

中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者生存期的影响

崔娣 胡晓冬 夏清青

【摘要】 目的 探讨中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者生存期的影响。**方法** 将 80 例晚期非小细胞肺癌患者按照随机原则分为两组,对照组给予单纯的化疗,观察组在此基础上联合六君子汤拟方来源于《嵩崖尊生》卷八,由人参 9 g、白术 9 g、茯苓 9 g、半夏 9 g、陈皮 9 g、炙甘草 9 g、神曲 6 g、山楂 9 g、麦芽 9 g 组成;沙参冬麦汤来源于《温病条辨》卷一,由沙参 9 g、玉竹 6 g、生甘草 3 g、冬桑叶 4.5 g、麦冬 9 g、生白扁豆 4.5 g、天花粉 4.5 g 组成;鸦胆子油乳注射液等 3 种中药治疗,比较两组患者的疗效和生存期、生存率。**结果** 治疗 3 个周期后,观察组的有效率和病灶的稳定率分别为 55.0% 和 90.0%,显著高于对照组的 37.5% 和 70.0% ($P < 0.05$)。在治疗 3 个周期后两组患者血清中的 CA125 和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)含量均显著下降 ($P < 0.05$),且治疗后观察组 CA125 和 CEA 含量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组的疾病进展时间和中位生存期分别为(5.2 ± 1.3)个月,(16.8 ± 3.2)个月,观察组的疾病进展时间和中位生存期分别为(3.6 ± 1.2)个月,(21.6 ± 2.9)个月,两组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。对照组的 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率为 35.0%、20.5%、7.9%,观察组的 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率为 55.0%、42.1%、21.6%,两组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。治疗 3 个周期后观察组和对照组的体质量和卡氏评分显著增加 ($P < 0.05$),但观察组的疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标在治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 3 个周期后观察组和对照组的以上指标均显著改善 ($P < 0.05$),但观察组的疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌能够显著提高患者的生活质量和改善患者的免疫功能及生存率,疗效显著,值得在临床推广使用。

【关键词】 中药; 化疗; 晚期; 非小细胞肺癌; 生存期

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.03.017

据 2012 年有关报道发现,肺癌的死亡率是所有癌症中最高的,其中男性的肺癌占男性所有癌症的 29%,女性肺癌占女性所有癌症的 26%^[1]。肺癌是临床较为常见的恶性肿瘤,包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌约占肺癌的 80%~90%^[2],且确诊时基本已经处于中晚期^[3],失去了最佳的手术时机,预后较差。如何提高肺癌患者的生活质量和最大限度地延长患者的生存时间成为医学上的一个难题。研究发现中药干预和化疗治疗非小细胞肺癌有积极的疗效,本研究通过探讨中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集江阴市中医院 2008 年 1 月至 2010 年 1 月收治的

80 例非小细胞肺癌患者,男 45 例,女 35 例,所有患者均经组织学或细胞学证实为晚期非小细胞肺癌,其中腺癌 34 例,鳞癌 28 例,鳞癌 18 例。经胸、腹部 CT 和 B 型超声, PET/CT 诊断为 IIIA 期 20 例、IIIB 期 24 例、IV 期 36 例,所有患者签署知情同意权,并愿意接受随访,所有入组患者的 ECOG 行为状态评分 ≤ 2 分,并且有能够测量和评价的病灶,预计生存期 ≥ 6 个月。治疗前心肝肾功能及血常规均正常,并且以往都未接受化学治疗及放射治疗,未进行手术治疗,近两个月内没有进行其他抗癌治疗。排除胸腔积液或者胸膜受侵以及出现明显的肺气肿、呼吸功能代偿障碍者。将 80 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为两组,每组 40 例,对照组给予单纯的化疗,观察组在此基础上联合六君子汤(人参 9 g、白术 9 g、茯苓 9 g、半夏 9 g、陈皮 9 g、炙甘草 9 g、神曲 6 g、山楂 9 g、麦芽 9 g)、沙参冬麦汤(沙参 9 g、玉竹 6 g、生甘草 3 g、冬桑叶 4.5 g、麦冬 9 g、生白扁豆 4.5 g、天花粉 4.5 g)、鸦胆子油乳注射液(沈阳药大药业有限责任公司,生产批号:Z21020639)等治疗,治疗 3 个周期后评价疗效,并观察不良反应。两组患者在年龄、性别、病情及分期等方面无统计学

