

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.09.011

中医药对老年晚期非小细胞肺癌患者氩氦刀冷冻术后生存期影响的回顾性研究

何佩珊¹, 胡凯文², 冯兴中¹, 姜敏^{3*}, 潘国凤¹, 杨公博³, 张可睿²

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京市海淀区羊坊店铁医路 10 号, 100038; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 中国中医科学院西苑医院)

摘要 目的 研究中医药对老年晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者氩氦刀冷冻术后生存期和生存率的影响。方法 回顾性收集自 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日期间老年晚期 NSCLC 并接受氩氦刀冷冻治疗患者共 106 例, 根据术后治疗模式分为中医治疗组、中西医结合组和西医治疗组, 主要观察指标为术后生存期、6 个月和一年生存率。结果 中医治疗组患者术后 6 个月生存率为 68%, 一年生存率为 42%, 比西医治疗组 6 个月生存率 (44%) 和一年生存率 (25%) 高; 中医治疗组术后生存期为 15 个月 (95% CI: 7.58 ~ 22.42), 比西医治疗组 9 个月 (95% CI: 4.60 ~ 13.40) 长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。中西医结合组与其他两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。采用中医药治疗的患者术后 6 个月生存率为 66%, 一年生存率为 41%, 比未采用中医药治疗的患者 6 个月生存率 (44%) 和一年生存率 (25%) 高; 采用中医药治疗的患者术后生存期为 15 个月 (95% CI: 11.35 ~ 18.65), 比未采用中医药治疗的患者 9 个月 (95% CI: 4.60 ~ 13.40) 长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。采用西医抗肿瘤治疗的患者显示较低的术后生存率和较短的术后生存期, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 老年晚期 NSCLC 患者氩氦刀术后给予中医药治疗能给患者带来生存获益。

关键词 非小细胞肺癌; 氩氦刀冷冻术; 术后生存期; 回顾性研究

肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 2018 年美国最新发布统计数据显示, 目前每年全球约 176 万人死于肺癌^[1]。老年非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者多具有年老体弱、器官生理功能衰退、合并症多等特点^[2]。氩氦刀冷冻治疗是一种新型微创治疗手段, 具有靶向性强、创伤小、恢复快等优点, 为丧失外科手术切除机会的老年晚期 NSCLC 患者带来新的希望^[3]。本团队前期研究显示, 氩氦刀可为丧失外科手术切除机会的老年晚期 NSCLC 患者带来生存获益^[4]。中医药是老年晚期肺癌治疗的重要组成部分, 强调辨证施治和整体观, 可与氩氦刀微创治疗互为补充。采用回顾性研究方法观察中医药治疗对 NSCLC 患者氩氦刀冷冻术后生存期及生存率的影响, 为进一步优化氩氦刀冷冻术后中医药诊疗方案提供可靠的临床依据。

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划 (2014-3-046)

* 通讯作者: jiangm1965@sina.com, (010) 63926519

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准采用《2010 年中国肺癌临床指南》^[5] 中非小细胞肺癌诊断标准。

中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 拟定。根据患者体质、舌苔、脉象等辨证分型, 分为气虚、阴虚、痰湿、血瘀、热毒等。复证标准: 采用先辨单证, 然后将该例患者单证相加组成复证的办法进行复证证候判定。

1.2 纳入标准

经临床和细胞学/病理学证实为非小细胞肺癌^[5] (包括经氩氦刀冷冻治疗术中取病理确诊者); 年龄 ≥ 65 岁; 临床分期^[5] 为 III B 期或 IV 期; 符合氩氦刀冷冻治疗适应症并住院接受氩氦刀冷冻治疗; 病历资料完整。

1.3 排除标准

入组前 1 个月内曾接受手术、放疗、化疗或其他局部消融治疗者 (不包括中药); 合并其他部位

表 1 各组老年晚期非小细胞肺癌患者一般资料情况

组别	例数	年龄 (岁)	性别		吸烟人数 (例)	肿瘤部位		病理类型			临床分期		肿瘤最大径 (cm)
			男	女		周围型	中央型	腺癌	鳞癌	其他	ⅢB 期	Ⅳ期	
中医治疗组	38	70.18 ± 4.02	22	16	25	30	8	19	16	3	22	16	4.34 ± 1.08
中西医结合组	32	69.69 ± 3.64	19	13	19	27	5	15	13	4	19	13	4.22 ± 1.07
西医治疗组	36	69.14 ± 3.04	20	16	21	29	7	20	15	1	22	14	4.15 ± 0.98

