

中药联合氩氦刀局部冷冻治疗老年晚期非小细胞肺癌 44 例

沈洋 孙韬 姜敏 李泉旺 刘传波 胡凯文

【摘要】 目的 对老年晚期非小细胞肺癌患者进行中药汤剂口服联合氩氦刀冷冻治疗的疗效进行临床对照观察。**方法** 采用前瞻性研究方法,观察治疗组与对照组共计 90 例老年晚期非小细胞肺癌患者氩氦刀冷冻前后目标肿瘤灶变化(根据术前及术后 3 个月胸部增强 CT 评价)、血中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的变化以及治疗组术后中医证候的改善情况。**结果** 根据 WHO 实体瘤评价标准(RECIST 标准)、氩氦刀冷冻治疗临床疗效评估标准、中医证候疗效评价标准,在术后 3 个月冷冻病灶的缩小、CEA 降低程度与术后气虚证、阴虚证、痰湿证和血瘀证较术前的改善方面($P<0.05$),治疗组优于对照组。**结论** 中药联合氩氦刀的治疗模式在老年晚期非小细胞肺癌患者缩小瘤灶、降低癌胚抗原水平、改善中医证候方面具有明显意义。

【关键词】 中药; 氩氦刀; 老年; 晚期; 非小细胞肺癌

【中图分类号】 R273 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.07.024

肺癌是一种严重威胁人类健康的疾病,2008 年全球新

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项目(2013-XTX-05)

作者单位:100029 北京中医药大学第二临床医学院[沈洋(博士研究生)];北京中医药大学东方医院肿瘤科(孙韬、姜敏、李泉旺、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,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

发肺癌患者 160 万,其中中国的肺癌新发人数占 52 万,并仍以每年 26.9% 的幅度递增。《Lancet》^[1] 发表研究报告指出,若持续当前状况,至 2033 年中国将有 1800 万人死于肺癌。以北京为例,从 2005 年起,肺癌发病率和死亡率已经居于各种肿瘤的首位,在过去 10 年间,北京肺癌发病率增长 56%,大约每 10 名死亡者中,就有 1 名死于肺癌^[2]。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。中国现阶段肺癌发生的特点是“三高”:即高龄、高发生率、高死亡率。由于高龄肺癌患者常伴有心肝肾等脏器的慢性疾患,骨髓储备功能少,放化疗耐受性差,致使多数患者一经发现就已失去手术和放化疗的机会。

氩氦靶向肿瘤治疗技术系统(简称氩氦刀)局部微创冷冻消融肿瘤,在 2003 年世界肿瘤靶向大会上被推荐作为中

晚期肺癌和肝癌的首选。氩氦刀对于局部瘤灶的消融效果较好,可以完全消融孤立的小病灶,部分消融多发的、较大的病灶,从而缓解因局部肿瘤压迫造成的临床症状,控制肿瘤对重要器官的侵犯。笔者团队在长期氩氦刀冷冻联合中药汤剂口服治疗老年肺癌方面取得了较好的临床疗效,现将相关临床观察报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月~2014 年 7 月在东方医院肿瘤科病房或门诊的已行肺癌氩氦刀手术的患者(包括在本院或外院行氩氦刀手术),根据治疗方法的不同,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,对照组按照病人意愿,氩氦刀术后未服用中药汤剂。按纳入标准共观察患者 100 例,最终共失访 10 例,治疗组失访 6 例,对照组失访 4 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、年龄分布及病理类型方面经统计学处理,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 或Ⅳ期患者;(2)年龄 ≥ 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疗者;或不能继续耐受放疗者,且病灶依然存在者;(4)功能状态评分 ≥ 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,或使用其它局部治疗者;(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观察实验者。

1.5 治疗方法

(1)治疗组: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^{另包} 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。(2)对照组:在 CT 引导下经皮肺穿刺氩氦刀冷冻术冷冻治疗,术后给予支持治疗,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

本研究的观察指标包括两组治疗前后目标肿瘤灶的缩小或消失、治疗前后癌胚抗原的转阴或降低以及治疗组中医证候学改善。中医证候学改善主要观察四个证型:气虚证、阴虚证、血瘀证、痰湿证。

1.7 疗效评价标准

1.7.1 氩氦刀消融病灶的术后 CT 评价标准 参考 WHO 对实体瘤的疗效评价标准及张积仁等主编的《氩氦靶向肿瘤治疗技术》中氩氦刀冷冻治疗的临床疗效评估标准而制定。(主要为观察被冷冻病灶的变化而制定)。基本痊愈:氩氦刀冷冻病灶完全消失,至少维持 4 周以上。显效:氩氦刀冷冻病灶的最大横径与最大垂直径的乘积缩小 50% 以上,至少维持 4 周以上。有效:氩氦刀冷冻病灶的两径乘积缩小 25% 以上,但 $<50\%$ 。无效包括(1)稳定:肿瘤病灶的两径乘积缩小 $<25\%$,或增大 $<25\%$,且 CT 值 <20 Hu 或 CT 值同冷冻前比下降 30~40 Hu;(2)进展:肿瘤病灶的两径乘积增大 $>25\%$,且 CT 值较冷冻前无明显下降。

