

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.03.009

中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 91 例临床观察

杨国旺¹, 王 皓¹, 韩 磊², 初玉平³, 周爱军⁴, 张 侠⁵,
朱建华⁶, 富 琦¹, 张 青¹, 韩 燕¹, 王笑民^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 首都医科大学大兴区医院; 3. 首都医科大学
附属北京朝阳医院; 4. 北京市昌平区医院; 5. 北京军区总医院; 6. 中国人民解放军总医院第一附属医院)

基金项目: 首都医学发展基金联合攻关课题 (SF-2007-I-08)

摘要 **目的** 观察基于“证候要素和应证组合”指导思想的中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床疗效。 **方法** 采用前瞻性随机对照临床研究, 将符合研究标准的晚期 (ⅢB 和Ⅳ期) NSCLC 患者 204 例随机分为治疗组 104 例和对照组 100 例, 在化疗同时治疗组给予中医辨证汤剂口服, 而对照组给予贞芪扶正胶囊口服, 两组均 21 天为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。观察两组患者临床疗效及无进展生存期 (PFS)、生存期 (OS)、毒副反应。 **结果** 治疗组和对照组的肿瘤缓解率分别为 36.3% 和 28.1%, 疾病控制率分别为 89.0% 和 76.4%, 两组疾病控制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组的中位 PFS 分别为 21 周和 17 周, OS 分别为 64 周和 56 周, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组白细胞下降、血小板下降和恶心、呕吐发生情况较对照组为轻 ($P < 0.05$)。 **结论** 中医辨证论治方案能够对化疗晚期 NSCLC 患者起到增效减毒作用, 在提高肺癌远期生存方面具有一定优势。

关键词 非小细胞肺癌; 化学疗法; 生存期; 副作用

晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗是当前肿瘤领域研究的热点和难点, 内科治疗是延长晚期患者生存时间、改善生活质量的最主要手段^[1]。临床研究显示中医联合化疗有提高疗效的作用^[2], 我们通过长期临床探索, 建立了基于“证候要素和应证组合”指导思想的晚期 NSCLC 中医辨证论治方案^[3], 着重解决中医诊断治疗的标准、互认和可行性问题。我们联合北京地区 6 家医疗机构, 开展了该中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期 NSCLC 的多中心协作研究, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断及分期标准参照中华人民共和国卫生部医政司主编《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4] 中肺癌诊断标准。分期标准采用国际肺癌研究学会 (IASLC) 制订的肺癌 TNM 分期标准^[5]。

中医辨证标准参照《中医虚证辨证参考标准》^[6] 及《中医证候诊断治疗学》^[7]。

1.2 纳入标准

经组织学或细胞学证实的晚期 NSCLC (ⅢB 或Ⅳ期) 患者; 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分^[8] 为 0~2 分; 年龄 18~75 岁; 有客观 (可测量或可评价的) 病灶; 入组前 1 个月之内未接受放疗、化疗; 患者或见证人签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并有心、肝、肾等重要脏器功能损害者; 孕妇及精神病患者; 正在接受靶向治疗或同时参加其他临床试验者。

