

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

刘浩 侯炜 王辉 林洪生*

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

基金项目:中国中医科学院优势病种课题(CACMS05Y0018)

* 通讯作者:linhongsheng@sina.com, (010)88001016

[摘要] 目的 观察参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法 将经化疗失败的Ⅲb—Ⅳ期非小细胞肺癌患者 100 例随机分为治疗组和对照组各 50 例,对照组口服吉非替尼每次 250mg,每日 1 次;治疗组在此基础上口服参一胶囊每次 20mg,每日 2 次。治疗 60 天后评价近期疗效、生活质量和不良反应,观察疾病无进展生存期(PFS)。结果 治疗组肿瘤治疗有效率为 26.53%,控制率为 59.18%;对照组分别为 22.92%和 50.0%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组中位疾病 PFS 为(132.00±6.22)天,对照组(112.00±9.39)天,治疗组优于对照组($P=0.037$);治疗组生活质量改善率为 91.84%,对照组为 66.67%,治疗组优于对照组($P<0.05$);治疗组腹泻发生率低于对照组($P<0.01$)。治疗组Ⅲ—Ⅳ级皮疹、恶心呕吐、肝功能异常发生率低于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 吉非替尼联合参一胶囊治疗晚期非小细胞肺癌疗效优于单药吉非替尼,可延长治疗获益患者的疾病 PFS。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌;吉非替尼;参一胶囊;无进展生存期

Clinical Research on Shenyi Capsule Combined with Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Report of 50 Cases

LIU Hao, HOU Wei, WANG Hui, LIN Hongsheng

(Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Shenyi Capsule (capsule of ginsenoside) combined with gefitinib on advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 100 NSCLC patients who failed in chemotherapy in the Ⅲb—Ⅳ stage were randomized into treatment group and control group with 50 cases in each. Gefitinib 250mg, once daily was given to the control group and Shenyi Capsule 20mg, twice daily was added to the treatment group. Sixty days later, the short-term effect, quality of life (QOL) and adverse reactions were observed. Progression-free survival (PFS) was observed according to 2 years of follow-up. **Results** The effective rate including complete remission (CR) and partial remission (PR) of the treatment group and the control group was 26.53% and 22.92% respectively. The control rate including CR, PR and stable disease (SD) of the treatment group and the control group was 59.18% and 50% respectively. There was no significant difference between groups ($P>0.05$). The median PFS was 132.00±6.22 and 112.00±9.39 days in the treatment group and the control group respectively, with significant difference ($P=0.037$). The improvement rate of QOL was 91.84% and 66.67% in the treatment group and the control group respectively, with significant difference ($P<0.05$). The incidence of diarrhea in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$). The incidence of grade Ⅲ—Ⅳ rash, nausea, vomiting and abnormal liver function in the treatment group was lower as compared with the control group, but the difference between was not statistically significant. **Conclusion** The therapeutic effect of Shenyi Capsule combined with gefitinib for advanced NSCLC is superior to that of single-agent treatment with gefitinib, especially prolonging the PFS of patients benefited from gefitinib.

Keywords advanced non-small cell lung cancer; gefitinib; Shenyi Capsule

原发性肺癌中非小细胞肺癌占 80%以上,70%患者发现已属晚期(Ⅲb—Ⅳ期)。化疗是晚期肺癌的主要治疗方法,但一线化疗有效率为 20%~40%,一线化疗失败,继续二线化疗有效率仅 7%~10%^[1-2]。吉非替尼与传统化疗药物机制不同,它通过竞争性结合肿瘤细胞膜上的表皮生长因子受体阻断细胞增殖的信号传导途径抑制肿瘤生长,用于

治疗晚期非小细胞肺癌。本研究比较了吉非替尼单药治疗与参一胶囊联合吉非替尼治疗的效果,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

依据《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[3]中关于原发性支气管肺癌的诊断标准及 1997 年国际抗癌联

