

复方苦参注射液联合多西他赛每周方案治疗老年晚期非小细胞肺癌 33 例临床观察

方红明 蒋国军* 万宇 蒋一玲 王晓艳 陆帅

浙江萧山医院肿瘤科, 浙江省杭州市萧山区育才北路 728 号, 300201)

基金项目: 浙江省卫生厅基金资助项目(2008A142)

* 通讯作者: jiangguojun@zjxsh.com, 13967100671

[摘要] 目的 评价复方苦参注射液联合多西他赛每周方案治疗老年非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法 将 68 例老年Ⅲa~Ⅳ期 NSCLC 患者随机分为治疗组 33 例和对照组 35 例。两组均给予多西他赛 $35\text{mg}/\text{m}^2$, 溶于 250ml 生理盐水中静脉滴注 1h, 分别于第 1、8 天给药。对照组在给予多西他赛前 1 天开始口服地塞米松片 4mg, 每天 2 次, 共 3 天; 治疗组在化疗的同时静脉滴注复方苦参注射液 10ml, 每天 1 次, 连用 14 天, 休息 7 天, 21 天为 1 个周期。两组疗程均以 3 周为 1 个周期, 重复 2 个周期。治疗结束后观察两组患者肿瘤疗效、Karnofsky 评分、体重及不良反应(包括白细胞减少、恶心呕吐、乏力、肝肾功能损害、便秘)。结果 近期总有效率治疗组 24.24%, 对照组 22.86%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 疾病控制率治疗组 69.70%, 对照组 57.14%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后 Karnofsky 评分降低和体重下降均少于对照组($P<0.05$)。两组患者在恶心呕吐、白细胞减少、乏力和肝肾功能损害、便秘等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗组的不良反应小于对照组。结论 复方苦参注射液联合多西他赛每周方案化疗治疗老年 NSCLC 患者安全有效, 复方苦参注射液有一定的减毒增效作用。

[关键词] 非小细胞肺癌; 老年患者; 复方苦参注射液; 多西他赛

Clinical Observation on Compound Kushen Injection Combined with Docetaxel for 33 Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

FANG Hongming, JIANG Guojun, WAN Yu, JIANG Yiling, WANG Xiaoyan, LU Shuai

(Zhejiang Xiaoshan Hospital, Zhejiang Province 300201)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Compound Kushen Injection [compound injection of Kushen (*Radix Sophorae Flavescens*)] combined with docetaxel for the elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty-eight elderly patients with NSCLC at the IIIa or IV stage were randomized into treatment group of 33 cases and control group of 35 cases. Both groups were given $35\text{mg}/\text{m}^2$ of docetaxel into 250ml normal saline intravenously for one hour on the 1st and 8th day of the treatment course. The patients in the control group were orally taken 4mg of dexamethasone tablets, twice daily, from one day before the docetaxel administration and lasting for three days. The treatment group was given 10ml of Compound Kushen Injection intravenously for 14 consecutive days among the 21-day period. Both groups repeated 2 treatment periods and each period lasted for 21 days. The therapeutic effect, Karnofsky score, body weight and adverse effect were observed in both groups. **Results** The recent total efficiency of the treatment group and the control group was 24.2% and 22.9% respectively, with no significant difference ($P>0.05$). The disease control rate of the treatment group and the control group was 69.7% and 57.1% respectively, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the reduction of Karnofsky score and body weight in the treatment group was significantly less than that of the control group ($P<0.05$). The adverse reactions in the treatment group were lower and the differences between groups were statistically significant in nausea and vomiting, reduction of white blood cell count, fatigue, liver and kidney dysfunction and constipation ($P<0.05$). **Conclusion** The combo therapy of Compound Kushen Injection and docetaxel is effective and safe for the elderly patients with NSCLC and Compound Kushen Injection has attenuated synergies.

