

益气除痰法延长非小细胞肺癌中位生存期的作用

周岱翰¹ 林丽珠¹ 周宜强² 罗荣城³ 刘魁凤⁴ 贾英杰⁵

陈继跃⁶ 牛喜伟² 苏碧茹⁷ 鲁江⁸ 王树堂¹

摘要 目的:观察益气化痰法延长Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)生存期的作用。方法:采用前瞻性、多中心、随机、对照的临床流行病学方法,将符合标准的病例按肺郁痰瘀型、脾虚痰湿型、阴虚痰热型及气阴两虚型四型辨证施治,辨病治疗以益气化痰法为主,辨证治疗分别以宣肺除痰、益气除痰、滋阴化痰、益气养阴法为主。用乘积极限(K-M)法分析不同证型的中位生存期及中位疾病进展时间。结果:肺郁痰瘀型、脾虚痰湿型、阴虚痰热型及气阴两虚型肿瘤总缓解率分别为9.1%、23.6%、11.5%、13.2%($P < 0.05$);瘤体总稳定率分别为69.7%、77.8%、69.2%、78.9%($P > 0.05$);中位生存期分别为308天、401天、300天和326天($P > 0.05$);1年累积生存率分别为45.63%、51.53%、41.95%、46.01%($P > 0.05$)。结论:益气化痰法可使Ⅲ、Ⅳ期NSCLC的中位生存期达到9个月,与化疗配合应用可达到12个月,是晚期非小细胞肺癌的一种有效治法。其中,脾虚痰湿型患者中位生存期达到13个月,有可能进一步提高疗效。

主题词 癌,非小细胞肺/中医药疗法 癌,非小细胞肺/死亡率 @ 益气除痰

The Role of TCM Method for Invigorating Qi and Removing the Phlegm in Prolongating Median Survival Time in the Patient with Non-Small Cell Lung Cancer

Zhou Daihan¹, Lin Lizhu¹, Zhou Yiqiang², et al.

(1. The First Affiliated Hospital of Guangdong TCM University, Guangzhou 510405; 2. Chinese Association of TCM)

Objective: To observe the role of the TCM method for invigorating Qi and removing the phlegm in increasing the survival time of the patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) at stages Ⅲ and Ⅳ. **Methods:** Multicentral, randomized and controlled clinical epidemiological methods were adopted and the cases conformed with criteria were divided into 4 types, stagnation of the phlegm in the lung, the spleen deficiency and phlegm-dampness, Yin-deficiency and phlegm-heat, and deficiency of both Qi and Yin, and were treated based on syndrome differentiation, mainly with the methods for ventilating the lung and resolving phlegm, invigorating Qi and removing the phlegm, nourishing Yin to remove the phlegm and invigorating Qi and nourishing Yin, respectively, and the method for invigorating Qi to remove the phlegm was mainly used for treatment based on differentiation. Kaplan-Meier (K-M) method was used to analyze median survival time (MST) and the time to progress (TTP) of different syndromes. **Results:** The total remission rate of the tumor was 9.1%, 23.6%, 11.5% and 13.2% in the 4 types, respectively ($P < 0.05$); The stable rate of the tumor was 69.7%, 77.8%, 69.2% and 78.9% ($P > 0.05$); The MST was 308, 401, 300 and 326 days, respectively ($P > 0.05$), and the cumulative survival rate for one year was 45.63%, 51.53%, 41.95% and 46.01%, respectively. **Conclusion:** The TCM method for invigorating Qi and removing the phlegm makes the median survival time of the patient with NSCLC at stage Ⅲ or Ⅳ reach to 9 months, and the combination with chemotherapy can reach to 12 months, being an effective therapy for late NSCLC. It can reach to 13 months for the patient of spleen deficiency and phlegm dampness.

