

# 中药联合氩氦刀“绿色治疗”模式对 44 例老年晚期非小细胞肺癌患者的生存影响

沈洋 孙韬 李泉旺 姜敏 刘传波 孟繁中 胡凯文

**【摘要】 目的** 对老年晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者进行中药汤剂口服联合氩氦刀冷冻治疗的生存影响进行临床观察分析。**方法** 采用前瞻性研究方法,共观察 90 例老年晚期 NSCLC 患者氩氦刀冷冻前后生活质量的变化、局部瘤灶的复发转移情况及生存期并进行统计分析。**结果** 治疗组、对照组的中位生存期分别为 14 个月、11 个月。根据 Karnofsky 功能状态评分标准及生活质量评分标准(QOL),在患者术前和术后 3 个月、6 个月生活质量变化,局部瘤灶转移率,氩氦刀术后中位生存期及 1 年、18 个月的生存率方面, $P<0.05$ ,治疗组优于对照组。**结论** 中药联合氩氦刀的“绿色治疗”模式对 44 例老年晚期 NSCLC 患者的生存影响方面具有明显意义。

**【关键词】** 中药; 氩氦刀; 老年; 晚期; 非小细胞肺癌; 生存影响

**【中图分类号】** R242 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.01.007

**Survival effect of 44 cases of elderly patients with advanced NSCLC: A “Green Therapeutic” mode combined with both percutaneous cryoablation and TCM herbal formula** SHEN Yang, SUN Tao, LI Quan-wang, et al. Oncology Department, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Corresponding author: HU Kai-wen, E-mail: kaiwenh@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the survival effect of TCM herbal formula with percutaneous cryoablation therapy in elderly advanced non-small cell lung cancer. **Methods** 90 patients with elderly advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were divided into treatment group ( $n=44$ ) and control group ( $n=46$ ) according to the patients' wishes to observe, statistical recordings of changes of life quality, the probability of tumor recurrence, metastasis as well as lifetime. **Results** The survival median in the treatment group and control group is 14 months, 11 months respectively. According to Karnofsky functional status grading standard and quality of life marking standard (QOL), the treatment group was superior to control group in the quality of life changes of preoperative and postoperative 3 months, 6 months, the metastasis rate local tumor, the median survival time after percutaneous cryoablation and the survival of 1 year, 18 months ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The “Green Therapeutic” mode combined with TCM herbal formula and percutaneous cryoablation has significant meaning in the survival effect for 44 cases of elderly patients with advanced NSCLC.

**【Key Words】** TCM herbal formula; Percutaneous cryoablation; Elderly; Advanced; Non-small cell lung cancer; Survival effect

基金项目: 北京中医药大学中西医结合肿瘤治疗协同创新中心(2013-XRCX-05)

作者单位: 100078 北京中医药大学第二临床医学院[沈洋(博士研究生)、孟繁中(硕士研究生)]; 北京中医药大学东方医院肿瘤科(孙韬、李泉旺、姜敏、刘传波、胡凯文)

作者简介: 沈洋(1986-), 2014 级在读博士研究生。研究方向: 中西医结合防治肿瘤。E-mail: Doctor\_Alex@163.com

通讯作者: 胡凯文(1964-), 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。中国生命关怀协会副会长, 中华中医药学会肿瘤专业委员会副主任委员, 中华冷冻治疗学会副主任委员兼秘书, 北京中医药学会肿瘤专业委员会副主任委员, 中国宋庆龄基金会理事, 世界中医药学会联合会肿瘤专业委员会理事。研究方向: 中西医结合防治肿瘤。E-mail: kaiwenh@163.com

原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤,约占所有肿瘤死亡的 1/3,其中约 2/3 的肺癌患者确诊时年龄已超过 65 岁,超过 70 岁的肺癌患者则为 30% 以上,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80%~90%<sup>[1]</sup>。绝大多数肺癌患者确诊时已属晚期,并且存在不同程度的转移,治疗的耐受性差,而如何合理有效地治疗老年肺癌成为当务之急。1994 年美国成功研制一种新型超低温介入冷冻治疗设备——氩氦靶向手术治疗系统(简称氩氦刀),并于 1998 年进入中国市场。该系统融合航天、生物传感、电子计算机、适形监控和靶向治疗等多项技术,是第一个兼备超低温和热效应双重功能的医疗系统。笔者团队在氩氦刀联合中药治疗老年肺癌方面积累了大量临床经验,取得了较好的临床疗效,现将该治疗模式下老年晚期 NSCLC 患者生存影响方面的相关临床研究报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2012 年 1 月至 2014 年 7 月在东方医院肿瘤科病房或门诊已行肺癌氩氦刀手术的患者,分为治疗组和对照组,治疗组为氩氦刀术后服用中药汤剂干预,对照组氩氦刀术后未服用中药汤剂。按纳入标准共观察患者 100 例,失访 10 例,有效病例 90 例,治疗组:44 例,对照组:46 例。临床分期:两组均为ⅢB 或Ⅳ期。两组性别构成比方面,治疗组男性 30 例(63.18%),女性 14 例(31.82%),对照组男性 34 例(73.91%),女性 12 例(26.09%),经过  $\chi^2$  检验,  $P>0.05$ 。治疗组平均年龄( $72.55\pm5.74$ )岁,中位年龄 72 岁,对照组平均年龄( $73.26\pm5.61$ )岁,中位年龄 73.5 岁,经过 Wilcoxon 秩和检验,  $P>0.05$ 。病理类型方面,治疗组与对照组无差别。以上一般资料经统计学处理,性别构成比、年龄、病理类型差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 纳入标准

