

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.10.022

中医药联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂
治疗晚期非小细胞肺癌研究现状

张琰彬, 焦丽静, 董昌盛, 许 玲*

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032)

摘要 随着靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 的研究及临床应用, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 的西医治疗也进入个体化时代, 而中医药从整体观出发对 NSCLC 的调控具有独特作用。综合分析目前临床研究表明, 中医药治疗与 EGFR-TKIs 相结合, 一方面可以减少靶向药物治疗所致的不良反应如皮疹、腹泻; 另一方面还可以增加疗效、提高患者生存质量、延长生存期, 为进一步探索 NSCLC 靶向治疗的中西医结合模式奠定了基础。但需要注意的是, 现有相关临床研究尚缺乏高质量的循证医学证据, 难以直接指导临床。

关键词 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 中医药治疗

原发性支气管肺癌 (简称肺癌) 是我国及世界范围内死亡率最高的恶性肿瘤, 在每年全球新发的 1300 万例肺癌中, 75% ~ 85% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 多数患者初诊时已为晚期^[1-3]。化疗是晚期 NSCLC 患者的主要治疗手段, 其治疗的平均生存期为 8 ~ 11 个月, 但疗效已进入平台期。表皮生长因子受体 (EGFR) 是一种跨膜受体酪氨酸激酶, 50% ~ 80% 的 NSCLC 患者呈现 EGFR 的高表达, 已有研究证实, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 可通过阻断 EGFR 信号通路从而发挥抗肿瘤作用^[4]。随着第一代可逆性 EGFR-TKIs 在临床上的运用, NSCLC 的治疗也随之进入个体化靶向治疗时代, 从最早应用的三线治疗, 已逐渐上升至二线、一线, 并尝试于维持治疗等模式中。中医药从整体观出发, 通过调控机体内环境, 与 EGFR-TKIs 相结合治疗晚期 NSCLC, 能发挥减毒增效的优势。本文对相关研究现状进行综述, 旨在为探索晚期 NSCLC 靶向治疗的中西医结合新模式提供参考。

1 中医药对 EGFR-TKIs 靶向治疗的减毒作用研究

分子靶向药物的主要不良反应以皮疹、皮肤瘙痒最为多见, 其次是腹泻、肝功能异常, 最严重的不良反应为间质性肺炎, 常引起患者死亡, 但其发生率较低^[5]。

1.1 皮疹

皮肤毒性是 EGFR-TKIs 最常见的不良反应之一, 发生率高达 79% ~ 88%^[6], 其中痤疮样皮疹最为常见^[7]。临床研究证实, 中医药在辨证论治的基础上, 采用内服、外治等多种手段可明显改善靶向药物导致的皮肤毒性症状, 如王雄文等^[8]观察 23 例使用吉非替尼后出现皮疹的患者, 经疏风解毒消疹方加减治疗后, 皮疹治愈率 60.9%, 好转率 30.4%, 总有效率达 91.3%; 梁翠微等^[9]采用四物汤加减辨证治疗 31 例吉非替尼相关皮疹患者, 总有效率为 72.7%; 邱玉梅^[10]选取 64 例口服易瑞沙治疗后出现皮损的 IV 期 NSCLC 患者, 随机分为观察组 (裴氏黄白散外敷) 和对照组 (复方醋酸地塞米松涂擦), 结果显示, 观察组在第 14、28 天总有效率均为 100%, 明显优于对照组的 81.3%、84.4% ($P < 0.05$); 张培影等^[11]采用消疹散联合吉非替尼治疗 60 例肺腺癌患者, 治疗后治疗组各级皮疹发生率均低于单用吉非替尼的对照

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (201307006); 上海市科学技术委员会科研计划 (11DZ1973200); 上海高校青年教师培养资助计划; 上海中医药大学中医学术研究能力提升项目 (2013XUYJNLTS11)

