

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.03.011

六君子汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌 31 例临床观察

周 斌¹, 单泽松^{2*}, 方媚媚², 陈永财¹, 吴秀毅¹, 肖潞德¹

(1. 温州市中医院, 浙江省温州市信河街大士门 27 号, 325000; 2. 温州医科大学附属第一医院)

摘要 目的 观察六君子汤加减干预晚期非小细胞肺癌化疗患者的临床疗效。方法 将 61 例晚期非小细胞肺癌化疗患者随机分为对照组 30 例和治疗组 31 例, 对照组给予单纯西药化疗, 治疗组于化疗前 1 周开始给予六君子汤加减。两组连续 3 周为 1 周期, 共治疗 4 周期。疗程结束后观察两组患者瘤灶近期疗效、中医证候积分疗效、生活质量疗效以及化疗血液学毒性的变化。结果 两组患者瘤灶近期疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组生活质量疗效及中医证候积分疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。治疗组 (Ⅲ + Ⅳ) 度血液学毒性发生率为 12.90%, 对照组为 36.67%, 治疗组少于对照组 ($P < 0.05$)。结论 六君子汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌能显著改善患者肺脾气虚证候, 提高患者生活质量, 降低化疗所致的严重血液学毒性发生率, 但对瘤灶改善不明显。

关键词 晚期非小细胞肺癌; 六君子汤; 化疗; 中医证候积分; 生活质量

肺癌是临床常见恶性肿瘤疾病, 在我国其发病率和病死率已高居首位, 并有不断上升的趋势^[1]。肺癌中约有 80% 的为非小细胞肺癌 (NSCLC), 因 NSCLC 早期无特异性临床表现, 大约有 70% ~ 80% 的 NSCLC 患者在确诊时已进入晚期^[2], 其死亡率高。目前西药化疗仍是治疗晚期 NSCLC 的主要方法, 但毒副反应大。我们根据中医理论采用益气健脾方六君子汤加减干预晚期 NSCLC 化疗患者, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参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》^[3] 中的原发性支气管肺癌的诊断标准; NSCLC 分期标准按国际抗癌联盟 (UICC) 1997 年制定的肺癌 TNM 分期系统^[4]。

中医辨证标准参照《刘嘉湘谈肿瘤》^[5] 有关肿瘤肺脾气虚证的辨证标准。

1.2 纳入标准

符合上述 NSCLC 诊断标准及Ⅲ - Ⅳ期分期标准; 符合化疗适应症, 正在接受化疗的患者; 符合

中医肺脾气虚辨证标准者; 年龄 18 ~ 75 岁; 卡氏评分 (KPS)^[6] ≥ 60 分; 预计生存期 ≥ 4 个月; 患者能够按照医嘱坚持服药, 依从性好, 可随访; 患者知情同意。

1.3 排除标准

有明显心、肝、肾等严重疾病及机能严重障碍不能耐受化疗患者; 缺少病理诊断依据者; 资料不全影响疗效判断者。

1.4 一般资料

收集 2011 年 9 月至 2014 年 3 月期间温州市中医院以及温州医科大学附属第一医院住院的晚期 NSCLC 患者, 采用随机数字表法分为治疗组、对照组。治疗组 31 例, 男 19 例, 女 12 例; 年龄 48 ~ 73 岁, 平均 (58.71 $\pm$ 7.23) 岁; 腺癌 20 例, 鳞癌 11 例; Ⅲa 期 5 例, Ⅲb 期 12 例, Ⅳ期 14 例。对照组 30 例, 男 20 例, 女 10 例; 年龄 44 ~ 75 岁, 平均 (60.12 $\pm$ 6.81) 岁; 腺癌 18 例, 鳞癌 12 例; Ⅲa 期 4 例, Ⅲb 期 13 例, Ⅳ期 13 例。两组患者在性别、年龄、病理类型、分期等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 选择含铂两药联合一线化疗方案^[7]:

基金项目: 温州市 2012 年第一期科技计划项目 (Y20120011)