原发肿瘤患者；具有氩氦刀手术禁忌症；患者基本信息不完整；患者及其家属不愿意接受随访。

1.4 一般资料

病例收集自 2012 年 1 月至 2017 年 6 月期间于北京中医药大学东方医院肿瘤科、中国人民解放军海军总医院呼吸科及首都医科大学北京世纪坛医院呼吸科接受氩氦刀冷冻治疗 NSCLC 的患者。

根据患者氩氦刀术后接受治疗的情况分为中医治疗组 38 例、西医治疗组 36 例及中西医结合组 32 例，共 106 例。表 1 示，各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

各组患者均使用氩氦刀靶向手术系统。在 CT 引导下，将氩氦刀顺着穿刺鞘插入肿瘤固定。根据瘤体大小、形状、部位等因素设计冷冻治疗方案。开启氩氦刀冷冻系统，开始输入氩气，冷冻温度显示 -130°C 至 -140°C ，持续冷冻 30 min 后，停输氩气，改输氦气复温 5 min，使温度显示为 10°C 至 20°C ，拔出氩氦刀。瘤灶 2 ~ 4 cm 者氩氦刀行一次冷冻治疗，瘤灶 5 ~ 6 cm 者氩氦刀多刀 (1 ~ 4 把刀) 或 2 次冷冻治疗 (隔 1 ~ 2 周行第 2 次冷冻治疗)。手术结束时复查 CT，观察冰球范围。

中医治疗组：在辨证论治的基础上术后给予中药静脉针剂、口服中药汤剂、中成药中的一种或多种，至少使用 3 个月，未使用西医抗肿瘤治疗手段。具体方案如下：气虚证可选择贞芪扶正胶囊 (每粒 0.35 g，口服，每日 2 次，每次 6 粒，甘肃扶正药业科技股份有限公司，批号 Z62020987) 等；痰湿证选择消癌平注射液 (每支 20 ml，静脉滴注，每日 1 次，每次 20 ml，南京圣和药业股份有限公司，批号 Z20025868) 等；血瘀证选择艾迪注射液 (每支 10 ml，静脉滴注，每日 1 次，每次 50 ml，贵州益佰制药股份有限公司，批号 Z052020236) 等；热毒偏盛者选择：西黄丸 (每丸 3 g，口服，每日 2 次，每次 3 g，北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号 Z11020073) 等。

西医治疗组：术后曾接受放疗、化疗、靶向治

疗或其他微创消融治疗，未使用中药治疗手段。

中西医结合组：术后既接受西医抗肿瘤治疗，也接受中医治疗。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 生存时间 观察各组患者氩氦刀术后生存期^[8]：氩氦刀冷冻治疗时间至死亡、失访或随访结束时间，以月为单位。

2.2.2 术后 6 个月及一年生存率 观察各组患者氩氦刀术后 6 个月及 12 个月存活患者数所占比例。

2.2.3 随访与记录 从 2012 年 1 月 1 日入组的病例开始观察，起点时间为患者入组的时间，终点时间至 2018 年 6 月 30 日为止。本研究采用住院期间观察，出院后随访的方式，每两个月进行随访。如患者随访不到，视为脱失病例，不再进行记录。

2.3 统计学方法

数据库的建立采用 Epidata 3.1，数据统计分析采用 SPSS 20.0 软件，以 Kaplan-Meier 生存分析方法比较各种治疗方案的术后生存期、生存率，并通过 Log-rank 检验进行生存率曲线比较， $P < 0.05$ 认为差异具有统计意义。

3 结果

3.1 各组患者术后生存期、生存率比较

中医治疗组患者术后 6 个月生存率为 68%，一年生存率为 42%，高于西医治疗组 6 个月生存率 (44%) 和一年生存率 (25%)；中医治疗组术后生存期为 15 个月 (95% CI: 7.58 ~ 22.42)，长于西医治疗组 9 个月 (95% CI: 4.60 ~ 13.40) ($P < 0.05$)。中西医结合组 6 个月生存率 (63%) 和一年生存率 (41%)，术后生存期为 15 个月 (95% CI: 6.33 ~ 23.67)，分别与其他两组比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见图 1。

3.2 中医药治疗因素对术后生存期和生存率的影响

将中医药治疗单独作为一种影响因素，分析其对生存期的影响。采用中医药治疗患者包括了中医治疗组及中西医结合组的全部病例 (共 70 例)。结果显示，采用中医药治疗组患者术后 6 个月生存率为 66%，一年生存率为 41%，比未采用中医药治疗患者 6 个月生存率 (44%) 和一年生存率