* 通讯作者: xulq67@aliyun.com, (021) 64385700 转 8102

组 ($P < 0.01$); 袁国荣等^[12]将 80 例晚期 NSCLC 患者随机分为治疗组 (吉非替尼 + 沙参麦冬汤) 和对照组 (吉非替尼), 结果治疗组 II 度以上皮疹发生率为 33.3%, 而对照组则为 68.5%, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 同时治疗组肝功能异常及其他不良反应亦较对照组减少 ($P < 0.01$)。

1.2 腹泻

腹泻为服用 EGFR-TKIs 后常见不良反应之一, 此类腹泻虽然一般程度较轻, 多数患者经对症处理后可继续用药, 但也在一定程度上影响了患者日常生活。中医药治疗腹泻具有丰富的临床经验, 根据不同的辨证类型予以不同的汤药、灌肠方等可有效降低腹泻发生率及腹泻程度, 研究表明, 其治疗靶向药物所致腹泻同样有效。王笑民认为, 靶向药物苦寒易伤脾胃, 脾虚则湿气下趋大肠, 引起泄泻, 治法应以温运脾胃、利湿止泻为主^[13]; 李凤珍等^[14]发现, 此类腹泻多属脾虚泄泻, 因虚致泻, 因泻愈虚, 临证予参苓白术散合小建中汤加减可温中补虚、健脾止泻而获效; 尤建良^[15]认为, 本病主要病位在肠黏膜和黏膜下层, 可辨证选药拟定中药灌肠方, 采用保留灌肠法使药物直达病所疗效更佳, 对轻、中度病变亦可采用锡类散灌肠^[16]; 张琬文等^[17]以参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者 41 例, 结果腹泻发生率联合组为 28.6%, 而仅用靶向药物治疗的对照组为 70.0% ($P < 0.05$)。

由此可见, 中医药联合 EGFR-TKIs 能明显降低后者所致的不良反应发生率, 而在靶向治疗后出现皮疹、腹泻的患者中, 运用中医药不仅不影响疗效, 还具备较高的不良反应治疗有效率。

2 中医证型与 EGFR-TKIs 靶向治疗的相关性研究

在目前的靶向治疗中与中医证型相关的研究并不多见, 这可能与肺癌中医辨证标准未统一、治疗前后证候变化的复杂性、样本量不足等因素有关, 所以相关研究仍处于探索阶段。孙建立等^[18]观察 101 例服用吉非替尼的 NSCLC 患者, 治疗前属脾虚痰湿证 13 例、气阴两虚证 52 例、阴虚内热证 36 例, 配合中医辨证治疗 2 个月后中医证型分布为脾虚痰湿证 2 例、气阴两虚证 37 例、阴虚内热证 61 例、阴阳两虚证 1 例, 患者舌质转为暗红, 口干等症状明显增多, 中医证候变化有气虚向气阴两虚、气阴两虚向阴虚转化的趋势, 提示对于使用吉非替尼的患者中医治疗当以养阴解毒为主, 忌重用苦温燥湿。但这一结论可能受到了研究中服用中

药的影响, 而证型向气阴两虚、阴虚内热方向发展所体现的是疾病进展还是缓解也未知, 若为缓解其程度如何还无法证实。杨国良等^[19]对 84 例 III ~ IV 期的 NSCLC 患者进行了吉非替尼治疗敏感性与中医证型相关性的研究, 在治疗前对患者先予以中医辨证分型, 1 个月后各证型缓解率分别为肺脾气虚型 83.33%、气阴两虚型 89.47%、阴虚内热型 59.10%、痰湿瘀阻兼肺肾亏虚型 27.78%, 提示气阴两虚及肺脾气虚型患者对吉非替尼治疗的敏感性较高。但是靶向治疗后中医证型通常有一定规律性的改变, 某一证型的缓解率并不能完全反映该证型与靶向治疗的敏感性, 因为这忽略了证型动态变化所产生的影响。此外, 该项研究还缺乏中医证型与患者远期生存获益方面的探讨。