(1)经影像学和病理学确诊为非小细胞肺癌并且临床分期为ⅢB 及Ⅳ期患者;(2)年龄 $\geq 65$ 岁,自愿接受本实验治疗者;(3)经临床评价,不能耐受外科手术及放化疗;或不能继续耐受放化疗,且病灶依然存在者;(4)功能状态评分 $\geq 50$ 分;(5)中医证候为气阴两虚,痰瘀互结者;(6)依从性好,能合作观察各项指标,遵医嘱定期复查。

### 1.3 排除标准

(1)术前病灶局部已经经过氩氦刀冷冻治疗、热消融治疗,或使用其他局部治疗者;(2)有严重心、肺、肝、肾、血液系统疾病及精神病患者;(3)拒绝接受本课题的治疗方案者。

### 1.4 终止标准

(1)治疗期间出现对中药过敏以及氩氦刀治疗出现严重并发症,危及生命者;(2)患者使用了研究方案中不允许的治疗;(3)患者要求退出本临床试验者。

### 1.5 治疗方法

治疗组:在 CT 引导下经皮肺穿刺氩氦刀冷冻术,联合术后中药干预治疗及支持治疗。方药组成:生黄芪 30 g、北沙参 15 g、猪苓 30 g、茯苓 30 g、天冬 15 g、麦冬 15 g、五味子 10 g、浙贝母 15 g、生半夏 10 g(先煎 0.5 小时)、丹参 15 g、三七粉<sup>另包</sup> 6 g。每天 2 次,每次 1 袋(200 mL,北京中医药大学东方医院中药房代煎),术后服用 3 个月。对照组:在 CT 引导下经皮肺穿刺氩氦刀冷冻术进行冷冻治疗。两组术后均给予支持治疗,包括予西药抗炎、镇咳、镇痛、止血等处理,未予中药干预治疗。

### 1.6 观察指标

本研究主要观察中药能否让老年晚期 NSCLC 氩氦刀冷冻术后的患者在生存方面获益,包括 3 个指标:生活质量评价[主要采用 Karnofsky 行为状况评分标准及生活质量(QOL)评价标准共同评价患者生活质量的改善]、局部瘤灶复发转移率、氩氦刀术后中位生存期及 1 年、18 个月的生存率。

### 1.7 疗效评价标准

1.7.1 标准一 以国际通用的 Karnofsky(Karnofsky Performance Status, KPS)行为状况评分标准为指标(参照《实用肿瘤内科学》第二版<sup>[2]</sup>),在氩氦刀冷冻前及加入“冷冻后”3 月、6 月均予评分。A:提高,较术前评分增加 $>10$ 分。B:稳定,较术前评分增加或减少不及 10 分。C:降低,较术前评分减少 $\geq 10$ 分。

1.7.2 标准二 生活质量评分(QOL)标准。生活质量记分表是参照张天泽、徐光伟主编《肿瘤学》<sup>[3]</sup>制定的评分标准,生活质量分级:生活质量满分为 60 分,生活质量极差的为 $<20$ 分,差的为 21~30 分,一般的为 31~40 分,较好的为 41~50 分,良好的为 51~60 分。计算良好率=(好+较好)/总例数 $\times 100\%$ 。记录术前、术后 3 个月、术后 6 个月生活质量评分。

1.8 统计学处理

使用 SPSS 20.0 统计软件做相应的统计分析,行为状况评分及生活质量评分采用 Wilcoxon 秩和检验,复发转移率采用卡方检验。 $P=0.000<0.05$  具有统计学意义。生存分析方面,患者 1 年、18 个月生存率,术后中位生存期,采用乘积极限法(Kaplan-Meier 法)中的 Log-rank 检验计算两组中位生存期估计值,采用寿命表法(life table method)计算生存率,并绘制生存曲线。