1.7.2 中医证候诊断标准、中医症状分级量化及疗效判定标准 该标准参照国家技术监督局发布《中医临床诊疗术语证候部分》(GB/T16751.2-1997)。气虚证包括:神疲懒言,倦怠乏力,语声低微,舌体胖大,脉虚无力。阴虚证包括:五心烦热,口干咽燥,潮热盗汗,舌红少苔,脉象细数。血瘀证包括(1)舌质青紫或黯,舌体有瘀斑瘀点;(2)舌下静脉迂曲,腭黏膜征阳性(血管曲张,色调紫暗);(3)人体各部位静脉曲张,毛细血管扩张;(4)唇及指端紫绀,面、唇、齿龈及眼周紫黑,黑便,皮下瘀斑,血性腹水等;(5)肌肤甲错(皮肤粗糙、肥厚、鳞屑增多);(6)疼痛(刺痛、久痛、定痛、夜痛、拒按);(7)内脏肿大、新生物、炎性或非炎性包块、组织增生。痰湿证包括:咳嗽痰白,胸胁满闷,胸胁悬饮,舌苔白腻,脉象濡滑。根据《中药新药临床研究指导原则》,不具备以上证候(症状)诊断标准者,计 0 分,具备其中 1 项者,计 1 分,最高为 5 分,并按记分程度分证候轻、中、重, <3 分属轻度,3 分属中度, ≥ 4 分属重度。

1.8 统计学处理

使用 SPSS 17.0 统计软件进行相应的统计分析,计数资料用卡方检验,若“行 \times 列”表资料中理论频数 >1 ,根据非参数检验原理,使用 Wilcoxon 秩和检验, $P=0.000<0.05$ 为统计学具有显著性意义的界限。

2 结果

2.1 影像学疗效评价目标肿瘤灶的变化

治疗组与对照组肺癌氩氦刀治疗术后患者根据影像学进行疗效评价。术后消融病灶评价,治疗组:完全缓解(CR)者 1 人,部分缓解(PR)者 9 人,好转(MR)21 人,稳定(SD)者 13 人,进展(PD)者 0 人;对照组:完全缓解(CR)者 1 人,部分缓解(PR)者 8 人,好转(MR)11 人,稳定(SD)者 24 人,进展(PD)者 2 人。根据两组等级资料的非参数检验,使用 Wilcoxon 秩和检验,得出 $Z=-2.118$, $P=0.034<0.05$,可认为两组疗效有差别,且在目标肿瘤灶的缩小或消失方面,治疗组疗效优于对照组。见表 1。

2.2 肿瘤标志物的变化

该研究以氩氦刀手术前后 3 个月 CEA 的变化作为评价治疗组与对照组氩氦刀术后疗效的指标。由于两组数据不

符合正态分布,故对两组术前 CEA 进行计量资料的非参数检验,使用 Wilcoxon 秩和检验方法, $Z = -0.613$, 双侧 $P = 0.540 > 0.05$, 所以两组术前 CEA 不存在统计学差异,具有可比性。以上数据,经过 χ^2 检验,总频数 $N = 95 > 40$,且所有理论频数 $T > 5$,故采用 Pearson χ^2 计算结果, $\chi^2 = 7.626$, $P = 0.006 < 0.05$, 治疗组术后 CEA 降低程度优于对照组。见表 2。

表 1 氩氦刀消融病灶的术后 3 个月变化 CT 评价表

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	44	1	9	21	13	70.45%
对照组	46	1	8	11	26	43.47%

表 2 术后肿瘤标志物变化比较

组别	n	术后 CEA 升高例数	术后 CEA 降低例数
治疗组	44	14 (31.82%)	30 (68.18%)
对照组	46	28 (60.87%)	18 (39.13%)

2.3 中医证候学改善

由于对照组患者多来自外阜,部分患者行氩氦刀冷冻术后多回到当地等多种原因,电话随访未能得到患者中医证候的真实变化数据,故只对治疗组进行中医证候的观察讨论。通过观察治疗组术前、术后 3 个月、6 个月证候变化,并参照《中药新药临床研究指导原则》,通过术前及术后 3 个月、6 个月证候积分对照,总结其疗效。有效病例方面:术前总有效病例为 44 例。术后 3 个月:除去 1 例患者生存期为 2 个月,故术后 3 个月有效病例 43 例;术后 6 个月:除去 5 例患者生存期不足 6 个月,除去 3 例患者随访时术后时间未达到 6 个月,故术后 6 个月有效病例 36 例。