作者单位:214400 江阴市中医院呼吸科

作者简介:崔娣(1968 -),女,本科,副主任中医师。研究方向:呼吸内科常见病诊疗。E-mail:cuiyi1214@sina.com

差异,两组患者的一般资料及病情都具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者分别给予对症治疗,对照组采用单纯的化学治疗,用多西他赛,75 mg/m²,加入到 5% 葡萄糖溶液 500 ml,静脉滴注 2 小时,顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,充分水化,3 周为 1 个周期,至少治疗 3 个周期。观察组在此基础上口服六君子汤,每天 1 次,连续 2 周,停 1 周。同时口服沙参冬麦汤,用水 1 升,煮取 400 ml,每日服两次,同时静脉滴注含鹅胆汁子油乳注射液 30 ml 生理盐水 250 ml。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效观察和毒性反应评价 疗效评价按照 RECIST 疗效评价标准^[3]分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展,并计算有效率^[4]。根据 WHO 抗肿瘤药物急性与亚急性毒性反应标准进行毒性反应评价,可分成 0~IV 度。采用治疗前后的体质量和卡氏评分值来评价两组患者的生存质量。疾病进展时间、中位生存期及生存率

1.3.2 实验室检查 取次日空腹静脉血,离心取上清,实验室检测所有患者治疗前后血清中的肿瘤标志物 CA125 和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)的含量。实验方法采用放射免疫试剂盒,严格按照操作步骤进行。流式细胞仪测定淋巴细胞外周 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理分析,CEA、CA125、疾病进展时间、中位生存期、生存质量及免疫学指标采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 *t* 检验,近期疗效及生存率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

由表 1 可知,治疗 3 个周期后,观察组的有效率高于对照组,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组病灶的稳定率高于对照组,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者的近期疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
观察组	40	0	24	12	4
对照组	40	0	15	13	12

2.2 两组患者实验室指标观察比较

由表 2 可知,比较治疗前两组患者血清中的 CA125 和 CEA 含量,经 *t* 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 3 个周期后观察组患者血清中的 CA125 和 CEA 含量低于治疗前,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组患者血清中的 CA125 和 CEA 含量也低于治疗前,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗后观察组 CA125 和 CEA 含量低于对照组,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者实验室指标观察比较

组别与时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA125 (U/ml)
观察组		
治疗前	56.8 \pm 9.8	96.4 \pm 11.8
治疗后	33.3 \pm 8.5 ^{ab}	34.8 \pm 6.9 ^{ab}
对照组		
治疗前	54.6 \pm 10.7	95.8 \pm 12.1
治疗后	44.3 \pm 7.1 ^a	66.5 \pm 13.7 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

2.3 两组患者的疾病进展时间、中位生存期、生存率情况比较

本研究所有患者均完成 3 周期化疗,随访工作在入组患者观察用药结束后开始,主要通过门诊和电话等方式进行,随访截止到 2013 年 1 月,其中对照组失访 2 例,观察组失访 3 例。观察组的疾病进展时间短于对照组的疾病进展时间,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组中位生存期长于对照组,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率均高于对照组,经 χ^2 检验,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后的生存质量比较

由表 4 可知,两组患者的体质量和卡氏评分在治疗前比较经 *t* 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 3 个周期后观察组的体质量和卡氏评分高于治疗前,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组的体质量和卡氏评分显著增加,高于治疗前,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),但观察组治疗后的体质量和卡氏评分高于对照组治疗后,经 *t* 检验,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者的疾病进展时间、中位生存期、生存率情况比较

	疾病进展时间(月)	中位生存期(月)	生存率(%)		
			1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率
对照组	5.2 \pm 1.3	16.8 \pm 3.2	14/40(35.0%)	8/39(20.5%)	3/38(7.9%)
观察组	3.6 \pm 1.2 ^a	21.6 \pm 2.9 ^a	24/16(60.0%) ^a	16/38(42.1%) ^a	10/37(27.0%) ^a

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后的生存质量比较

组别	体质量(kg)	卡氏评分
观察组		
治疗前	58.4 ± 10.2	68.1 ± 13.8
治疗后	68.9 ± 15.7 ^{ab}	88.4 ± 8.7 ^{ab}
对照组		
治疗前	57.3 ± 11.8	67.3 ± 15.3
治疗后	63.2 ± 14.5 ^a	77.5 ± 10.3 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

2.5 两组患者的免疫指标比较

由表 5 可知,两组患者的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标在治疗前比较,经 t 检验,无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 3 个周期后观察组以上指标均优于治疗前,经 t 检验,有统计学差异 ($P < 0.05$),对照组治疗 3 个周期后的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与治疗前相比,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组治疗 3 个周期后的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与对照组相比,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5 两组患者的免疫指标比较