Keywords non-small cell lung cancer; elderly patient; Compound Kushen Injection [compound injection of Kushen (*Radix Sophorae Flavescens*)]; docetaxel

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 非小细胞肺癌(NSCLC)的发病率约占肺癌的 80%, 五年生存率仅 15%左右^[1], 缓解症状和延长生存期是晚期 NSCLC

治疗的主要目的。随着全球老龄化, 老年肺癌的发病率及病死率也逐渐上升, 对于老年晚期肺癌患者, 多西他赛每周方案与标准方案比较疗效相近, 毒副

作用减低^[2]。中医药对化疗有一定的减毒增效作用,可以明显改善患者的临床症状和生存质量。我院采用复方苦参注射液联合多西他赛每周方案治疗老年晚期 NSCLC,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《临床肿瘤内科手册》^[3]制定,术后病理分期使用 TNM 国际分期制订的 TNM 分期标准^[3]。中医诊断标准参照文献^[4]。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合以上诊断标准,并经病理或细胞学证实为 NSCLC;年龄 ≥ 65 岁;TNM 分期为晚期(即 $\geq$ Ⅲa期,包括原发病灶晚期和术后复发晚期);Karnofsky 评分^[5] >70 分,预计生存期 >3 个月;既往已行不含多西他赛的一线化疗。

排除标准:已行二线化疗者;精神病患者;妊娠、哺乳期妇女;过敏体质或对多种药物过敏者;用药前1个月内行抗肿瘤治疗者。

1.3 一般资料

选择浙江萧山医院肿瘤科2008年1月至2010年10月住院患者68例,按随机数字表将患者分为治疗组33例和对照组35例。治疗组中男23例,女10例;年龄65~80岁,平均 (71.3 ± 4.5) 岁,中位年龄72岁;鳞癌15例,腺癌17例,低分化癌1例;TNM 分期:Ⅲa期9例,Ⅲb期17例,Ⅳ期7例;Karnofsky 评分:90分5例,80分12例,70分16例;伴有高血压病8例,心脏病4例,糖尿病2例,慢性呼吸道及肺部病变2例。对照组中男26例,女9例;年龄65~81岁,平均 (72.1 ± 3.7) 岁,中位年龄73岁;鳞癌17例,腺癌16例,低分化癌2例;TNM 分期:Ⅲa期12例,Ⅲb期14例,Ⅳ期9例;Karnofsky 评分:90分6例,80分13例,70分16例;伴有高血压病7例,心脏病5例,糖尿病3例,慢性呼吸道及肺部病变2例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。且治疗前血常规、肝肾功能及心电图证实无化疗禁忌证。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:用多西他赛(艾素,20mg;1ml,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字H20030561)35mg/m²溶于250ml生理盐水中静脉滴注1h,分别于第1、8天给药^[2]。预处理为地塞米松片4mg,口服,每天2次,在给予多西他赛前1天开始服用,

共3天。每21天为1个周期,每周期无延时。

治疗组:化疗方案同对照组。化疗的同时静脉滴注复方苦参注射液(岩舒,每支5ml,1ml含生药0.4g,山西振东制药有限公司生产,国药准字Z14021231)10ml,每天1次,连用14天,休息7天,21天为1个周期,每周期无延时。

两组患者均治疗2周期后评价疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 生存质量 根据患者一般情况及生活能力进行 Karnofsky 评分。凡治疗后评分提高 ≥ 10 分者为提高,Karnofsky 评分不变者为稳定,下降 ≥ 10 分者为下降。

2.2.2 体重 治疗后患者体重增加1kg为增加,减少1kg为下降,变化未超过1kg为稳定^[6]。

2.2.3 不良反应 观察两组患者治疗过程中的不良反应(包括白细胞减少、恶心呕吐、乏力、肝肾功能损害、便秘),并根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性不良反应标准^[3],将不良反应分为0—Ⅳ级。

2.3 疗效标准

肿瘤客观疗效评定参照 WHO 实体瘤疗效评价标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率为CR+PR;疾病控制率为CR+PR+SD。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,组间比较采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者近期疗效比较

表1示,治疗组和对照组的有效率分别为24.24%和22.86%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);疾病控制率分别为69.70%和57.14%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效	疾病控制
治疗组	33	0	8(24.24)	15(45.45)	10(30.31)	8(24.24)	23(69.70)
对照组	35	0	8(22.86)	12(34.29)	15(42.85)	8(22.86)	20(57.14)

表2 两组患者生存质量情况比较(例)

组别	例数	Karnofsky 评分			体重变化		
		提高	稳定	下降	增加	稳定	下降
治疗组	33	12	20	1	8	16	9
对照组	35	9	20	6	5	18	12

表 3 两组患者不良反应情况比较[例(%)]

组别	例数	不良反应程度分级	白细胞减少	恶心呕吐	乏力	肝肾功能损害	便秘
治疗组	33	I ~ II	10(30.30)*	7(21.21)*	8(24.24)*	5(15.15)	7(21.21)*
		III ~ IV	3(9.09)*	2(6.06)	1(3.03)*	0*	0*
对照组	35	I ~ II	13(37.14)	10(28.57)	11(31.43)	6(17.14)	10(28.57)
		III ~ IV	4(11.43)	3(8.57)	2(5.71)	1(2.86)	2(5.71)

