

· 临床报道 ·

加味金水六君煎治疗晚期表皮生长因子受体野生型非小细胞肺癌 40 例

李占林 何晓华 岳斌 杜俊宝 马峰 赵丽霞

【摘要】 目的 观察加味金水六君煎治疗晚期表皮生长因子受体野生型非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 将 80 例患者随机分为实验组和对照组各 40 例。实验组以加味金水六君煎加减联合化疗,对照组单纯化疗,比较两组瘤体大小变化、生活质量改善情况及不良反应。**结果** 实验组在肿瘤瘤体大小变化方面与对照组无显著差异,但在生活质量的改善方面优于对照组($P<0.05$),治疗组的卡氏评分明显高于对照组,且不良反应较对照组明显减低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 加味金水六君煎联合化疗治疗晚期 EGFR 野生型非小细胞肺癌能提高患者的生活质量,且毒副反应较低,疗效显著。

【关键词】 金水六君煎; 表皮生长因子受体; 野生型非小细胞肺癌; 生活质量; 临床观察

【中图分类号】 R242 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.11.027

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)依据驱动基因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变状态可以分为 EGFR 突变型和 EGFR 野生型两大类,EGFR 突变阳性(主要发生在第 19 和 21 外显子)的 NSCLC,应用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)单药治疗安全有效,其代表药物厄洛替尼、吉非替尼已经成为 EGFR 突变阳性 NSCLC 的标准一线治疗方案,而对 EGFR 野生型的 NSCLC,EGFR-TKI 的治疗效果欠佳,化疗仍是治疗晚期 EGFR 野生型 NSCLC 的主要手段,但毒副作用大,不良反应多。在此基础上配合加味金水六君煎,可取得更好的疗效,现将其报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

80 例晚期非小细胞肺癌患者均为本院中医肿瘤科、肿瘤内科、呼吸内科 2013 年 12 月至 2015 年 12 月住院病人,按照随机数字表将患者分为实验组和对照组,其中实验组 40 例,男 25 例,女 15 例,平均年龄(62.36 ± 9.45)岁,病程 6 个月~2 年,平均病程(12.36 ± 5.28)月;对照组 40 例,男 27 例,女 13 例,平均年龄(65.42 ± 11.53)岁,病程 7 个月~2 年,平均病程(13.16 ± 6.37)月。两组患者的一般资料经统计学分析,差异不具有统计学意义($P>0.05$),可对两组患者

进行对比。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1)经影像学诊断为Ⅲb~Ⅳ期肺癌;(2)经病理学或细胞学检查诊断为非小细胞肺癌;(3)经基因检测为 EGFR 野生型;(4)卡氏(Karnofsky)评分 ≥ 60 分;(5)无其他重要脏器的功能障碍,血常规、肝肾功能及心功能基本正常。

排除标准: (1)年龄 <18 岁或 >78 岁;(2)合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病;(3)精神病患者。

1.3 治疗方法

对照组:化疗方案均选自一线非小细胞肺癌化疗方案:吉西他滨+顺铂或紫杉醇+顺铂或多西他赛+顺铂或长春瑞滨+顺铂。

实验组:在化疗基础上予以加味金水六君煎加减口服。金水六君煎药物组成为:熟地黄 24 g、当归 24 g、陈皮 12 g、半夏 12 g、茯苓 10 g、甘草 10 g,在该方基础上,如患者神疲乏力、少气懒言症状明显,可加用黄芪、党参等;如患者自汗、盗汗症状明显,可加用浮小麦、鳖甲等。所有患者均治疗 4 个周期,以 21 天为 1 个化疗周期。

1.4 观察指标

1.4.1 瘤体大小变化观察 对比治疗前后的胸部 CT 变化,参照《中国常见恶性肿瘤诊疗规范》^[1]第六分册原发性支气管肺癌化疗疗效评定标准进行评定,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、无变化(no change, NC)及进展(progressive disease, PD),缓解率(response rate, RR) = $\frac{CR+PR}{\text{可评价病例数}} \times 100\%$,治疗 4 个疗程后作疗效评价。

1.4.2 生活质量评定 按 WHO 制定的 karnofsky 计分标

作者单位: 075000 张家口,河北北方学院附属第一医院中医科

作者简介: 李占林(1970-),女,硕士,主任医师。研究方向:中医肿瘤。E-mail: zjklzl@sohu.com

通讯作者: 何晓华(1985-),硕士,主治医师。研究方向:中医肿瘤。E-mail: hexiaohua0207@sina.com

准^[2]为依据,计算治疗前后两组的卡氏评分值。

1.4.3 不良反应观察 按 WHO 制定的抗癌药急性和亚急性毒副反应的表现和分级标准及 WHO 规定的静脉反应分级标准^[3],评价治疗的毒副反应。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,瘤体大小变化及不良反应为两分类等级资料,两组间比较采用秩和检验;卡氏评分为计量资料,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据符合正态性及方差齐性,两组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义的界限。

2 结果

2.1 瘤体大小变化观察

实验组和对照组的 RR 分别为 37.50% 和 35.00%,经秩和检验,两组差异无统计学意义($z=0.398, P=0.690$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后瘤体大小变化

组别	例数	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	无变化 (NC)	进展 (PD)	缓解率 (RR)
实验组	40	0	15	13	12	37.50%
对照组	40	0	14	12	14	35.00%