	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组			
治疗前	38.8 ± 2.3	35.7 ± 2.1	1.1 ± 0.9
治疗后	49.3 ± 1.8 ^{ab}	22.5 ± 4.2 ^{ab}	0.5 ± 0.2 ^{ab}
对照组			
治疗前	39.9 ± 2.8	36.4 ± 1.9	1.0 ± 0.8
治疗后	28.2 ± 3.9 ^a	29.3 ± 1.8 ^a	0.8 ± 0.2 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

3 讨论

半个世纪以来,肺癌的发病率和病死率急剧上升,据中国居民死因调查结果发现,肺癌是目前增长速度最快的恶性肿瘤^[5],严重威胁着人类的生命健康。80% 为非小细胞肺癌,非小细胞肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度较高,而且容易复发和转移,其早期临床发病症状不明显,诊断时已基本失去手术治疗的机会。化疗是目前治疗非小细胞肺癌的主要手段,此外化疗还可引起骨髓抑制、肝肾功能损害及消化道反应等副作用,严重损害了患者的身心健康。随着中医学的快速发展,有关中医药在治疗肺癌和提高肺癌患者的生活质量等方面,取得了较好的临床疗效^[6]。本研究通过观察中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌,旨在探讨其治疗非小细胞肺癌的疗效及其安全性提供理论依据。

本研究中发现中药联合化疗可以显著稳定病灶,疾病进展时间和中位生存期显著增长、生存率显著提高,显著改善患

者的免疫状态。研究发现非小细胞肺癌患者 5 年的生存率仅为 15%^[7],大多数患者确诊时基本失去了手术机会,大约 30% 的非小细胞肺癌患者有机会接受手术治疗,以铂类为基础的联合化疗方案是治疗晚期非小细胞肺癌的常用手段,但化疗会产生严重的消化道反应、肾毒性及骨髓抑制,限制了化疗药物的使用。多西他赛属于抗癌的紫杉醇类药物,其主要通过作用于细胞周期,可以促进小管聚合成稳定的微管,抑制微管解离成游离的小管,从而可以抑制肿瘤细胞的分裂增殖,使癌细胞阻断在 M 期,但多西他赛的稳定微管的作用是紫杉醇的两倍。顺铂是治疗非小细胞肺癌的常用药物,其主要通过破坏 DNA 的结构和功能,抑制 DNA 复制,发挥杀伤肿瘤细胞的作用。六君子汤主要由四君子汤加陈皮、半夏熬制而成,具有健脾止呕之功效,对脾胃气虚、痰湿均具有较好的疗效,陈皮具有健脾醒胃之功效,半夏具有补脾气、化痰湿之功效,六君子汤具有选择性的抑制肿瘤细胞浸润和转移的作用。动物实验表明六君子汤可以显著提高小鼠的免疫功能^[8]。沙参冬麦汤甘寒生津,清养肺胃,用于燥伤肺胃、津液亏损而见口渴咽干、或干咳少痰,舌红少苔,脉细数者。研究发现鸡胆子油乳注射液与肺癌细胞具有较强的亲和力,通过长时间的粘附癌细胞周围和增加抗癌药渗入癌细胞内,从而发挥抗肿瘤效应,还具有促进体液免疫和细胞免疫的功能^[9]。CA125 和 CEA 常用作为肺癌诊断的肿瘤标志物。肿瘤标志物的异常表达能反映癌症的恶性生物学行为,包括肿瘤的生长、发生、浸润、转移等。另外,CEA 检测对肿瘤术后复发的敏感性极高,过去往往用于临床、病理检查等^[10]。本研究结果表明在治疗后两组患者血清中的 CA125 和 CEA 含量均显著下降,但治疗后观察组的 CA125 和 CEA 含量显著低于对照组,表明中药联合化疗治疗非小细胞肺癌通过不同的抑癌机制发挥抗肿瘤作用,从而降低肺癌的肿瘤标志物的水平。

综上所述,中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌能够显著提高患者的生活质量和改善患者的免疫功能及生存率,近期和远期疗效显著,值得在临床推广使用。

参 考 文 献

- [1] 荣震,韦海霞,黄瀚斐. 中化联合治疗老年中晚期非小细胞肺癌系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(12):54-57.
- [2] Catarino R, Coelho A, Nogueira A, et al. Cyclin D1 polymorphism in non-small cell lung cancer in a Portuguese population [J]. Cancer Biomark. 2012,12(2):65-72.
- [3] 董金红,王娟. 125I 粒子活度对实体恶性肿瘤疗效及并发症的影响研究进展[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(4):775-776.
- [4] Crvenkova S, Ivkovski Lj, Dimovski A, et al. Effectiveness of erlotinib as a second line therapy for patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC): our clinical experience [J]. Prilozi, 2012, 33(1): 303-311.
- [5] 吴继,徐振晔,王中奇,等. 抗癌增效方治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(2):137-140.