3 中医药联合 EGFR-TKIs 的临床疗效研究

几乎所有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者在初治有效后都不可避免地发生耐药, 而目前针对 EGFR-TKIs 耐药临床尚无有效的防治手段。从既往文献报道来看, 中医药联合靶向药物可以提高人体自身的抗癌能力, 不仅能降低 EGFR-TKIs 的毒副反应, 还可提高疗效, 提高患者的生存质量, 延长生存期。

3.1 现代中药制剂联合 EGFR-TKIs 的临床研究

邓俭^[20]以华蟾素联合吉非替尼治疗晚期 NSCLC 患者 42 例, 结果治疗有效率为 28.7%, 在控制疼痛及 Karnofsky 评分等方面也有临床获益。吕蕾等^[21]采用吉非替尼联合艾迪注射液治疗 31 例老年晚期 NSCLC 患者, 结果联合组与单药组疗效相当; 冯原^[22]用吉非替尼联合复方苦参注射液治疗 60 例晚期 NSCLC 患者, 也获得了同样的结果。杨轩璇等^[23]采用活血祛瘀、理气散寒的回生口服液配合吉非替尼治疗 69 例晚期 NSCLC 患者, 治疗后研究组的皮疹、腹泻等不良反应发生率均明显低于仅采用吉非替尼治疗的对照组, 其 KPS 总体效果也显著优于后者 ($P < 0.05$)。张琦等^[24]以康莱特注射液联合吉非替尼治疗 78 例晚期 NSCLC 患者, 结果研究组的有效率、疾病控制率、Karnofsky 评分改善率及稳定率均较对照组高 ($P < 0.05$)。房芳等^[25]采用吉非替尼联合平消胶囊进行治疗 62 例晚期 NSCLC 患者, 治疗后联合组的症状改善率及 2 年生存率均高于单药组 ($P < 0.05$)。刘浩等^[26]观察参一胶囊联合吉非替尼对 100 例晚期 NSCLC 患者的临床疗效, 结果显示, 治疗组生活质量改善率较对照组高, 不良发生率较对照组低 ($P <$

0.05); 且治疗组患者中位无进展生存期为 (132.00 ± 6.22) 天, 对照组为 (112.00 ± 9.39) 天, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 传统中药汤剂联合 EGFR-TKIs 的临床研究

与国内外大型临床研究结果比较, 中医药联合吉非替尼一线治疗对 EGFR 状态未知的晚期 NSCLC 疗效可、不良反应少。如吴万垠等^[27]对 44 例 EGFR 状态未知的晚期 NSCLC 患者采用中药辨证组方联合吉非替尼一线治疗, 结果客观反应率为 13.6%, 疾病控制率为 70.5%, 中位无进展生存期为 8.3 个月, 中位总生存期为 14.1 个月。黄焰等^[28]将 76 例晚期肺腺癌患者随机分为治疗组 (补肺定喘方 + 吉非替尼) 和对照组 (吉非替尼), 结果显示, 治疗组较对照组皮疹的发生率、胃肠道不良反应更低, 细胞免疫功能更优 ($P < 0.05$)。贾英杰等^[29]对 58 例晚期 NSCLC 患者进行了厄洛替尼联合消岩汤的随机对照研究, 结果发现, 治疗组在病灶缓解率、临床症状、生活质量、免疫功能以及肿瘤标志物等方面均优于单用厄洛替尼的对照组 ($P < 0.05$)。康小红等^[30]回顾了 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者 40 例, 按治疗方法分为靶向治疗组 (吉非替尼/厄洛替尼) 和联合治疗组 (吉非替尼/厄洛替尼 + 肺岩宁方), 结果显示, 两组临床疗效相当; 靶向治疗组中位疾病进展时间为 9.5 个月, 而联合治疗组为 12.0 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。柴小姝等^[31]将 51 例 IIIB/IV 期 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者随机分为治疗组 (扶正抗癌方 + 吉非替尼) 及对照组 (吉非替尼), 结果治疗组无进展生存期与总生存期较对照组显著延长 ($P < 0.05$)。