盟(International Union against Cancer, UICC)制定的 TNM 分期^[4]。

1.2 纳入标准

①年龄 18~75 岁;②经病理组织学或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌;③临床分期为 III b—IV 期;④入组前采用含铂化疗方案治疗 2 周期以上且疗效评价为进展(PD);⑤有客观病灶可以观察和评价;⑥卡氏评分 ≥ 60 分;⑦患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

①合并心血管、肝、肾及造血系统等严重疾病或精神病患者;②预计生存期 < 3 个月;③对试验药物过敏或正在参加其他药物试验。

1.4 一般资料

选择 2009 年 6 月至 2011 年 6 月中国中医科学院广安门医院肿瘤科门诊和住院患者中 III b 及 IV 期非小细胞肺癌患者 100 例,通过 SPSS 13.0 软件生成的随机数字以密闭信封法按 1:1 分为治疗组和对照组各 50 例,其中治疗组男 14 例,女 36 例,中位年龄 62 岁,鳞癌 9 例,腺癌 41 例,III b 期 19 例,IV 期 31 例;对照组男 16 例,女 34 例,中位年龄 65 岁,鳞癌 8 例,腺癌 42 例,III b 期 14 例,IV 期 36 例;两组基线资料(性别、年龄、病理类型、临床分期、卡氏评分、入组前化疗数等)差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。截止最终随访日期 2011 年 6 月 30 日,共 3 例出组,治疗组 1 例因主观违背治疗方案出组;对照组 2 例因失访出组,故实际可评价疗效病例 97 例,按预期计划,经统计学样本数估算,符合疗效评价要求。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:吉非替尼片(英国阿斯利康制药公司,批号:J20070047),每次 250mg,口服,每日 1 次,至病情进展按照实体瘤疗效评价标准判定(RECIST)^[5]。

治疗组:在对照组治疗基础上联合参一胶囊(吉林亚泰制药公司,药品批号:Z2003044)每次 20mg,口服,每日 2 次,至病情进展按 RECIST^[5]判定。

以上治疗方案经中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会审查通过,批号:200802280。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 近期疗效 入组 60 天后,按照 RECIST^[5]判定,其中完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小 30%;稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增

加但未达 PD;PD:基线病灶长径总和增加 20%或出现新病灶;肿瘤治疗有效率为:CR+PR;肿瘤控制率(临床获益率)为 CR+PR+SD。

2.2.2 远期疗效 观察无进展生存期(PFS)^[6],即从患者入组治疗开始至肿瘤进展或末次随访时间。患者入组前采用 FISH 方法检测患者组织标本 EGFR 基因突变。

2.2.3 生活质量 以 Karnofsky 评分^[7]为标准,其中 100 分:正常,无症状及体征,无疾病证据;90 分:能正常活动,但有轻微症状及体征;80 分:勉强可进行正常活动,有某些症状或体征;70 分:生活可自理,但不能维持正常生活或工作;60 分:有时需人扶助,但大多数时间可自理,不能从事正常工作;50 分:需要一定的帮助和护理,以及给予药物治疗;40 分:生活不能自理,需特别照顾及治疗;30 分:生活严重不能自理,有住院指征,尚不到病重;20 分:病重,完全失去自理能力,需住院给予积极支持治疗;10 分:病危,临近死亡;0 分:死亡。治疗后较治疗前评分增加 ≥ 10 分者为提高,减少 ≥ 10 分者为降低,介于二者之间为稳定;生活质量改善率为:提高+稳定。

2.3.4 不良反应 治疗过程中观察患者不良反应,按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性亚急性毒副反应分度标准^[8]进行评价。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,组间计数资料比较用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,中位生存时间比较用 Kaplan—Meier 法。

3 结果

3.1 两组患者近期疗效比较

表 1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	肿瘤控制率
治疗组	49	0	13(26.53)	16(32.65)	20(40.82)	29(59.18)
对照组	48	0	11(22.92)	13(27.08)	24(50.00)	24(50.00)