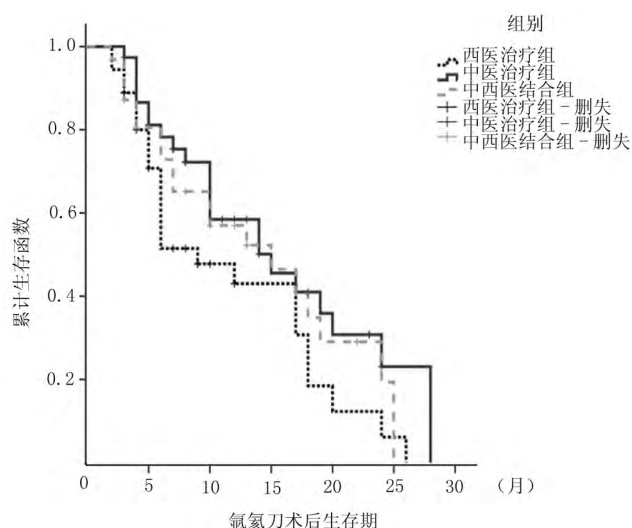


图1 各组老年晚期非小细胞肺癌患者
氩氦刀术后生存曲线图

(25%) 高; 采用中医药治疗的患者术后生存期为 15 个月 (95% CI: 11.35 ~ 18.65), 长于未采用中医药治疗患者的 9 个月 (95% CI: 4.60 ~ 13.40) ($P < 0.05$)。详见图 2。

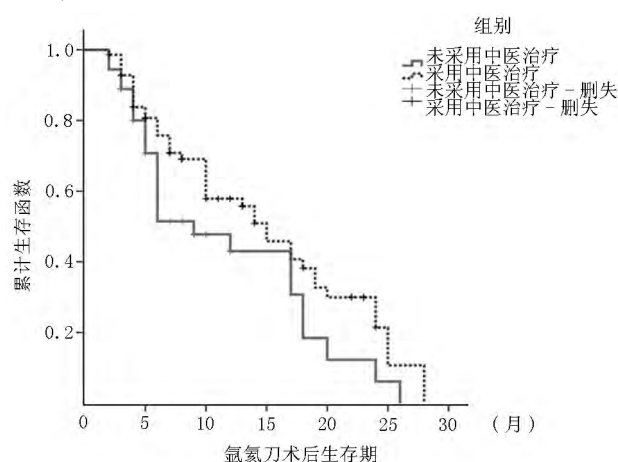


图2 是否采用中医药治疗患者术后生存曲线图

3.3 西医抗肿瘤治疗因素对术后生存期和生存率的影响

表 2 示, 将西医抗肿瘤治疗单独作为一种影响因素, 分析其对术后生存期的影响。采用西医抗肿瘤治疗的患者实际上包括了西医治疗组及中西医结合组的全部患者。结果表明, 采用西医抗肿瘤治疗

表2 西医抗肿瘤治疗因素对老年晚期非小细胞肺癌患者
生存时间和生存率的影响

因素	例数	生存率 (%)		术后生存期 [个月(95% CI)]
		6 个月	12 个月	
采用西医抗肿瘤治疗组	68	51	28	12(5.40 ~ 18.60)
未采用西医抗肿瘤治疗组	38	68	42	15(7.58 ~ 22.42)

的患者显示较低的术后生存率和较短的术后生存期, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

老年晚期 NSCLC 患者治疗手段局限, 传统治疗手段包括放疗、化疗、靶向治疗及中医药治疗^[4]。团队前期研究显示, 氩氦刀冷冻治疗不仅能为老年晚期 NSCLC 带来生存获益^[4], 而且术后并发症较轻, 耐受性较好^[4]。

氩氦刀冷冻治疗主要治疗机理是通过超低温冷冻效应杀死癌细胞, 属于中医学“寒邪”范畴。恶性肿瘤具有“体阴而用阳”的属性特点^[5]。恶性肿瘤具有明确占位病变, 为有形之邪, 具有“体为阴”的特点。肿瘤细胞无限增殖, 生长迅速, 代谢旺盛, 容易远处转移, 具有“阳动”的功能, 即“用为阳”。氩氦刀冷冻治疗能制其阳动之性, 由阴盛阳亢变为阴盛阳微, 削弱恶性程度, “疗热以寒”, 达到“寒制其用”的效果。本研究对象均为老年晚期肿瘤患者, 年老体弱, 部分患者一般情况较差, 随着疾病进展和病情加重, 正气亏虚难以避免。氩氦刀直接打击肿瘤, 属于中医学“攻法”的范畴, 攻邪伤正, 使老年肺癌患者正气亏虚进一步加重。扶正中药短期难以纠正根本气虚的状态。“脾为生痰之源, 肺为贮痰之器”, 老年肺癌患者多伴有痰湿稽留, 氩氦刀属于“寒邪”^[6], 寒邪属阴, 湿同为阴邪, 其性黏滞, 不易消散, 氩氦刀冷冻治疗容易短期内加重痰湿的形成。氩氦刀手术过程中对肿瘤局部破坏的同时也造成周围正常组织环境改变和功能紊乱, 气机不畅, 痰湿难以排出而加重。氩氦刀冷冻治疗在消除局部瘤毒的同时, 也导致局部气机不畅, 血液郁滞, 造成瘀血; 手术损伤可出现局部血液外溢, 留于体内形成瘀血。血瘀证随着老年晚期 NSCLC 患者病情进展而加重。氩氦刀冷冻治疗虽为微创治疗, 仍对全身辨证带来影响, 气虚、痰湿、瘀毒、阴虚是主要证型^[4], 中医药治疗对改善老年肺癌患者氩氦刀术后并发症疗效显著^[4]。氩氦刀消融肿瘤病灶作用快速、靶向性强, 直达病所; 相比之下, 中药治疗强调辨证施治和整体观, 起效缓慢而持久。因此, 提出局部氩氦刀微创消融肿瘤联合全身中医药辨证论治这一治疗模式^[11]。

