

清肺散结丸联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究

吴飞雪 凡巧云 宇明慧

安徽中医学院第一附属医院肿瘤科,安徽合肥 230031

[摘要] 目的 观察中药清肺散结丸联合化疗与单用化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法 将 41 例晚期非小细胞肺癌住院患者随机分为治疗组(清肺散结丸联合化疗)21 例和对照组(单纯化疗)20 例分别给予相应化疗。观察两组近期临床疗效、生活质量、毒副作用等。结果 治疗组近期有效率为 57.1%(11/21),对照组 50.0%(10/20),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组较对照组生活质量(KPS 评分)明显提高($P < 0.05$),治疗组化疗毒副作用与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 清肺散结丸联合化疗治疗晚非小细胞肺癌,能够改善患者生活质量,降低化疗期间的毒副作用,可使患者病情进展延缓。

[关键词] 清肺散结丸;晚期非小细胞肺癌;化学治疗;毒副作用

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2095-0616(2013)08-20-03

Clinical research of chemotherapy combined with Qingfei Sanjie wan in therapy of advanced non-small cell lung cancers

WU Feixue FAN Qiaoyun YU Minghui

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

[Abstract] Objective To observe the clinical research of traditional Chinese medicine Qingfei Sanjie wan combined with chemotherapy and chemotherapy alone in the clinical curative effect of treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** The 41 patients with advanced non-small cell lung cancer in the hospital were divided into the treatment group(Qingfei Sanjie wan combination chemotherapy) 21 cases and the control group (chemotherapy alone), 20 cases were given chemotherapy. Observed clinical curative effect, life quality, recent side effects, etc of two groups. **Results** The effective rate of treatment group was 57.1% (11/21) recently, its in the control group was 50.0% (10/20), there was no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). Treatment group obviously improved the quality of life (KPS score) ($P < 0.05$), chemotherapy adverse reaction in treatment group compared with the control group was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingfei Sanjie wan combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer, can improve the quality of life of patients and reduce side effects during chemotherapy, can delay disease progression in patients.

[Key words] Qingfei Sanjie wan; Advanced non-small cell lung cancers; Chemotherapy; Side effect

肺癌是世界范围内死亡率最高的肿瘤。非小细胞肺癌占了肺癌总数的 85%, 是目前发病率和死亡率较高的恶性肿瘤。近年来, 肺鳞癌发病比例在减少, 但仍是肺癌的主要病理类型之一, 占肺癌的 30% 左右^[1]。由于近几年肺腺癌的新的治疗选择(如 EGFR-TKI)的应用, 肺腺癌的生存率较肺鳞癌有所提高。虽然很多的临床研究都关注在靶向药物上, 但化疗药在非小细胞肺癌的治疗中仍然起到很重要的作用^[2]。但化疗在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也有损害作用, 从而对机体造成危害, 中医药在肿瘤化疗的增效减毒方面具有独特优势。2009 年 7 月~2012 年 12 月在我院治疗的晚期非小细胞肺癌 41 例, 使用清肺散结丸联合化疗 21 例, 单纯化疗者 20 例。观察清肺散结丸对化疗增效减毒、改善生活质量的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选 41 例非小细胞肺癌患者, 年龄 40~76 岁, 男 31 例, 女性 10 例, 鳞癌 17 例, 腺癌 24 例。中位年龄 62 岁。Ⅲ期 26 例, Ⅳ期 15 例。所有病例均经病理学和细胞学证实。胸

部 CT 检查均示有可测量病灶。Karnofsky 评分 ≥ 70 分, 无化疗禁忌证, 治疗前后检查血常规, 肝肾功能及心电图。对照组(化疗)20 例(初治 11 例, 复治 9 例), 治疗组(化疗联合清肺散结丸)21 例(初治 13 例, 复治 8 例)。

1.2 治疗方法

治疗组: 吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司, H20030104) 1000 mg/m² 静脉滴注 30 min, D1、D8; 顺铂(江苏豪森药业股份有限公司, H20040813) 80~100 mg/m² 静脉滴注, 第 2、3 天给药。每 3~4 周为 1 周期, 于化疗前 30 分钟给予托烷司琼 6 mg 静脉滴注止吐, 同时口服清肺散结丸(海南龙圣堂制药有限公司生产, Z20026833) 3.0 g, 每日 3 次, 1 周期后给予评估。对照组单纯化疗, 方案同治疗组。