2 结果

2.1 Karnofsky 行为状况评分的变化

治疗组与对照组肺癌患者氩氦刀术后 3 个月、6 个月卡氏评分较治疗前变化情况见表 1。(若患者术后生存期未到 3 个月或 6 个月者,3 个月或 6 个月时的卡氏评分为 0,较术前评分比较均为降低)。经过 Wilcoxon 秩和检验,氩氦刀术后 3 个月两组卡氏评分变化  $P=0.035<0.05$ ,差异有统计学意义,治疗组在卡氏评分提高方面优于对照组;氩氦刀术后 6 个月两组卡氏评分变化  $P=0.000<0.01$ ,差异有统计学意义,治疗组卡氏评分显著优于对照组。

表 1 两组患者氩氦刀术后 3 个月、术后 6 个月 Karnofsky 行为状况评分变化表

组别	例数	提高	稳定	降低
治疗组	44			
术后 3 个月		11(25.00%)	28(63.64%)	5(11.36%)
术后 6 个月		22(50.00%)	10(22.73%)	12(27.27%)
对照组	46			
术后 3 个月		5(10.87%)	30(65.22%)	11(23.91%)
术后 6 个月		3(6.52%)	15(32.61%)	28(60.87%)

2.2 生活质量(QOL)评价

根据生活质量记分表及生活质量分级标准<sup>[3]</sup>,记录术前、术后 3 个月、术后 6 个月生活质量评分,见表 2。两组术前 QOL 评分经过 Wilcoxon 秩和检验, $P=0.764>0.05$ ,差异无统计学意义。术后 3 个月,治疗组中 41 例患者存活,对照组中 41 例患者存活,经过 Wilcoxon 秩和检验, $P=0.001<0.01$ ,两组术后 3 个月 QOL 评分差异有统计学意义,可认为治疗组术后 3 个月 QOL 评分显著优于对照组。6 个月后,治疗组中 40 例患者存活,对照组中 37 例患者存活,经过 Wilcoxon 秩和检验, $P=0.000<0.01$ ,两组术后 6 个月 QOL 评分存在显著统计学差异,可认为治疗组术后 6 个月 QOL 评分显著优于对照组。综上,无论从 Karnofsky 行为状况评分标准,还是生活质量(QOL)评价标准评价两组患者生活质量改善情况来看,治疗组均优于对照组。

2.3 复发转移率

复发率为复发人数占总人数的百分比,转移率为转移人数占总人数的百分比。两组复发转移统计数据见表 5。复发率方面,经过  $\chi^2$  检验, $P=0.283>0.05$ ,无统计学差异;转移率方面,经过  $\chi^2$  检验, $P=0.033<0.05$ ,差异有统计学意义,可认为治疗组在控制氩氦刀术后 3 个月转移率方面优于对照组。

2.4 患者 1 年、18 个月生存率,术后中位生存期

两组患者中位生存期及 1 年、18 个月生存率具体见表 6。根据表 6 及图 1 可得到:截止到随访时,治疗组患者死亡 19 例,存活 25 例,通过软件估算中位生存期为 14 个月,95%CI(6.253,21.747);截止到随访时,对照组患者死亡 22 例,存活 24 例,通过软件估算中位生存期为 11 个月,95%CI(5.272,16.728),两组时序检验结果: $\chi^2=4.530$ , $P=0.033<0.05$ ,因此两组生存差异有统计学意义。可认为在生存期获益方面,治疗组优于对照组。

表 2 两组患者术前、术后 3 个月及 6 个月 QOL 评分

组别	例数	好	较好	一般	差	极差	良好率
治疗组							
术前	44	0	11	22	11	0	25.00%
术后 3 个月	41	2	22	16	0	1	58.54%
术后 6 个月	40	4	23	10	3	0	67.50%
对照组							
术前	46	0	9	30	7	0	19.57%
术后 3 个月	41	0	9	29	3	0	21.95%
术后 6 个月	37	1	7	20	6	3	21.62%

表 3 两组患者氩氦刀术后 3 个月复发率、转移率统计表

	例数	复发方面			转移方面		
		复发	未复发	复发率	转移	未转移	转移率
治疗组	44	5	39	11.36%	6	38	13.64%
对照组	46	9	37	19.57%	15	31	32.61%

表 6 两组患者生存期估计

组别	例数	中位生存期(月)	可信区间	12 个月生存率	18 个月生存率
治疗组	44	14	95% CI(6.253,21.747)	46%	36%
对照组	46	11	95% CI(5.272,16.728)	29%	19%