本研究结果提示, 使用中医药治疗能延长老年晚期 NSCLC 氩氦刀术后生存期。一方面, 中医药治疗可减轻 NSCLC 患者氩氦刀术后的常见并发症,

改善术后生活质量^[4]；另一方面，氩氦刀联合中药治疗的模式使患者的中医证型发生变化^[14]，可能通过改变患者的体质从而得到生存获益。本研究是以临床死亡为主要研究的终点事件的回顾性研究，无法对患者的生活质量、中医症状进行客观评价，且难免存在回忆性偏倚，期待开展规范的前瞻性研究并进一步延长随访时间，明确长期生存获益，为氩氦刀联合中药治疗模式提供有力的临床依据。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHRISCHILLES EA, PENDERGAST JF, KAHN KL, et al. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 620-627.
- [3] 王洪武, 宋志华. 肿瘤超低温冷冻治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 6-10.
- [4] 何佩珊, 胡凯文, 杨公博, 等. 中药“养肺方”联合氩氦刀冷冻治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3808-3811.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 年中国肺癌临床指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31-38.
- [6] 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.
- [7] 何佩珊, 冯兴中, 杨公博, 等. 养肺方治疗老年晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻术后并发症的临床研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 228-231, 235.
- [8] 何佩珊, 刘传波, 张可睿, 等. 应用“护场”理论治疗乳腺癌溃疡 1 例 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(6): 712-713.
- [9] 何佩珊, 冯兴中, 杨公博, 等. 老年晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻治疗前后证型变化规律探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1795-1798.
- [10] 何佩珊, 胡凯文, 李泉旺, 等. 中药干预对老年晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻术前术后证型影响的临床研究 [J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1354-1358.
- [11] 周天, 胡凯文. 论肿瘤绿色治疗体系 [J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2049-2052.

A Retrospective Study on the Effects of Traditional Chinese Medicine on Lifetime of Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Argon-Helium Cryoablation

HE Peishan¹, HU Kaiwen², FENG Xingzhong¹, JIANG Min¹, PAN Guofeng¹, YANG Gongbo³, ZHANG Kerui²

(1. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To study the effects of traditional Chinese medicine (TCM) treatment on the lifetime and survival rate of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after treated with cryoablation.

Methods A total of 106 cases of elderly patients with advanced NSCLC who treated with cryoablation from January 1, 2012 to June 30, 2017 were retrospectively collected. According to the post-operative treatment methods, they were divided into TCM treatment group, integrated TCM and western medicine group, and the western medicine treatment group. The primary observation indexes were survival times after operation, half-year survival rate and 1-year survival rate. **Results** Half-year and 1-year survival rate of the TCM treatment group was 68% and 42% respectively, which was higher than 44% and 25% in the western medicine treatment group. The survival time of the TCM treatment group was 15 months (95% CI: 7.58 - 22.42), which was longer than 9 months (95% CI: 4.60 - 13.40) in the western medicine treatment group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparison between the integrated TCM and western medicine group with the other 2 groups showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). The half-year survival rate was 66% in patients who were treated with TCM, and the 1-year survival rate was 41%, which were higher than 44% and 25% in the patients without TCM treatment. The post-operative survival time was 15 months for patients treated with TCM (95% CI: 11.35 - 18.65), which was longer than 9 months for patients without TCM treatment (95% CI: 4.60 - 13.40). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Patients who received anti-tumor therapy with western medicine showed lower post-operative survival rate and shorter post-operative survival, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** TCM treatment is helpful for the prolongation of the survival time of advanced NSCLC patients after cryoablation.

Keywords non-small cell lung cancer; Argon-Helium Cryoablation; post-operative survival times; retrospective study

(收稿日期: 2018 - 12 - 02; 修回日期: 2019 - 01 - 02)

编辑: 叶 晨