1.4 脱落和剔除标准

脱落标准: 经筛选符合入组标准而纳入研究的受试者, 无论何时因退出, 只要未完成方案所规定的治疗周期, 均判定为脱落病例。

剔除标准: 违反入组标准者; 主要评价指标缺失、资料不全者; 未按照规定用药, 无法判定疗

* 通讯作者: ntxm100@sina.com, (010) 52176864

效者。

1.5 一般资料

从 2009 年 6 月至 2012 年 7 月, 共计入组 204 例 (分别来自首都医科大学附属北京中医医院、首都医科大学大兴区医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、北京市昌平区医院、北京军区总医院及中国人民解放军总医院第一附属医院) 晚期 NSCLC 患者, 随访截止日期 2012 年 12 月 31 日, 采用随机数字表法分为治疗组 104 例和对照组 100 例。其中 11 例患者仅完成 1 个周期化疗 (治疗组 3 例, 对照组 8 例), 脱落出组; 13 例患者因违背治疗方案或失访或主要研究资料缺失 (治疗组 10 例, 对照组 3 例), 予以剔除, 最终纳入病例 180 例。治疗组 91 例, 女 41 例, 男 50 例; 年龄 36 ~ 75 岁, 平均 (61.19 ± 9.14) 岁; 体重 40 ~ 85 kg, 平均 (64.10 ± 10.42) kg; ECOG 评分^[8]: 0 分 10 例, 1 分 57 例, 2 分 24 例; 肿瘤分期^[9]: III B 期 18 例, IV 期 73 例; 病理类型^[10]: 鳞癌 21 例, 腺癌 65 例, 腺鳞癌 2 例, 大细胞癌 1 例, 其他 2 例。对照组 89 例, 女 27 例, 男 62 例; 年龄 24 ~ 75 岁, 平均 (62.91 ± 9.20) 岁; 体重 40 ~ 95 kg, 平均 (63.56 ± 11.48) kg; ECOG 评分: 0 分 9 例, 1 分 38 例, 2 分 42 例; 肿瘤分期: III B 期 9 例, IV 期 80 例; 病理类型: 腺癌 25 例, 鳞癌 62 例, 腺鳞癌 1 例, 其他 1 例; 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

化疗方案: 一线化疗方案: 用三代新药 + 铂类的两药联合化疗方案, 如去甲长春花碱、紫杉醇、吉西他滨与顺铂或卡铂的联合。二线治疗可选用单药的化疗方案, 如多西他塞、培美曲塞。化疗 21 ~ 28 天为 1 个周期, 4 个周期为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。具体化疗方案的选择和用法、用量参照美国国立癌症综合网络 (NCCN) 《非小细胞肺癌治疗指南 (中国版)》^[11]。

治疗组: 化疗同时辨证应用中药治疗方案, 参照前期研究结果制定中医治疗规范^[8], 将晚期 NSCLC 患者的常见证候拆分为证候要素 (单证), 正虚包括: 气虚 (肺、脾、肾)、阳虚 (肾、脾)、阴虚 (肺、肾)、血虚; 邪实包括: 痰湿、血瘀、热毒、气滞、癌毒。每一单证均制定相应诊断标准, 对应 1 个由 3 ~ 5 味中药组成的方剂。肺气虚

常用黄芪 15 ~ 30 g、麸炒白术 15 ~ 30 g、防风 10 ~ 15 g; 脾气虚常用党参 10 ~ 15 g、麸炒白术 15 ~ 30 g、茯苓 15 ~ 30 g; 肾气虚常用菟丝子 10 ~ 15 g、女贞子 10 ~ 15 g、五味子 6 ~ 12 g; 脾阳虚常用干姜 6 ~ 15 g、肉豆蔻 10 ~ 15 g、麸炒白术 10 ~ 20 g; 肾阳虚常用补骨脂 10 ~ 15 g、黑顺片 6 ~ 10 g、肉桂 3 ~ 10 g、淫羊藿 10 ~ 15 g; 肺阴虚常用沙参 10 ~ 20 g、麦冬 10 ~ 20 g、石斛 10 ~ 20 g、天花粉 10 ~ 20 g; 肾阴虚常用生地黄 10 ~ 20 g、熟地黄 10 ~ 20 g、山萸肉 10 ~ 20 g、鳖甲 10 ~ 20 g、玄参 10 ~ 20 g; 血虚常用当归 10 ~ 20 g、阿胶 10 ~ 20 g、紫河车 10 ~ 20 g; 血瘀常用莪术 10 ~ 20 g、鸡血藤 10 ~ 30 g、水蛭 10 ~ 15 g、川芎 10 ~ 15 g; 痰湿常用浙贝母 10 ~ 20 g、夏枯草 10 ~ 20 g、法半夏 9 ~ 12 g、瓜蒌 10 ~ 20 g; 热毒常用草河车 15 ~ 30 g、金荞麦 15 ~ 30 g、鱼腥草 15 ~ 30 g; 气滞常用川楝子 6 ~ 15 g、郁金 10 ~ 15 g、大腹皮 10 ~ 15 g、香附 10 ~ 15 g、厚朴 10 ~ 15 g; 癌毒常用木鳖子 3 ~ 10 g、半枝莲 15 ~ 30 g、龙葵 15 ~ 30 g。临证时由医生根据患者的具体病情, 确定患者具体中医证型, 由单证组合为复合证型, 再将每一单证所对应方剂组合成中药复方, 一般每 2 周重新辨证并调整方剂 1 次。所有用药剂量均为常规剂量。中药汤剂均由北京中医医院制剂室统一制备提供, 在化疗期间同时服用, 每日 1 剂, 水煎服。21 天为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