术前 1 天与术后 3 个月证候变化积分符合两组等级资料的非参数检验原理,进行 Wilcoxon 秩和检验,治疗组与对照组术后 3 个月的中医证候学改善统计结果计算如下:气虚证: $Z = -6.164$, $P = 0.000 < 0.05$; 阴虚证: $Z = -3.608$, $P = 0.000 < 0.05$; 痰湿证: $Z = -2.672$, $P = 0.008 < 0.05$; 血瘀证: $Z = -1.468$, $P = 0.142 > 0.05$ 。可以看出在术后 3 个月证候变化方面,气虚证、阴虚证、痰湿证具有统计学差异;而血瘀证不具有统计学差异。

术前 1 天与术后 6 个月证候变化积分符合两组等级资料的非参数检验原理,进行 Wilcoxon 秩和检验,治疗组术前 1 天与术后 6 个月的中医证候学改善统计结果计算如下:气

虚证: $Z = -7.975$, $P = 0.000 < 0.05$; 阴虚证: $Z = -4.850$, $P = 0.000 < 0.05$; 痰湿证: $Z = -4.109$, $P = 0.000 < 0.05$; 血瘀证: $Z = -4.044$, $P = 0.000 < 0.05$ 。可以看出在术后 6 个月证候变化方面,气虚证、阴虚证、痰湿证和血瘀证均具有统计学差异。见表 3。

3 讨论

原发性支气管肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。文献报道,非小细胞肺癌占肺癌的 80% ~ 90%^[3],老年肺癌的发病率逐年上升,中位发病年龄 71 岁^[4],本研究中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^[5]。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减轻肿瘤负荷、降低复发转移风险、改善中医临床证候,从而提高生存质量。

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。根据影像学疗效评价,目标肿瘤灶的缩小或消失方面,两组氩氦刀术后的患者多数处于好转及稳定阶段,所以氩氦刀冷冻术能控制局部瘤灶进展,有效稳定瘤灶。这也说明氩氦刀对局部肿块消融疗效确切,中药治疗疗效持久,对稳定肿瘤生长,遏制肿瘤进展方面可使患者获益。临床观察表明,治疗组获得好转的例数及在局部瘤灶好转方面优于观察组。

CEA 对肺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后估计是一个较好的肿瘤标志物,肺癌患者 CEA 的阳性率约为 56% ~ 80%,CEA 值的升高可能与转移病灶或复发灶存在有关,对肿瘤患者血液中的 CEA 浓度进行连续观察,能对病情判断、预后及疗效观察提供依据。因而老年晚期非小细胞肺癌患者术前术后 CEA 变化可作为评估预后的一项重要指标,该研究中术后两组统计学存在差异,治疗组在 CEA 的降低方面优于观察组。

证候是机体在疾病发展过程中的某阶段的病理概括,是中医辨证的结果和论治的基础。陈涛等^[6]对有关原发性肺癌中医辨证分型的文献进行统计分析发现,气阴两虚、阴虚内热、气虚、脾虚痰湿、气血瘀滞为原发性支气管肺癌临床常见证型。本文研究中治疗组术前和术后 3 个月、术后 6 个月的中医证候变化说明,中药汤剂能很好地改善患者气虚、阴

表 3 临床证候变化表—术前 1 天及术后 3 个月、6 个月

证候	术前 1 天				术后 3 个月				术后 6 个月			
	无	轻	中	重	无	轻	中	重	无	轻	中	重
气虚	0	1	3	40	0	8	25	10	0	30	51	1
阴虚	2	22	10	10	6	32	4	1	12	23	1	0
血瘀	0	31	8	5	3	31	7	2	7	28	1	0
痰湿	3	16	13	12	3	28	9	3	7	25	3	1

虚、痰湿和血瘀的证候。术后 3 个月患者的血瘀证候较术前的改变无统计学意义,考虑是氩氦刀局部冷冻消融后,肿瘤坏死液化,加重局部的瘀血证候,因此提示氩氦刀冷冻术后 3 个月内,可加用行气活血化瘀的中药或中成药,改善患者术后的瘀血状态。

