

中西医两种方法评价肺癌平膏联合化疗 治疗中晚期非小细胞肺癌疗效

张培彤* 林洪生 于明薇 杨宗艳 董海涛 张培宇 贺用和

中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053)

基金项目:首都医学发展基金重点课题(03-II-06);中国中医科学院优势病种课题(CACMS05Y0018)

* 通讯作者:zhangpeitong@sohu.com, (010)88001013

[摘要] 目的 应用中医及西医两种疗效评价方法评价肺癌平膏联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效。方法 采用前瞻性随机对照的方法共观察中晚期非小细胞肺癌患者 119 例,分为两组,其中单纯化疗组 56 例、化疗+肺癌平组 63 例。两组采用国际通用的化疗方案治疗,化疗+肺癌平组同时合并服用肺癌平膏,两组疗程均 42 天。以包含临床症状、瘤体、Karnofsky(KPS)评分、体重、免疫功能评价的中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准和 WHO 实体瘤疗效评价标准同步进行疗效观察。结果 按照 WHO 实体瘤疗效评价标准评价,两组疗效差异无统计学意义($P>0.05$);按照中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准评价,化疗+肺癌平组疗效优于单纯化疗组($P<0.05$)。化疗+肺癌平组在改善临床症状、免疫功能降低方面优于单纯化疗组($P<0.05$)。化疗+肺癌平能够改善化疗引起的白细胞、粒细胞降低、减少肺部症状($P<0.05$),并能显著改善便秘症状($P<0.01$)。两组在 KPS 评分、体重、中位生存期和 1 年生存率方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准与 WHO 实体瘤疗效评价标准相比更能反映中医治疗肿瘤的特色与优势,益气养阴活血解毒中药肺癌平膏在治疗中晚期非小细胞肺癌方面具有增效减毒作用。

[关键词] 非小细胞肺癌;中医药疗法;肺癌平膏;疗效评价

Application of TCM and Western Medical Therapeutic Evaluation Methodologies for the Combination Treatment with Feiliuping Extract and Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer

ZHANG Peitong, LIN Hongsheng, YU Mingwei, YANG Zongyan, DONG Haitao, ZHANG Peiyu, HE Yonghe
(Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To compare the characteristic and difference between TCM and Western Medical therapeutic evaluation methodologies for the combination treatment with Feiliuping Extract (extract for treating lung cancer) and chemotherapy in advanced nonsmall-cell cancer (NSCLC). **Methods** Using prospective random-control method, totally 119 patients with advanced NSCLC were divided into the chemotherapy group and combined therapy group. Chemotherapy was administrated to 56 patients in the chemotherapy group, and Feiliuping Extract was added to 63 patients in the combined group. The course of treatment lasted for 42 days. The curative effect was observed by evaluating the symptoms, tumor body, Karnofsky score, weight and immune function. **Results** According to Standard for Therapeutic Effect Evaluation of Solid Tumor by WHO, the therapeutic effect was no significantly different between groups ($P>0.05$). According to Standard for Therapeutic Effect Evaluation of TCM treatment for Advanced Lung Cancer, the therapeutic effect of the combined group was superior to that of the chemotherapy group ($P<0.05$). Comparing with the chemotherapy group, Feiliuping Extract could relieve symptoms especially pulmonary symptoms, promote the immune function, increase the count of WBC and granulocyte and improve constipation condition efficiently ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no significant difference between groups in Karnofsky score, weight, middle life span and survival rate of one year ($P>0.05$). **Conclusion** Comparing with Standard for Therapeutic Effect Evaluation of Solid Tumor by WHO, Standard for Therapeutic Effect Evaluation of TCM treatment for Advanced Lung Cancer could better reflect the characteristics and advantages of TCM treatment for tumor. Feiliuping Extract is effective for advanced NSCLC by supplementing qi, nourishing yin, activating blood and eliminating toxin with its synergy and attenuation.

Keywords therapeutic evaluation; Nonsmall-cell lung cancer (NSCLC); traditional Chinese medicine (TCM); Feiliuping Extract (extract for treating lung cancer)

目前采用中医药治疗的恶性肿瘤绝大多数是中晚期患者,在治疗的短期内或相当长一段时间内往往看不到瘤体的明显缩小,而主要看到临床症状的改善和生活质量的提高。采用西医实体瘤疗效评价

标准往往不能观察到这方面的疗效,从而难以全面客观地评价中医药在肿瘤治疗中的作用。为了说明和评价中医药治疗中晚期肺癌的疗效,多年来我们通过大量的临床研究,不断摸索、逐渐完善了“中医

治疗中晚期肺癌的临床受益(疗效)评定标准”,本研究应用中医及西医两种疗效评价方法评价肺癌平膏联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