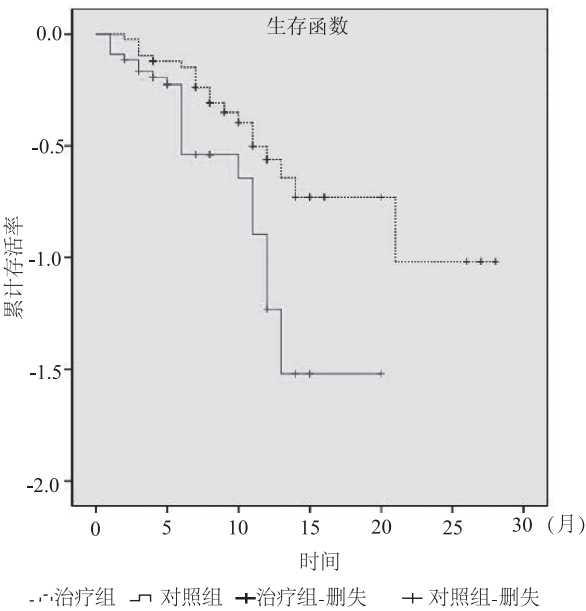


图 1 两组患者生存曲线图

3 讨论

根据文献报道,老年肺癌的发病率逐年上升,中位发病年龄 71 岁<sup>[4]</sup>,本研究两组的中位发病年龄分别为 72 岁和 74 岁,与国外报道基本一致,80% 的肺癌患者在确诊 1 年后死亡<sup>[5]</sup>,随着年龄的增长,老年人各组织器官发生了不同程度的退行性病变或器质性病变,对各种应激反应和耐受性相对较差,多数无法耐受手术及放化疗,对这部分患者的治疗目标主要是改善生活质量、降低复发转移率、提高生存率及延长生存时间,从而提高总的生存质量。

在本研究的试验设计方面,由于近年来真实世界研究引起了医务工作者的关注,结合本研究中中药汤剂一组在中医单位进行研究,不排除一定的安慰剂效应。本研究在设计方面是根据患者的实

际病情和意愿非随机选择治疗措施,开展长期评价,并注重有意义的结局治疗,以进一步评价干预措施的外部有效性。患者对诊疗的选择完全取决于病情和自己意愿,是一个非随机、开放性、不使用安慰剂的非盲试验,虽然与现实医疗环境更接近,结果也相对真实可靠,但也由于“开放”产生了一定的观察者偏倚。目前只有 RCT 能为该项治疗提供更高级别的循证医学证据,为了消除这些安慰剂效应和观察者偏倚,弥补该试验的不足,因而该项研究下一阶段将开展严格的 RCT 研究。

本研究中 90 例患者发病时已属 IIIB/IV 期,不具备手术根治条件,且均是经放疗、化疗、靶向药物等治疗失败寻求微创治疗。Kernofsky 评分提高和 QOL 改善与预后有密切关系<sup>[6]</sup>,氩氦刀术后 3 个月和术后 6 个月,口服汤药的一组患者可以在体力状况及生活质量的提高方面较未口服中药者获益,这提示了中医药参与晚期 NSCLC 全程治疗的有效性与必要性。复发、转移率是根据两组患者氩氦刀术后 3 个月随访资料得出,以术前影像学资料作为参照,根据术后 3 个月影像学资料,包括肺部增强 CT、全身 PET-CT 检查,若冷冻部位肿瘤再次增大或者代谢活性再次增强,考虑局部复发;以术前影像学资料作为参照,若术后 3 个月在其他器官,如脑、肝、肾上腺、骨等器官发现新的瘤灶,考虑转移。若生存期小于 3 个月,且在生存期内发生复发转移者,按复发转移计算。由于肿瘤的恶性程度高,患者年龄较大,身体机能及免疫系统低下,短期口服中药在控制局部复发方面仍受到限制,但控制转移方面,中药可以发挥积极的作用。

生存期方面,本研究采用中位生存期来描述总生存期,临床研究中一般有两个研究起点,第一是以患者确诊肺癌的时间作为起点,第二是以患者氩氦刀手术时间作为起点,但是在临床实践过程中,