Key Words Cancer, non-small cell pulmonary/TCM therapy; Cancer, non-small cell pulmonary/mortality; @ invigorating Qi and removing phlegm

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,其中Ⅲ、Ⅳ期NSCLC约占70%。自从20世纪90年代中期循证医学研究提供了用以铂类为基础的辅助化疗方案

有益的证据后^[1],目前对于不能手术的晚期NSCLC患者,化学治疗是主要的治疗手段。近10年出现了如泰素、泰索帝、健择等新药,但疗效并不理想^[2-4]。中医药治疗晚期肺癌具有一定的疗效,具有“带瘤生存”的特点^[4]。我们按照前瞻性、随机、对照的临床研究原则,从2001年12月~2004年1月开展了对Ⅲ、Ⅳ期NSCLC的多中心临床试验。

1 临床资料

1.1 一般资料:本研究只分析纳入中医辨证的202例NSCLC,均经病理学或细胞学诊断,其中鳞癌70例,腺癌117例,其他类型癌15例;Ⅲa期22例,Ⅲb期78

基金项目:国家科技部“十五”重点攻关课题(2001BA701A15b)

1 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科,广东省广州市机场路16号(510405)

2 中华中医药学会

3 南方医科大学南方医院

4 广州铁路中心医院

5 天津中医学院第一附属医院

6 中国人民解放军第四二一医院

7 广州中药一厂

8 吉林亚泰制药有限公司

收稿日期:2005-02-04

例,Ⅳ期 102 例;中央型肺癌 76 例,周围型肺癌 125 例,其它类型 1 例。年龄 31~80 岁,中位年龄(60.45±10.61)岁;男性 140 例,女性 62 例;中医辨证分型肺郁痰瘀型 66 例,脾虚痰湿型 72 例,阴虚痰热型 26 例,气阴两虚型 38 例。中医组(Ⅰ组)99 例,其中肺郁痰瘀型 37 例,脾虚痰湿型 29 例,阴虚痰热型 11 例,气阴两虚型 22 例;中西医结合组(Ⅱ组)103 例,肺郁痰瘀型 29 例,脾虚痰湿型 43 例,阴虚痰热型 15 例,气阴两虚型 16 例。治疗前两组一般资料比较,除年龄外(Ⅰ组比Ⅱ组年龄偏大),在性别、病理分型、病理分期、病理位置、辨证分型等其它基线特征方面差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准:遵照中华人民共和国卫生部医政司编写的《常见恶性肿瘤诊治规范》中的原发性支气管肺癌的诊断标准^[5]。分期标准参照 1997 年 UICC 制定的第 5 版肺癌 TMN 分期系统^[6]。

1.3 中医辨证分型标准:按肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚四型分治^[7]。

1.4 纳入标准:符合上述诊断标准与分型标准;经病理或细胞学诊断为Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌;估计生存期超过 3 个月;不能或不愿手术者;卡氏评分 ≥ 60 分;年龄 18~80 岁;各项检查指标符合化疗适应症;停止放、化疗 >1 个月;愿意接受本方案治疗、能按医嘱坚持服药、依从性好者。

1.5 排除标准:无明确的肿瘤病灶(包括可测量和不可测量的);妊娠期或哺乳期妇女;合并严重的心脑血管疾病或精神障碍等疾病;依从性差者。

1.6 病例分组:采用前瞻性、随机、对照的临床流行病学方法,将符合纳入标准的病例随机分成中医组(Ⅰ组)、中西医结合组(Ⅱ组)、西医组(Ⅲ组),临床试验在 6 家医院进行。根据临床实际,本研究仅对Ⅰ、Ⅱ组进行辨证分型,本文只分析此两组。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:(1)分组治疗方案:Ⅰ组采用辨病与辨证相结合的治疗方法。辨病治疗以中成药口服,鹤蟾片每次 6 片,每日 3 次,连续服用 90 天;参一胶囊每次 2 粒,每日 2 次,连续服用 90 天;辨证治疗按肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚四型服用汤剂;治疗 1 个月为 1 个疗程,共 3 个疗程。Ⅱ组中医治疗同Ⅰ组;化疗方案用含铂类的 NP 方案或 VP 方案:长春瑞滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 或长春地辛 $3\text{mg}/\text{m}^2$,静脉注射,第 1 天、第 8 天;顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1~5 天或顺铂 $80\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1 天,水化和利尿;化疗 3 周为 1 个疗程,1 个周期为 3 个疗程。(2)辨证治疗方药:

肺郁痰瘀型以宣肺除痰法,选用生南星(先煎 1 小时)15g,生半夏(先煎 1 小时)15g,壁虎 6g,薏苡仁 30g,桔梗 12g,苦杏仁 12g,瓜蒌 15g,浙贝母 12g,鱼腥草 30g,仙鹤草 30g,夏枯草 30g,田七 6g,桃仁 15g;脾虚痰湿型以益气除痰法,选用党参 15g,白术 15g,生南星(先煎 1 小时)15g,生半夏(先煎 1 小时)15g,壁虎 6g,薏苡仁 30g,桔梗 12g,瓜蒌 15g,浙贝母 12g,猪苓 25g,茯苓 25g;阴虚痰热型以滋阴化痰法,选用沙参 15g,麦冬 15g,浙贝母 12g,生地黄 20g,壁虎 6g,薏苡仁 30g,仙鹤草 30g,猪苓 25g,夏枯草 30g,桔梗 12g,鳖甲 20g;气阴两虚型以益气养阴法,选用西洋参 12g,党参 15g,麦冬 15g,五味子 6g,百合 15g,沙参 15g,壁虎 6g,薏苡仁 30g,仙鹤草 30g,桔梗 12g,浙贝母 12g,猪苓 25g。每日 1 剂,连服 3 个月至疗程结束。

2.2 观察项目与评价标准:(1)近期疗效:按 RECIST^[8]评价标准,近期疗效分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。瘤体缓解率为 $\text{CR}+\text{PR}$ 、稳定率为 $\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}$ 。(2)远期疗效:中位生存期(MST)、中位疾病进展时间(TTP);生存期为入组时间至失访、死亡时间或随访结束时间;疾病进展时间为病情进展、失访、死亡或随访结束时间。

2.3 统计学方法:用 SPSS 10.0 软件包建立数据库,进行数据分析。样本率的比较采用 χ^2 检验。采用乘积极限(K-M)法进行生存分析,计算各组中位生存期、中位疾病进展时间及生存率;用 Log rank 检验进行组间比较。

3 治疗结果

3.1 不同证型肿瘤缓解情况比较:表 1 示,脾虚痰湿型瘤体缓解率为 23.6%,与其他三型比较差异有显著性($P<0.05$),瘤体稳定率各证型间差异无显著性($P>0.05$)。

3.2 随访结果:治疗 3 个月后进行随访。至随访结束生存时间超过 1 年者 55 例,占 27.23%。随访期间死亡 120 例,随访结束尚生存 74 例,失访 8 例,死亡例数占 59.4%,失访率为 4%。

3.3 不同证型中位生存期及累积生存率比较:表 2、表 3 示,肺郁痰瘀型中位生存期为 308 天,1 年累积生存率为 45.63%;脾虚痰湿型中位生存期为 401 天,1 年累积生存率为 51.53%;阴虚痰热型中位生存期为 300 天,1 年累积生存率为 41.95%;气阴两虚型中位生存期为 326 天,1 年累积生存率为 46.01%。经 Log rank 检验,各证型间差异无显著性($P>0.05$)。

3.4 不良反应与不良事件:本次临床试验未发生严重不良反应与不良事件。

表1 不同证型肿瘤患者缓解情况比较[例(%)]

证型	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
肺郁痰瘀	66	0	6(9.1)	40(60.6)	20(30.3)	6(9.1)	16(69.7)
脾虚痰湿	72	1(1.4)	16(22.2)	39(54.2)	16(22.2)	17(23.6)	56(77.8)
阴虚痰热	26	0	3(11.5)	15(57.7)	8(30.8)	3(11.5)	18(69.2)
气阴两虚	38	0	5(13.2)	25(65.8)	8(21.1)	5(13.2)	30(78.9)

表2 不同证型患者生存期、生存率比较

证型	例数	平均生存时间(天)		中位生存时间(天)		1年生存率 (%, $\bar{x} \pm s$)
		$\bar{x} \pm s$	95%CI	$\bar{x} \pm s$	95%CI	
肺郁痰瘀	66	400 $\pm$ 32	336~463	308 $\pm$ 39	231~385	45.63 $\pm$ 6.86
脾虚痰湿	72	382 $\pm$ 29	325~440	401 $\pm$ 104	198~604	51.53 $\pm$ 6.29
阴虚痰热	26	352 $\pm$ 36	282~423	300 $\pm$ 58	186~414	41.95 $\pm$ 11.26
气阴两虚	38	372 $\pm$ 36	301~444	326 $\pm$ 82	166~486	46.01 $\pm$ 8.61