非小细胞肺癌诊断符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1],非小细胞肺癌临床分期符合国际抗癌联盟肺癌 TNM 分期^[1-2]。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①有明确病理诊断的Ⅲb、Ⅳ期非小细胞肺癌患者,首次治疗或既往治疗结束>1个月;②具有可测量病灶;③年龄18~75岁;④预计生存期>6个月;⑤Karnofsky(KPS)评分≥60分;⑥自愿参加本研究,签署知情同意书,依从性好,可随访。

排除标准:①合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾病;②孕妇和精神病患者;③对本试验所使用药物过敏者。

1.3 一般资料

观察时间为2005年9月至2007年10月,全部135例患者在中国中医科学院广安门医院肿瘤科病房收集完成。采用前瞻性、平行对照、整体分层区组随机的临床试验设计方法,使用密闭信封法将符合纳入标准的患者随机分为单纯化疗组和化疗+肺癌平组。其中单纯化疗组67例中男45例,女22例,年龄(62.46±9.75)岁,化疗+肺癌平组68例中男43例,女25例,年龄(62.54±9.39)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

两组病例脱落情况:共纳入病例135例,脱落16例。最终纳入119例,其中单纯化疗组56例,其中男37例,女19例;年龄(62.32±9.40)岁。化疗+肺癌平组63例,其中男41例,女22例,年龄(62.96±10.24)岁。两组脱落率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

肿瘤部位及性质:单纯化疗组原发肿瘤位于左肺上叶、左肺下叶、右肺上叶、右肺中叶、右肺下叶分别为17、15、13、9、13例,化疗+肺癌平组分别为16、18、19、8、7例;单纯化疗组肿瘤病理鳞癌、腺癌、大细胞癌分别为19、48、0例,化疗+肺癌平组分别为21、45、2例;单纯化疗组肿瘤分期Ⅲb、Ⅳ期分别为22、45例,化疗+肺癌平组分别为30、38例。两组患者原发瘤位置、病理、分期差异均无统计学意义($P>0.05$)。

实验室检查:两组血红蛋白、白细胞、粒细胞、血

小板、胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、尿素氮、肌酐(分度)、心电图、尿、便常规(正常与否)差异均无统计学意义($P>0.05$)。

既往治疗情况:单纯化疗组既往曾接受手术、放疗、化疗、靶向治疗病例分别为22、14、36、8例,化疗+肺癌平组分别为14、11、35、8例,两组患者既往治疗情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

疗效相关指标情况:单纯化疗组(56例)与化疗+肺癌平组(63例)两组的症状评分(分, $\bar{x}\pm s$)单纯化疗组9.41±4.26,化疗+肺癌平组9.92±4.80;体重(kg, $\bar{x}\pm s$)单纯化疗组64.70±10.54,化疗+肺癌平组63.75±11.52;KPS评分(分, $\bar{x}\pm s$)单纯化疗组76.07±9.85,化疗+肺癌平组78.25±10.40;CD4/CD8的比值($\bar{x}\pm s$)单纯化疗组1.22±0.55,化疗+肺癌平组1.24±0.65;NK细胞的数量(% $\bar{x}\pm s$)单纯化疗组23.14±9.86,化疗+肺癌平组19.74±11.15。与疗效相关指标的基线分析差异均无统计学意义($P>0.05$)。

两组患者基线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

2.1.1 药物 肺癌平膏(原肺癌平二号膏,由黄芪、西洋参、沙参、麦冬、桃仁、三七、白花蛇舌草、拳参、败酱草、草河车等组成)中国中医科学院广安门医院制剂室生产,京药制字Z20063236,每瓶250g,每克含生药1.63g。顺氯氨铂(顺铂,PDD)由山东齐鲁药业生产,国药准字H37021358;长春瑞滨注射液(NVB)由法国皮尔法伯公司生产,注册证号H20030660;紫杉醇(TXT)由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字H20020543;泽菲(GEM)由江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字H20030105。

2.1.2 化疗方案 两组化疗均采用以下任意一种化疗方案。NP方案:长春瑞滨25mg/m²,静脉滴注(10min),第1天、第8天;顺铂80mg/m²(总量),静脉滴注(配合水化、止吐药和利尿),第1~3天;21天/周期,计2个周期。TP方案:紫杉醇135~175mg/m²,静脉滴注(3h,并预处理及观察),第1天;顺铂80mg/m²(总量),静脉滴注(配合水化、止吐药和利尿),第1天;21天/周期,计2个周期。GP方案:泽菲1000mg/m²,静脉滴注(30min),第1天、第8天;顺铂80mg/m²(总量),静脉滴注(配合水