目前国内学者已用历史对照、随机对照、回顾性研究等多种研究方法对中医药联合 EGFR-TKIs 治疗晚期 NSCLC 进行了疗效评价, 从研究结果来看: 1) 不论现代中药制剂还是传统中药汤剂, 联合治疗组在客观缓解率、疾病控制率、不良反应率等方面均具有一定优势, 但多数研究表明, 与单纯靶向治疗相比差异无统计学意义, 这可能与靶向药物副作用相对较轻, 中医药着眼于整体以控制、抑制瘤灶为主等因素有关; 2) 随着观察时间的增加, 联合中医药可延长患者的无进展生存期、总生存期, 能在一定程度上延缓 TKIs 耐药时间、提高患者生存期。

4 存在的问题

在应对不良反应方面, 多数研究表明, 中医药

能在不影响靶向药物疗效的同时减少皮疹、腹泻等发生率, 提高不良反应的治疗有效率, 从而改善患者的生活质量。但是这些研究一般侧重于不良反应的治疗, 未进行标本兼治, 因此, 很难在瘤灶控制及远期疗效上体现出 EGFR-TKIs 联合中医药的优势。此外, 预防性地治疗不良反应或许有些得不偿失, 因为事实上虽然皮疹、腹泻等发生率较高, 但一般程度均较轻, 只有极少数患者会因不能耐受而减量或停药, 故若要进行此类研究, 当选择靶向治疗后出现严重皮疹及腹泻的人群再进行干预比较合理。

临床观察发现, 靶向治疗后患者常出现热毒伤阴、余毒未净的症状, 如口干、口腔溃疡、红色皮疹等, 但目前证型相关研究尚缺乏严谨性, 若要得出更为可靠的结论, 可能还需要考虑以下几点: 1) 尽可能采用已达成共识的肺癌中医辨证分型标准; 2) 应分别观察单纯靶向治疗以及联合中药后的中医证候变化; 3) 需对中医证型进行动态评价; 4) 证型研究应与远期临床疗效相联系。

中医药能稳定病灶、减毒增效、提高患者生活质量、延长生存期, 这在临床实践和研究中均得到了认可, 但多数临床试验设计还不够规范, 尚存在以下问题: 1) 研究对象的 EGFR 基因突变情况不明确, 这可能与前几年基因检测率低、临床指南尚未完善有关; 2) 研究中采用的水煎中药汤剂无法保证稳定的药效, 可能对疗效产生差异; 3) 多数研究未跟踪到患者的无进展生存期及总生存期, 因此, 无法体现出联合中医药对患者生存期的获益; 4) 尚缺乏大样本、多中心、随机双盲对照的高级别循证研究。

5 小结

恶性肿瘤正逐渐成为一种慢性疾病, 中医药在慢性病的调控上具有独特作用, 而吉非替尼治疗肺癌本身就是调控, 二者均是抑瘤而非杀瘤, 其理念殊途同归, 相结合具有一定优势^[32]。在当今的肺癌靶向治疗领域, 如何克服 EGFR-TKIs 的耐药性一直是研究者持续关注的热点。在第二代不可逆 EGFR-TKIs 价格昂贵以及第三代新药尚处于临床试验阶段时, 中医药若以其相对低廉的价格, 发挥辨证论治、整体施治的优势, 通过多靶点的综合治疗缓解靶向药物的耐药性, 必将为晚期 NSCLC 患者提供更多可靠的治疗选择。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008:

- 22.
- [1] 全国肿瘤防治研究办公室, 全国肿瘤登记中心, 卫生部疾病预防控制局. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 35.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [3] Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKIs [J]. Lung Cancer, 2009, 65(1): 80-84.
- [4] Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, et al. Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2003, 40(3): 339-342.
- [5] Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(29): 4557-4561.
- [6] Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum [J]. Oncologist, 2005, 10(5): 345-356.
- [7] 王雄文, 陈日辉. 23 例吉非替尼相关皮疹中医辨证治疗分析 [J]. 内蒙古中医药, 2008, 27(24): 9-10.
- [8] 梁翠微, 杨兵, 杜均祥, 等. 吉非替尼相关皮疹的中医辨证论治 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(16): 22-23.
- [9] 邱玉梅. 裴氏黄白散治疗易瑞沙所致皮肤不良反应的疗效观察 [J]. 西部中医药, 2012, 25(11): 80-82.
- [10] 张培影, 裴俊文. 消疹散联合吉非替尼治疗肺腺癌临床研究 [J]. 中医学报, 2010, 25(1): 21, 23.
- [11] 袁国荣, 潘智敏. 沙参麦门冬汤减轻易瑞沙不良反应的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 930-932.
- [12] 杨晓东. 王笑民辨证论治配合靶向药物治疗肺癌验案 2 则 [J]. 北京中医药, 2009, 28(11): 889-891.
- [13] 李凤珍, 崔廷宝. 对中医药治疗肿瘤靶向药物不良反应的研究与分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6): 183-184.
- [14] 尤建良. 晚期肺癌靶向治疗时中医药的切入 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(10): 1228-1229.
- [15] 周晓蓉, 徐士玲, 刘建红, 等. 复方锡类散液保留灌肠治疗化疗引起的严重腹泻 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 540-541.
- [16] 张琇文, 邵悒, 张欣欣, 等. 参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗脾气虚型晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 新中医, 2014, 46(1): 127-129.
- [17] 孙建立, 刘嘉湘. 中医辨证结合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及证候变化分析 [J]. 四川中医, 2009, 27(11): 64-66.
- [18] 杨国良, 施志明. 中晚期非小细胞肺癌中医证型与吉非替尼治疗敏感性关系研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 867-869.
- [19] 邓俭. 华蟾素联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(11): 29-30.
- [20] 吕蕾, 缪建华, 陈暑波, 等. 吉非替尼联合艾迪治疗老年非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(17): 2057-2059.
- [21] 冯原. 吉非替尼联合复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌临床研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(12): 1779-1781.
- [22] 杨轩璇, 石红兵, 胡文蔚, 等. 回生口服液对吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌凝血功能和生活质量的影响 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(23): 2093-2096.
- [23] 张琦, 袁海. 康莱特注射液联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 78 例临床观察 [J]. 肿瘤, 2011, 31(1): 89-90.
- [24] 房芳, 陈红, 赵辉, 等. 吉非替尼联合平消胶囊治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(7): 883-886.
- [25] 刘浩, 侯炜, 王辉, 等. 参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 50 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 933-935, 966.
- [26] 吴万垠, 杨小兵, 杨昌卫, 等. 中药联合吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌 [J] // 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编. 2010.
- [27] 黄焰, 刘峰林. 补肺定喘方联合吉非替尼治疗晚期肺腺癌临床研究 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(35): 23-24.
- [28] 贾英杰, 黄敏娜, 孙一予, 等. 厄洛替尼联合消岩汤加减治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(7): 622-624.
- [29] 康小红, 王立芳, 王中奇, 等. 肺岩宁方延缓 TKIs 靶向治疗晚期肺腺癌耐药的临床观察 [J]. 新中医, 2012, 44(9): 52-54.
- [30] 柴小姝, 吴万垠, 李柳宁, 等. 扶正抗癌方联合吉非替尼治疗 PS ≤ 2 分晚期 NSCLC 的疗效与安全性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3): 229-231, 250.
- [31] 孙燕. 内科肿瘤学的发展和展望 [J] // 中国医学科学院肿瘤医院. 第一届中国内科肿瘤学大会论文集, 2007.

(收稿日期: 2014-09-30; 修回日期: 2014-11-11)

编辑: 崔京艳