mPFS 137d vs. 102d, HR 0.84, 95%CI 0.67-1.05; mOS 504d vs. 531d。提示国产icotinib疗效与吉非替尼相似,毒副反应轻,可用于一线或二线化疗后的晚期非小细胞肺癌患者的治疗。据广州报道,为了探讨非选择性意向人群晚期非小细胞肺癌患者二线或三线应用吉非替尼治疗对总生存期的影响。方法:回顾2003年1月至2008年12月应用吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌,有随访资料的56例患者,对其疗效,毒副反应进行观察,并对其亚组进行生存期分析。结果:全组56例非小细胞肺癌患者中,服用吉非替尼的疗效评价:PR 12例(其中有2例接近CR),占21.4%; SD 20例,占35.7%; PD 24例,占42.9%。疾病控制率

(PR+SD) 为 57.1%。在取得 PR 效果的 12 例患者中位缓解时间为 6 个月 (范围: 3 个月至 78 个月); 在取得 SD 效果的 20 例患者中位稳定时间为 4 个月 (范围: 2 个月至 24 个月)。吉非替尼治疗有效者 (PR 或 SD) 与治疗无效者 (PD) 相比, 前者的中位生存时间及总生存期明显地优于后者 ( $P<0.001$ )。结论: 本组临床观察提示吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌获得疾病控制者 (PR 或 SD), 其中位生存时间和总生存期明显延长。

### 3 过继性细胞免疫疗法用作非小细胞肺癌的巩固性治疗

①日本学者 Kimura H, Yamaguchi Y, 等人早在 1995 年报道, 105 例手术切除未净的 III 期非小细胞肺癌的患者, 术后 1 个月内开始规范性辅助化疗放疗。化疗/放疗结束后两周, 随机分成两组: 甲组用 LAK/IL-2 治疗, 每 3-4 个月进行 1 个疗程, 共持续两年。乙组不用 LAK/IL-2, 作随机对照。结果: 甲组 7 年生存率为 39.1%; 乙组 7 年生存率为 12.7%。两组比较有显著性差别 ( $p<0.01$ )。说明以 LAK/IL-2 作为

术后辅助性化疗/放疗主体治疗结束后的巩固性治疗获益, 可改善总生存期。

②我科近年来也开展用 CIK/IL-2 (过继性免疫治疗) 作为肿瘤主体治疗后的巩固性治疗作为治疗思路。

典型医案分析: 患者张某, 男, 45 岁。病案号: 393551。患者于 2005 年 7 月因咳嗽, 右胸隐痛不适, 活动后气促, 曾按肺结核治疗。后经我科支气管镜检查及肺穿刺活检确诊为右下肺鳞癌, 伴纵隔淋巴结转移, 胸膜转移及肝转移。在我科住院经化疗 4 周期 (健择+泊尔定) 后, 病情明显好转 (PR)。休息两周后, 进行胸部三维适形放疗。尔后, 应用过继性细胞免疫治疗 (CIK/IL-2) 和中药治疗 (辨证施治与辨病论治相结合)。共用 CIK/IL-2 过继性细胞免疫治疗 6 个疗程 (每个疗程 CIK 细胞在 100 个亿以上)。多次复查病情稳定, 肿瘤标志物正常。起病至今已 5 年余, 生活质量良好, 坚持上班工作 (末次随访: 2010 年 9 月)。现将 11 例 IIIb 期或 IV 期非小细胞肺癌以 CIK/IL-2 作为巩固性治疗的疗效观察, 列表如下:

#### 11 例肺癌用 CIK/IL-2 巩固性治疗的随访观察

姓名	性别	年龄	病理	分期	综合治疗	CIK/IL-2	生存期
李 某	男	59	鳞	IV	化疗, 放疗, 等	4 疗程	4 年余
李某某	女	54	腺	IIIb	手术, 化疗, 等	4 疗程	4 年余
张某某	男	60	鳞	IIIb	手术, 化疗, 放疗	4 疗程	4 年 (健在)
黄某某	男	52	腺	IV	化疗, 放疗 (脑)	4 疗程	4 年
刘某某	男	58	鳞	IIIb	手术, 化疗, 放疗	4 疗程	4 年 (死于冠心)
龙某某	男	59	腺	IV	手术, 化疗, 靶向	4 疗程	8 年
刘 某	男	43	腺	IIIb	化疗, 手术, 靶向	4 疗程	4 年余
张某某	男	40	鳞	IV	化疗, 放疗, 等	4 疗程	5 年余 (上班)
李某某	女	56	大	IV	手术, 化疗, 等	4 疗程	6 年 (健在)
包某某	女	67	腺	IV	化疗, 靶向, 等	13 疗程	8 年 (继续)
梁某某	男	67	鳞	IIIb	开胸活检, 化放疗	4 疗程	4 年 (健在)

上述临床实践提示, 过继性细胞免疫疗法作为非小细胞肺癌的巩固性治疗值得深入研究, 可望延长生存期及提高生活质量。但尚需高级别的循证医学证据进一步证实。

#### 4 中医药作为非小细胞肺癌的巩固性治疗

中医药对肺癌有一定的治疗作用已得到临床验证。近年, 中国中医研究院广安门医院林洪生, 等报告非小细胞肺癌的中医循证医学研究: “中药治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究”...国家十五科技支撑计划。入组病例均为病理确诊的III-IV期非小细胞肺癌, 随机分为三组: 中西医结合组 1 9 9 例 (规范化疗+参一胶囊); 西医组 2 1 5 例 (规范化疗+安慰剂); 中医组 1 7 3 例 (华蟾素注射液, 榄香烯注射液, 康莱特注射液, 单独或交替使用)。结果: 三组中位生存期分别为 12.03 月, 8.46 月和 10.92 月。中西医结合组的中

位生存期明显高于西医组 ( $p=0.0118$ ), 取得了循证医学证据。笔者应用中药煎剂 (服用中药在半年以上) 作为非小细胞肺癌的巩固性治疗。观察组: 81 例, 男 59 例, 女 22 例, 中位年龄 59 岁 (范围 26—79 岁), 病理诊断: 腺癌 48 例, 鳞癌 28 例, 大细胞癌 2 例, 腺鳞癌 3 例。疾病分期: IIIA 期 11 例, IIIB 期 33 例, IV 期 37 例。其中, 手术治疗加化疗和/或放疗后服用中药者 23 例, 其余 58 例是在完成化疗或放疗后服用中药。对照组: 81 例, 男 56 例, 女 25 例, 中位年龄 58 岁 (范围 32—76 岁)。病理诊断: 腺癌 46 例, 鳞癌 29 例, 大细胞癌 2 例, 腺鳞癌 4 例。疾病分期: III A 期 10 例, IIIB 期 33 例, IV 期 38 例。不服用中药。根据“辨证论治与辨病施治相结合”的原则开出中药处方。结果: 观察组和对照组生存率及中位生存期比较如下 (下表)。

	观察组 (81 例)	对照组 (81 例)	P 值
1 年生存率	70.3% (57)	61.7% (50)	$p>0.05$
2 年生存率	37.0% (30) *	20.9% (17)	$p<0.05$
3 年生存率	20.9% (17) #	08.6% (07)	$p<0.05$
5 年生存率	08.6% (07)	03.7% (03)	$p>0.05$
中位生存期	18 个月	12 个月	延长 6 月

( \*  $X^2=5.06$  ; #  $X^2=4.89$ )

该临床观察说明, 以中医药作为非小细胞肺癌的巩固性治疗, 可改善 2 年和 3 年生存率和中位生存期, 但未能明显提高 5 年生存率。

#### 5 医案分析

医案 1: 某女, 60 岁, 东莞人。病案号: YB0086882。2007 年 6 月开始咳嗽, 以干咳为主, 夜间较重, 伴气促。无血痰。2007 年 10 月 31 日, 在广州医学院附属一院胸部 CT 检查显示: 右上肺叶尖段周围型肺癌并两肺血行转移。2007, 11, 1, 支气管镜下肺活检, 诊断为肺腺癌。因害怕化疗, 选择易瑞沙治疗, 250mg, 1/d, 连服 1 个月后症状加重, 复查 CT 右肺病灶明显扩散 (PD)。2007 年 12 月 30 日, 入住南方医院肿瘤科, 开始接受化疗: 吉西他滨 (健择) 1.6g, IV, d1, d8; 奈达铂 130mg IV d1。两个周期后评价 SD, 症状有所好转。继续化疗, 方案改为: 吉西他滨+卡铂, 两个周期后评价 MR。再做两个周期后,

保持稳定, 症状继续好转, 咳嗽基本消失, 食欲大致正常, 精神状态较好。2008 年 7 月 8 日, 开始 CIK/IL-2 治疗及服中药。2009 年 4 月用培美曲塞 0.8g, IVgtt, q3w, 作为维持化疗, 有效, 毒副反应不大, 咳嗽等症状减轻, 体重增加, 生活质量明显提高。4 个周期后改为 q4w, 8 个周期后改为 q6w, 至今已进行培美曲塞维持化疗 18 个周期。坚持服用中药煎剂两年余。带瘤生存至今已近 4 年, 做家务, 带孙子。末次随访时间: 2011 年 5 月 3 日。

医案 2 某女性, 68 岁, 2002 年 11 月 25 日确诊为右下肺低分化腺癌, 纵隔及锁骨上淋巴结转移, 右股骨转移。疾病分期: IV 期。免疫组化检测结果: EGFR, IGFR, Her-2 均为强阳性 (+++), P53, ER, PR 均为阴性。肿瘤标志物: CEA, NSE 正常, TPA1.91ug/ml, TPS128.8U/L。2004 年 12 月 4 日右肺病灶行聚能刀局部治疗后, 开始化疗 (健择+铂

尔定), 两个周期后, 骨髓抑制明显。于 2003 年 1 月 21 日开始易瑞沙治疗有效; 曾于 2003 年 3 月自行停用易瑞沙, 用非铂两药方案化疗(多西他赛+吉西他滨), 评价: PD。又重新服用易瑞沙(ZD1839)至今。2003 年 11 月 10 日 PET-CT 检查病灶全部消失。2003 年 10 月开始 CIK/IL-2 治疗, 至今 CIK/IL-2 治疗 13 个疗程; 2005 年 3 月曾用转染 K19 基因的 DC/CTL 治疗 3 次; 间断服用中药。随访至今已健康地生活 7 年余, 生活质量良好。2010 年 8 月, 出现左颈部及纵隔淋巴结肿大, 正在继续治疗中, ……

医案 3 吴某, 男性, 右肺大细胞肺癌, 两侧纵隔淋巴结转移, 骨转移。TNM 系统分期为 IV 期。化

疗 5 个周期(多西他赛+铂)后, 疗效评价 SD, 在未作组织标本 DNA 测序, EGFR 突变状态未知的情况下, 用厄洛替尼(特罗凯) 150mg/d, 作维持治疗, 咳嗽等症状明显好转, 精神和食欲改善, 胸部 CT 检查病灶稍缩小, 连续服用特罗凯 3 年零 8 个月, 取得带瘤生存, 病情稳定的疗效。

## 6 小结

近年临床实践初步证明, 重视培美曲塞或分子靶向药物作为非小细胞肺癌(尤其是肺腺癌)的维持治疗或用 T 细胞免疫疗法和中医药作为巩固性治疗, 可望改善总生存期和提高生活质量。

## 相关文献:

### 局部晚期非小细胞肺癌同期放化疗的疗效观察

目的 探讨局部晚期非小细胞肺癌联合放化疗的临床疗效.方法 选取我院2006年8月至2009年7月收治的60例非小细胞肺癌患者的临床资料,随机分为治疗组(30例)和对照组(30例),对照组患者采用单纯放疗,治疗组患者采用放化疗联合治疗,比较2组患者近6~7周的症状改善情况.结果 治疗组患者显效12例,有效13例,无效5例,总有效率83.33%;对照组患者显效9例,有效13例,无效8例,总有效率70%,2组患者疗效比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ).结论 以羟基喜树碱为主联合放射疗法治疗局部晚期非小细胞肺癌,能减轻患者的临床症状,改善生存质量,疗效满意值得在临床推广.

作者 杨万飞(辽宁省本溪县第一人民医院胸外科,辽宁本溪,117100);

### 人源 Dickkopf-1原核表达产物在非小细胞肺癌患者血清中的应用研究

目的 探讨非小细胞肺癌患者血清中 Dickkopf-1(DKK-1)自身抗体潜在的临床应用价值.方法 应用 RT-PCR 方法获得 DKK-1 cDNA,构建原核表达载体 pET30a(+)/DKK-1,亲和层析方法纯化蛋白,SDS PAGE 电泳及 Western blot 鉴定,应用间接 ELISA 方法对38名健康志愿者和97例非小细胞肺癌患者血清中 DKK-1自身抗体进行检测.结果 DKK-1自身抗体在非小细胞肺癌患者血清中的阳性率为34.0%,特异性为84.2%;DKK-1自身抗体与非小细胞肺癌患者有无远处转移存在相关性( $P=0.006$ );DKK-1自身抗体和肿瘤标志物癌胚抗原联合检测的阳性率明显高于癌胚抗原与胃泌素释放肽前体、细胞角蛋白、神经元特异性烯醇化酶、鳞状细胞癌抗原进行联合检测的阳性率.结论 该研究成功构建原核表达载体 pET30a(+)/DKK-1.并建立检测 DKK-1自身抗体的 ELISA 方法.DKK-1自身抗体可能成为非小细胞肺癌诊断、治疗中一种有用的肿瘤标志物.

作者 刘涛(首都医科大学附属北京胸科医院胸外科,101149); 岳文涛(首都医科大学附属北京胸科医院细胞室,101149); 刘志东(首都医科大学附属北京胸科医院胸外科,101149); 王玥(首都医科大学附属北京胸科医院细胞室,101149); 马丽(首都医科大学附属北京胸科医院细胞室,101149); 张丽娜(首都医科大学附属北京胸科医院细胞室,101149);

# 不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞侵袭转移作用的实验研究

李 雁

(上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科, 上海 上海, 200071)

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0092-06

**【摘要】**目的: 以高转移性肺癌细胞(PG)为研究对象, 观察不同治则中药复方对该细胞的侵袭转移作用。方法: 体外培养肺癌 PG 细胞, 把给药血清分为扶正组、祛邪组、扶正祛邪组、空白组四组, 通过 MTT 法筛选含药血清合适的浓度和时间; Transwell 法观察各组抑制该细胞侵袭运动的作用。结果: ①含药血清对肺癌 PG 细胞的影响: 不同治则中药复方对肺癌细胞均有一定的抑制作用, 与空白组相比, 均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且与时间、浓度呈正比, 即时间越长, 浓度越大, 则抑制作用越强; 扶正祛邪组抑制肺癌细胞的作用较扶正组和祛邪组强, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 扶正组和祛邪组两组之间对肺癌细胞的抑制作用无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。②含药血清对肺癌 PG 细胞侵袭的影响: 各组与空白组相比, 对肺癌细胞的侵袭均有一定的抑制作用, 具有统计学差异 ( $p < 0.05$ ), 而扶正祛邪组对肺癌细胞侵袭的抑制作用强于扶正组和祛邪组, 具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 扶正组和祛邪组相比无统计学差异 ( $p > 0.05$ ); 且抑制率与浓度呈正比: 高浓度 > 中浓度 > 低浓度。③含药血清对肺癌 PG 细胞运动的影响: 各组与空白组相比, 对肺癌细胞的运动, 均有一定的抑制作用, 具有统计学意义 ( $p < 0.05$ ), 而扶正祛邪组对肺癌细胞运动的抑制作用强于扶正组和祛邪组, 具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 扶正组和祛邪组组间相比无统计学差异 ( $p > 0.05$ ); 且抑制率与浓度呈正比: 高浓度 > 中浓度 > 低浓度。结论: 不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞侵袭转移具有一定的抑制作用。

**【关键词】** 治则; 扶正; 祛邪; 中药复方; 肺癌; PG 细胞; 侵袭; 转移; 实验研究

肺癌是世界上人类恶性肿瘤中发病率、病死率最高的一种疾病。随着工业化现代化加快, 吸烟、环境污染等危险因素的增加, 中国的肺癌的发病率和病死率呈逐年递增趋势<sup>[1]</sup>。肺癌的转移尤其是内脏转移是导致最终治疗失败乃至死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。目前西医对于肺癌转移的主要治疗手段是化疗和靶向治疗, 但因其较大的副作用和易产生耐受性及昂贵价格, 迫使患者不得不终止治疗。近年来, 中药在抑制肺癌转移领域正逐渐显示潜在优势。本文采用含药血清的方法, 观察扶正、祛邪、扶正祛邪等不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞侵袭转移的作用。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

Wistar 雄性大鼠, SPF 级, 体重  $220 \pm 10\text{g}$ , 共 40 只, 2-3 月龄。购自上海斯莱克实验动物有限公司。动物许可证号: SCXK(沪)2007-0005。于上海市中医医院动物实验中心饲养, SPF 级。

### 1.2 药物

扶正方(生黄芪: 党参: 北沙参: 天冬: 麦冬: 生白术: 2:2:2:2: 2:1); 祛邪方(石上柏: 石见穿: 生牡蛎: 蜀羊泉: 夏枯草: 海藻 2:2:2:1:1:1); 扶正祛邪方(扶正方+祛邪方)由上海市中医医院提供。按照人鼠等效剂量进行换算, 取合适中药, 将处方中药