表 1 示,治疗 60 天后,治疗组肿瘤治疗有效率为 26.53%,肿瘤控制率为 59.18%,对照组肿瘤治疗有效率为 22.92%,肿瘤控制率为 50.00%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 两组患者远期疗效比较

治疗组患者中位疾病 PFS 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($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3.3 两组患者生活质量评分比较

表 2 示,治疗组生活质量改善率为 91.84%,高

于对照组 66.67%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组优于对照组。

表 2 两组患者生活质量评分比较[例(%)]

组别	例数	提高	稳定	下降
治疗组	49	29(59.18)	16(32.66)	4(8.16)
对照组	48	20(41.67)	12(25.00)	16(33.33)

3.4 两组患者不良反应比较

表 3 示，治疗组腹泻发生率低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组Ⅲ—Ⅳ级皮疹、恶心呕吐、肝功能异常发生率低于对照组，但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组患者不良反应比较[例(%)]

项目	组别	0 级	I—II 级	III—IV 级
皮疹	治疗组	25(51.02)	22(44.90)	2(4.08)
	对照组	20(41.67)	24(50.00)	4(8.33)
腹泻	治疗组	45(91.84)	3(6.12)	1(2.04)
	对照组	25(50.08)	20(41.67)	3(6.25)
恶心呕吐	治疗组	44(89.80)	5(10.20)	0(0)
	对照组	38(79.17)	8(16.67)	2(4.16)
肝功能异常	治疗组	43(87.76)	6(12.24)	0(0)
	对照组	39(81.25)	8(16.67)	1(2.08)

3.5 表皮生长因子受体(EGFR)突变分析

由于部分患者拒绝有创检查，本研究中仅 18 例进行了 EGFR 突变检测，其中治疗组 8 例，对照组 10 例，突变率分别为 37.5% (3/8) 和 40% (4/10)，但因样本量太少，故未进行亚组分析。

4 讨论

吉非替尼片用于化疗失败的晚期非小细胞肺癌治疗，是标准的二线治疗方案之一^[9-10]。既往研究表明，女性、腺癌、不吸烟者是吉非替尼片治疗的优势人群，有一定的肿瘤控制作用^[11]，尤其 EGFR 基因 19、21 外显子突变的肺癌患者有效率高^[12]，但即使是吉非替尼片治疗的临床获益者，多数经过 3~6 个月治疗也会出现获得性耐药^[13-15]，从而导致肿瘤进展，治疗失败。如何提高吉非替尼片对肺癌的控制率，特别是延长疾病 PFS 是临床治疗的关键和难点。

中医药通过调控机体内环境，有可能对靶向药物治疗肿瘤发挥协同作用。将中医药的整体调节与吉非替尼的靶向治疗结合起来，具有宏观和微观的互补效应，优势明显且安全性高，患者生活质量得到改善，有可能成为肺癌治疗的创新模式。中医认为，“积之所成，正气不足而后邪以踞之”，扶正培本是肿瘤治疗的基本法则，参一胶囊是从中药人参中提取的人参皂苷 Rg3，具有培元固本、补益气血的功效。研究显示，参一胶囊可以提高肿瘤患者的免疫功能，

降低肿瘤血管生成，逆转耐药，具有一定的控制肿瘤作用^[16-17]。本研究发现对经化疗失败的Ⅲb—Ⅳ期非小细胞肺癌患者，治疗组有效率、控制率均高于对照组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗组 PFS 长于对照组；治疗组生活质量改善率高于对照组；治疗组腹泻、Ⅲ—Ⅳ级皮疹、恶心呕吐、肝功能异常发生率低于对照组。以上结果提示，吉非替尼联合参一胶囊治疗晚期非小细胞肺癌疗效优于单用吉非替尼治疗，可延长吉非替尼治疗临床获益患者的疾病 PFS。

中医药配合靶向治疗肺癌在临床实践中显示出较好疗效，但目前相关研究尚处于探索阶段，仅见于个案报道或小样本临床观察，缺乏强有力的临床数据和循证医学证据指导，需要进一步总结治疗规律，开展规范化研究，不断提高治疗水平。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 51-55.
- [2] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
- [3] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1997: 737-781.
- [4] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer[J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [5] Therasse P, Arbuuck SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Nat Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [6] Brown C, Rini B, Connell P. Holland-Frei 癌症医学手册[M]. 李德爱译. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 545.
- [7] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2007 年中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 136.
- [8] 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, 2009: 142-145.
- [9] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [10] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [11] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study[J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(8): 847-855.