2.2 生活质量评定

治疗前,两组患者卡氏评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,实验组患者卡氏评分有所升高,比较差异有统计学意义($P<0.05$);实验组治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 karnofsky 评分变化($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
实验组	40	69.86±4.67	83.09±6.64 ^{ab}
对照组	40	66.78±5.32	61.07±8.68

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与同组治疗前比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 不良反应观察

80 例患者均可评价毒副反应。经秩和检验,两组患者在白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、恶心呕吐、转氨酶升高方面均有统计学差异,其 *P* 值分别为 0.028、0.049、

0.034、0.030、0.036,均小于 0.05;两组患者在脱发、周围神经毒性方面无统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

研究表明,化疗是 EGFR 野生型晚期 NSCLC 患者一线、二线首选的治疗方式,主要是含铂类的药物联合紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、培美曲塞、长春瑞滨等。目前并没有临床研究可以回答应用哪个化疗方案更好^[4]。由于培美曲塞在张家口地区属于非医保目录药物,且价格较昂贵,因此限制了其在本地区的应用,故本研究仅采用其他四种药物联合铂类作为研究对象。

近 40 年来,中西医结合治疗恶性肿瘤已取得较好的进展,特别是对放化疗减毒增效作用,对肿瘤预防,控制肿瘤转移和促进康复等,均取得较好的成绩,以中西医结合的综合治疗模式和方向是治疗晚期恶性肿瘤不可缺少的重要手段之一。临床研究^[5-8]显示,中西医结合治疗中晚期肺癌总缓解率明显高于单纯化疗组,并能提高患者免疫系统功能、改善症状、减少毒副反应、提高造血功能、提高生活质量。因此充分发挥中医药在肺癌综合治疗中的特色和优势,积极开展中医药的临床和基础研究,应用中药配合化疗治疗中晚期肺癌,扬长避短,相互补充,既能发挥化疗对肿瘤病灶癌细胞的直接杀伤作用,又能发挥中药扶助正气、调理和提高患者的免疫功能、预防和降低化疗的毒副反应的功效,保证化疗过程顺利完成,达到祛邪而不伤正,标本兼治的目的。两者结合,相得益彰,不失为一种综合治疗晚期肺癌的较好疗法。在本研究中,用加味金水六君煎随症加减联合化疗治疗晚期 EGFR 野生型 NSCLC,提高了患者的生活质量,减轻了化疗所致的毒副反应。单纯化疗组的骨髓抑制发生率可达 70% 以上,联合加味金水六君煎以后,骨髓抑制发生率不到 60%,且多为轻度,患者易耐受,而患者恶心呕吐及肝功能损害等方面亦明显减少,值得临床推广应用。

金水六君煎出自明代医家张景岳的《景岳全书》,其药物组成为:陈皮、半夏、熟地黄、当归、茯苓、甘草,主要功效为养阴化痰。在金水六君煎养阴化痰的基础上加益气及温阳药物,可以对肺癌的治疗起到增效的作用。顾梦魇^[9]通过分析 480 例原发性肺癌中医证型与国际 TNM 分期的关系,认为气阴两虚型是中晚期肺癌的主要证型。本研究显示,化

表 3 两组患者治疗后毒副反应情况

毒副反应	实验组 40 例					对照组 40 例				
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少	19	9	7	5	0	9	13	9	6	3
血红蛋白减少	33	4	3	0	0	25	9	5	1	0
血小板减少	20	5	2	11	2	8	12	5	8	7
恶心呕吐	31	6	3	0	0	22	11	4	2	1
肝功能异常	33	3	1	3	0	24	8	4	3	1
脱发	26	7	5	2	0	25	8	6	1	0
周围神经病变	32	6	2	0	0	28	8	3	1	0

疗联合加味金水六君煎治疗 EGFR 野生型晚期 NSCLC 可以明显提高患者的生活质量,且毒副作用及不良反应明显降低。然而,由于中药基础方面的研究不足,尤其是在抗瘤的作用机制方面研究不够深入,且本研究病例数仍较少,因此期待今后应用更大样本、前瞻性、多中心的临床研究,获得更全面的数据,以便更好地服务于临床。

参 考 文 献

- [1] 全国肿瘤防治研究办公室,中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊疗规范(第六分册 原发性支气管肺癌)[M]. 北京:中国协和医科大学联合出版社,1990.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006.
- [3] 周彩存,王禄化,周道安. 肿瘤学[M]. 上海:同济大学出版社,2010.
- [4] 郭紫薇,梁莉. 表皮生长因子受体野生型晚期非小细胞肺癌化疗方案的选择[J]. 中国全科医学,2015,18(6):707-710.
- [5] 于宏杰,朱晏伟. 中医学治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究的 Meta 分析[J]. 环球中医药,2015,8(4):500-502.
- [6] 程星,陈萍,谢启超. 联合逐瘀补肾汤加减治疗骨转移恶性肿瘤临床分析[J]. 环球中医药,2015,8(1):89-90.
- [7] 师林,柯斌,李永浩. 加味龟鹿二仙胶对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 新中医,2012,44(8):74-76.
- [8] 吴迪,李卫东,邹青峰. 六君子汤预防晚期非小细胞肺癌化疗后不良反应临床观察[J]. 广州医学,2010,41(2):68-70.
- [9] 顾梦飏. 480 例原发性肺癌中医证型与国际 TNM 分期相关分析[J]. 上海中医药杂志,1994,(1):1-3.

(收稿日期:2016-01-15)

(本文编辑:韩虹娟)