加水煎煮 2 次, 过滤, 合并, 浓缩最后得出扶正方为  $4.62\text{mg/ml}$  250ml、祛邪方  $3.78\text{mg/ml}$  250ml、扶正祛邪方  $4.8\text{mg/ml}$  250ml 放入  $4^\circ\text{C}$  冰箱保存备用。生理盐水 250ml 上海市中医医院提供

### 1.3 细胞株

人巨细胞肺癌 PG 细胞, 引自浙江省肿瘤研究所, (源自北大医学院病理教研室)

### 1.4 试剂

小牛血清、RPMI-1640 培养液粉剂: 美国 Gibco; 胰蛋白酶 (Trypsin): 上海生物科技有限公司; 甘油 (Glycerol): 上海元象生物有限公司, sigma 分装; 二甲基亚砷 (DMSO): 上海元象生物有限公司; 冻存管、60mm 培养皿、10ml 的离心管、24 孔培养板、Transwell 侵袭小室、美国 Corning 公司。

### 1.5 仪器

倒置显微镜 (日本 Nikon TE2000-E), 细胞培养箱 (美国 Thermo HEPA class 100), 酶标仪 (BIO-TEKELx800); 离心机 (上海安亭科学仪器厂, 800B 型), 电热恒温水温箱 (上海跃进医疗器械厂, WS2-251-79 型), 超净工作台 (美国 Thermo Forma 1200)

## 2 方法

### 2.1 含药血清的制备

先把大鼠称重, 然后按照随机区组的方法把大鼠分为 4 组, 并用苦味酸进行染色标记, 分为扶正组、祛邪组、扶正祛邪组、空白组 4 组, 每组 10 只。给药前禁食 12h, 不禁水。扶正组为 4.5ml/只, 祛邪组 4.5ml/只, 扶正祛邪组 4.5ml/只, 空白组 4.5ml/只, 连续用药三天 (三天 6 次), 采用 0.3% 的戊巴比妥钠按 1ml/只进行麻醉, 采用腹主动脉的方法取血, 并采取装有含有抗凝血的采血管收集血液, 把取得血在室温下静置 2 分钟左右, 3500r/min, 10min 进行离心, 取上层血清, 把取的血清预先在 56℃ 水浴中灭活 30 分钟, 用微孔滤膜对血清进行过滤除菌, 放在 -20℃ 冰箱保存备用。

## 2.2 细胞培养

### 2.2.1 细胞复苏、换液与传代

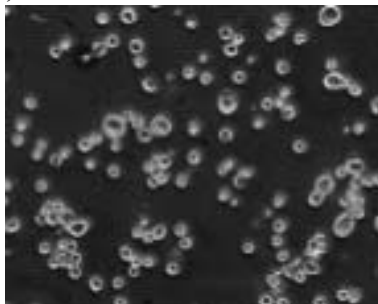
取出液氮中肺癌 PG 细胞, 迅速放入 38℃ 的水浴箱中的水浴中左右摇动使管内液体在 1min 左右溶解, 加入 5ml 的细胞培养液, 吹打为单细胞悬液, 放入培养皿中, 再加入 3ml 细胞培养液, 将培养皿放入 37℃、5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱内培养。观察到细胞液变黄, 在倒置显微镜下观察细胞的生长状态, 放入超净工作台, 用移液器把细胞的废液移去, 加入 4ml 的 D-Hank's 液并轻轻左右摆动清洗细胞废物及中和细胞液, 加入 8ml 的细胞培养液。当细胞生长至单层致密状时, 用 0.25% 胰蛋白酶 1ml 进行消化、传代。

### 2.2.2 细胞生长曲线的测定

取生长良好的细胞, 常规消化离心后计数细胞为 5X10<sup>4</sup>/ml, 以每空 1ml 细胞悬液, 加入 24 孔培养板中, 每天消化 3 孔进行计数, 取其平均值, 连续观察 8 天, 其间观察细胞及时换液, 计数细胞浓度在倒置显微镜 10x 物镜观察计数板四角大方格中的细胞数。细胞压住中线时, 只计左侧和上方。计算, 绘图: 细胞数 = (4 大方格细胞之和/4) × 10<sup>4</sup>

### 2.2.3 含药血清合适浓度和时间实验 (MTT)

取已经调成 3×10<sup>4</sup> 个/ml 肺癌 PG 细胞单细胞悬液, 以 100u/孔接种于 3 块 96 孔培养板中, 每组设 6 个复孔, 右下方剩下孔作为调零孔, 不加细胞液, 其余同其它孔。将培养板放入 37℃、5%CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中, 在倒置显微镜下观察细胞贴壁后, 小心吸取上层



图一: 肺癌 PG 细胞低浓度×100

培养液, 再分别加入上述的含药血清分为 5%、10%、15% 三个浓度, 培养时间段分别为 24h、48h、72h。呈色: 培养结束后, 加入浓度为 5mg/ml 的 MTT 液体 50ul, 继续培养 4h, 吸取各孔内上清, 每孔中加入 DMSO 150UL。比色: 将 96 孔培养板放入酶标仪中, 调到 490nm 或 550nm 处各孔吸光度, 分别检测的 24h、48h、72h OD 值。增殖抑制率的计算: 增殖抑制率 =  $【1 - (\text{实验组平均 OD 值} / \text{对照组平均 OD 值})】 \times 100\%$

### 2.2.4 侵袭运动试验

包被基底膜: 取 Transwell 侵袭小室, 以 50ul 含 5ugFN 的 PBS 处理 Transwell 小室的小表面, 室温下培养箱过夜干燥。在小室内的微孔用小标枪内涂 1mg/ml 的 Matrigel 的 50ul (RPMI1640 稀释) 与上表面, 37℃ 孵育 4-5 小时使其形成胶状。细胞培养及加含药血清同 MTT 实验; 取加含药血清的处理 48 小时的 PG 细胞调整浓度为 1×10<sup>6</sup>, 每孔加 100ul, 用 RPMI1640 的细胞培养液加至下室, 37℃、5%CO<sub>2</sub> 的培养箱培养 24 小时。固定及染色: 取出小室, 用棉签擦去微孔上未穿过的细胞, 用多聚甲醛固定 30 分钟, 用吉姆萨染色 12 分钟, 用 PBS 洗 3 遍。随机与显微镜下取 5 个视野, 计数细胞穿膜数, 取平均数表示细胞侵袭能力。侵袭抑制率 =  $[1 - (\text{实验组平均侵袭细胞数} / \text{对照组平均侵袭细胞数})] \times 100\%$

### 2.2.5 运动试验

Transwell 小室上表面不涂 Matrigel 外, 其余同侵袭实验

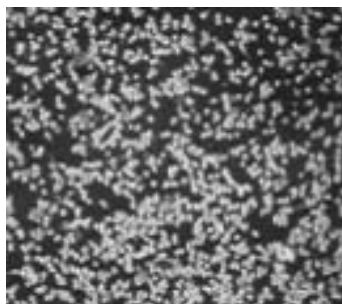
## 3 数据统计分析

数据采用 SPSS16.0 for windows 统计软件及 Microsoft Excel2003 分析。所有数据均以均数及标准差 (X±S) 表示, 统计方法主要采用单因素方差分析。

## 4 结果

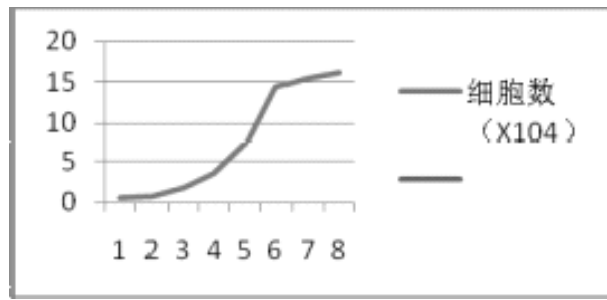
### 4.1 肺癌 PG 细胞的生长规律

细胞接种后第一天后生长缓慢, 为潜伏期细胞, 形状为圆形, 核浆及核仁较大; 此期细胞因传代有所创伤, 正恢复其生长的能力。第三天细胞开始生长呈现多角形、梭形等。第四天进入对数生长期, 倍增时间大约两天, 第 7、8 天细胞生长缓慢, 为停滞期, 细胞增殖较快, 细胞密度过大时可呈重叠生长。整个生长曲线呈 S 形 (如图一、二、三)。



图二: 肺癌 PG 细胞低浓度×100





图三：肺癌 PG 细胞的生长曲线

4.2 含药血清对肺癌 PG 细胞的影响

不同治则中药复方对肺癌细胞均有一定的抑制作用，与空白组相比，均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，且与时间、浓度呈正比，即时间越长，浓度越大，

则抑制作用越强；扶正祛邪组抑制肺癌细胞的作用较扶正组和祛邪组强，有统计学差异 ( $P < 0.05$ )，扶正组和祛邪组两组之间对肺癌细胞的抑制作用无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。如表一、图四。

表一 不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞 24、48、72 小时抑制率的比较

组别	24 小时		48 小时		72 小时	
	均值	抑制率	均值	抑制率	均值	抑制率
5% 扶正组	1.94±0.28	12.2%	1.95±0.23	15.9%	2.27±0.19#	21.4%
10% 扶正组	1.78±0.21	19.5%	1.89±0.36	18.5%	2.04±0.46	39.4%
15% 扶正组	1.49±0.19	32.5%	1.59±0.22	32.4%	1.62±0.53	44.9%
5% 祛邪组	1.91±0.19#	13.6%	1.92±0.16○	16.4%	2.26±0.18Δ	21.8%
10% 祛邪组	1.78±0.16▲	19.5%	1.88±0.18§	19.0%	2.03±0.49◇	29.8%
15% 祛邪组	1.56±0.11▽	28.5%	1.60±0.11▽	31.1%	1.61±0.54⊕	44.3%
5% 扶正祛邪组	1.61±0.12#	23.6%	1.69±0.15*	27.2%	2.03±0.18⊙	29.8%
10% 扶正祛邪组	1.36±0.15□	38.5%	1.45±0.19&	37.5%	1.60±0.19⊕	45.0%
15% 扶正祛邪组	1.24±0.16◆	44.0%	1.21±0.17◆	47.9%	1.45±0.18♂	48.2%
空白组	2.21±0.16⊙		2.32±0.48@		2.89±0.31♀	

⊙与空白组相比，各组均  $p < 0.008$ ；

#、▲、▽与扶正组相比  $p > 0.05$ ；

\*、◆、&与扶正组和祛邪组相比  $P < 0.05$ ；

♀各组与空白组相比  $P < 0.05$ ；

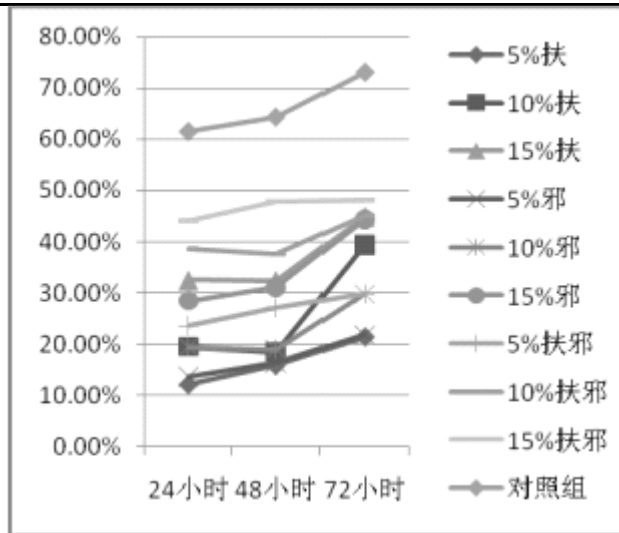
Δ、⊕、◇与扶正组相比  $P > 0.05$ ；

◆、□、#与扶正组和祛邪组相比  $P < 0.05$ ；

@各组与空白组相比  $P < 0.05$ ；

○、§、▽与扶正组相比  $P > 0.05$ ；

⊙、⊕、♂与扶正组和祛邪组相比  $p < 0.05$ ；



图四：不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞抑制率

4.3 含药血清对肺癌 PG 细胞侵袭的影响

各组与空白组相比，对肺癌细胞的侵袭均有一定的抑制作用，具有统计学差异 ( $p < 0.05$ )，而扶正祛邪组对肺癌细胞侵袭的抑制作用强于扶

正组和祛邪组，具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )，扶正组和祛邪组相比无统计学差异 ( $p > 0.05$ )；且抑制率与浓度呈正比：高浓度 > 中浓度 > 低浓度，如表二。

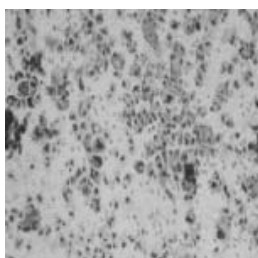
表二：不同治则复方对肺癌 PG 细胞侵袭抑制率 (%)

组别	均值	抑制率
5% 扶正	104.2±3.69	12%
10%扶正	89.37±1.18	23%
15%扶正	76.11±0.94	36%
5% 祛邪	104.13±5.85※	12.1%
10%祛邪	89.34±1.03&	24.6%
15%祛邪	76±1.07#	35.6%
5% 扶邪	90.48±2.43●	23.6%
10%扶邪	75.95±2.03■	35.6%
15%扶邪	62.63±1.28◆	47.1%
空白组	118.39±3.58▲	

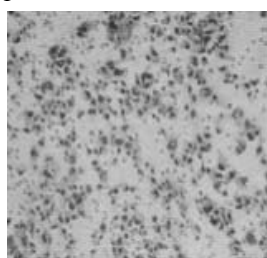
▲ 各组与空白组相比 ( $P < 0.05$ )

●、■、◆ 扶正祛邪组与各组相比 ( $p < 0.05$ )

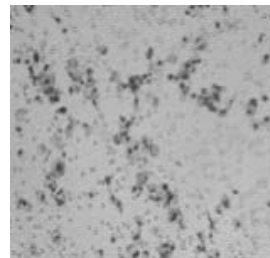
※、&、# 与扶正组相比 ( $p > 0.05$ )



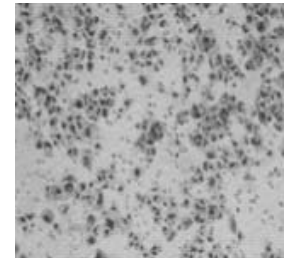
10%扶正组 X100



10%祛邪组 X100



15%扶邪组 X100



空白组组 X100

## 4.4 含药血清对肺癌 PG 细胞运动的影响

各组与空白组相比,对肺癌细胞的运动,均有一定的抑制作用,具有统计学意义( $p<0.05$ ),而扶正祛邪组对肺癌细胞运动的抑制作用强于扶

正组和祛邪组,具有统计学差异( $P<0.05$ ),扶正组和祛邪组相比无统计学差异( $p>0.05$ );且抑制率与浓度呈正比:高浓度>中浓度>低浓度,如表三。

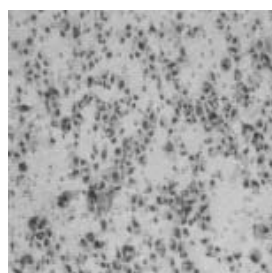
表三:不同治则复方对肺癌 PG 细胞侵袭抑制率(%)

组别	均值	抑制率
5%扶正	118.38±5.17	4.0%
10%扶正	104.50±3.52	15.7%
15%扶正	91.79±2.33	25.1%
5%祛邪	116.14±4.40▽	5.3%
10%祛邪	101.80±2.45△	16.9%
15%祛邪	91.45±1.85※	25.4%
5%扶邪	101.86±3.89◆	16.9%
10%扶邪	90.14±1.88■	26.5%
15%扶邪	78.42±1.53●	34%
对照组	56.71±1.66	54.7%
空白组	122.56±2.89#	

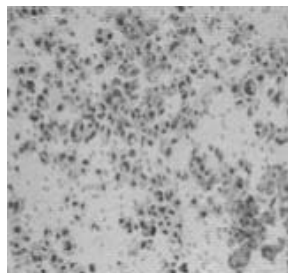
# 各组与空白组相比 ( $P<0.05$ )

●、■、◆与扶正组、祛邪组相比 ( $p<0.05$ )

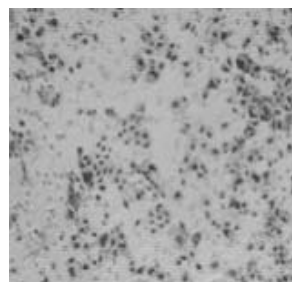
▽、△、※与扶正组相比 ( $P>0.05$ )



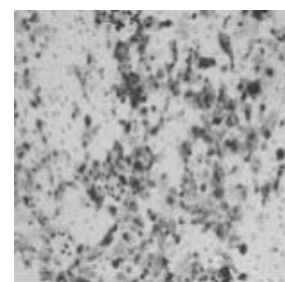
10%扶正组 X100



10%祛邪组 X100



15%扶邪组 X100



空白组 X100

## 5 讨论

肺癌是现代医学的病名,在古籍中无专门论述,但与肺癌相似的记载,散见于“肺积”、“肺痿”、“息”、“贲”、“咳嗽”、“喘”等病症资料中。尤与“肺积”、“息贲”相类似。肺癌的形成主要是外邪入侵,导致人体脏腑、阴阳气血、经络功能紊乱,邪毒滞于肺,致肺气愤郁,宣降失司,津液失布,停滞为痰,痰凝气滞,瘀阻络脉,痰瘀胶结,日久形成积块。正如《医宗必