1.3 评价标准

近期疗效: 疗效评价参照 WHO 制定实体瘤疗效标准^[3]。完全缓解(CR): 所有可测病灶达到完全消失, 并在至少 4 周后复测证实一直保持所有病灶完全消失。部分缓解(PR): 双径可测病灶, 各病灶的最大直径及其最大横径之乘积总和减少 50% 以上, 维持此病灶缩小标准, 并至少 4 周后复测证

表3 两组化疗期间毒副反应比较

组别		恶心、呕吐	白细胞减少	血小板减少	谷丙转氨酶升高
治疗组 (n=21)	0	14	14	17	19
	I	4	3	3	2
	II	2	3	1	0
	III	1	1	0	0
	IV	0	0	0	0
发生率 (%)		33.3 [†]	33.3 [†]	19.1 [†]	9.5
对照组 (n=20)	0	11	10	13	18
	I	4	6	4	1
	II	3	2	2	1
	III	2	2	1	0
	IV	0	0	0	0
发生率 (%)		45.0	50.0	35.0	10.0

注: 与对照组比较, [†] P < 0.05

实。单径可测病灶,各病灶最大径之和减少 50% 以上,并在至少 4 周后复测证实。在多病灶时, PR 的标准以上述“总和”的消退为标准,并不要求所有病灶均缩小 50%。稳定 (SD): 双径可测病灶,各病灶的最大两垂直径之乘积总和减少 < 50%,或增多 < 25%,并在至少 4 周后复测证实。进展 (PD): 至少有 1 个病灶,双径乘积或在单径可测病灶时,单径或双径之和增大 25% 以上,或出现新病灶。新出现胸腹水,且癌细胞阳性,也评定为 PD。有效率 CR+PR (RR); 生活质量: 按照 Karofsky 体力状况评分 (KPS) 标准^[2] 治疗后 KPS 增加 ≥ 10 分者为改善,增加或减少 < 10 者为稳定,减少 > 10 分者为降低,改善视为有效; 不良反应^[2]: 按照 WHO 抗癌药物毒副反应标准评价,分为 0~IV 度。恶心呕吐: 0 度: 无; I 度: 恶心; II 度: 短暂呕吐; III 度: 呕吐需治疗; IV 度: 难控制的呕吐; 白细胞 (10⁹/L): 0 度 ≥ 4.0; I 度 3.0 ~ 3.9; II 度: 2.0 ~ 2.9; III 度: 1.0 ~ 1.9; IV 度 < 1.0; 血小板 (10⁹/L): 0 度 ≥ 100; I 度 75 ~ 99; II 度: 50 ~ 74 III 度: 25 ~ 49; IV 度 < 25; 谷丙转氨酶: 0 度 ≤ 1.25 × N; I 度: 1.26 ~ 2.5 × N; II 度: 2.6 ~ 5 × N; III 度: 5.1 ~ 10 × N; IV 度: > 10 × N;

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗组有效率为 57.1%, 对照组有效率为 50.0%, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR[n (%)]
治疗组	21	0	12	5	4	12 (57.1)
对照组	20	0	10	6	4	10 (50.0)

2.2 两组患者治疗前后生活质量比较

两组患者治疗前后生活质量比较,差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表2 两组患者治疗前后生活质量比较

组别	例数	改善	稳定	减少	有效率 (%)
治疗组	21	13	5	3	61.9 [†]
对照组	20	8	5	7	40.0

注: 与对照组比较, [†] P < 0.05

2.3 不良反应

治疗组与对照组比较毒副反应明显降低,列表显示在白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐方面有明显效果,差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

3 讨论

目前肺癌的治疗需要采取综合治疗,在经历了手术以及分子靶向性药物应用后,出现复发、转移情况下,化疗仍然是治疗的重要选择之一。但化疗药物的毒副作用以及多疗程化疗后因多药耐药性,必然带来治疗疗效的降低。在中晚期肺癌的治疗中,特别是在提高治疗疗效,减轻症状,提高生活质量,提高免疫功能作用、延长生存期方面,中西医结合治疗是重要方法之一。