化、止吐药和利尿),第1天;21天/周期,计2个周期。本研究期间禁止使用与研究方案药效相近的中西药品或应用其他治疗方法。为了帮助睡眠,可以适当服用镇静剂,如安定、舒乐安定片等。合并疾病必须继续服用的药物或应用其他治疗时,要求在病例报告中记录药名(或其他疗法名)、用量、使用次数和时间等。化疗+肺癌平组自开始观察服用肺癌平膏,每次口服15g,每日3次。两组疗程均为42天。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 症状 中医症状根据临床观察分为4级计分^[3],治疗前后根据症状出现情况记录。肺癌主要症状包括咳嗽、咯血、发热、疼痛、气短、乏力、厌食、失眠、懒言、咯痰、面色_㿔白、口干咽燥、头目眩晕、便溏、胸胁胀满、便秘、盗汗、自汗、五心烦热、腹胀、腰膝酸软。将治疗前和治疗后症状分数分别相加比较总积分。

2.2.2 瘤体 治疗前后测量肿瘤最大横径及最大垂直径的乘积并比较。

2.2.3 KPS评分 治疗前后进行生活质量评定。

2.2.4 体重 治疗前后均测体重2次(连续2天),取平均值。

2.2.5 免疫功能 治疗前后均行NK细胞、T细胞亚群检测并比较。

2.2.6 中位生存期和一年生存率 患者生存期从开始治疗日起始计算,一年生存率采用直接算法计算。

2.2.7 安全性分析 采用WHO治疗引起的急性亚急性毒性分度表评价^[2]。

2.3 疗效标准

2.3.1 症状疗效标准 参照文献^[3]标准。显效:症状消失,或症状积分减少 $>2/3$;有效:症状减轻,积分减少 $1/3\sim 2/3$;无效:症状无减轻,或减轻 $<1/3$ 。

2.3.2 瘤体疗效标准 按WHO实体瘤疗效评价标准(1979)^[2]。显效:完全缓解(CR)+部分缓解(PR);有效:稳定(SD);无效:进展(PD)。

2.3.3 KPS评分疗效标准 参照文献^[3]标准。显效:治疗后较治疗前提高 ≥ 20 分;有效:治疗后较治疗前提高 ≥ 10 分但 <20 分;无效:治疗后较治疗前无提高或下降。

2.3.4 体重疗效标准 参照文献^[3]标准。显效:治疗后较治疗前体重增加 $>1.5\text{kg}$;有效:治疗后较治疗前体重增加 $1\sim 1.5\text{kg}$;无效:治疗后较治疗前体重增加 $<1\text{kg}$,无增加或下降。

2.3.5 免疫功能疗效标准 参照文献^[3]标准。显效:治疗后较治疗前提高 $\geq 15\%$ 或由异常恢复正常;有效:治疗后较治疗前提高 $\geq 10\%$;无效:治疗后较治疗前无提高或下降。

2.3.6 总疗效判定标准 参照文献^[3]标准。明显受益:症状显效;瘤体显效或有效;KPS评分、体重、免疫功能中一项或一项以上为显效。受益:①症状显效;瘤体有效;KPS评分、体重、免疫功能中有二项为有效或无效。②症状有效;瘤体有效;KPS评分、体重、免疫功能均为有效或无效。不受益:未达以上标准。

2.4 统计学方法

采用SPSS 11.0软件进行统计分析。组间等级资料比较采用CMH卡方检验;生存方面采用Kaplan-Meier分析。

3 结果

3.1 两组患者临床症状疗效比较

单纯化疗组56例中显效4例,有效7例,无效45例,总有效率(显效+有效)19.64%;化疗+肺癌平组63例中显效7例,有效17例,无效39例,总有效率(显效+有效)38.10%。化疗+肺癌平组在改善临床症状方面优于单纯化疗组($P<0.05$)。

3.2 两组患者实体瘤瘤体疗效比较

单纯化疗组56例中CR 0例,PR 11例,SD 24例,PD 21例,总有效率(CR+PR+SD)62.50%;化疗+肺癌平组63例中CR 1例,PR 19例,SD 26例,PD 17例,总有效率(CR+PR+SD)73.02%。两组在缩小瘤体疗效方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者KPS评分疗效比较

单纯化疗组56例中显效0例,有效6例,无效50例,总有效率(显效+有效)10.71%;化疗+肺癌平组63例中显效0例,有效9例,无效54例,总有效率(显效+有效)14.29%。两组在KPS评分方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患者体重疗效比较

单纯化疗组56例中显效9例,有效5例,无效42例,总有效率(显效+有效)25.00%;化疗+肺癌平组63例中显效8例,有效6例,无效49例,总有效率(显效+有效)22.22%,两组体重比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 两组患者免疫功能疗效比较