读》曰:“积之成也,正气不足而后邪气踞之。”刘嘉湘等曾对 310 例原发性肺癌的中医症型进行统计,发现气阴两虚症和阴虚内热占全部病例的 80%<sup>[3]</sup>。孙建立,刘嘉湘对 1985-2004 年具有原发性肺癌的调查研究发现气虚、阴虚、气阴两虚占有虚证频次分别为 18/61,17/61,18/61,占肺癌虚证的绝大多数,达 53/61,其它阴阳两虚为 5/61;肾阳虚为 1/61,气血两虚为 1/61<sup>[4]</sup>。马纯政以复合证型进行辨证论治,将肺癌分

为痰湿蕴结、肺脾气虚、气阴两虚、痰瘀内蕴、阴阳两虚、痰浊结聚、阴虚热结、气滞血瘀八型<sup>[5]</sup>。综上所述可知肺癌是以气阴两虚为本，痰瘀毒为标的疾病。

肺癌细胞的生长主要原因是细胞的增值数和丢失数被打破，导致肺癌细胞无限制的异常增值。从本实验 MTT 结果分析可知中药不同治则对肺癌 PG 细胞具有抑制其增值的作用，其中扶正祛邪作用较强，可能与扶正组和祛邪组综合作用的结果。肿瘤的转移性是肿瘤的生物学的重要特征之一，它是一个涉及肿瘤细胞-宿主细胞-细胞外基质之间的相互作用的多步骤的分子生物学的变化过程<sup>[6]</sup>。从对肺癌 PG 细胞的侵袭和运动的结果分析，中药不同治则中药复方对肺癌 PG 细胞具有抑制其侵袭和转移的能力，扶正祛邪组作用的较强。这与其他文献报道相一致<sup>[7]</sup>。

不同治则中药复方是结合多年的临床经验，根据扶正祛邪的治疗原则，总结出抗肺癌转移的有效复方。经长期的临床使用取得了较好的疗效。前期的实验研究证明，扶正祛邪方能够抑制 Lewis 肺癌小鼠瘤的生长，减少肺部肿瘤转移灶的数目，可提高腹腔巨噬细胞的吞噬能力和外周血辅助性 T 淋巴细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞的含量，但单纯扶正、祛邪组效果不佳。因肺癌是因虚致实的疾病，故扶正祛邪是其基本治疗原则。尤其晚期肺癌，气虚较为常见或突出，因为肺与脾存在“肺脾相关，土旺金健”、“肺癌病机，不离脾胃”的生理病理的关系，故益气健脾是其主要治疗方法，本方以生黄芪、白术、党参益气健脾，脾旺气血充足，正气旺盛；癌症属于热毒证，日久伤阴耗津液，故选用天冬、麦冬北沙参益气养阴生津润肺；肺癌是痰瘀毒互相胶结的肿块，方中石见穿、石上柏清

热解毒、石见穿又活血化痰、散结消肿，蜀羊泉清热解毒增强消热毒的功效，海藻、夏枯草合用共奏软坚散结的功效。全方具有益气养阴、清热解毒、活血化瘀、散结消肿的功效，合用具有扶正不恋邪，祛邪不伤正的作用。

本实验观察到不同治则中药复方含药血清对肺癌 PG 细胞的增值均有一定的抑制作用，且能不同程度抑制肺癌 PG 的侵袭和转移，其中扶正祛邪中药复方作用较为显著，但具体方中的何药、何种成分、通过何种途径起作用，需要进行进一步深入的研究。

#### 参考文献:

- [1]周道安,王绿化,傅小龙等. 新编肺癌综合治疗学[M]. 第1版. 上海:复旦大学出版社,2009,9:1-2
- [2]吴建春,李雁. 中药抗肺癌转移机制的实验研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(4):71-74
- [3]孙建立,刘嘉湘,徐蔚杰. 原发性支气管肺癌中医证的特征研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(7):536-537
- [4]刘嘉湘. 辨证治疗原发性肺癌 310 例疗效分析[J]. 上海中医药杂志,1985,(12)3-5
- [5]马纯政,牛喜伟. 中医辨证治疗晚期非小细胞肺癌 62 例[J]. 中医杂志,2003,44(8):608-609
- [6]徐西琳,杨炯,李清泉. P-选择素的表达与肺癌转移的关系. 武汉大学学报[J],2008,29(1):86-88
- [7]汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第1版. 上海:上海医科大学出版社, 1993:100
- [8]李春杰,孙建立,刘苓霜等. 益气养阴方抗 C57 小鼠 Lewis 肺癌转移作用与调节 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的实验研究. 上海中医药杂志,2009,43(6):63-67.

# 益肺汤联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌

## 30 例临床研究

周坚 蒋益兰\*

(陈思勤湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006)

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0098-03

**【摘要】目的:** 观察中药益肺汤联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及毒副作用, 从而为中药联合靶向药物治疗非小细胞肺癌积累经验。**方法:** 本研究采用随机对照的试验方法, 将病理诊断明确, 符合纳入标准的 60 例气阴两虚、痰瘀毒结型 IIIb、IV 期非小细胞肺癌患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组均给予口服吉非替尼 (250mg po qd) 治疗, 连续 8 周。治疗组同时加用中药汤剂益肺汤 (每日一剂, 分两次口服) 治疗。益肺汤基本药物组成为: 太子参 15g、黄芪 20g、法半夏 10g、百合 30g、生地 15g、浙贝 15g、桔梗 10g、麦冬 12g、蛇舌草 30g、臭牡丹 30g、田三七 5g、紫草 15g、牡丹皮 12g、黄连 6g、甘草 6g。全方益气养阴、豁痰化瘀、清热解毒, 攻补兼施。在此基础上治疗组和对照组除予对症支持治疗外, 均不采用其他抗肿瘤治疗。主要观察两组的瘤体疗效、生活质量、临床症状、不良反应及安全性指标的变化情况。**结果:** 1. 两组治疗后瘤体疗效评定, 治疗组有效率 46.67%, 瘤体稳定率 73.33%; 对照组有效率 36.67%, 瘤体稳定率 66.67%; 治疗组的瘤体有效率及稳定率均高于对照组, 但组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2. 两组治疗后生活质量评分均较前有所提高, 组内差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组生活质量评分改善高于对照组, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3. 两组治疗后主要临床症状评分较前均有改善, 组内差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组的临床症状评分改善高于对照组, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。4. 两组不良反应比较, 两组治疗后均有部分病人出现不同程度的皮疹和腹泻反应, 治疗组不良反应程度及例数明显低于对照组, 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 益肺汤联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌, 疗效确切, 能有效改善患者生活质量和临床症状, 减少靶向药物的毒副作用, 耐受性好, 值得临床推广。

**【关键词】** 吉非替尼; 益肺汤; 非小细胞肺癌; 临床研究

笔者自 2010 年 3 月至 2011 年 3 月, 运用中药益肺汤联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 30 例, 并与单纯吉非替尼治疗 30 例对照观察, 疗效满意, 现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

纳入标准: ①病理学或细胞学确诊的 III<sub>b</sub>、IV 期非小细胞肺癌; ②中医辨证为气阴两虚, 痰瘀毒结型 (辨证标准参照《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床研究指导原则》) 拟定; ③年龄  $\geq 18$  岁且年龄  $\leq 85$  岁; ④心电图及肝肾功能基本正常; ⑤体能状况评分  $\geq 30$  分; ⑥预计生存时间  $\geq 2$  个月;

排除标准: ①接受放疗或其他全身抗肿瘤治疗时间间隔未超过 4 周; ②术后不带瘤或无明确观测指标; ③怀孕期或哺乳期; ④活动性肺间质病变; ⑤明显的眼部疾病, 如严重的干性角膜结膜炎、干眼综合征等。

1.2 治疗方法: 本组 60 例, 按就诊先后顺序, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。

治疗组: 吉非替尼 250mg, 口服, 每天 1 次。每

4 周为一个周期, 连续观察两个周期。服药同时, 加服中药益肺汤 (每日 1 剂, 机煎成 2 袋, 150ml/袋, 每次 1 袋, 每日两次), 4 周为一个周期, 共治疗 2 个周期。益肺汤基本药物组成为: 太子参 15g、黄芪 20g、法半夏 10g、百合 30g、生地 15g、浙贝 15g、桔梗 10g、麦冬 12g、蛇舌草 30g、臭牡丹 30g、田三七 5g、紫草 15g、牡丹皮 12g、黄连 6g、甘草 6g。

对照组: 单用吉非替尼治疗, 其用法、用量、疗程均同治疗组。

本组病例均不采用其他抗肿瘤治疗方法。

#### 1.3 观察指标

安全性观测: ①生命体征: 包括心率、呼吸、血压及体温, ②血常规, 肝肾功能, 心电图。于治疗前, 治疗中, 治疗后各观察记录一次。

疗效性观察: ①瘤体大小变化: 包括 X 线/CT/MRI/B 超等, ②生活质量: 按照卡氏行为状况评分标准, ③中医辨证的主要临床症状: 观察咳嗽、咯痰、胸闷、痰黄或痰血、气急、发热、神疲乏力、面色苍白、口渴欲饮、自汗、盗汗、舌淡嫩或舌暗红、脉细滑或细涩等症状, 皆于治疗前, 治疗中, 治疗后各记

录一次。④不良事件情况：根据 TATCE3.0 版本为依据，记录皮疹，腹泻，角膜炎，转氨酶升高，间质性肺炎，急性脑中风，急性冠

脉综合征和胃肠道出血<sup>[4]</sup>等反应，治疗过程中随时观察记录。

1.4 疗效标准：①肿瘤疗效评定标准：根据美国国立综合癌症网络发布的实体瘤疗效评价标准<sup>[1]</sup>行评价，即完全治愈（CR），部分好转（PR），稳定（SD），疾病进展（PD）。有效率=CR+PR；瘤体稳定率=CR+PR+SD。②中医证候改善评定标准：参照《中药新药临床研究指导原则》拟定症状分级量化标准。治疗后积分比治疗前积分减少 $\geq 2/3$ 者为显效；积分减少 $1/3 \sim 2/3$ 者为有效；积分减少 $< 1/3$ 或增加者为无效。③生存质量评定标准：依据 KPS 行为状态评分标准判定，治疗后较治疗前增加 $\geq 10$ 分者为提高；减少 $\geq 10$ 分者为降低；增加或减少 $< 10$ 分者为稳定。

1.5 数据管理以及统计方法

统计分析采用 SPSS16.0 统计软件进行处理；计量

表一 两组瘤体疗效比较

组别	N	CR	PR	SD	PD	Z	P
治疗组	30	0	14	8	8	-0.773	0.439
对照组	30	0	11	9	10		

2.2.2 生活质量比较：

治疗前后组内比较，两组卡氏评分均较前升高，经 t 检验，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示两

表二 两组卡氏评分治疗前后组内比较

组别	N	治疗前	治疗后
治疗组	30	64.00±16.94	74.00±15.88
对照组	30	64.33±16.75	73.00±16.22

治疗前后组内比较：治疗组： $t=1.791, P=0.022 < 0.05$ ，对照组： $t=1.671, P=0.046 < 0.05$

表三 两组生活质量治疗后组间比较

组别	N	提高	稳定	降低	Z	P
治疗组	30	8	12	10	-2.048	0.041
对照组	30	4	8	18		

2.2.3 临床症状比较

资料：同时符合正态性和方差齐性的要求，用 t 检验，不符合正态性或方差齐性的要求，则用秩和检验；计数资料：采用  $\chi^2$  检验或秩和检验；等级资料：采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗前情况分析

两组基线特征比较，经过统计学检验，P 值均 $> 0.05$ ，说明两组病例在性别、年龄、分化程度、临床分期、解剖学分类、卡氏评分差异均无统计学意义，提示两组随机选择性良好，具有可比性。实验室指标比较，患者治疗前血常规、肝肾功能、心电图等指标组间差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

### 2.2 临床疗效

#### 2.2.1 瘤体大小比较

两组患者治疗后，治疗组有效率 46.67%，瘤体稳定率 73.33%，对照组有效率 36.67%，瘤体稳定率 66.67%，经秩和检验，两组间疗效无统计学差异（P 值 $> 0.05$ ）。见表一。

组均有效改善患者生活质量；治疗后组间比较，两组秩和检验 P 值 $< 0.05$ ，提示组间生活质量比较有统计学差异，治疗组疗效优于对照组。见表二、表三。

两组治疗前后组内比较，经 t 检验，两组主要临

床症状评分有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 组间比较中, 两组治疗后主要临床症状评分有统计学差异 ( $P <$

$0.05$ ), 提示两组治疗后均能改善临床症状, 且治疗组明显高于对照组。见表四。

**表四 两组主要临床症状评分比较**

组别	N	治疗前	治疗后
治疗组	30	22.67±8.85	16.70±8.42
对照组	30	22.73±8.95	20.93±7.75

注: 治疗前后组内比较: 治疗组:  $t=2.676, P=0.01 < 0.05$ 。对照组:  $t=1.481, P=0.04 < 0.05$  治疗前后组间比较:  $t=-0.203, P=0.047 < 0.05$ 。

### 2.3 不良反应

治疗组与对照组均以皮疹与腹泻为主, 未见其他明显不良反应。

#### 2.3.1 皮疹不良反应例数比较

治疗组出现皮疹 5 例, 占 16.67%, 对照组出现皮疹 13 例, 占 43.33%, 经秩和检验  $P$  值  $< 0.05$ , 两组间有统计学差异, 治疗组出现皮疹例数少于对照组。

#### 2.3.2 皮疹不良反应程度比较

治疗组皮疹评分, 最低评分 0 分, 最高评分 2 分, 平均  $1.40 \pm 1.548$  分; 对照组评分, 最低评分 0 分, 最高评分 3 分, 平均  $2.31 \pm 0.750$  分。两组间评分经秩和检验  $P$  值  $< 0.05$ , 两组间有统计学差异, 治疗组出现皮疹程度轻于对照组。

#### 2.3.3 腹泻不良反应例数比较

治疗组出现腹泻 6 例, 占 20.00%, 对照组出现腹泻 11 例, 占 36.67%, 经秩和检验  $P$  值  $< 0.05$ , 两组间有统计学差异, 治疗组出现腹泻例数少于对照组。

#### 2.3.4 腹泻不良反应程度比较

治疗组腹泻评分, 最低评分 0 分, 最高评分 3 分, 平均  $1.50 \pm 0.837$  分; 对照组评分, 最低评分 0 分, 最高评分 3 分, 平均  $2.45 \pm 0.688$  分。两组间评分经秩和检验  $P$  值  $< 0.05$ , 两组间有统计学差异, 治疗组出现腹泻程度轻于对照组。

## 3 讨论

非小细胞肺癌 (NSCLC), 是目前临床发生率最高的恶性肿瘤, 且大多数患者初诊时已属晚期, 失去了根治手术与根治放疗的机会, 其综合治疗以化疗、姑息放疗、靶向治疗和中医药治疗为主<sup>[2]</sup>。

目前, 化疗与放疗已遇瓶颈, 很难进一步提高疗效和改善生存。新的靶向治疗在 NSCLC 的治疗中对于提高疗效提供了很好的开端, 也是研究的热门课题之一<sup>[3]</sup>。中医药从整体观念出发, 病证结合, 在提高患者生活质量, 降低服用靶向期间出现的毒副反应方面, 发挥了很大的作用<sup>[4]</sup>。

在长期临床实践基础上, 本研究针对气阴两虚、痰瘀毒结型晚期非小细胞肺癌患者, 采用中药益肺

汤联合吉非替尼进行治疗, 并与单纯吉非替尼治疗比较, 通过观察两组的瘤体疗效、生活质量、临床症状、不良反应等的变化情况, 以期探索出增效减毒的中医特色疗法, 为中医药联合靶向药物治疗非小细胞肺癌提供循证医学依据。

结果治疗组与对照组治疗前后瘤体疗效均比较明显, 这可能与参与实验的病例以亚裔女性且无吸烟史的非小细胞肺癌患者为主, 符合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的优势人群。其中治疗组相比对照组, 在瘤体疗效方面有强于对照组的趋势, 其原因是由于治疗组在使用吉非替尼的同时加服益肺汤, 其益气养阴, 化痰解毒的作用能有效的提高机体免疫功能, 抑制肿瘤生长, 扶正却邪, 提高疗效。可是受限于样本数量, 两组差距并不明显, 未能得到阳性结果。治疗前后两组生活质量、临床症状均较前有所改善, 治疗组明显优于对照组。两组的不良反应主要表现在皮疹与腹泻方面, 未见其余明显不良反应, 且治疗组发生不良反应的例数较对照组少, 不良反应的程度也较对照组轻, 其差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明吉非替尼加用中药益肺汤治疗晚期非小细胞肺癌患者, 具有良好的安全性, 能够更好地提高生活质量, 缓解临床症状, 且能够有效的减少和减轻肺癌患者在服用吉非替尼期间出现的毒副反应, 值得临床推广应用。

### 参考文献:

- [1] 孙燕, 张力. 非小细胞肺癌临床实践指南 (中国版) 第一版. 2010, 41.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 人民卫生出版社, 2009 年 6 月, 第二版: 537.
- [3] 刘洋, 吴荣. 非小细胞肺癌化疗及分子靶向治疗药物的研究进展. 实用药物与临床, 2009 年, 第 12 卷第 4 期: 272-275.
- [4] 王孟昭, 张力, 钟巍, 李龙芸. 晚期非小细胞肺癌的化疗与靶向治疗新进展. 中华内科杂志 2007 年 8 月第 46 卷第 8 期: 691-694.
- [5] 陈晓萍, 杭晓声, 高翔. 靶向药物治疗晚期非小细胞肺癌不良反应的临床研究. 中国血液流变学杂志, 2009. 19(4), 579-582.