由于本研究中患者表现为“气阴两虚、痰瘀互结”,故采用“益气养阴、化痰活血”之法。基本组方中生黄芪益气托毒,《珍珠囊》:“黄芪甘温纯阳,其用有五:补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;排脓止痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药,五也。”北沙参、天冬、麦冬能够养阴润肺,肺为娇脏,喜润而恶燥,肿瘤属内伤虚损之证,故治以养阴润肺为先。猪苓、茯苓健脾利水渗湿,具有明显提高机体免疫功能和抗肿瘤作用,且药性平和,适于长期服用。五味子甘酸、温,有敛肺滋肾、益气生津、止咳、养心敛汗的功效,现代研究证实有抗癌作用。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,该药有毒,需先煎 0.5 小时,有化痰散结消肿之功,《药性论》言“汤淋十遍出涎方尽……能消痰涎,开胃,健脾,止呕吐,去胸中痰满,下肺气,新生者;摩涂痈肿不消,能除瘤瘰气。虚而有痰气,加而用之”。现代研究证实,生半夏有中枢性镇吐、镇咳及祛痰作用,动物实验证明有抗癌作用。浙贝母苦寒,功能为清热化痰,开郁散结。胡凯文等^[7]证实浙贝母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。丹参、三七粉活血、养血、止血、消肿,有助于术后恢复。以上诸药配合,作为协定处方,并随症加减,近 10 年来一直应用于临床,取得较好疗效。与氩氦刀局部治疗相结合,可明显改善老年非小细胞肺癌患者氩氦刀术后症状,延缓患者局部复发时间,提高老年患者的生活质量。

肺癌发病是一个复杂的动态变化过程,肺脏本身的生理病理特点决定了局部痰瘀互结、全身气阴两虚的老年肺癌证候特点,老年肺癌是因虚致实、因虚而得,是一种全身属虚、局部属实、本虚标实的病证。在治疗过程中需要全身辨证与局部辨证相结合,全身治疗与局部治疗相协作。以中药汤剂口服改变患者气阴两虚、痰瘀互结的全身证候,属于全身治疗;以氩氦刀低温局部冷冻消融彻底毁灭瘤灶,属于局部治疗,两者互相协作从而达到局部与整体的治疗统一。

综上所述,老年晚期非小细胞肺癌患者在氩氦刀冷冻术后口服“益气养阴、化痰活血”中药,对缩小目标瘤灶、降低 CEA、改善中医证候方面具有明显意义,因而对于老年晚期非小细胞肺癌患者,“中药联合氩氦刀”是一种具有临床可操作性、疗效好、可耐受的治疗模式,能够使老年肺癌患者获得更多的治疗机会,同时具备较高应用推广的价值,也将为中西医结合治疗肿瘤提供新的思路。

本研究的不足之处在于未按照随机化原则分组,也未采取盲法,而是按照患者的意愿进行分组,虽然统一了患者的入组基线,但不能排除受试者的部分主观因素和中药的安慰剂效应。由于是单中心研究,尚不能排除研究的中心效应及数据偏倚。未来的研究将加大样本量,延长观察时间及随访时间,尽量采用前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,为老年肺癌的治疗提供更高级别证据的循证医学支持。

参 考 文 献

- [1] Lin HH, Murray M, Cohen T, et al. Effects of smoking and solid fuel use on COPD, Lung Cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modeling study [J]. Lancet, 2008, 372(9648): 1473-1483.
- [2] 北京市卫生局. 2010 年全市居民前十位死因顺位、死亡率及百分比构成北京市卫生局 [EB/OL]. (2011-03-23). http://www.phic.org.cn/tonjixinxi/weishengshujutiyao/jiankangzhibiao/201103/t20110323_35692.htm.
- [3] Anglim PP, Alonzo TA, Laird-offringa IA. DNA Methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: an update [J]. Mol Cancer, 2008, 7(1): 81.
- [4] Geridelli C, Lan GER 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, 2002 [J]. CA Cancer J clip, 2005, 55(2): 74-108.
- [6] 陈涛, 陈茂华. 原发性支气管肺癌临床证型的文献统计分析 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 854-855.
- [7] 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, 20(12): 33-34.

(收稿日期: 2015-04-18)

(本文编辑: 董历华)

· 启 事 ·

第五届国际中医心理学、睡眠医学学术大会通知

在国家中医药管理局和中国中医科学院大力支持下,由世界中医药学会联合会中医心理学专业委员会和睡眠医学专业委员会共同主办、成功之道教育集团和北京广安中医心理研究院承办的第五届国际中医心理学、睡眠医学学术大会将于 2015 年 8 月 21 ~ 23 日在北京隆重召开。

大会将全面展示近 10 年来的研究成果,以丰富多彩的方式设立各种分论坛,为参会者提供前所未有的中国传统文化、中医学、心理学、神志病学等学术与文化大餐。本次会议将发布《世界中医心理学发展宣言》《十三五中医心理学发展规划》《十三五睡眠医学发展规划》,与各国心理界签订合作协议等。欢迎广大中医药学者积极参加本次大会。联系电话: 010-53569022 18511268620(邢老师) 邮箱: xingli@keto168.com 微信公共号: psychtem 地址: 北京市朝阳区四惠东通惠河畔文化园区通惠大厦 A 区 6 层