单纯化疗组56例中显效13例,有效3例,无效

40例,总有效率(显效+有效)28.57%;化疗+肺癌平组63例中显效24例,有效6例,无效33例,总有效率(显效+有效)47.62%。化疗+肺癌平组在改善患者免疫功能降低方面疗效优于单纯化疗组($P<0.05$)。

3.6 两组患者总疗效比较

单纯化疗组56例中明显受益2例,受益7例,不受益47例,受益率(明显受益+受益)16.07%;化疗+肺癌平组63例中明显受益6例,受益15例,不受益42例,受益率(明显受益+受益)33.33%。化疗+肺癌平组总疗效优于单纯化疗组($P<0.05$)。

3.7 两组患者中位生存期和一年生存率

单纯化疗组(56例)中位生存期484.0天(95%CI402.9,565.1),一年生存率为57.14%;化疗+肺癌平组(63例)中位生存期522.0天(95%CI456.8,587.2),一年生存率为69.84%。两组中位生存期和一年生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.8 安全性分析

化疗+肺癌平组能够改善化疗引起的白细胞、粒细胞降低、减少肺部症状($P<0.05$),并能显著改善恶心呕吐($P<0.05$)和便秘症状($P<0.01$)。在化疗引起的其他毒性反应方面,如血红蛋白、血小板、出血、胆红素、丙氨酸氨基转移酶、口腔、腹泻、尿素氮、肌酐、蛋白尿、血尿、发热、过敏、皮肤、头发、感染、心功能、心脏节律、心包炎、神志、周围神经、疼痛等方面无明显作用($P>0.05$)。

4 讨论

随着现代医学模式的转变,中医药正在世界范围内逐步得到重视,因此也要求对中医药临床疗效做出客观、科学、系统的评价。建立在严谨、科学基础上的中医药临床研究评价,是中医药临床研究的重点,也是中医药走向世界、与国际接轨的必经之路。

中医治疗属于整体治疗,其疗效也是整体的,不能单纯以局部瘤体的变化程度作为判定依据。大量的临床及实验研究显示,中医药在肿瘤治疗中的疗效与以杀伤为目的建立的西医疗法疗效不同,其治疗作用包括改善肿瘤患者的症状、稳定病灶、增强体质、提高对治疗的耐受性、使患者顺利接受各种治疗、提高患者免疫功能、增效减毒、治疗并发症、延长生存期等。而这些治疗效果显然不能以西医实体瘤疗效评价标准概括^[4-5]。

我们在多位中、西医肿瘤专家的意见基础上制订了“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”^[3-5],并通过初步的临床研究证实了其可行性和进一步研究的价值。本研究采用WHO实体瘤疗效评价标准^[2]和“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”同步评价肺癌患者接受单纯化疗和肺癌平膏合并化疗治疗后的近期疗效。结果显示,按照WHO实体瘤疗效评价标准评价,两组疗效无差异;按照“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”评价,化疗+肺癌平组疗效优于单纯化疗组($P<0.05$),两种评价方法结论存在差异。研究结果进一步说明了“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”在中医药治疗恶性肿瘤疗效评价方面具有优势。

肺癌平膏(原肺癌平二号膏)是中国中医科学院首席研究员,广安门医院肿瘤科朴炳奎教授根据多年临床经验总结,在肺癌平一号基础上改进的经验方剂,功能益气养阴,活血解毒,主治气阴两虚,瘀毒内阻证型的肺癌患者,主要用于防治肺癌术后的复发转移以及中晚期肺癌的治疗,在临床上取得了较为理想的效果。本研究应用肺癌平膏辅助化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的结果显示,肺癌平联合化疗能够改善患者临床症状,改善化疗引起的免疫功能减低,其作用优于单纯化疗;肺癌平联合化疗还能够改善化疗引起的白细胞、粒细胞降低、肺部症状、恶心呕吐和便秘等不良反应。从有效性和安全性两个方面说明了肺癌平膏能够辅助化疗,增强化疗疗效,减轻毒副作用,具有一定的增效减毒作用。

参考文献

- [1]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·第六分册[M].2版.北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:2-13.
- [2]周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:541-542,45-48.
- [3]林洪生,李树奇,朴炳奎.中医治疗晚期肺癌的疗效评价方法[J],中国肿瘤,2000,9(8):354-355.
- [4]张培彤.中医肿瘤临床评价标准的探讨[J].中国肿瘤,1999,8(10):453-454.
- [5]张培彤,于明薇,杨宗艳,等.中晚期非小细胞肺癌中西医结合疗效评价方法比较研究[J],中国中西医结合杂志,2010,30(7):702-705.

(收稿日期:2011-05-05;修回日期:2011-10-10)

[编辑:叶晨]