目前晚期非小细胞肺癌与铂类联合成为一线治疗的标准方案,有 meta 分析含铂方案的化疗较最佳支持治疗能够延长非小细胞肺癌的生存^[3]。吉西他滨是一种人工合成的嘧啶核苷类药物,属抗代谢类抗癌药。其药理特性独特,具有独有的掩蔽链作用和自我增效机制; 亲脂性好,具有更高的细胞膜渗透性和酶亲和力; 有特殊的药代动力学,即消除相半衰期长,致使药物作用时间延长,疗效增加,并且毒副反应较低。与顺铂联合治疗具有协同和叠加作用。主要的毒性是以消化系统及骨髓功能的异常和肾的毒性为主,在骨髓抑制方面血小板减少是吉西他滨的剂量限制性毒性。化疗药物的毒付作用限制了药物的应用 必然影响治疗疗效。

晚期肺癌病机复杂多变,常因瘤体渐增,阻塞气道; 或侵犯血管或远处转移,而见咳嗽、咯血、胸痛、发热、疼痛等标实之证,且病势较急迫,同时患者又多兼有气短、乏力、消瘦、纳差等正气亏虚之象,从而形成虚中有实,实中有虚,虚实夹杂之证。但究其病机本质,则为正气亏损,痰毒瘀结,壅阻于肺。清肺散结丸 (绞股蓝、玄参、三七、川贝母、白果、半夏、冬虫夏草、灵芝、珍珠、阿胶、牛黄组成) 具有扶正祛邪、清肺解

毒化痰散结、活血止痛之功效；方中川贝母、白果、半夏清肺散结使祛痰消而气机调畅；绞股蓝、牛黄解毒化痰；三七、玄参活血止痛；灵芝、冬虫夏草、阿胶共奏扶正祛邪之效；使患者咳嗽、咯血、胸痛、发热、疼痛等症状得以改善，从而提高了患者对化疗的耐受性。

清肺散结丸中多味药均有抗肿瘤作用^[14]，方中三七、川贝母、半夏、绞股蓝等经现代药理研究均含有黄酮类化合物；而黄酮类化合物一方面在抗肿瘤机制中能抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞信号传导和控制基因表达等方面有作用；另一方面还具有逆转肿瘤细胞多药耐药的作用^[15]。中药逆转肿瘤多药耐药的途径包括：对P-糖蛋白的调控作用、影响MDRI或多药耐药相关蛋白(MRP)的表达、降低MDR形成相关酶的活性、促进耐药肿瘤细胞的凋亡等^[16-18]。对肿瘤治疗有效率的提高，有十分重要意义。从治疗组观察结果近期有效率57.1% ($P > 0.05$) 较对照组无明显差异，需要大样本，多疗程观察。细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的主要方式，而灵芝、冬虫夏草、绞股蓝、三七、阿胶、牛黄等多味药物能够提高细胞免疫功能，这有利于逆转因化疗后引起的细胞免疫功能受抑制状态，维持机体的免疫功能。阿胶、冬虫夏草、绞股蓝能够促进骨髓造血细胞。特别是绞股蓝有提升血小板作用，帮助减轻吉西他滨对血小板的作用起到积极作用。从研究表明，治疗组白细胞减少33.3% ($P < 0.05$)，血小板减少19.1% ($P < 0.05$)，提示清肺散结丸对骨髓保护的作用。半夏可抑制呕吐中枢而止吐、川贝母有调节胃肠功能、松弛肠平滑肌，灵芝、牛黄、冬虫夏草有镇静、催眠作用。能够协同托烷司琼降低化疗恶心、呕吐发生率33.3% ($P < 0.05$)。并减少黏膜炎的发生。而灵芝、川贝母、半夏镇咳、祛痰、平喘的作用能够改善患者胸闷、气促症状，显示出清肺散结丸在改善症状方面能够更好配合化学治疗顺利进行，也有利于化疗后机体的恢复。药理研究还显示^[15-17]三七、灵芝、牛黄的保肝功效提高了肝脏的解毒功能；冬虫夏草、灵芝能够降低尿素氮及肌酐水平而灵