对照组: 化疗同时给予贞芪扶正胶囊口服 (主要成分为黄芪、女贞子, 由甘肃新兰药药业有限公司生产, 国药准字 Z62020987, 每瓶 48 粒, 每 6 粒相当于原生药 12.5 g), 每次 6 粒, 每日 2 次, 21 天为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 临床疗效评价 参照《临床肿瘤内科手册》^[12], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。治疗后对肿瘤病灶进行影像检查和评估。肿瘤缓解率 = $(CR + PR) / \text{总例数} \times 100\%$; 疾病控制率 = $(CR + PR + SD) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

2.2.2 总生存期 (OS)^[13] 患者确诊 NSCLC 至死亡的时间。

2.2.3 无进展生存期 (PFS)^[14] 患者随机入组至评价疾病进展或任何原因导致死亡的时间。

2.2.4 安全性指标 参照化疗不良反应分级标准^[15] 分为 0、I、II、III、IV 级。每周化疗前

后复查血常规,肝、肾功能。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件,所有数据均采用双侧统计检验方法,计量资料采用方差分析,计数资料采用卡方检验,等级资料采用 Radit 分析,组间生存时间分析采用 Kaplan-Meier 生存率曲线分析及 Log-rank 法检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,两组患者肿瘤缓解率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者疾病控制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	肿瘤缓解 率 (%)	疾病控制 率 (%)
治疗组	91	3	30	48	10	36.26	89.01
对照组	89	2	23	43	21	28.09	76.40

3.2 两组患者远期生存分析

两组患者随访时间为 3~40 个月,中位随访时间为 15 个月。图 1 示,治疗组和对照组的 PFS 分别为 21 周和 17 周,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。图 2 示,治疗组和对照组 OS 分别为 64 周和 56 周,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

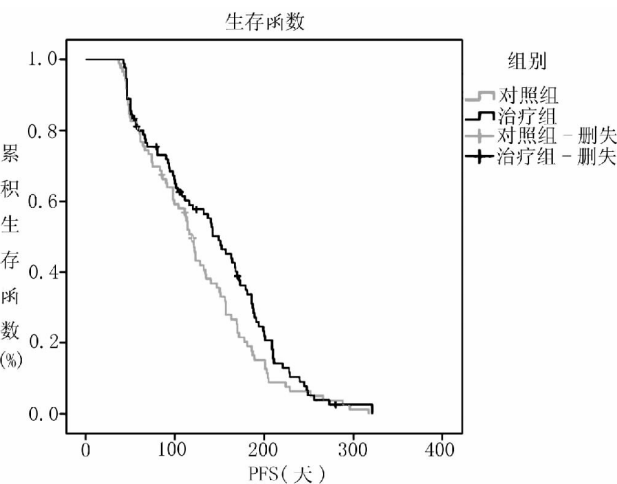


图 1 两组晚期 NSCLC 患者 PFS 比较

(注:删失为在随访结束时没有进展或死亡的病例)