* 通讯作者: szs382688@ hotmail. com, 13706661783

GP 和 TP 或 NP 方案。GP 方案: 注射用盐酸吉西他滨 (美国礼来公司, 进口药品注册证号: H20110535) 1.0 g/m^2 , 第 1、8 天; 注射用顺铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20023461) 25 mg/m^2 , 第 1、2、3 天。TP 方案: 紫杉醇注射液 (北京华素制药股份有限公司, 国药准字 H10980066) $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$, 第 1 天; 注射用顺铂 25 mg/m^2 , 第 1、2、3 天。NP 方案: 长春瑞滨注射液 (法国皮尔法伯制药公司, 进口药品注册证号 H20080497) 25 mg/m^2 , 第 1、8 天, 注射用顺铂 25 mg/m^2 , 第 1、2、3 天。

治疗组: 化疗方案同对照组, 治疗期间加服中药六君子汤, 组成: 党参 30 g, 茯苓 15 g, 白术 15 g, 姜半夏 10 g, 陈皮 10 g, 炙甘草 5 g, 大枣 10 g, 生姜 3 片。随症加减: 化疗期间: 咳嗽咯痰加浙贝母 15 g、苦杏仁 10 g、百部 10 g; 大便秘结加酒大黄 10 g、枳壳 10 g; 恶心呕吐加旋覆花 10 g、赭石 30 g; 神疲乏力明显加生晒参 10 g、炙黄芪 30 g; 纳呆的加炒谷芽 30 g、炒麦芽 30 g、鸡内金 10 g; 白细胞下降明显的加紫河车 10 g、女贞子 15 g; 大便溏薄的加藿香 10 g、砂仁 3 g。化疗间歇期适当选用化痰散结祛瘀药物: 龙葵 20 g、天龙 4 条、浙贝母 10 g、夏枯草 10 g、莪术 10 g、鳖甲 10 g、猫爪草 15 g。水煎服, 每日 1 剂, 分两次服, 患者于化疗前 1 周开始口服中药。

两组均连续 3 周为 1 周期, 共治疗 4 周期。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 瘤灶近期疗效 分别观察 4 周期后两组的瘤灶近期疗效。瘤灶疗效标准采用《临床肿瘤内科手册》^[9]。完全缓解 (CR): 肿块消失, 维持 4 周以上; 部分缓解 (PR): 肿块缩小 $\geq 50\%$, 至少维持 4 周; 稳定 (SD): 肿块缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$; 恶化 (PD): 肿块增大 $> 25\%$ 或出现新的病灶。总有效为 CR + PR。

2.2.2 生活质量疗效 采用卡氏评分法^[10]评定。疗效标准参照《肿瘤内科治疗的疗效评定》^[11]中的有关标准。提高: 卡氏评分增加 > 10 分; 稳定: 卡氏评分增加或减少 ≤ 10 分; 下降: 卡氏评分减少 > 10 分。总有效率 = (提高例数 + 稳定例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.2.3 中医证候积分疗效 中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]拟定, 具体见表 1。依据治疗前后积分变化情况评定证候疗效, 显著改善: 证候积分值下降 $\geq 70\%$; 部分改善: 证候

积分值下降 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$; 无改善: 积分值下降 $< 30\%$; 加重: 积分值上升 $\geq 30\%$ 。有效病例以显著改善 + 部分改善。

表 1 肺脾气虚证候量化评分表

症状	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
咳嗽咯痰	无	偶咳 量少易咯	间断咳嗽 量较多,用力可咯出	咳嗽频作 量多,黏稠难咯
胸闷	无	轻微不适	发作 2~3 次/日	整日出现
乏力	无	可坚持体力劳动	勉强坚持日常工作	不能坚持日常工作
气短	无	稍感气短	动则气短	气短明显,不动也喘
纳少	无	较正常稍少	食量较正常 $< 1/2$	食量较正常减少 $> 1/2$
面色少华 腹胀	无	淡白 轻度腹胀	淡白少华 腹部胀满不适	淡白无光泽 腹胀,影响进食和休息
便溏	无	偶有便溏,或每日 1 次	每日 3~4 次	每日 4 次以上

2.2.4 化疗血液学毒性变化 参照《常见恶性肿瘤治疗管理及技术规范》^[13]分为 0、I、II、III、IV 度, 以 III 或 IV 度为严重不良反应。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料比较采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者瘤灶近期疗效比较

表 2 示, 两组瘤灶近期疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组疗效相当。

表 2 两组晚期非小细胞肺癌患者瘤灶近期疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR
治疗组	31	0	6(19.35)	19(61.29)	6(19.36)	6(19.35)
对照组	30	0	5(16.67)	15(50.00)	10(33.33)	5(16.67)