## 大青龙汤加味治疗急性上呼吸道感染临床观察

任德旺<sup>1\*</sup> 杨澈<sup>2</sup> 任仲玉<sup>3</sup> 任仲杰<sup>4</sup> 孙清萍<sup>1</sup> 任芳<sup>1</sup> 宁晓蓉<sup>5</sup> 韩海俊<sup>6</sup>

- ( 1.山西省稷山县人民医院, 山西 稷山, 043200;  
2.北京海淀医院, 北京 海淀, 100086 ;  
3.山西生物应用职业技术学院, 山西 太原, 030031;  
4.山西职工医学院, 山西 太原, 030012;  
5.运城卫生学校, 山西 运城, 044000;  
6.北京 95968 部队医院, 北京 海淀, 100089 )

中图分类号: R725.6 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2011)-08-0101-03

**【摘要】目的:** 观察大青龙汤加味对急性上呼吸道感染的退热和中医症候疗效。**方法:** 入选的急性上呼吸道感染患者 317 例按诊断标准分为风寒症、风热症、卫气同病证、风邪袭表(寒热不显)、风邪袭表(寒热兼夹) 5 个症型。均给大青龙汤加味口服治疗, 疗程 3 天。观察给药后即刻退热效果、解热时间和中医症候改善效果。**结果:** 服药后 4h 起效者 218 例(68.77%); 服药后 72h 内解热治愈者 302 例(95.35%); 各症型组间比较差异无统计学意义( $p > 0.05$ )。结论: 大青龙汤加味治疗急性上呼吸道感染解热和改善中医症候疗效确切。

**【关键词】** 大青龙汤;急性上呼吸道感染;发热

急性上呼吸道感染为内科常见病、多发病。其病因与着凉、多种病毒、细菌感染有关, 但以病毒多见, 约占 90% 以上<sup>[1]</sup>。发热为其主要症状, 属于中医外感发热范畴。大青龙汤加味为纯中药, 具有祛风清热, 解毒利咽之功。2009 年 11 月 1 日--2011 年 4 月 1 日我们用大青龙汤加味水煎剂治疗急性上呼吸道感染 317 例, 疗效确切, 报告如下。

### 1 临床资料

#### 1.1 西医诊断标准

按照《实用内科学》<sup>[2]</sup>中上呼吸道感染诊断标准: ①有上呼吸道感染流行接触史, 或受凉、过度劳累等诱因。②以局部症状为主, 可有全身症状。局部症状: 喷嚏、鼻塞、流涕、咳嗽、咽干咽痛咽痒。全身症状: 发热畏寒、全身不适、头痛、四肢酸痛、乏力纳差。③血常规检查, 白细胞计数正常或偏低。④X 线胸片或胸部透视: 未见异常或肺纹理增粗。

#### 1.2 中医诊断标准

参照国家中医药管理局《中医外感高热症急症诊疗规范》<sup>[3]</sup>制定: ①风寒症: 自觉发热轻, 恶

寒, 流清涕, 口不干。②风热症: 自觉发热重, 恶风, 流浊涕, 咽痛, 口干。③卫气同病证: 发热, 烦渴, 小便短赤, 舌红苔黄, 且伴有卫分证如恶寒或恶风, 流涕, 咽痒, 咽痛, 头痛, 头胀, 喷嚏。④寒热不显: 发热, 喷嚏, 咽痒, 鼻塞, 头痛头胀, 四肢酸困, 无汗或有汗。⑤寒热兼夹: 发热, 咽痛, 流清涕。

#### 1.3 纳入标准

①符合上述西医诊断标准及中医诊断标准者。②急性起病, 病程在 48h 内。③体温  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 。④白细胞总数  $> 3.0 \times 10^9/\text{L}$  且  $< 10.0 \times 10^9/\text{L}$ , 或中性粒细胞  $< 80\%$  者。⑤年龄 16~75 岁, 性别不限。

#### 1.4 排除标准

①病程超过 48h 者。②已用其他药物治疗者。③其他疾病引起的发热。④妊娠期、哺乳期妇女。⑤合并严重的原发性心血管病变、肝脏病变、肾脏病变、血液病变、肺脏疾病, 或影响其生存的疾病如肿瘤、艾滋病, 精神病患者。⑥正在参加其他药物临床试验的患者。见表 1。

#### 1.5 一般资料

**表 1 病例入组与完成情况 [例 (%) ]**

证候	例数	合格	脱落	剔除
风寒症	121	118(97.52%)	2(1.65%)	1(0.83%)
风热症	67	66(98.51%)	1(1.49%)	0
卫气同病证	100	98(98.00%)	2(2.00%)	0
风寒不显	19	16(84.21%)	2(10.53%)	1(5.26%)
风热兼夹	20	19(95.00%)	1(5.00%)	0
合计	327	317(96.94%)	8(2.45%)	2(0.61%)



2009年11月1日~2011年4月1日我院门诊和住院患者中符合纳入标准的患者327例,其中脱落8例,剔除2例,实际入组317例(见表1)。317例,中男213例,女104例。年龄16~75岁。317例中,

中医5种证候分别是:风寒症者118例(男68例,女50例);风热症者66例(男39例,女27例);卫气同病证者98例(男58例,女40例);寒热不显者16例(男9例,女7例);寒热兼夹者19例(男12例,女7例)。用药前体温 $38^{\circ}\text{C}\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ 者68例,用药前体温 $38.6^{\circ}\text{C}\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 者71例,用药前体温 $39^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 者120例,用药前体温 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 者58例。发病4h内用药者77例,发,24h内用药者187例,发病48h内用药者53例。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

317例急性上呼吸道感染患者给予大青龙汤加味水煎液口服,药物组成:麻黄9g,桂枝7g,杏仁6g,甘草8g,生石膏50g,白芍9g,生地10g,大枣5枚,生姜3片。水煎2次,将2次煎液混合。用法:先服一半,然后视体温下降情况服另一半药液:

①如果服药2小时后体温不降,则再服所剩药液的一

表2 急性上呼吸道感染中医证候评分表

症状	1分	2分	3分
发热	体温 $37.1^{\circ}\text{C}\sim 37.9^{\circ}\text{C}$	$38^{\circ}\text{C}\sim 38.5^{\circ}\text{C}$	体温 $38.6^{\circ}\text{C}$ 以上
恶寒	恶寒不需加衣	恶寒需加衣	恶寒需加厚衣或盖厚被
鼻塞	有堵塞感,声重	鼻塞时有时无	鼻塞持续不断
流涕	偶有流涕	时流清涕	持续流涕
咽痛	咽干、微痛	咽痛	咽痛甚
咳嗽	偶有	时有	频繁
喷嚏	偶有	时有	频繁
头痛	轻微头痛,时作时止	头痛较重,持续	头痛重,不能坚持工作
肢体酸痛	轻微肢体酸痛	肢体酸痛	肢体酸痛,屈伸不利
口渴	口微渴	口渴	口渴明显
乏力	轻微	较重	重,不愿动肢体
纳差	进食较少	进食很少	基本不进食或进食即吐

### 2.3 疗效判定标准

参考文献<sup>[4]</sup>制定:72小时后,①临床痊愈—用药前后症候积分差值与用药前症候积分比值 $\geq 95\%$ ;②显效—用药前后症候积分差值与用药前症候积分比值 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$ ;③有效—用药前后症候积分差值与用药前症候积分比值 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ ;④无效—用药前后症候积分差值与用药前症候积分比值 $<30\%$ 。

### 2.3 统计学方法

半;如4小时后体温仍不降,则服完所剩的药液;②如服药2小时后体温下降,则间隔4小时服所剩药液的一半;然后再间隔4小时服完所剩药液。如次日体温正常,则卧床休息1~3天,不必再服药;如次日体温大于 $37.2^{\circ}\text{C}$ ,则视情况再减量服药1~2天。3天为一个疗程。每例患者均需观察3天。用药观察期间不再服用其他抗病毒、退热中药和西药。

### 2.1 观察指标和方法

①起效时间—为从服药开始到体温下降 $0.5^{\circ}\text{C}$ 所需的时间;②解热时间—为从服药开始到体温降到 $37.0^{\circ}\text{C}$ ,且此后不再复升的时间;③即刻退热作用—首次给药后1h、2h、3h、4h温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 的例数。④体温测量时点:首诊日(第一天):给药前,首次给药后1h、2h、3h、4h必测。首次给药后第2天和第3天:每天8:00、12:00、16:00、20:00测体温。首次给药后72h测体温。⑤中医证候积分的测定—参照文献<sup>[4]</sup>标准。根据主要症状轻重程度积分(见表2),轻度积1分,中度积2分,重度积3分。此外,有些难以区分轻重的症状、体征则按有无积分,有则积1分,无则积0分。各个症状、体征得分相加为总分。

采用SAS6.12软件进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料用t检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验。

## 3 结果

### 3.1 317例患者即刻退热疗效

服药1h起效者57例(17.98%),服药2h起效者(累计值,下同)97例(30.60%),服药3h起效者157例(49.53%),服药4h起效者218例(68.77%)。

### 3.2 317例患者解热时间结果

317 例患者服药后, 24h 内解热者 79 例 (24.92%), 48h 内解热者 238 例 (75.08%), 72h 内解热者 302 例 (95.35%)。

3.3 317 例患者各个中医症候积疗效结果比较分析

急性上呼吸道感染各中医症候疗效, 见表 3。

**表 3 急性上呼吸道感染各中医症候疗效表[例 (%) ]**

症候	例数	痊愈 (%)	显效 (%)	有效 (%)	无效 (%)	总有效 (%)
风寒症	118	103 (87.29)	7 (5.793)	5 (4.24)	3 (2.54)	115 (97.46)
风热症	66	57 (86.36)	6 (9.09)	1 (1.52)	2 (3.03)	64 (96.97)
卫气同病	98	86 (87.76)	7 (7.14)	2 (2.04)	3 (3.06)	95 (96.94)
寒热不显	16	12 (75.00)	2 (12.50)	1 (6.25)	1 (6.25)	15 (93.75)
寒热兼夹	19	16 (84.21)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0.00)	19 (100.00)
合计	317	274 (86.44)	24 (7.57)	10 (3.15)	9 (2.84)	<b>308 (97.16)</b>

#### 4 讨论

急性上呼吸道感染病原体种类繁多, 常见有流感病毒、副流感病毒、柯萨奇病毒等。病毒易发生变异, 可在冬春季造成流行, 严重危害人类健康和生命。目前尚无特异性药物治疗。急性上呼吸道感染中医属外感伤寒范畴。《伤寒论》是我们的国宝, 内有丰富的治疗外感伤寒的经验和方药。大青龙汤是治疗外感风寒的峻剂, 加重石膏量, 加生地、白芍可使退热快速、持久。现代医学研究<sup>[5]</sup>表明, 石膏、生地对外热、内热, 风寒症、风热症、卫气同病证、寒热不显、寒热兼夹等所引起的发热均有很好的退热作用。《伤寒论》谓: “太阳中风, 脉浮紧, 发热恶寒, 身疼痛, 不汗出而烦躁者, 大青龙汤主之”, “伤寒脉浮缓, 身不疼, 但重, 乍有轻时, 无少阴证者, 大青龙汤发之”, 此规定了大青龙汤的主治症候; 又对大青龙汤的用法做了详细的说明: 大青龙汤方—麻黄六两(去节, 味甘温) 桂枝二两(去皮, 味辛热) 甘草二两(炙, 味甘平) 杏仁四十个(去皮尖, 味苦, 甘温) 生姜三两(切, 味辛温) 大枣十二枚(掰, 味甘温) 石膏如鸡子大(碎, 味甘, 微寒)。右七道感染, 能快速有效降低患者体温, 及早截断病情变化, 防止疾病传变, 早日改善患者临床症状, 未见不良反味, 以水九升, 先煮麻

**相关文献:**

黄, 减二升, 去上沫, 内诸药, 煮取三升, 去滓, 温服一升, 取微似汗。一服汗者, 停后服。本文结合自己的实践经验加生地、白芍, 一可制约大青龙汤的汗出多, 二可加强退热效果。使全方适合于外感高热症急症的各种症候。

本观察表明, 大青龙汤加味治疗急性上呼吸, 疗效和安全性较好。

#### 参考文献:

- [1] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1167.
- [2] 陈珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 533-548.
- [3] 国家中医药管理局. 中医外感高热症急症诊疗规范[J]. 中国中医急症, 1995, 4(6): 59-261.
- [4] 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, 58-60.
- [5] 沈丕安, 著. 中药药理与临床运用[M]. 北京: 人民卫生出版, 第 1 版, 2006: 221, 781-792, 744, 125, 942.
- [6] 汉. 张仲景. 伤寒论 第 06 章 辨太阳病脉证并治 中卷第三[M]. 北京: 人民卫生出版, 第 1 版, 2006: 221, 781-792, 744, 125, 942.

#### 小青龙汤治喘症体会

小青龙汤是以麻黄、桂枝、五味子、干姜、半夏、白芍、细辛、甘草、为主方的以治疗喘咳为主的解外塞内饮表里双解剂. 重用麻黄细辛半夏白芍疗效更佳

作者 钱荣 (上海中山医院青浦分院中医科, 上海, 201700) ;

刊名 中外医疗 2011 年 30 卷 09 期

英文期刊名 CHINA FOREIGN MEDICAL TREATMENT

关键词 小青龙汤喘症

MeSH 主题词 甘草(Glycyrrhiza uralensis)半夏属(Pinellia)麻黄(Ephedra sinica)

## 抗癌扶正方联合吉非替尼一线 治疗老年晚期非小细胞肺癌

# Treatment of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as First-Line Therapy in Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

吴万垠 杨小兵 龙顺钦 邓宏 杨昌卫  
(广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120)

WU Wan-yin YANG Xiao-bing LONG Shun-qin DENG Hong YANG Chang-wei  
(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510120)

中图分类号: R743;739.4 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2011)-08-0104-04

**【摘要】** 目的: 探讨抗癌扶正方联合吉非替尼一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法: 分析 2009 年 3 月至 2010 年 12 月在广东省中医院接受抗癌扶正方联合吉非替尼为一线治疗的老年晚期 NSCLC 患者 22 例, 首要观察终点是无进展生存期(PFS), 次要观察终点客观有效率及毒副反应。结果: 中位 PFS 为 9.2 个月(95% CI 6.5-25.4 个月)。全组客观有效率: 无 CR, PR 9 例(40.9%), SD 11 例(50.0%)。中位生存时间尚未达到。毒副反应较轻, 耐受性可, 均为 1~2 级, 无 3 级毒副反应, 经对症治疗后症状缓解, 不影响治疗。结论: 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗老年晚期 NSCLC 患者具有较好的疗效, 且耐受性良好, 值得进一步研究。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 抗癌扶正方; 老年人

**【Abstract】** Objective: To investigate the efficacy and toxicity of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as the first-line therapy in elderly patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). Methods: Clinical data of 22 elderly patients with advanced NSCLC treated with "Kangai Fuzheng" decoction combined with Gefitinib as first-line therapy, who were admitted to Guangdong Provincial Hospital of TCM during the period from March 2009 to December 2010, were analyzed. The primary end point was progression free survival (PFS), the secondary end point were object response rate and toxicity. Results: The median PFS was 9.2 months(95% CI, 6.5-25.4m) in all the patients. No complete regression(CR) was seen in our trial, Partial response(PR) and stable disease(SD) were respectively found in 9(40.9%) and 11(50.0%) patients. The median overall survival time has not yet reached. Adverse reactions were mild and reversible, and most reactions were at grade I to II, there was no Grade III adverse reaction. The Symptoms improved after symptomatic treatment. Conclusion: Our study suggests that "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as the first line therapy in the elderly non-small cell lung cancer patients has satisfactory curative effects, with a better drug tolerance, and it is worthy of further study.