芝与顺铂合用能预防顺铂的肾毒性，对减轻化疗药物的肾脏损伤也起到了一定的作用。

总之，清肺散结丸是中药复方制剂，其对化疗毒付反应的减轻，增加了患者治疗的耐受性，而其抗肿瘤多靶点作用和逆转肿瘤细胞多药耐药，有利于解决耐药问题，对更换治疗方案，或增加原药物对肿瘤的有效作用，使肿瘤缓解时间延长，疾病进展缓慢，生活质量提高，具有十分重要意义，中药的独特优势，有较好的应用前景。

[参考文献]

- [1] 黄诚, 林动. 肺鳞癌治疗进展 [C]// 秦叔逵, 吴一龙, 季加孚. 中国临床肿瘤学进展 2012. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 41-45.
- [2] 周际昌. 抗癌药物的临床应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001: 9-14.
- [3] 陆舜, 李子明. 晚期非小细胞肺癌的二线治疗 [C]// 秦叔逵, 马军, 游程伟. 中国临床肿瘤学进展 2010. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 30-33.
- [4] 李佩文. 实用临床抗肿瘤中药 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 11-13, 89, 151, 155, 201.
- [5] 唐章全, 傅荣周, 吴明礼, 等. 临床实用中药手册 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2003: 205-226, 394-395, 569-614.
- [6] 官卫星. 中医内科常用中药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 39, 62-63, 156-158, 214-215, 259-261, 373-375, 344-345.
- [7] 朱荣鑫, 张赛龙, 金水生. 黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25 (1): 5-10.
- [8] 杨帆, 刘艾林, 杜冠华. 黄酮类化合物对肿瘤多药耐药调节作用的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19 (2): 109-113.
- [9] 李萍萍, 韩淑燕. 中药改善非小细胞肺癌耐药的实验和临床研究进展 [C]// 秦叔逵, 马军, 游程伟. 中国临床肿瘤学进展 2010. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 404.
- [10] 魏海东, 王晓平, 万毅新, 等. 康艾注射液联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌 50 例疗效观察 [J]. 西部中医药, 2012, 25 (9): 57-59.
- [11] 宋春燕, 王翠英. 参芎葡萄糖联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌 50 例临床观察 [J]. 西部中医药, 2013, 26 (1): 89-90.

(收稿日期: 2013-03-12)

2013 年《中国医疗设备》杂志征订启事

《中国医疗设备》杂志创刊于 1986 年, 是由卫生部主管的国家级期刊, 中国科技核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 中华医学会医学工程学分会会刊, 面向国内外公开发刊。

《中国医疗设备》杂志适于各级医院的医护及医技人员阅读, 深受负责医疗仪器购置、维修、管理和使用的医学工程人员以及相关临床医生的欢迎。致力于打造创新性、实用型、国际化的权威医学工程科技期刊。本刊内容定位于反映医疗设备科学技术的新理论、新技术、新进展, 引领医疗设备理论研究和实践探索的创新和发展, 聚焦医学工程信息前沿态势和研究热点, 推动国内外相关领域学术技术交流合作。由全国著名临床医学工程和临床医学专家组成编委会, 审稿专家队伍专业实力雄厚。

开设的主要栏目包括: 专栏, 研究论著, 医院数字化, 质控与计量, 综述, 科学管理, 临床工程, 设备运行与保障, 临床影像技术, 系列讲坛, 环球视野, 行业报道, 企业之窗, 资讯。

《中国医疗设备》杂志为 160 页月刊, 大 16 开铜版彩色印刷, 每月 25 日出刊。2013 年征订工作现已全面开始, 读者可向当地邮局订阅, 也欢迎直接向杂志社发行部订阅, 直接向杂志社发行部订阅的读者可随时订阅并补订前期刊物。

联系人: 刘建 电话: 010-58697365 传真: 010-58691267

E-mail: cmd_ed@126.com (投稿信箱); cme_is@126.com (发行部)