3.2 两组患者生活质量疗效比较

表 3 示, 两组患者生活质量疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 3 两组晚期非小细胞肺癌患者生活质量疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	总有效
治疗组	31	13(41.94)	12(38.71)	6(19.35)	25(80.65)
对照组	30	8(26.67)	9(30.00)	13(43.33)	17(56.67)

表 5 两组晚期非小细胞肺癌患者化疗血液学毒性比较 例 (%)

组别	例数	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	(III + IV) 度
治疗组	31	3 (9.68)	12 (38.71)	12 (38.71)	3 (9.68)	1 (3.22)	4 (12.90)
对照组	30	2 (6.66)	8 (26.67)	9 (30.00)	8 (26.67)	3 (10.00)	11 (36.67)

3.3 两组患者中医证候积分疗效比较

表 4 示, 两组患者中医证候积分疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 4 两组晚期非小细胞肺癌患者中医证候积分疗效比较 例 (%)

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	加重	有效
治疗组	31	15 (48.39)	11 (35.48)	4 (12.90)	1 (3.23)	26 (83.87)
对照组	30	7 (23.33)	9 (30.00)	9 (30.00)	5 (16.67)	16 (53.33)

3.4 两组患者化疗血液学毒性比较

表 5 示, 两组患者化疗血液学毒性发生率 (III + IV) 度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组少于对照组。

4 讨论

人类肺癌的发病率逐年提高, 已由 20 世纪 70 年代的第四位上升到了目前的第一位。肺癌的发病总数占全部恶性肿瘤的 20%, 死亡总数占肿瘤死亡总数的 23.8% [1]。晚期 NSCLC 化疗患者生存时间仍不足, 生活质量差, 化疗毒性反应大 [2], 制约了进一步积极的抗肿瘤治疗。

中医学认为, “邪之所凑, 其气必虚”, 正气不足是肿瘤发生的内在根本原因。肿瘤的发生、发展、转移、扩散也无不与正气虚损有关。晚期 NSCLC 中最主要的虚证主要表现为脾虚、气虚, 扶正的重点应该是健脾益气 [3]。晚期 NSCLC 证型以气虚痰湿型为主, 治疗时应重视调理脾胃, 应以健脾益气为主, 佐以化痰祛瘀抑瘤 [4]。肺属金, 脾胃属土, 土能生金, 故有“脾有生肺之能, 土旺而金生”之说。临床肺病久病不愈, 多求之于脾。特别是晚期肺癌, 肺脾气虚证候尤为明显。化疗则进一步损伤脾胃, 损害人体正气, 因此扶助正气、益气健脾法是晚期肺癌治疗中的一个重要治疗原则。

六君子汤是益气健脾法的基础方剂, 有健脾益气、燥湿化痰的功效。党参入肺脾二经, 为君药, 健脾补肺, 益气生津, 补虚固本。白术苦温, 加强党参益气助运之力, 而又能健脾燥湿, 为臣药。佐以茯苓甘淡健脾渗湿, 陈皮芳香健脾醒胃, 半夏化痰燥湿、补益脾气, 使之在扶脾治本中兼以化痰湿

而标本兼顾; 甘草甘温, 益气和中, 调和诸药。诸药配合, 可使脾胃复健, 气机调畅, 痰湿得化。现代药理实验证明, 六君子汤有增强机体免疫功能, 提高巨噬细胞吞噬功能的作用, 并且能直接抑制肿瘤生长 [5]。扶正祛邪是中医治疗肿瘤的大法, 我们在化疗间歇期间酌情选用龙葵、天龙、浙贝母、夏枯草、莪术、鳖甲、猫爪草等化痰散结祛瘀药物以加强抗肿瘤, 对于正虚邪实的患者扶正的同时不忘祛邪。