**【Keywords】** Non-small cell lung cancer; Gefitinib; "Kangai Fuzheng" decoction, Elderly patients

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 并成为目前人类因癌症死亡的主要原因。肺癌又属于老年性疾病, 50%以上晚期肺癌患者的发病年龄 $\geq 65$ 岁[1]。老年人是一个特殊的群体, 大多合并其他基础疾病, 机体一般状态差, 大部分难以耐受放化疗。近年来, 靶向药物(代表药物: 吉非替尼)的出现给老年肺癌患者带来新的治疗方法, 但吉非替尼对于非优势人群疗效差, 且存在腹泻、皮疹等不良反应。在中国, 几乎所有肿瘤患者都曾使用过中医药治疗, 中医药对放化疗有一定的减毒增效作用。近年来, 专科采用自拟方(抗癌扶正方)联合吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌,

疗效可, 不良反应少, 患者依从性高。

### 1 资料与方法

#### 1.1 对象

自 2009 年 3 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日纳入广东省中医院治疗的老年晚期非小细胞肺癌 22 例。纳入标准如下: ①年龄在 65-85 岁之间, 经细胞学或组织学证实的非小细胞肺癌 III B/IV 期患者; ②行为状态 PS (ECOG) 0-3 分, 预计生存期大于 3 个月; ③局部病灶和/或远处转移病灶可测量或可评估; ④骨髓、心、肝、肺、肾功能无明显异常者。排除标准: ①有症状脑转移未得到控制者; ②有活动性的重复癌者; ③合

并活动性结核及严重感染性疾病患者；④患严重心脑血管疾病或精神障碍性疾病的患者；⑤已知对吉非替尼或本制剂（自拟方）任何组分高度过敏者。

## 1.2 方法

所有患者每天服用“抗癌扶正方”汤剂，PO，qd + 吉非替尼 250mg，PO，qd。吉非替尼治疗至肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应或死亡；“抗癌扶正方”治疗贯穿至患者死亡或无法用药，服药前和服药后每月复查胸部 CT 进行肿瘤评估。治疗前、治疗后第 1 个月及以后每 3 个月检查项目如下：①临床分期（入组前 4 周内）：胸部 CT、腹部 CT 或 B 超、头部 CT 或 MRI、骨扫描；②PS（ECOG）、中医症候评分等；③血液（入组前 1 周内）：血常规、肝功、肾功。抗癌扶正方，其组成为太子参 30g，白术 15g，黄芪 30g，蛇舌草 30g，龙葵 30g，石见穿 30g，山慈菇 30g，炒薏仁 30g，八月札 30g，蛇泡勒 30g，莪术 30g，甘草 10g，可随症加减，如痰中带血：藕节、白茅根、旱莲草、三七粉、白芨粉、云南白药等；高热不退：大青叶、生石膏、水牛角、安宫牛黄丸、柴胡针、清开灵注射液等；胸痛背痛：延胡索、没药、川乌头、白芷等；悬饮胸肋满闷：葶苈子、大枣、商陆、车前草。

中医证型方面，按《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床指导原则》，并结合临床实际情况，将肺癌分为气虚痰湿、阴虚毒热（阴虚内热型与热毒炽盛型合并）、气阴两虚、气滞血瘀四种证型。

## 1.3 疗效评价指标

首要终点：无进展生存期（Progress free survival PFS），PFS 是指患者从首次用药到观察至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔。次要终点：客观反应率、毒副反应等。在数据截止日尚生存的患者，将以其最后一次随访时间作为截尾数值进行分析。按 RECIST 标准判断完全缓解（Complete response CR）、部分缓解（Partial response PR）、稳定（Stable disease SD）、进展（Progressive disease PD），计算客观缓解率（Objective response rate ORR）及疾病控制率（Disease control rate DCR）等。末次随访时间为 2011 年 3 月 2 日。记录所有不良反应，如腹泻、皮疹、疲倦、黏膜炎及肝功能异常等。药物的安全性、耐受性和不良反应参照美国国立癌症研究院药物不良事件标准 3.0 版本（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0）。

## 1.4 统计方法

数据分析和相关图表采用 SPSS18.0 和 Office2003 软件，平均 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 分析法。计数资料采用四格表确切概率法检验。

# 2 结果

## 2.1 一般资料

共纳入患者 22 例，一般情况详见表 1。其中男性 9 例（40.9%），女性 13 例（59.1%）；患者中位年龄

70 岁（65-84 岁）。其病理均为腺癌。ECOG 体能评分：PS 0-1 分 15 例（68.2%），PS 2-3 分 7 例（31.8%）。临床分期 III B 为 1 例，IV 期 21 例，主要为 IV 期患者。中医证型方面，气虚痰湿型 12 例，气阴两虚型 6 例，阴虚毒热型 1 例，气滞血瘀型 3 例。

## 2.2 客观疗效评价、PFS 和 OS

所有患者口服吉非替尼治疗至少 6 周，全程服用中药汤剂。客观有效率：CR 0 例，PR 9 例（40.9%），SD 例 11 例（50.0%），PD 2 例（9.1%），其客观反应率为 40.9%，疾病控制率（CR+PR+SD）为 90.9%。中位随访时间为 10.0 个月（2.5 至 24.0 个月），截至末次随访（2011 年 3 月 2 日）时死亡 8 例，14 例健在。中位无进展生存时间 9.2 个月（95%CI 为 6.5 至 25.4 个月，见图 1）。中位生存时间尚未达到（死亡患者例数未达半数），生存曲线见图 2。

## 2.3 毒副反应

22 例患者全部进行毒副反应的观察及随访，均未发生严重不良反应（如间质性肺炎等），最常见的不良反应是腹泻及皮疹（详见表 2），发生率分别为 36.4%（8/22）和 31.8%（7/22）。其他不良反应是疲倦、口腔黏膜炎及肝功能异常，其发生率分别是 13.6%（3/22）、9.1%（2/22）及 4.5%（1/22），所有不良反应均为 1-2 度，并无重度严重不良反应发生，经对症处理后症状消失或缓解，生物指标恢复正常，没有患者因药物不良反应而退出治疗。腹泻主要发生在气阴两虚型患者（37.5%，3/8），而皮疹主要发生在气虚痰湿型（71.4%，5/7），但各中医证型之间的不良反应发生率没有统计学差异。

# 3 讨论

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一，并成为目前人类因癌症死亡的主要原因，是对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>。据统计，据统计，2010 年美国因肺癌死亡 15.73 万人<sup>[3]</sup>；2007 年 9 月，WHO 对 26 个国家或地区的癌症信息统计显示，肺癌死亡率为 14.3 / 10 万，是常见癌症致死的首位原因<sup>[4]</sup>。在我国，近 30 年来肺癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势，许多地区特别是城市地区肺癌已成为首位死亡原因，占总癌症死亡的 20% 以上<sup>[5-7]</sup>。非小细胞肺癌（NSCLC）约占肺癌总数的 75%-80%，其中大部分在临床确诊时属于中晚期<sup>[8]</sup>。有研究表明，50% 以上晚期肺癌患者为老年患者。老年肺癌患者是一个特殊群体，随着年龄的增长，化疗的毒副反应增加，与年轻人相比，老年人对化疗的耐受性更差。虽然目前有研究表明老年人化疗的疗效与年轻患者相似，但在中国临床上大部分老年患者并不接受放化疗，大部分仅寻求中医药治疗。服用方便、副作用小的靶向药物（EGFR-TKI）的出现给老年患者带来新的治疗手段。

EGFR 家族成员在肺癌的发展过程起重要的作用，其在 40%-80% 的非小细胞肺癌中过度表达<sup>[9]</sup>，与

肿瘤的生长、增殖、运动、黏附、侵袭、凋亡和转移等密切相关<sup>[10~12]</sup>, EGFR-TKI 是通过抑制 EGFR 受体达到抑制肿瘤增长及侵袭。EGFR-TKI 作用贯穿于非小细胞肺癌的一、二、三线治疗中, 其代表药物是吉非替尼及厄洛替尼。其一线治疗的作用已经被许多大样本、多中心临床试验证实。IPASS 研究表明, 对于无吸烟史或曾轻度吸烟且未接受过化疗的 IIIB/IV 期 NSCLC 腺癌患者, 吉非替尼 (Gefitinib) 组患者 PFS 显著优于 CP 方案 (卡铂+紫杉醇) 组, 虽然在治疗的前 6 个月, CP 方案组 PFS 优于吉非替尼组, 但随后 16 个月则吉非替尼组 PFS 显著优于 CP 方案组<sup>[13]</sup>。日本的两个研究也对比了吉非替尼与铂类为基础的双药方案在晚期非小细胞肺癌的疗效, 结果均发现在 EGFR 突变患者, 吉非替尼的客观反应率优于化疗<sup>[14-15]</sup>。吉非替尼治疗 NSCLC 存在以下问题: ①不良反应, 其主要不良反应是皮疹及腹泻; ②耐药性, 大部分患者在 10-12 个月左右出现获得性耐药, 主要原因可能与 T790M 突变或 c-MET 扩增有关<sup>[16-17]</sup>, ③人群选择性, EGFR-TKI 主要用于 EGFR 突变患者, 对于 EGFR 阴性者, 其疗效极低, 仅为 1% 左右。中医药对化疗有一定的减毒增效作用, 对靶向药物是否也有一定的减毒增效作用呢? 本研究通过小样本的临床观察发现, 抗癌扶正方对靶向药物可能也有一定的减毒增效作用。

抗癌扶正方以四君子汤为底, 方中太子参补气养阴生津, 黄芪补气升阳、益卫固表, 白术健脾燥湿化痰, 炒薏苡仁健脾渗湿, 甘草益气补中、调和诸药, 五药同用有健脾益气补肺化痰之效; 山慈姑清热解毒、消痈散结, 蛇舌草、龙葵清热解毒, 石见穿活血化瘀、清热散结, 八月扎活血理气, 蛇泡筋清热散瘀, 莪术破血行气消积, 组方从整体观念出发, 辨证与辨病相结合。扶正则重视补益脾肺之气, 祛邪则以清热解毒、祛瘀散结为主, 上药合用共奏扶正抗癌之功。在本研究中, 抗癌扶正方联合吉非替尼一线治疗非选择性老年晚期 NSCLC 患者, 客观反应率为 40.9%, 疾病控制率为 90.9%, 虽低于 EGFR 突变患者, 但明显高于 EGFR 未突变患者。TORCH 研究的结果表明, 非选择性患者一线 EGFR-TKI 的有效率为 10%, 低于化疗有效率 28%。本研究结果明显优于 TORCH 试验, 可能与病理类型有关, 本组患者均为腺癌患者, 而 TORCH 研究包括鳞癌等病理, 同时, 也可能与亚洲人群 EGFR 突变率高于高加索人群有关。此外, 可能也提示抗癌扶正方对靶向药物有一定的增敏作用, 但其具体疗效仍有待大样本、多中心、随机临床试验验证。不良反应方面, 最常见的不良反应是腹泻及皮疹, 发生率分别为 36.4% 和 31.8%, 低于 IPASS 研究的腹泻及皮疹发生率 (66.2% 和 46.6%), 提示抗癌扶正方对靶向药物有一定减毒作用。国内也有不少学者采用中医药治疗靶向药物导致的皮疹, 取得不错的效果。此外, 我

们还发现, 吉非替尼导致的腹泻最常发生于气阴两虚型患者, 皮疹常发生在气虚痰湿型患者, 提示我们在临床上, 气阴两虚型患者服用吉非替尼时中药汤剂应加强益气养阴力度, 而气虚痰湿型患者服用吉非替尼时应加强健脾祛湿化痰用药, 通过辨证论治来预防发生腹泻或皮疹, 而达“治未病”目的。

综上, 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗老年晚期 NSCLC 患者具有不错的疗效, 不良反应少, 耐受性良好, 是不愿放化疗或体能状态差的老年晚期 NSCLC 一线治疗的良好选择, 值得进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(14):1898-1907
- [2] 顾秀英, 胡一河. 慢性非传染性疾病预防与控制[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003. 210-237
- [3] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010; 60:277-300
- [4] World Health Organization. Basic health information on cancer (Revised as of 04 September 2007)[EB/OL]
- [5] 王瑾, 许峰, 周清华. 肺癌流行病学研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(5):395-400
- [6] 沈洪兵, 俞顺章. 我国肺癌流行现状及其预防对策[J]. *中国肺癌杂志*, 2004, 13(5):283-285
- [7] 杨玲, 李连弟, 陈育德等. 中国肺癌死亡趋势分析及发病、死亡的估计与预测[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4):274-278
- [8] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. *J Clin Oncol*, 2006 Oct; 24(28):4539-4544
- [9] Artaega CL: Erb-targeted therapeutic approaches in human cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 284:122-130
- [10] Salomon DS, Brandt R and Ciardiello FR: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1995 Jul; 19(3):183-232
- [11] Woodburn JR: The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 1995 Jul; 19(3):183-232
- [12] Mendelsohn J and Baselga J: The EGF receptor family as targets for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2000 Dec 27; 19(56):6550-6565
- [13] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009; 361:947-957
- [14] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010; 362:2380-2388
- [15] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*

Oncol,2010;11:121-128

[16]Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med,2005,352:786-792

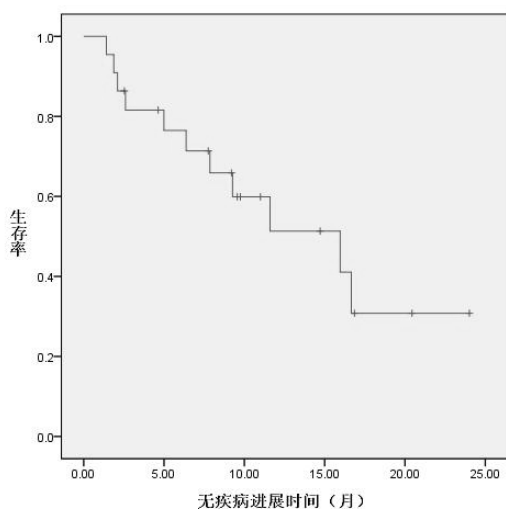
[17]Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain[J]. PLoS Med,2005,2:e73

**表 1 患者一般临床资料**

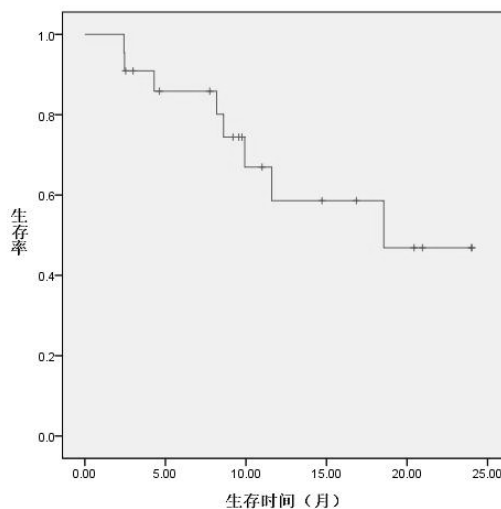
临床资料		例数	百分比%
年龄 (岁)	中位年龄	70	—
	年龄范围	65-84	—
性别	男	9	40.9
	女	13	59.1
ECOG 体能评分 (分)	0-1	15	68.2
	2-3	7	31.8
吸烟情况	吸烟	6	27.3
	非吸烟	16	72.7
临床分期	IIIB 期	1	4.5
	IV 期	21	95.5
中医证型	气虚痰湿型	12	54.5
	气阴两虚型	6	27.3
	阴虚毒热型	1	4.5
	气滞血瘀型	3	13.6

**表 2 抗癌扶正方联合吉非替尼一线治疗老年晚期 NSCLC 的毒副反应**

毒副反应	分级(例数及百分比)		
	1 级	2 级	3 级
腹泻	7 (31.8)	1 (4.5)	0
皮疹	5 (22.7)	2 (9.0)	0
疲倦	3 (13.6)	0	0
口腔粘膜炎	0	2 (9.0)	0
肝功能异常	0	1 (4.5)	0
恶心呕吐或纳差	0	0	0



**图 1 抗癌扶正方联合吉非替尼一线治疗老年晚期 NSCLC 的 PFS**



**图 2 抗癌扶正方联合吉非替尼一线治疗老年晚期 NSCLC 的 OS**

## 抗癌扶正方联合吉非替尼

### 治疗男性吸烟晚期非小细胞肺癌

# Treatment of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as Therapy in Smoking Male Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

吴万垠 杨小兵 龙顺钦 邓宏 杨昌卫

(广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120)

WU Wan-yin YANG Xiao-bing LONG Shun-qin DENG Hong YANG Chang-wei

(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510120)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0108-04

**【摘要】** 目的: 探讨抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法: 分析 2009 年 3 月至 2010 年 12 月在广东省中医院接受抗癌扶正方联合吉非替尼治疗的男性吸烟晚期 NSCLC 患者 20 例, 首要观察终点是无进展生存期(PFS), 次要观察客观有效率及毒副反应。结果: 中位 PFS 为 3.5 个月(95% CI 1.2-8.6 个月)。全组客观有效率: 无 CR, PR 5 例(25.0%), SD 8 例(40.0%)。毒副反应较轻, 耐受性可, 均为 1~2 级, 3 级腹泻 1 例, 经对症治疗后症状缓解, 不影响治疗。结论: 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟晚期 NSCLC 患者具有一定的疗效, 且耐受性良好。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 抗癌扶正方; 男性吸烟

**【Abstract】** Objective: To investigate the efficacy and toxicity of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as therapy in smoking male patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). Methods: Clinical data of 20 elderly patients with advanced NSCLC treated with "Kangai Fuzheng" decoction combined with Gefitinib, who were admitted to Guangdong Provincial Hospital of TCM during the period from March 2009 to December 2010, were analyzed. The primary end point was progression free survival (PFS), the secondary end point were object response rate and toxicity. Results: The median PFS was 3.5 months(95% CI, 1.2-8.6m) in all the patients. No complete regression(CR) was seen in our trial, Partial response(PR) and stable disease(SD) were respectively found in 5(25.0%) and 8(40.0%) patients. Adverse reactions were mild and reversible, and most reactions were at grade I to II, grade III diarrhea was seen in 1 patient, with relief after symptomatic treatment. Conclusion: Our study suggests that "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as therapy in smoking male patients with advanced non-small cell lung cancer is effective and tolerable.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; Gefitinib; "Kangai Fuzheng" decoction, Smoking male patients