患者在氩氦刀手术前、确诊肺癌后经过一段时间、多种手段的治疗,如放疗、化疗、生物治疗等,而这段氩氦刀手术前的生存期并不能反映氩氦刀手术对生存期延长的贡献,所以将研究起点定为氩氦刀手术当日更为合理。生存率方面,数据明显提示口服中药汤剂对于提高患者生存率具有显著价值。两组患者生存期均得到延长,治疗组中位生存期达 14 个月,高于对照组的中位生存期 11 个月。根据世界范围内一个大样本多中心随机临床实验报道<sup>[7]</sup>,进展的 NSCLC 患者使用至少 1 种化疗药物,同时给予最佳支持治疗及靶向药物治疗,最终随访统计报道中位生存期仅为 9.2 月。另一外文文献报道:老年晚期患者无治疗的中位生存期仅为 7.15 个月<sup>[8]</sup>,治疗后的中位生存期也不超过 9 个月<sup>[9]</sup>。《NCCN NSCLC 指南(2015 年版)》提出:晚期 NSCLC 常规治疗后只有 8~10 个月的中位生存期。而氩氦刀局部冷冻消融较化疗更能让已经失去手术机会的老年晚期 NSCLC 患者获益,并且中药治疗具有稳定瘤体的作用,在氩氦刀术后联合使用较单独行氩氦刀冷冻术更能获益。

中医的辨证施治往往体现在“理”“法”“方”“药”的辨证选择上。该病的中医证候之“理”主要以痰(痰热、痰湿)、虚(气虚、阴虚)、血瘀为主,故“益气养阴、化痰活血”是肺癌的治本之“法”。方义及药物分析:生黄芪甘,微温,补益肺气;北沙参性甘,微苦,微寒,有养阴清肺、益胃生津之效;天冬、麦冬两药合用,能养阴润燥,润肺生津;五味子酸甘、温,祛痰;茯苓、猪苓合用,有利水消肿、渗湿健脾功效;生半夏燥湿化痰,生半夏为本方特色用药之一,也是著名中医外科专家王沛教授的经验用药,有化痰散结消肿之功;浙贝母苦寒,归肺、心经,功能为清热化痰,开郁散结,可以克服肿瘤的抗药性,加强细胞毒类药物对肿瘤细胞的杀伤,并长期维持其敏感性<sup>[10]</sup>;丹参、三七粉合用,能祛瘀止痛,活血补血。以上诸药配合,随证加减。

肿瘤“绿色治疗”主要是以年老体弱、不耐外科手术及放化疗不成功患者为对象,采用“局部微创手术+天然中药”治疗手段,其治疗的不良反应不应超过疾病本身带来的痛苦,最大限度保护人体结构和功能,有效消除肿瘤病灶,体现了“低损伤、易耐受、疗效好”的绿色治疗特色。因此老年晚期 NSCLC 患者氩氦刀冷冻术后口服中药的“绿色治

疗”模式对改善患者生活质量、降低转移率、提高生存率及延长生存时间等方面具有明显意义。

综上,根据恶性肿瘤“绿色治疗”模式,提出“三步走原则”:第一步,由于老年晚期肺癌患者生存期有限,所以需要“急则治其标”,及时采用局部治疗,快速消除局部肿瘤负荷,使用先进的微创技术及传统中医药相结合,快速降低局部邪气对人体的消耗并激发全身免疫反应;第二步,“缓则知其本”,术后应用中药全身调理,扶正祛邪,改变人体正气与局部邪气的力量对比,使肿瘤患者获得较长的生存期和生存质量;第三步,调整患者体质状态,改变患者肿瘤的内环境,使之不利于癌症的生存,预防再发。该临床研究再次验证了恶性肿瘤的“绿色治疗”模式,因此笔者认为,将氩氦刀冷冻消融与中药治疗联合的“绿色治疗”模式将成为适用于老年晚期 NSCLC 患者的治疗新模式。

## 参 考 文 献

- [1] Anglim PP, Alonzo TA, Laird-offringa IA. DNA Methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: an update[J]. MolCancer, 2008, 7(1):81.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000;34.
- [3] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术, 2005;2791.
- [4] Geridelli C, Langer C, Mauibe P, et al. Lung cancer in the elderly [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14):1898-1907.
- [5] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J clip, 2005, (55):74-108.
- [6] Montazeri A, Mikoy R, Hole D, et al. Quality of life in lung cancer patients as a important prognostic factor [J]. Lung Cancer, 2001, 3(2-3):223-240.
- [7] Kiely BE, Alam-M, Blinman p, et al. Estimating typical, best-case and worst-case life expectancy scenarios for patients starting chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review of contemporary randomized trials[J]. Lung Cancer, 2012, 77(3):537-544.
- [8] Wao H, Mhaskar R, Kumar A, et al. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2013, (2):2-10.
- [9] de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1):30-36.
- [10] 胡凯文, 郑洪霞, 齐静, 等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究[J]. 中华血液学杂志, 1999, (12):33-34.

(收稿日期: 2015-08-10)

(本文编辑: 董历华)