本研究结果显示, 两组患者的瘤灶近期疗效无显著差异, 提示六君子汤加减辅助治疗晚期 NSCLC 对局部瘤灶改善意义并不大。但与对照组比较, 治疗组能显著改善患者肺脾气虚证候积分, 改善患者咳嗽、咯痰、胸闷、气短、食欲不振等肺脾气虚主要症状。治疗组对患者生活质量的改善优于对照组, 表明六君子汤加减可提高化疗患者生活质量, 并且降低化疗后所致的严重血液学毒性发生率, 提高肿瘤患者对化疗的耐受性, 为中西医结合治疗晚期 NSCLC 的有效方法之一, 值得临床推广和运用。但在远期生存、无进展生存期、中位生存时间方面, 有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 赫捷, 陈万青, 毛伟敏, 等. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 5-9.
- [2] 王升晔, 美玉, 孙燕. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌 64 例临床分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23(5): 442-445.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 773-781.
- [4] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer [J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [5] 刘嘉湘. 刘嘉湘谈肿瘤 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2004: 1-50.
- [6] 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, 2010: 147-156, 388-424.
- [7] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 34-35.
- [8] 王奇璐. 肿瘤内科治疗的疗效评定 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 33-34.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北

京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-224.

[[0] 马胜利. 常见恶性肿瘤治疗管理及技术规范 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2006: 139-144.

[[1] 郭勇. 恶性肿瘤及并发症中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 19.

[[2] 周建伟, 潘龙赐, 严学维. 扶正固本 I 号方结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(6): 49-51.

[[3] 曹洋. 晚期非小细胞肺癌的中医证候规律研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 755-757.

[[4] 杨小兵, 龙顺钦, 邓宏. 207 例晚期非小细胞肺癌中医证型分布特点 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 188-189.

[[5] 陈玉龙, 苗艳艳, 吕翠田. 健脾和胃类方对肿瘤细胞生长抑制的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 112-115.

Clinical Observation on Modified *Liujuanzi Decoction* in Combination with Chemotherapy in Treatment of 31 Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients

ZHOU Bin¹, SHAN Zesong², FANG Meimei², CHEN Yongcai¹, WU Xiuyi¹, XIAO Lude¹

(1. Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang Province, 325000; 2. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of modified *Liujuanzi Decoction* as an intervention during chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** Sixty-one advanced NSCLC patients in need of chemotherapy were randomly divided into control group of 30 cases and treatment group of 31 cases. The control group was given chemotherapy treatment, while the treatment group was given modified *Liujuanzi Decoction* 1 week before the start of chemotherapy. The treatments of both groups lasted for 4 cycles, 3 weeks as 1 cycle. After the treatments, short-term efficacy of tumor, the changes of TCM syndrome scores, quality of life (QOL) scores and hematological toxicity induced by chemotherapy were observed. **Results** The short-term efficacy of tumor in the two groups showed no significant difference ($P < 0.05$), while QOL efficacy and TCM syndrome scores were statistically significant ($P < 0.05$), with the treatment group better than the control group. The occurrence of III + IV hematologic toxicity of the treatment group was 12.90%, which was less than the 36.67% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of advanced NSCLC, modified *Liujuanzi Decoction* along with chemotherapy could significantly improve the lung and spleen qi deficiency syndrome and the quality of life, reducing the incidence of severe hematological toxicity caused by chemotherapy, but had no obvious inhibition of the tumor.

Keywords advanced non-small cell lung cancer; *Liujuanzi Decoction*; chemotherapy; TCM syndrome score; quality of life

(收稿日期: 2014-06-11; 修回日期: 2014-07-11)

编辑: 叶 晨

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康, 已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药, 已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精炼组方而成的抗炎保肝中成药, 具有保护肝细胞膜及线粒体, 减轻肝细胞变性、坏死及炎症性反应, 减轻肝脏脂质沉积, 改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好地探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响, 完善肝病防治方案, 中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社、《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野, 成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容: 1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等; 2. 当药的药学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。二、论文要求: 1. 文章力求立题新颖、设计严格、数据完整, 具有新颖性和指导性; 2. 内容具有严谨性和科学性, 论点鲜明、论证充分、逻辑严谨, 结果真实可靠; 3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求, 要求未公开发表及未在全国性会议上交流。三、投稿方式: 请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱: jtcmen@163.com。四、征文截止日期: 2015 年 3 月 31 日。五、评选规则: 所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选, 结果将公布在《中医杂志》《中西医结合肝病杂志》《胃肠病学和肝病学杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。六、奖项设置: 特等奖 1 名, 支持科研基金 20000 元; 一等奖 3 名, 支持科研基金 10000 元; 二等奖 8 名, 支持科研基金 8000 元; 三等奖 15 名, 支持科研基金 5000 元; 纪念奖若干, 支持科研基金 1000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表, 一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上, 优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。