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 并成为目前人类因癌症死亡的主要原因。据统计, 据统计, 2010 年美国因肺癌死亡 15.73 万人<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(NSCLC) 约占肺癌总数的 75%-80%, 其中大部分在临床确诊时属于中晚期<sup>[2]</sup>。目前以铂类为基础的联合化疗被认为是晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案, 但总体疗效不尽人意, 中位生存时间多在 6.9-11.3 个月之间<sup>[3]</sup>, 且毒副反应大。近年来, 靶向药物(代表药物: 吉非替尼)的出现打破了化疗的生存瓶颈, 在选择性人群, 可中位生存期甚至可达 24 个月, 但吉非替尼对于非优势人群(吸烟、男性)疗效一般, 且存在腹泻、皮疹

等不良反应, 在临床上并未被应用男性吸烟患者。近年来, 专科采用自拟方(抗癌扶正方)联合吉非替尼治疗男性吸烟晚期非小细胞肺癌, 也有一定的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

自 2009 年 3 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日纳入广东省中医院治疗的男性吸烟晚期非小细胞肺癌 20 例。纳入标准如下: ①经细胞学或组织学证实的非小细胞肺癌 III B/IV 期患者; ②行为状态 PS (ECOG) 0-3 分, 预计生存期大于 3 个月; ③局部病灶和/或远处转移病灶可测量或可评估; ④骨髓、心、肝、肺、肾功能无

明显异常者；⑤男性，吸烟指数大于 100（吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数）。排除标准：①有症状脑转移未得到控制者；②有活动性的重复癌者；③合并活动性结核及严重感染性疾病者；④患严重心脑血管疾病或精神障碍性疾病的患者；⑤已知对吉非替尼或本制剂（自拟方）任何组分高度过敏者。

## 1.2 方法

所有患者每天服用“抗癌扶正方”汤剂，PO，qd + 吉非替尼 250mg，PO，qd。吉非替尼治疗至肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应或死亡；“抗癌扶正方”治疗贯穿至患者死亡或无法用药，服药前和服药后每月复查胸部 CT 进行肿瘤评估。治疗前、治疗后第 1 个月及以后每 3 个月检查项目如下：①临床分期（入组前 4 周内）：胸部 CT、腹部 CT 或 B 超、头部 CT 或 MRI、骨扫描；②PS（ECOG）、中医症候评分等；③血液（入组前 1 周内）：血常规、肝功、肾功。抗癌扶正方，其组成为太子参 30g，白术 15g，黄芪 30g，蛇舌草 30g，龙葵 30g，石见穿 30g，山慈菇 30g，炒薏仁 30g，八月札 30g，蛇泡勒 30g，莪术 30g，甘草 10g，可随症加减，如痰中带血：藕节、白茅根、旱莲草、三七粉、白芨粉、云南白药等；高热不退：大青叶、生石膏、水牛角、安宫牛黄丸、柴胡针、清开灵注射液等；胸痛背痛：延胡索、没药、川乌头、白芷等；悬饮胸胁满闷：葶苈子、大枣、商陆、车前草。

中医证型方面，按《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床指导原则》，并结合临床实际情况，将肺癌分为气虚痰湿、阴虚毒热（阴虚内热型与热毒炽盛型合并）、气阴两虚、气滞血瘀四种证型。

## 1.3 疗效评价指标

首要终点：无进展生存期（Progress free survival PFS），PFS 是指患者从首次用药到观察至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔。次要终点：疾病客观反应率及毒副反应等。在数据截止日尚生存的患者，将以其最后一次随访时间作为截尾数值进行分析。按 RECIST 标准判断完全缓解（Complete response CR）、部分缓解（Partial response PR）、稳定（Stable disease SD）、进展（Progressive disease PD），计算客观缓解率（Objective response rate ORR）及疾病控制率（Disease control rate DCR）等。末次随访时间为 2011 年 3 月 2 日。

## 1.4 毒副反应

记录所有不良反应，如腹泻、皮疹、疲倦、黏膜炎及肝功能异常等。药物的安全性、耐受性和不良反应参照美国国立癌症研究院药物不良事件标准 3.0 版本（National Cancer Institute Common Terminology

Criteria for Adverse Events, version 3.0）。

## 1.5 统计方法

数据分析和相关图表采用 SPSS18.0 和 Office2003 软件，平均 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 分析法。计数资料采用四格表确切概率法检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入男性患者 20 例，一般情况详见表 1。其病理为：腺癌 18 例，鳞癌 1 例，腺鳞癌 1 例。ECOG 体能评分：PS 0-1 分 14 例，PS 2-3 分 6 例。临床分期 III B 为 4 例，IV 期 16 例，主要为 IV 期患者。中医证型方面，气虚痰湿型 13 例，气阴两虚型 3 例，阴虚毒热型 1 例，气滞血瘀型 3 例。吸烟 ≤ 700 者 11 例，吸烟指数 > 700 者 9 例，其中，吸烟指数大于 500 者 14 例（70%）。一线治疗 13 例，二线治疗 7 例。

### 2.2 客观疗效评价、PFS 和 OS

所有患者口服吉非替尼治疗 6 周以上，全程服用中药汤剂。中位随访时间为 9.0 个月（1.5 至 22.0 个月），截至末次随访（2011 年 3 月 2 日）时死亡 8 例，12 例健在。中位无进展生存时间 3.5 个月（95%CI 为 1.2 至 8.6 个月，其生存曲线见图 1）。全组客观有效率：CR 0 例，PR 5 例（25.0%），SD 8 例（40.0%），PD 7 例（35.0%），其客观反应率（ORR）为 25.0%，疾病控制率（CR+PR+SD）为 65.0%。一线治疗的 ORR 为 23.1%（3/13），二线治疗的 ORR 为 28.6%（2/7）。中位生存时间尚未达到（死亡患者例数未达半数）。吸烟指数大于 700 的患者的 PFS 较吸烟指数小于 700 者短（ $P=0.016$ ），二者具有统计学差异（见图 3），OS 无统计学差异（见图 4）。附下

### 2.3 毒副反应

20 例患者全部进行毒副反应的观察及随访，均未发生治疗相关性死亡或严重不良反应（如间质性肺炎等），最常见的不良反应是腹泻及皮疹（详见表 2），发生率分别为 25.0%（5/20）和 35.0%（7/20）。其他不良反应是疲倦、口腔黏膜炎，无肝功能异常及恶心呕吐，其发生率分别是 15.0%（3/20）、5.0%（1/20），所有不良反应大部分为 1-2 度，1 例患者发生 3 度腹泻，经对症处理后症状消失或缓解，没有患者因药物不良反应而退出治疗。腹泻主要发生在气阴两虚型和气滞血瘀患者（均为 40.0%，2/5），而皮疹主要发生在气虚痰湿型（71.4%，5/7），因样本量小，各中医证型之间的不良反应发生率没有统计学差异。

## 3 讨论

目前 NSCLC 的靶向治疗已被写入各种非小细胞治疗指南，对于 EGFR 突变者，EGFR-TKI（代表药物：



吉非替尼或厄洛替尼)可作为一线治疗的首选。从临床特征上,对于亚洲、女性、腺癌及不吸烟患者,也可考虑采用EGFR-TKI治疗。但对于吸烟及男性患者,一般不建议行EGFR-TKI一线治疗。吸烟与吉非替尼的疗效有负相关性,吸烟患者对吉非替尼的敏感性较不吸烟者差。IDEAL 1、2研究的结果表明,口服吉非替尼的不吸烟患者的生存期较吸烟者长<sup>[4]</sup>。Miller等<sup>[5]</sup>发现在非吸烟的肺癌患者中,吸烟组只有8%有效率,吸烟的NSCLC患者其遗传学改变的复杂程度高于不吸烟者,可能更依赖于多个信号通路以维持肿瘤的存活和生长。目前研究认为有吸烟史的患者接受吉非替尼治疗后的效果较差,吸烟量少的患者生存期较吸烟量多的患者长。

疗效方面,本研究发现,抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟NSCLC,其客观反应率(ORR)为25.0%,疾病控制率(CR+PR+SD)为65.0%,一线治疗的ORR为23.1%(3/13),二线治疗的ORR为28.6%(2/7)。疾病客观反应率高于IDEAL 1、2(18.4%及19.0%)及Miller等的研究,其原因如下:①IDEAL 1、2主要人群为高加索人,目前认为高加索人EGFR突变率低于亚洲,而本研究的患者全部为亚洲人群,②IDEAL 1患者的病理除了腺癌外,还存在非腺癌病理,腺癌的突变率高于非腺癌,本研究患者的病理90%为腺癌,③目前研究表明,部分吸烟者的EGFR基因也可能发生突变,其发生率约为5%-13%<sup>[6-8]</sup>,与吸烟程度有一定关系,吸烟指数越高,其突变率越低。本研究大部分患者为重度吸烟患者(吸烟指数大于500者占70%),其EGFR突变率可能也极低,但本研究客观反应率为25.0%,故我们推测抗癌扶正方对吉非替尼治疗男性吸烟患者可能有一定的增效作用,当然,由于本研究没设对照组、样本量少,目前还不足以证实抗癌扶正方对吉非替尼有增敏作用。

不良反应方面,抗癌扶正方联合吉非替尼的最常见不良反应仍是腹泻及皮疹,其发生率分别为25.0%和35.0%,低于IPASS研究的腹泻及皮疹发生率(66.2%和46.6%)<sup>[9]</sup>,IPASS研究的患者人群为亚洲人,与本研究人群相似,提示抗癌扶正方对靶向药物可能有一定减毒作用。腹泻的中医病机是脾气亏虚,湿浊内停所致;而皮疹的中医病机主要是热毒内蕴。抗癌扶正方以四君子汤为底,方中太子参补气养阴生津,黄芪补气升阳、益卫固表,白术健脾燥湿化痰,炒薏苡仁健脾渗湿,甘草益气补中、调和诸药,五药同用有健脾益气补肺化湿之效,故对治疗吉非替尼所致的腹泻

有一定作用;山慈姑清热解毒、消痈散结,蛇舌草、龙葵清热解毒,石见穿活血化痰、清热散结,对病机为热毒内蕴的皮疹也有一定作用。

综上,抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟NSCLC患者具有一定的疗效,不良反应少,耐受性良好,是不愿放化疗或体能状态差的NSCLC治疗的一线或二线治疗的优良选择。本研究样本量小,未设对照组,抗癌扶正方对吉非替尼是否有增效及减毒作用仍待大样本、多中心的随机对照试验证实。

#### 参考文献:

- [1]Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010[J]. CA CancerJ Clin,2010,60:277-300.
- [2]Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006,24(28):4539-4544.
- [3]Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group[J]. J Clin Oncol. 2003, 21: 3016-3024.
- [4]Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. A multi-institutional randomized phase II trial of ZD1839(Iressa) for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (the IDEAL 1 trial) [J]. J Clin Oncol,2003,21(12):2237-2246.
- [5]Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchoalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2004,22(6): 1103-1109.
- [6]Pham D, Kris MG, Riely GJ, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas[J]. J Clin Oncol,2006,24:1700-1704.
- [7]Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. N Engl J Med, 2009,361:958-967.
- [8]D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas[J]. J Clin Oncol, 2011,29(15):2066-2070.
- [9]Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin -paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med,2009, 361:947-57.

**表1 患者一般临床资料**

临床资料	例数	百分比%	
吸烟情况	吸烟指数>700	9	45.0
	吸烟≤700	11	55.0
病理类型	鳞癌	1	5.0
	腺癌	18	90.0
	腺鳞癌	1	5.0
ECOG 体能评分 (分)	0-1	14	70.0
	2-3	6	30.0
临床分期	IIIB 期	4	20.0
	IV 期	16	80.0
靶向治疗先后	一线治疗	13	65.0
	二线治疗	7	35.0
中医证型	气虚痰湿型	13	65.0
	气阴两虚型	3	15.0
	阴虚毒热型	1	5.0
	气滞血瘀型	3	15.0

**表 2 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟 NSCLC 的毒副反应**

毒副反应	分级(例数及百分比)		
	1 级	2 级	3 级
腹泻	3(15.0%)	1(5.0%)	1(5.0%)
皮疹	5(25.0%)	2(10.0%)	0
疲倦	2(10.0%)	0	0
口腔粘膜炎	0	1(5.0%)	0
肝功能异常	0	0	0
恶心呕吐或纳差	0	0	0

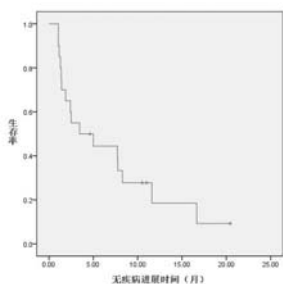


图 1 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟 NSCLC 的 PFS

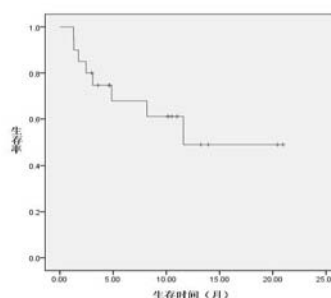


图 2 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟 NSCLC 的 OS

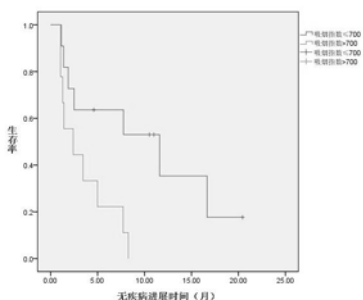


图 3 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟 NSCLC 不同吸烟指数的 PFS (P=0.016)

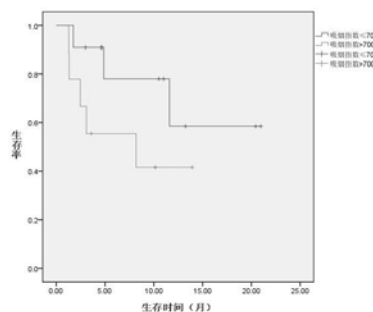


图 4 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗男性吸烟 NSCLC 不同吸烟指数的 OS (P=0.148)

## 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗

### 晚期非小细胞肺癌 70 例

# Treatment of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib as First-Line Therapy in Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

吴万垠 杨小兵 龙顺钦 邓宏 杨昌卫

(广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120)

WU Wan-yin YANG Xiao-bing LONG Shun-qin DENG Hong YANG Chang-wei

(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510120)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0112-05

**【摘要】**目的: 探讨抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法: 分析 2009 年 3 月至 2010 年 12 月在广东省中医院接受抗癌扶正方联合吉非替尼治疗的晚期 NSCLC 患者 70 例, 首要观察终点是无进展生存期(PFS), 次要观察终点是客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及毒副反应。结果: 截至 2011 年 6 月 30 日, 中位 PFS 为 8.5 个月(95% CI 5.0-12.1 个月)。70 例患者中无 CR, PR 21 例(30.0%), SD 39 例(55.7%), PD 10 例(14.3%)。ORR 为 30.0%, DCR 为 85.7%。毒副反应较轻, 耐受性可, 大部分为 1~2 级, 经对症治疗后症状缓解, 不影响治疗。结论: 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 疗效可, 且耐受性良好, 值得进一步研究。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 抗癌扶正方

**【Abstract】** Objective: To investigate the efficacy and toxicity of "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). Methods: Clinical data of 70 patients with advanced NSCLC treated with "Kangai Fuzheng" decoction combined with Gefitinib, who were admitted to Guangdong Provincial Hospital of TCM during the period from March 2009 to December 2010, were analyzed. The primary end point was progression free survival (PFS), the secondary end point were object response rate (ORR), disease control rate (DCR) and toxicity. Results: The median PFS was 8.5 months(95% CI, 5.0-12.1m) in all the patients. No complete regression (CR) was seen in our trial, Partial response(PR) and stable disease(SD) were respectively found in 21(30.0%) and 39 (55.7%) patients. The ORR and DCR were 30.0% and 85.7%, respectively. Adverse reactions were mild and reversible, and most reactions were at grade I to II. The Symptoms improved after symptomatic treatment. Conclusion: Our study suggests that "Kangai Fuzheng" decoction combines with Gefitinib was effective and tolerable in advanced non-small cell lung cancer patients, and it is worthy of further study.