3.3 两组患者不良反应比较

表 2 示,治疗组白细胞下降、血小板下降和恶心、呕吐发生情况较对照组为轻 ($P < 0.05$)。

4 讨论

NSCLC 约占全部肺癌的 80% 以上,其中约

70% 确诊时已属局部晚期或已发生远处转移,失去手术根治机会^[1]。因此,化疗等药物治疗在晚期 NSCLC 的综合治疗中居于主导地位,目的在于延

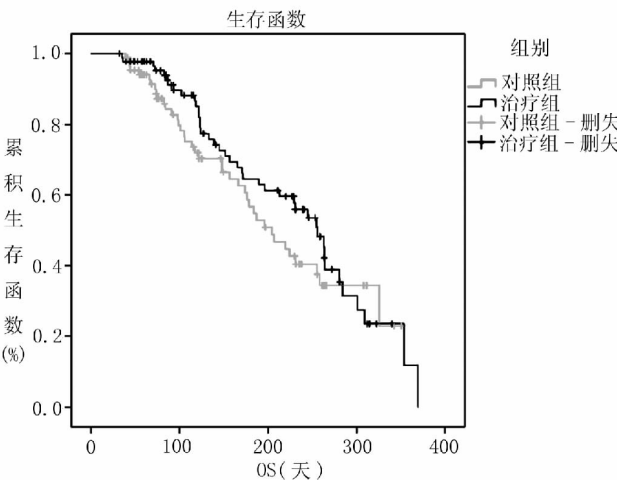


图 2 两组晚期 NSCLC 患者 OS 比较

(注:删失为随访结束时仍然存活的病例)

表 2 两组晚期 NSCLC 患者不良反应比较 (例)

组别	例数	分级	白细胞 下降	血小板 下降	血红蛋白 下降	恶心、 呕吐	肝功能 损害	肾功能 损害
治疗组	91	0	24	57	77	24	67	81
		I	26	22	8	31	12	6
		II	22	6	6	22	4	2
		III	13	4	0	8	8	2
		IV	6	2	0	6	0	0
对照组	89	0	17	45	65	18	61	73
		I	19	23	14	25	12	8
		II	21	10	6	16	8	4
		III	20	7	4	17	6	4
		IV	12	4	0	13	2	0

长晚期 NSCLC 生存时间,提高生活质量。现有的化疗方案有效率(肿瘤缓解率)为 20%~30%,无进展生存时间 4~6 个月,中位生存期 8~10 个月,1 年生存率 35% 左右^[2-14]。因此,寻找新的药物、探索新的治疗模式成为晚期 NSCLC 研究的必然趋势。

辨证论治是中医治疗疾病的核心和特色所在,具有多靶点、全面兼顾和个体化治疗的特点。但是该领域也存在一些突出问题,主要表现在:中医证候分类复杂、证候诊断缺乏客观标准、遣方用药随意性大等,使得现有的大多数辨证论治方案临床指导作用和可操作性不强,研究结果缺乏可比性。因此,我们对晚期 NSCLC 的中医证候特点、证型分布、每一证型所对应的中药遣方用药及随证加减规范进行了系统研究^[5],并借鉴现代中医证候规范

化研究的结果^[15-17],进一步完善并确定了晚期 NSCLC 基本证候要素、证候分布规律、证候诊断标准及每一基本证候所对应的中药组方,建立了基于“证候要素和应证组合”指导思想的晚期 NSCLC 中医辨证论治方案。该方案着力解决中医证候诊断标准化、用药规范化和临床应用可行性等问题,最终目标是提高中医治疗恶性肿瘤的疗效水平。当然,临床实际应用时并非基本方的简单叠加,允许医生在遵循中医辨证论治指导原则基础上,在上述框架之内适当调整方剂。本研究结果表明,中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期 NSCLC,能够提高肿瘤疾病控制率,虽然两组在延长 PFS 和 OS 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但治疗组在减轻化疗药物的骨髓毒性和消化道反应方面较对照组好。说明中医辨证论治方案能够对化疗起到增效减毒的作用,更进一步证明了辨证论治在肿瘤治疗中的重要作用。

晚期 NSCLC 的化疗已经进入精细化管理时代,强调依据患者肿瘤病理类型、分子标记等,参照循证研究的结果,量体裁衣式的制定个体化治疗方案。中医肿瘤研究也应借鉴这一理念,认真区分中医治疗的优势人群,探索中医临床特征(如证候)与肿瘤分子标记、临床疗效和预后的关联,不断总结和凝练有效方剂和药物。在此基础上,进一步优化肺癌中医诊疗方案,以期不断提高疗效水平。