注:与对照组同级同项目比较,* $P<0.05$

3.2 两组患者生存质量比较

表 2 示,治疗组治疗后 Karnofsky 评分下降例数和体重下降例数均少于对照组($P<0.05$),治疗组对生存质量影响较小。

3.3 两组患者不良反应情况比较

表 3 示,两组患者在恶心呕吐、白细胞减少、乏力和肝肾功能损害、便秘等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组的不良反应小于对照组。

4 讨论

许多老年肺癌患者发现晚、症状重,常合并其他老年病,不能耐受化疗药物的各种毒副作用而影响治疗效果。如何减少化疗毒副反应、提高化疗疗效、改善患者生活质量、延长生存期,是值得进一步探讨的问题。中医学认为,“邪之所凑,其气必虚”。恶性肿瘤的治疗离不开扶正和祛邪两方面。化疗药物在治疗肿瘤的同时也加重了正气亏虚,运化失常而致气阴两伤,产生消化道反应、骨髓抑制等一系列毒副作用^[7]。中药长于扶正固本,调节阴阳气血脏腑的失调。

复方苦参注射液是从苦参、土茯苓提取的复方制剂,苦参清热燥湿解毒^[4],其主要成分苦参碱、氧化苦参碱能够直接杀伤肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞分化和促凋亡,其与抗肿瘤化疗药物合用有协同增效作用^[8]。而土茯苓清热解毒^[4],可较好地缓解或减轻化疗药物的不良反应,并能提高肿瘤患者免疫功能,达到增效解毒的效果^[9]。复方苦参注射液对晚期肺癌并发的恶性胸腔积液也有很好的治疗效果,可改善患者症状、提高生存质量^[10]。Lilenbaum 等^[11]对年龄 ≥ 70 岁的晚期 NSCLC 患者采用多西他赛化疗,结果认为对于老年或一般状况较差的患者每周治疗方案治疗组可以减少中性粒细胞下降,且有延长生存时间的倾向。

本研究结果显示,复方苦参注射液与化疗药物联合使用可增加疾病控制率,对减轻化疗中恶心、呕吐、肝功能损伤等不良反应有明显的作用,重度骨髓抑制明显减少,故在老年晚期 NSCLC 患者化疗中

应用复方苦参注射液,能有效减轻化疗毒副作用,保护与提高机体免疫力,提高患者对化疗耐受性,从而提高化疗疗效。因此对于老年晚期 NSCLC 患者,选用温和的化疗方案并配合中药解毒增效,能取得良好的临床疗效,同时也证明清热利湿法为治疗肿瘤的有效方法之一。

参考文献

- [1]Zeni E, Mazzetti L, Miotto D, et al. Macrophage expression of interleukin-10 is a prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. Eur Respir J, 2007, 30(4): 627—632.
- [2]方红明,余新民,万宇,等.多西他赛每周治疗方案治疗老年晚期非小细胞肺癌 30 例[J]. 医药导报, 2010, 29(10): 1295—1297.
- [3]孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 142—145, 152—154, 394—401.
- [4]国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·治法部分[S]. 1997: 7, 18.
- [5]李进. 肿瘤内科诊治策略[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2010: 283.
- [6]周祖金,刘少兵,卢丽杰. 艾迪注射液加同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 浙江临床医学, 2009, 11(5): 53—54.
- [7]张茜,白海,蒯瑞,等. 复方苦参注射液联合化疗治疗急性白血病的临床观察[J]. 中国医师杂志, 2007, 9(1): 1291.
- [8]庞东生,许杨,汪雪原,等. 复方苦参注射液联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(1): 46—48.
- [9]王友春,马建党. 复方苦参注射液联合化疗治疗胃癌的作用机制探讨[J]. 中国实用医药, 2009, 4(17): 22—23.
- [10]张立. 复方苦参注射液治疗恶性胸腔积液 32 例[J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1149—1150.
- [11]Lilenbaum R, Rubin M, Samuel J, et al. A randomized phase II trial of two schedules of docetaxel in elderly or poor performance status patients with advanced non-smallcelllung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(4): 306—311.

(收稿日期:2011-08-08;修回日期:2012-03-19)

[编辑:叶晨]