**【Keywords】** Non-small cell lung cancer; Gefitinib; "Kangai Fuzheng" decoction.

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 并成为目前人类因癌症死亡的主要原因, 是对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。据统计, 据统计, 2010 年美国因肺癌死亡 15.73 万人<sup>[2]</sup>; 2007 年 9 月, WHO 对 26 个国家或地区的癌症信息统计显示, 肺癌死亡率为 14.3 / 10 万, 是常见癌症致死的首位原因<sup>[3]</sup>。近年来, 靶向药物(代表药物: 吉非替尼)的出现给晚期肺癌患者带来新的治疗方法, 但吉非替尼对于非优势人群疗效差, 且存在腹泻、皮疹等不良反应。在中国, 几乎所有肿瘤患者都曾使用过中医药治疗, 中医药对放

化疗有一定的减毒增效作用, 中医药对于靶向药物是否也有增效减毒作用, 目前尚未有相关研究证实。近年来, 专科采用自拟方(抗癌扶正方)联合吉非替尼非选择性治疗晚期非小细胞肺癌, 疗效可, 不良反应少, 患者依从性高。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

自 2009 年 3 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日纳入广东省中医院治疗的晚期非小细胞肺癌 70 例。纳入标准如下: ①年龄在 20-85 岁之间, 经细胞学或组织学证

实的非小细胞肺癌ⅢB/Ⅳ期患者；②行为状态 PS (ECOG) 0-3 分，预计生存期大于 3 个月；③局部病灶和/或远处转移病灶可测量或可评估；④骨髓、心、肝、肺、肾功能无明显异常者。排除标准：①有症状脑转移未得到控制者；②有活动性的重复癌者；③合并活动性结核及严重感染性疾病者；④患严重心脑血管疾病或精神障碍性疾病的患者；⑤已知对吉非替尼或本制剂（自拟方）任何组分高度过敏者。

### 1.2 治疗方法

所有患者每天服用“抗癌扶正方”汤剂，250ml，PO，qd + 吉非替尼 250mg，PO，qd。吉非替尼治疗至肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应或死亡；“抗癌扶正方”治疗贯穿至患者死亡或无法用药，服药前和服药后每月复查胸部 CT 进行肿瘤评估。治疗前、治疗后第 1 个月及以后每 3 个月检查项目如下：①临床分期（入组前 4 周内）：胸部 CT、腹部 CT 或 B 超、头部 CT 或 MRI、骨扫描；②PS (ECOG)、中医症候评分等；③血液（入组前 1 周内）：血常规、肝功、肾功。抗癌扶正方，其组成为太子参 30g，白术 15g，黄芪 30g，蛇舌草 30g，龙葵 30g，石见穿 30g，山慈菇 30g，炒薏仁 30g，八月札 30g，蛇泡勒 30g，莪术 30g，甘草 10g，可随症加减，如痰中带血：藕节、白茅根、旱莲草、三七粉、白芨粉、云南白药等；高热不退：大青叶、生石膏、水牛角、安宫牛黄丸、柴胡针、清开灵注射液等；胸痛背痛：延胡索、没药、川乌头、白芷等；悬饮胸胁满闷：葶苈子、大枣、商陆、车前草。中药汤剂煎煮法：先将药材放入锅内（不可使用铁锅或铜锅），加入适量的水（超过药面约 2 公分、大约 4 碗水），浸泡半个小时；以武火（大火）煮沸后，再以文火（小火）煮到剩一碗水（约 250ml.），将煮好的药液倒出于碗中，再重复用三碗水煎煮成一碗，前后两次混合服用，温服。

中医证型方面，按《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床指导原则》，并结合临床实际情况，将肺癌分为气虚痰湿、阴虚毒热（阴虚内热型与热毒炽盛型合并）、气阴两虚、气滞血瘀四种证型。

### 1.3 疗效评价指标

所有患者服药前均行螺旋 CT 扫描确定评价病灶基线大小，服药 6 周后再次行螺旋 CT 扫描进行评估，采用 RECIST1.0 标准，分为完全缓解(CR)，部分缓解(PR)，稳定(SD)及进展(PD)，总缓解率为 CR+PR，疾病控制率为 CR+PR+SD，有效病例需 4 周后再次螺旋 CT 检查确定疗效。同时行血常规、血生化、肿瘤标记物检查。如患者用药不足 6 周疾病进展者不纳入病例观察。采用 RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)标准对疗效进行评价：完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。客观缓解率(response rate, RR)包括经至少相隔 4 周确认的 CR 或 PR(即 CR+PR)。疾病控制率(disease

control rate, DCR)包括经确认的肿瘤缓解者(CR+PR)及初次服用药物至少 4 周后记录到 SD 的患者(即 CR+PR+SD)。无进展生存期(Progression-Free survival, PFS)是指患者从首次用药到观察到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。总生存期(Overall survival, OS)是指患者首次用药到由于任何原因死亡的时间。在数据截止时尚未进展或死亡的患者，以其死亡或最后一次随访评价的日期计算。根据美国 NCI 制定的毒性评价标准(common toxicity criteria, CTC-3.0)评价不良事件。生存时间以服药(吉非替尼或厄洛替尼联合中药汤剂)之日为起点。末次随访时间为 2011 年 3 月 2 日。

### 1.4 统计方法

数据分析和相关图表采用 SPSS18.0 和 Office2003 软件，平均 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 分析法。计数资料采用四格表确切概率法检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入患者 70 例，一般情况详见表 1。其中男性 26 例(37.1%)，女性 44 例(62.9%)；患者中位年龄 59 岁(33-84 岁)。ECOG 体能评分：PS 0-1 分 52 例，PS 2-3 分 18 例。临床分期ⅢB 为 9 例，Ⅳ期 61 例，主要为Ⅳ期患者。病理方面，腺癌 67 例，大细胞癌 1 例，腺鳞癌 1 例，鳞癌 1 例。中医证型方面，气虚痰湿型 39 例，气阴两虚型 16 例，阴虚毒热型 4 例，气滞血瘀型 11 例。EGFR 状态未明 57 例，EGFR 阳性 5 例，阴性 8 例。

### 2.2 客观疗效评价、PFS 和 OS

所有患者口服吉非替尼治疗至少 6 周，全程服用中药汤剂。PR 21 例(30.0%)，SD 39 例(55.7%)，PD 10 例(14.3%)，其 ORR 为 30.0%，DCR 为 85.7%。其中 EGFR 状态未明者的 ORR 为 31.6%，DCR 为 86.0%，EGFR 阳性及阴性者的 ORR 分别为 40.0%(2/5)、12.5%(1/8)，DCR 分别为 100.0%(5/5)及 75.0%(6/8)。中位 PFS 为 8.5 个月(95%CI 5.0-12.1 个月)，中位生存时间尚未达到，PFS 生存曲线见图 1。截至末次随访(2011 年 3 月 2 日)时死亡 19 例，51 例健在。中位生存时间尚未达到(死亡患者例数未达半数)，目前生存期超过 1 年的患者 23 例，OS 生存曲线见图 2。

### 2.3 毒副反应

70 例患者全部进行毒副反应的观察及随访，最常见的药物相关性的毒副反应为皮疹和腹泻，其发生率分别为 35.7%(25/70)和 24.3%(17/70)。皮疹表现为痤疮样皮疹，主要分布于头面部、胸部、背部、四肢，少数有搔痒感，多数在用药后 1 周出现，多可自愈。本组患者出现 1 例Ⅲ度皮疹，未予停药，后逐渐好转。腹泻表现为便次增多，稀烂便。无患者因不能耐受皮疹和腹泻而停药。其他不良反应是口腔黏膜炎及肝功能异常，其发生率分别是 8.5%(6/70)、7.1%

(6/70), 大部分不良反应为 1-2 度, 并无重度严重不良反应发生, 经对症处理后症状消失或缓解, 生物指标恢复正常。1 例患者出现 IV 度肝功能损害而停药, 停药 2 周, 经护肝治疗后肝功能好转而继续服药, 后未出现肝功能损害。尚未发现间质性肺炎等重度毒性反应, 无治疗相关死亡。

### 3 讨论

非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌总数的 75%-80%, 其中大部分在临床确诊时属于中晚期<sup>[4]</sup>。目前晚期非小细胞肺癌的治疗已经进入瓶颈期, 其中位生存时间多在 6.9-11.3 个月之间, 很少能超过 1 年。近年来, 随着分子生物学技术的进步, 以及分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识, 人们开始进行以细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗, 靶向药物的出现开启了肺癌个体化治疗的新时代, 也打破了化疗生存瓶颈。目前最常用的是 EGFR-TKI (代表药物吉非替尼)。

EGFR-TKI 目前已被批准用于 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者的一线治疗, 其作用已被许多 RCT 试验证实。IPASS 研究表明, 对于无吸烟史或曾轻度吸烟且未接受过化疗的 IIIB/IV 期 NSCLC 腺癌患者, 吉非替尼 (Gefitinib) 组患者 PFS 显著优于 CP 方案 (卡铂+紫杉醇) 组, 虽然在治疗的前 6 个月, CP 方案组 PFS 优于吉非替尼组, 但随后 16 个月则吉非替尼组 PFS 显著优于 CP 方案组<sup>[5]</sup>; 日本的两个研究也对比了吉非替尼与铂类为基础的双药方案在晚期非小细胞肺癌的疗效, 结果均发现在 EGFR 突变患者, 吉非替尼的客观反应率优于化疗<sup>[6-7]</sup>。吉非替尼具有服用方便、疗效高 (EGFR 基因突变者) 等优势, 但其仍存在不少问题, 最主要的问题是不良反应、耐药性及人群选择性 (目前仅批准用于 EGFR 基因突变者) 等。不良反应方面, 其主要不良反应是皮疹及腹泻, 部分患者甚至因不良反应而终止治疗, 极少数患者可发生间质性肺炎。在本研究中, 最常见的不良反应为皮疹和腹泻, 未见患者发生间质性肺炎。皮疹和腹泻发生率分别为 35.7% 和 24.3%, 低于 IPASS 研究的腹泻及皮疹发生率 (66.2% 和 46.6%), 提示抗癌扶正方对吉非替尼可能有一定减毒作用。曾有学者报道服用虫类药或部分中草药可能发生肝脏损害, 中药联合吉非替尼是否会干扰肝药酶而加重肝脏损害? 本研究有 1 例患者发生重度肝功能损害, 经护肝治疗后肝功能好转, 后继续联合用药 (中药及吉非替尼) 未见肝功能异常, 基本排除中药加重吉非替尼的肝脏损害可能。耐药性方面, 大部分患者在 10 个月左右出现获得性耐药, 主要原因可能与 T790M 突变或 c-MET 扩增有关<sup>[8-9]</sup>, 本研究的中位 PFS 为 8.5 个月, 与文献报道相似。人群选择性方面, EGFR-TKI 主要用于 EGFR 突变患者, 对于 EGFR 阴性者, 其疗效极低, 仅为 1% 左右, 本研究 8 例 EGFR 基因阴性的患者中, 1 例 PR, 其有效率达

12.5%, 提示抗癌扶正方可能可以增加 EGFR 阴性患者对吉非替尼的敏感性, 但本研究样本量少, 抗癌扶正方对吉非替尼在 EGFR 阴性患者的增敏性尚待大样本研究验证。

抗癌扶正方是通过回顾性地分析肺癌的常见证型, 结合病证结合的治疗思路拟定的。我们通过回顾性分析了 2001 年至 2010 年我院肿瘤科住院及门诊治疗的中晚期非小细胞肺癌患者的证型分布情况, 发现约 80%-90% 的患者为本虚标实, 其中肺脾气虚为本, 痰瘀阻络为标, 根据肺癌的常见证型及病证结合的治疗思路, 科室自拟了“抗癌扶正方”。抗癌扶正方以四君子汤为底, 方中太子参补气养阴生津, 黄芪补气升阳、益卫固表, 白术健脾燥湿化痰, 炒薏苡仁健脾渗湿, 甘草益气补中、调和诸药, 五药同用有健脾益气补肺化痰之效; 山慈姑清热解毒、消痈散结, 蛇舌草、龙葵清热解毒, 石见穿活血化瘀、清热散结, 八月扎活血理气, 蛇泡筋清热散瘀, 莪术破血行气消积, 组方从整体观念出发, 辨证与辨病相结合。扶正则重视补益脾肺之气, 祛邪则以清热解毒、祛瘀散结为主, 上药合用共奏扶正抗癌之功。中医认为腹泻的病机主要为脾气亏虚, 而抗癌扶正方以健脾益气的四君子汤为底方, 对吉非替尼导致的腹泻有一定的治疗作用; 中医认为皮疹的主要病因是热毒内蕴, 抗癌扶正方中药清热解毒类中药, 对吉非替尼诱发的皮疹也有一定的治疗作用。

综上, 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 患者具有不错的疗效, 不良反应少, 耐受性良好, 抗癌扶正方能在一定程度上减轻吉非替尼导致的腹泻、皮疹等不良反应, 也可能有一定的增效作用, 值得进一步研究。

### 参考文献:

- [1] 顾秀英, 胡一河. 慢性非传染性疾病预防与控制[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003. 210-237
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010; 60: 277-300
- [3] World Health Organization. Basic health information on cancer (Revised as of 04 September 2007)[EB/OL]
- [4] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006 Oct 1; 24(28): 4539-4544
- [5] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009; 361: 947-957
- [6] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010; 362: 2380-2388
- [7] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus

cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2010;11:121-128

[8]Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J

Med,2005, 352:786-792

[9]Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain[J]. PLoS Med,2005, 2:e73

表 1 患者一般临床资料

基本情况	例数	百分比
性别		
男	26	37.1%
女	44	62.9%
年龄		
<65	48	68.6%
≥65	22	31.4%
吸烟与否		
非吸烟	50	71.4%
吸烟	20	28.6%
肿瘤家族史	6	8.6%
PS 评分		
0	1	1.4%
1	51	72.9%
2	13	18.6%
3	5	7.1%
病理类型		
腺癌	67	95.8%
大细胞癌	1	1.4%
腺鳞癌	1	1.4%
鳞癌	1	1.4%
TNM 分期		
III B 期	9	12.9%
IV 期	61	87.1%
EGFR 状态		
未明	57	81.4%
阳性	5	7.1%
阴性	8	11.4%
靶向治疗		
一线	42	60.0%
二线	28	40.0%
辨证分型		
气虚痰湿型	39	55.7%
气阴两虚型	16	22.9%
阴虚毒热型	4	5.7%
气滞血瘀型	11	15.7%
原发灶部位		
中央型	24	34.3%
周围型	46	65.7%
转移部位		
肺	35	50.0%
肝	9	12.9%
骨	33	47.1%
脑	13	18.6%
肾上腺	7	10.0%
胸膜	8	11.4%
非区域淋巴结	7	10.0%
其他部位	8	11.4%

表 2 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的毒副反应

毒副反应	分级(例数及百分比)				总发生率
	1 级	2 级	3 级	4 级	
皮疹	14(20.0%)	10(14.3%)	1(1.4%)	0	35.7%
腹泻	14(20.0%)	3(4.3%)	0	0	24.3%
口腔溃疡	1(1.4%)	5(7.1%)	0	0	8.5%
肝功能异常	2(2.8%)	2(2.8%)	0	1(1.4%)	7.1%
恶心呕吐	0	2(2.8%)	0	0	2.8%
甲沟炎	1(1.4%)	0	0	0	1.4%
白细胞减少	0	1(1.4%)	0	0	1.4%

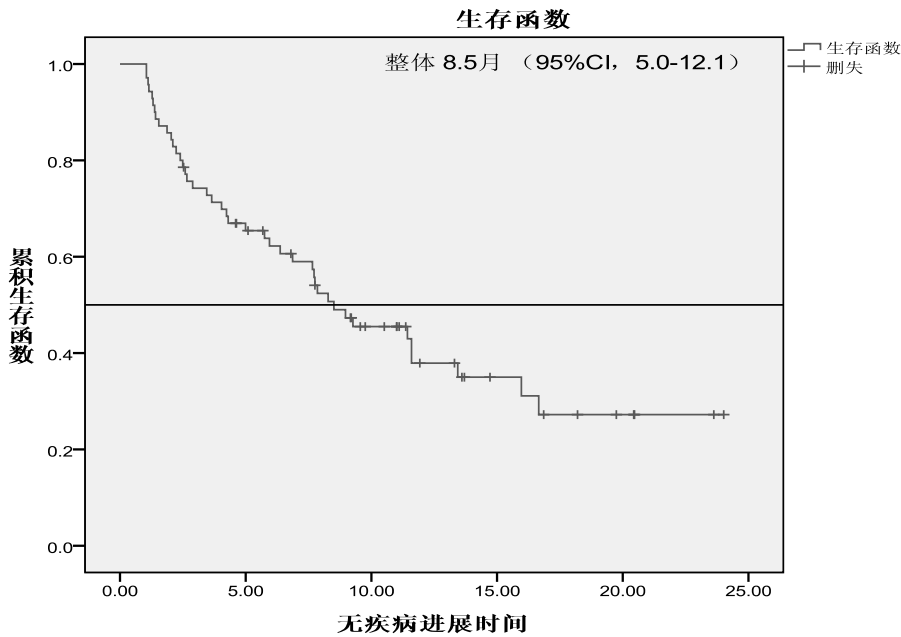


图 1 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的 PFS

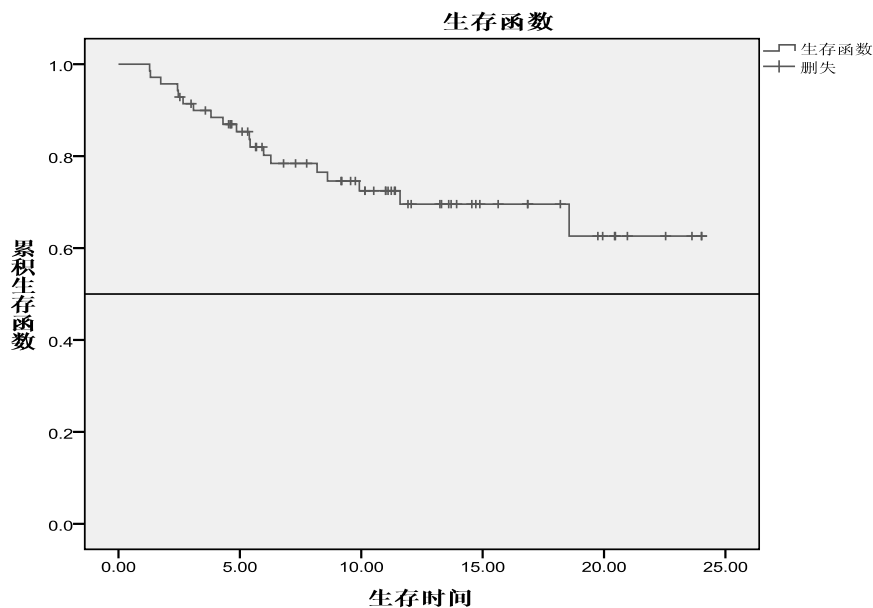


图 2 抗癌扶正方联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的 OS

## 茶多酚辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察

祁 烁 董青\* 侯丽 李忠

(北京中医药大学东直门医院, 北京 东城, 100700)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2011)-08-0117-03