表3 不同证型患者生存期、生存率比较

证型	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)
肺郁痰瘀	66	39	27	40.91
脾虚痰湿	72	38	34	47.22
阴虚痰热	26	15	11	42.31
气阴两虚	38	23	15	39.47
合计	202	115	87	43.07

4 讨论

肺癌与中医文献中的“肺积”、“肺癰”、“息贲”、“劳嗽”相类似,其病机与“痰”、“虚”密切相关。“痰”与肺癌关系密切,其种种病状皆痰之为患,如咳嗽气促为痰湿壅肺,咳血胸痛为痰瘀搏结,肺癌淋巴结转移为痰核流窜皮下肌肤,肺癌脑转移为痰浊蒙蔽清窍等;“虚”指脾气虚,“痰”之成因与脾肺密切相关,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,故治痰不忘健脾,健脾必须益气。因而以益气除痰法作为肺癌的主要治则,口服鹤蟾片与参一胶囊。鹤蟾片针对肺癌“痰”、“虚”病机而组方,现代研究表明,鹤蟾片对 Lewis 肺癌、S₁₈₀、L2、LA 癌细胞的生长均有一定的抑制作用,其抗癌机理为促进肿瘤细胞凋亡,且能促使 p53 基因上调,改变多种类型的基因表达。参一胶囊为人参的天然产物人参皂甙 Rg₃ 制剂,能控制肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤复发、扩散和转移,对实体瘤抑制率为 60%,对多种动物和人体肿瘤肺转移、肝转移的抑制率为 60%~70%^[9]。抗转移机制研究表明,人参皂甙 Rg₃ 对多种高转移恶性肿瘤浸润生长的直接抑制率为 90%以上,能阻断肿瘤细胞对纤维粘连蛋白和层粘连蛋白的结合,破坏新生血管的形成,同时还能调节免疫功能。Ⅱ期临床研究表明,本品与化疗合用能提高肺癌患者的免疫功能和生存质量,是安全有效的一类中药新药。在辨病基础上,采用辨病与辨证相结合的治疗方法,同时将肺癌分为肺郁

痰瘀型、脾虚痰湿型、阴虚痰热型、气阴两虚型四型,辨证服用汤剂。结果显示以脾虚痰湿型疗效最好,进一步说明益气除痰法的治疗效果。

在多中心对 202 例合格病例临床观察表明,益气化痰法可使Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 的中位生存期达到 9 个月,与化疗配合应用可达到 12 个月,表明中医药对晚期肺癌有较好的临床疗效。不同证型肺癌患者的生存分析表明,脾虚痰湿型患者中位生存期达到 13 个月,优于其他证型,提示对脾虚痰湿型有可能进一步提高疗效。本研究证明了益气除痰法切中肺癌病机,可作为肺癌的主要治则,并值得进一步研究。

参考文献

- 1 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*, 1995, 311 (7010): 899~909.
- 2 杨学宁,廖日强,吴一龙译. NCCN 非小细胞肺癌临床指引. 循证医学, 2002, 2(4): 251.
- 3 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 126~128.
- 4 陈志峰,李成柱,刘少翔. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析. 中医杂志, 1999, 40(5): 287~289.
- 5 中华人民共和国卫生部医政司. 常见恶性肿瘤诊治规范. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 773~781.
- 6 Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997, 111(6): 1710~1717.
- 7 周岱翰. 肿瘤治验集要. 广州: 广东高等教育出版社, 1997: 131~141.
- 8 Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Nat Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205~216.
- 9 Iishi H, Tatsuta M, Baba M, et al. Inhibition by ginsenoside Rg₃ of bombesin-enhanced peritoneal metastasis of intritoneal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats. *Clin Exp Metastasis*, 1997, 15 (6): 603~611.