参考文献

- [1] 周彩存,王禄化,周道安. 肿瘤学 [M]. 上海: 同济大学出版社,2010: 264-278.
- [2] 周岱翰. 中医肿瘤学 [M]. 广州: 广东高等教育出版社,2007: 165-166.
- [3] 杨国旺,王笑民,韩冬,等. 中医综合疗法治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(9): 11-13.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第6分册) [M]. 2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991: 2-3.
- [5] 叶波,杨龙海,刘向阳. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第7版)修订稿解读 [J]. 中国医刊,2008,43(1): 21-23.
- [6] 沈自尹,王文健. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志,1986,6(10): 598.
- [7] 程绍恩,夏洪生. 中医证候诊断治疗学 [M]. 北京: 北京科学技术出版社,1993: 441-445.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则(征求意见稿) [J]. 中国新药与临床杂志,2008(6): 466-478.
- [9] 孙燕. NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(中国版) [EB/OL]. (2009-03-18) [2013-11-11]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/NSCLC.pdf.
- [10] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社,2007: 147-156,415-419.
- [11] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [12] Kelly K, Crowley J, Munn PS Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13): 3210-3218.
- [13] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 126-128.
- [14] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4285-4291.
- [15] 王永炎. 完善中医辨证方法体系的建议 [J]. 中医杂志, 2004, 24(10): 729-731.
- [16] 袁敬柏,王阶,赵宜军. 辨证方法及证候要素应证组合研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 221-224.
- [17] 富琦,王笑民,杨国旺. 肺癌患者化疗期间中医证型及升血汤干预作用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(9): 17-19.

Clinical Observation on TCM Differential Treatment Combined With Chemotherapy for 91 Cases of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

YANG Guowang¹, WANG Hao¹, HAN Lei², CHU Yuping³, ZHOU Aijun⁴, ZHANG Xia⁵, ZHU Jianhua⁶, FU Qi¹, ZHANG Qing¹, HAN Yan¹, WANG Xiaomin¹

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
(1. Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010; 2. Hospital of Daxing District, Capital Medical University; 3. Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University; 4. Hospital of Changping District, Beijing; 5. Beijing Military General Hospital; 6. First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of TCM differential treatment combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A prospective randomized controlled clinical study was conducted. Totally 204 cases of advanced NSCLC were randomized into the treatment group and control group, with 104 and 100 in each. Both groups were given chemotherapy. The treatment group was added with TCM decoctions according to pattern differentiation. The control group was added with Zhenqi Fuzheng Capsules [capsules of Nvzhenzi (*Fructus Ligustri Lucidi* 女贞子) and Huangqi (*Radix Astragali* 黄芪) to strengthen the body resistance] . Both groups were treated for 2 treatment courses (42 days) . The therapeutic effect, progression-free survival (PFS) , overall survival (OS) and toxicity in both groups was observed. **Results** The tumor remission rate in the treatment group and control group was 36. 3% and 28. 1% respectively. The disease control rate in the treatment group and control group was 89. 0% and 76. 4% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0. 05$) . The median PFS in the treatment group and control group was 21 weeks and 17 weeks respectively, and the median OS was 64 weeks and 56 weeks respectively, with no significant difference between groups ($P > 0. 05$) . Comparing with the control group, the incidence of leukopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting in the treatment group was significantly decreased ($P < 0. 05$) . **Conclusion** TCM differential treatment has a synergistic and attenuated effect for advanced NSCLC patients undergoing chemotherapy with an improvement of long-term survival.

Keywords non-small cell lung cancer; chemotherapy; differential treatment; survival time

(收稿日期: 2013 - 09 - 05; 修回日期: 2013 - 11 - 11)

编辑: 叶 晨

东华原医疗——

浓缩收膏包装机组 膏方生产全自动

东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL

提供从中药材到膏滋包装成品多种“一站式”解决方案



(C)1994-2021 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

北京东华原医疗设备有限公司 www.donghuayuan.com 400-888-0258 800-810-0359