**【摘要】目的:** 观察茶多酚辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及对患者生活质量、中医临床症状的影响。**方法:** 将 57 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为试验组(化疗+茶多酚片, 31 例)和对照组(单纯化疗, 26 例); 治疗 2 个周期后, 比较两组的总有效率及治疗前后的 KPS 评分、中医临床症状评分。**结果:** 2 周期治疗结束后, 试验组总有效率(29.0%)较对照组(23.1%)有所升高, 但无统计学意义( $P > 0.05$ ); 试验组患者生活质量改善明显优于对照组( $P < 0.01$ ); 试验组在改善患者临床症状明显优于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 茶多酚片辅助化疗可改善晚期非小细胞肺癌患者的生活质量及临床症状, 但在近期疗效方面无明显优势。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 茶多酚; 化学治疗

原发性支气管肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其中绝大多数为非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC), 多数就诊时已至晚期, 预后较差。因此, 探求新的治疗方法及治疗策略对于 NSCLC 尤为重要。我科采用茶多酚片辅助化疗治疗晚期 NSCLC 患者 31 例, 并与同期应用单纯化疗的 26 例 NSCLC 患者进行对照, 现报告如下。

表 1 两组一般资料比较

组别	试验组 (n=31)	对照组 (n=26)
性别 (例)		
男	19	15
女	12	11
中位年龄 (岁)	58 (39-75)	56 (37-74)
平均体重 (kg)	67.58	66.15
病理类型 (例)		
鳞癌	11	8
腺癌	18	15
其他	2	3
分期 (例)		
IIIb 期	19	16
IV 期	12	10
平均 KPS 评分 (分)	71.94±8.725	71.92±8.953

### 1.2 病例选择标准

①经病理学组织和/或细胞学检查确诊的初治或复治的 NSCLC, 分期为 IIIb~IV 期, 需要接受化疗; ②至少具有 1 个双径可测量的病灶; ③Karnofsky 体力状况 (KPS) 评分  $\geq 60$  分; ④预计生存期  $\geq 3$  个月, 无化疗禁忌症; ⑤年龄 18 至 75 岁; ⑥对于以往使用过其他化疗药物的受试者, 至少需要经过 4 周的清除期后方可进入本试验。

### 1.3 治疗方法

化疗方案采用《非小细胞肺癌临床实践指南. 中国版, 2009 年第一版》中用于晚期非小细胞肺癌的方案

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 病例为 2010 年 1 月至 2011 年 3 月于我科住院治疗的 57 例晚期 NSCLC 患者, 随机分为试验组 (31 例) 和对照组 (26 例)。两组病例治疗前在性别、年龄、体重、分期、病理类型、平均 KPS 评分及化疗方案等方面, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。基本情况见表 1。

(靶向药物除外)。试验组在化疗的同时口服茶多酚片 (清基 1 号), 该药物由杭州天诚药业有限公司提供, 为已经上市的保健品, 国食健字 G20040774, 浙卫食健产字[2005]019 号, 主要成分: 茶多酚、银杏叶、枸杞子、维生素 E, 每片 300mg, 每 100g 药物含茶多酚 25.09g。根据其说明书, 用量为每天 3 次, 每次 2 片, 每天共摄入茶多酚 451.62g。从化疗的第 1 天开始服用, 至 4 个化疗周期后结束。对照组仅给予化疗。

### 1.4 观察指标

①按照 WHO 制定的《肿瘤客观疗效评定标准》进行判定, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、



疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。②生活质量按 KPS 评分标准进行评价, 治疗后增加 $\geq 10$ 者为提高, 减少 $\geq 10$ 者为降低, 介于两者之间为稳定。③肺癌临床症状记分, 参考中华人民共和国卫生部药政局 1997 年发布的《中药新药临床研究指导原则》第 3 辑, 拟定中医症状积分标准。按症状有无以及轻、中、重分四级。记分标准见表 2; 症状疗效标准根据治疗前后症状积分变化, 以 (疗后分值-疗前分值)/疗前分值

表 2 临床症状记分标准

症状体征	I 级 (0 分)	II 级 (1 分)	III 级 (2 分)	IV 级 (3 分)
神疲乏力	无症状	精神不振, 可坚持体力活动	精神疲乏, 勉强坚持体力活动	精神极度疲乏, 不能坚持日常生活
少气懒言	无症状	说话多即感劳累	说话即感劳累	不愿说话
食欲不振	无症状	食欲不振, 纳谷不香	食量减少 1/3 至 2/3 以上	食量减少 2/3 以上
口干咽燥	无症状	偶觉口干, 但不欲饮水	时有口干咽燥, 日饮水量增加	明显口干咽燥
失眠多梦	入睡良好	睡眠稍有减少, 多梦	失眠多梦	不能入睡
五心烦热	无症状	手足心热、偶有心烦	手足欲露衣被外, 时感心烦	手足心热, 喜触冷物, 心烦不宁
咳嗽咯痰	无症状	偶咳, 痰量少易咯出, 不需治疗	时有咳嗽, 痰量较多, 用力可咯出	经常咳嗽, 痰量多而粘稠难咯出
痰中带血	无咯血	偶咯少量血丝	时有咯血, 血量较少	经常咯血, 血量较多
胸胁疼痛	无疼痛	偶感疼痛, 不需用药	疼痛时间较长, 偶需用药控制	持续剧烈疼痛, 需用药维持治疗
腕腹胀满	无症状	轻度腕腹胀满	腕腹胀满较甚	明显腕腹胀满, 影响进食和休息
舌象变化	正常舌象 (舌淡红苔薄白), 记 0 分; 异常舌象, 记 1 分			
脉象变化	正常脉象 (脉和缓), 记 0 分; 脉象异常, 记 1 分			

## 2 结果

### 2.1 近期疗效评价

除去脱落病例, 所有患者均按计划完成化疗, 无化疗相关死亡。两组治疗后均有明显缓解, 见表 3。

表 3. 两组病例治疗前后近期疗效比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR	$\chi^2$	P
试验组	31	0	9	14	8	9 (29.0%)	0.259	0.611
对照组	26	0	6	11	9	6 (23.1%)		

### 2.2 生活质量评价

生活质量 (Quality Of Life, QOL) 改善是目前评价晚期肿瘤新治疗方案的重要疗效指标。本研究采用行为状态量表 (KPS 评分) 来评价治疗前后患者 QOL 变化以及疗效, KPS 可用做 QOL 评定总指标, 因其未包括 QOL 整个概念范围, 只能是 QOL

表 4. 两组间治疗前后 KPS 评分比较 (分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	p
试验组	31	71.94 $\pm$ 8.725	77.10 $\pm$ 8.638	3.726	<0.01
对照组	26	71.92 $\pm$ 8.953	68.46 $\pm$ 8.806		

### 2.3 中医临床症状评价

两组中医临床症状治疗前后对比, 试验组无论在明显改善还是部分改善方面都优于对照组, 而对

$\times 100\%$

来表示症状改善的疗效, 分值下降大于等于 60% 为明显改善, 分值下降大于等于 30%, 小于 60% 为部分改善, 分值无下降或下降小于 30% 为无改善。

### 1.5 统计分析

数据应用 SPSS 13.0 软件包进行处理, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 计量资料同组治疗前后比较用 t 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 3。

试验组近期临床疗效较对照组无明显优势, 但试验组 PR、SD 病例总数均较对照组高, 考虑与样本量偏小、病例分布不均等因素有关。

评定的基础。作为医务人员进行生活质量的前后两次评估, 具有一定的可信度。治疗前试验组与对照组平均 KPS 评分无统计学差异; 治疗后试验组平均 KPS 评分明显高于对照组, 经统计学分析, 差异有统计学意义 (详见表 4)。说明茶多酚辅助化疗在改善健康状况、提高生活质量方面明显优于单纯化疗。

对照组无改善病例明显增多。应用两组等级资料的非参数检验对疗效进行分析,  $P = 0.004$ , 有统计学意义。(详见表 5)

表 5. 两组治疗前后中医临床症状比较

组别	例数	明显改善 (%)	部分改善 (%)	无改善 (%)	<i>p</i>
试验组	31	2 (6.45%)	18 (58.06%)	11 (35.48%)	0.004
对照组	26	0 (0%)	7 (26.92%)	19 (73.08%)	

## 2.4 不良反应分析

该实验药物茶多酚片为已经上市的保健品，在试验的过程中，未发现与该药物相关的不良反应，提示该药具有较好的临床安全性。

## 3 讨论

中国是茶文化的发源地，国人有饮茶、研究茶功效的浓厚兴趣。早在《千金·食治》中就有：茶叶“味苦咸寒，冷，无毒”的记载。《唐本草》也指出，茶叶能清头目，除烦渴，化痰，消食，利尿，解毒。其独特的“化痰与解毒”能够缓解多种由痰、毒病因引起的现代疑难疾病，例如，心血管疾病、衰老性疾病等。近一些临床工作者将其“化痰与解毒”功能拓展应用于恶性肿瘤的临床治疗，并显示了良好的治疗效果。

现代研究表明，茶叶抗肿瘤的主要成分是茶叶中生物活性成分茶多酚。学者们从不同角度切入研究其防治肺癌的机制，主要包括诱导肺癌细胞凋亡<sup>[1]</sup>、细胞毒作用<sup>[2]</sup>、选择性改变信号传导通路<sup>[3]</sup>、抗肿瘤新生血管生成<sup>[4]</sup>、抗肿瘤转移<sup>[5]</sup>、抗氧化<sup>[6]</sup>等六个方面。尤其是在抗肿瘤新生血管生成方面，马成杰<sup>[7]</sup>、李元清<sup>[8]</sup>、徐力<sup>[9]</sup>、戴红<sup>[10]</sup>、万明月<sup>[11]</sup>等进行了深入研究，并进行了与恩度、反应停、易瑞沙等药物联合应用的基础研究，为未来进一步的基础与临床研究打下了坚实的基础。

基于茶多酚在抗 NSCLC 方面获得了相关实验证据，本试验以已经上市的茶多酚片为观察药物，辅助化疗治疗晚期 NSCLC，采用随机对照的原则，重点观察近期临床疗效、生活质量（KPS 评分）、临床症状等，旨在探讨茶多酚辅助化疗晚期非小细胞肺癌的增效作用，为推广应用和新药开发提供临床依据。研究结果显示：①茶多酚辅助化疗具有增强临床疗效的趋势，但无统计学意义；②试验组在改善健康状况、提高生活质量方面明显优于对照组；③试验组在改善中医临床症状方面优于对照组；④茶多酚片在临床应用

过程中具有良好的安全性。此次研究仅是对茶多酚治疗肺癌临床研究方向进行的初步探索，虽然结果显示较好的发展趋势，但仍存在样本量小、无双盲对照、缺少中医症候学等不足，尚需进一步的研究与探索。

## 参考文献：

- [1]孙辑凯,黄立军,常东胜. EGCG 抑制肺癌细胞增殖及其机制的研究[J].第四军医大学学报,2007,2(16):1471-1473.
- [2]谢冰芬,刘宗潮,郝东磊等.茶多酚细胞毒作用和抗肿瘤作用的研究[J].癌症,1998,17(6):418-427.
- [3]陈清勇,钱利生.茶多酚对高转移性人肺癌细胞间隙连接通讯功能的上调研究[J].解放军医学杂志,2003,28(4):337-339.
- [4]万明月,叶需智,徐力等.茶多酚对移植性小鼠肿瘤微血管密度影响研究[J].中医药学刊,2005,23(12):2162-2164.
- [5]刘淑红,李垫,王美等.茶多酚对 Lewis 肺癌生长转移及肿瘤细胞凋亡的作用[J].青岛大学医学院学报,2004,40(2):104-106.
- [6]刘淑红,李望,王美等.茶多酚对 Lewis 肺癌的生长抑制、抗氧化及免疫调节作用的研究[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2003,10(3):2006-209
- [7]马成杰,李元青,刘朝阳等.茶多酚联合易瑞沙抗移植性人肺腺癌效应研究[J].北京中医,2007,26(10):675-677.
- [8]李元青,马成杰,刘朝阳,陈信义.茶多酚联合反应停对人肺腺癌 A549 抑制作用研究[J].现代生物医学进展,2007,7(9):1281-1283.
- [9]徐力,李冬云,侯丽等.茶多酚干预移植性 S180 小鼠肿瘤血管相关因子表达[J].中国肿瘤,2006,15(6):363-365.
- [10]戴红,马成杰,刘朝阳等.茶多酚联合吉非替尼抗肺腺癌血管生成初步研究[J].现代生物医学进展,2009,9(5):825-829.
- [11]万明月,叶需智,徐力等.茶多酚对移植性小鼠肿瘤微血管密度影响研究[J].中医药学刊,2005,23(12):2162-2164.

## 作者简介：

董青（1979-），女，主治医师，主要研究方向：中西医结合治疗恶性肿瘤。

## 基金项目：

北京中医药大学科研基金资助项目。

## 清肺消结方治疗晚期非小细胞肺癌 对患者症状和生存质量的改善作用

# Bie-jia Xiao-zheng decoction in patients with advanced NSCLC symptoms and improvement of patient's symptoms and quality of life

孙尚见 陈博 孙彩珍 杨德志  
(浙江金华艾克医院, 浙江 金华, 321017)

SUNShang-jian CHENBo SUNCai-zhen YANGDe-zhi  
(Zhejiang jinhua Ike hospital Zhejiang 321017)

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: CCAC(2011)-08-0120-03

**【摘要】**清肺消结方是我院治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的经验方。为进一步验证其临床效果,从2009年6月-2010年6月,我们开展了清肺消结方治疗晚期非小细胞肺癌的患者症状和生存质量的改善作用的临床观察。临床观察结果显示,从瘤体稳定缓解率、比较治疗前后的主要症状、生活质量以及体重的变化,表明清肺消结方具有确切的疗效。全方标本兼顾,驱邪扶正,具有降气化痰、软坚散结、化痰通络、扶正解毒的功效。

**【关键词】**非小细胞肺癌; 中草药治疗; 生活质量

肿瘤流行病学资料显示,肺癌已成为人类健康最主要的威胁和人类因癌症死亡的最主要原因之一。据世界卫生组织资料报告,1995年第三世界有514 000人死于肺癌,到1996年估计有680 000人死于肺癌,其中75%~80%是NSCLC<sup>[1]</sup>。国内外的基础及临床研究表明:肺癌是一种在发病早期就可出现转移的恶性肿瘤,超过半数以上的肺癌患者确诊时已属相对晚期,治疗必须采用针对全身兼顾局部的多学科治疗方法(包括手术、化疗、放疗的多学科治疗)。但由于放、化疗的毒副作用及指征限制,而不能适用于所有的晚期肺癌,除部分可进行放疗外,多数病例只能以化疗为主。虽然部分病例可见到近期疗效,但缓解期短,毒副作用大,疗效很不满意。我院经10余年临床反复实践,发现晚期肺癌的基本病机特点在于正气不足,邪毒内盛,络脉痰瘀互结。因此,提出采用降气化痰、软坚散结、化痰通络、扶正解毒治疗NSCLC,临床收到较好的效果。现将近年病例治疗结果总结分析如下。

### 1 研究资料

1.1 病例来源 所有病例来源于金华艾克医院肿瘤科2009.6---2010.6门诊或住院病例资料完整病人,均随访至2010.6月或患者死亡。

1.2 诊断标准 非小细胞肺癌(NSCLC)诊断及分期标准:参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》临

床诊断标准。分期标准:参照国际抗癌联盟(UICC)2009年肺癌分期标准<sup>[2]</sup>。

### 1.3 病例选择标准

1.3.1 病例纳入标准 1. 所有患者经临床和影像学检查均符合2009年UICC正式公布的肺癌国际分期中的III、

IV期诊断标准; 2.病理或细胞学检查诊断为非小细胞肺癌; 3.kaarnofsky评分 $\geq 60$ 分; 4.预计生存率大于3

个月; 5.年龄在18-75岁之间; 6.至少有一个可测量病灶;

1.3.2 排除病例: 1.有严重心肺肝肾功能障碍者; 2.有严重意识障碍者; 3.不能坚持连续服用中药3个月以上者;

4.妊娠期或哺乳期妇女 5.资料不全,无法判定疗效 5.排除转移性肺癌。

### 1.4 病例资料

所选病例共60例。其中男性46例,女性14例,年龄最小的46,最大的75岁,平均年龄61.5岁。其中鳞癌43例、腺癌17例、III期31例、IV期21例。曾