(下转第 966 页)

于每次化疗前和 2 个周期后进行综合评价临床指标和疗效。对照组用单纯西医治疗 GEM 方案,其具体用量、治疗、周期同治疗组 GEM 方案。

3 疗效观察

3.1 观察指标与方法

①临床症状疗效标准:观察治疗后临床症状:腹痛、腹胀、黄疸、乏力、消瘦、发热、纳差、恶心呕吐、腹泻或便秘等。②KPS 评分:分别于放疗前 3 天及放疗或化疗后 1 个月进行,前后评分增加 ≥ 10 分为有效,前后评分增加 < 10 分或下降 10 分以内为稳定,前后评分下降 ≥ 10 分为恶化。③治疗前后检测糖类抗原 CA199 水平。

3.2 两组临床症状疗效比较

表 1 示,两组疗效比较,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后临床症状比较(例)

症状	治疗前		显效		有效		无效	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
腹胀	24	22	14	8	8	9	2	5
腹痛	20	22	11	10	7	6	2	6
黄疸	13	10	6	5	5	3	2	2
乏力	24	28	13	11	8	8	3	9
消瘦	9	7	6	2	2	3	1	2
发热	12	13	8	7	4	5	0	1
纳差	23	26	10	12	12	11	1	3
恶心呕吐	19	21	8	6	10	9	1	6
腹泻	8	7	4	3	4	3	0	1
便秘	11	9	5	3	6	5	0	1

3.3 两组 KPS 评分比较

表 2 示,治疗组 KPS 评分改善情况明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组 KPS 评分比较[例(%)]

项目	例数	有效	稳定	恶化	总有效
治疗组	30	16(53.3)	10(33.3)	4(13.4)	26(86.6)
对照组	30	14(46.6)	8(26.7)	8(26.7)	22(73.3)

(上接第 935 页)

- [12] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [13] 黄河, 张阳, 赵洪云, 等. 吉非替尼记名供药计划治疗晚期复发非小细胞肺癌的疗效和预后因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(2): 148-151.
- [14] 顾爱琴, 王慧敏, 施春雷, 等. 吉非替尼治疗 125 例晚期非小细胞肺癌患者的临床观察[J]. *中华肿瘤杂志*,

3.4 两组治疗前后 CA199 均值比较

表 3 示,治疗组治疗后 CA199 均值改变明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 CA199 均值比较(kU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	742.63 $\pm$ 234.24	302.28 $\pm$ 186.45* Δ
对照组	30	708.43 $\pm$ 205.71	364.20 $\pm$ 149.53*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,

$\Delta P < 0.05$

3.5 两组不良反应比较

两组常见不良反应为恶心呕吐、白细胞计数减低等。治疗组在恶心呕吐及骨髓抑制(白细胞计数减低)方面明显低于对照组($P < 0.05$),尤其Ⅲ~Ⅳ度白细胞减低明显低于对照组($P < 0.05$)。

4 讨论

中医治病优势在于辨析病证以八纲、脏腑等辨证方法整体合一进行剖析。胰腺癌早期治疗宜清热解毒、攻邪通腑、散结化湿,中晚期应疏肝补肝益肾、运脾开胃、调和气血、攻补兼施而顾护正气有利于疾病向好的方向转变。随症加减:腹胀甚者加枳壳、槟榔、莱菔子、香橼;腹痛者加(醋)延胡索、穿山甲、莪术、细辛;水肿加泽泻、冬瓜皮、牵牛子、甘遂、商陆;厌食加焦三仙、鸡内金、茯苓、陈皮;黄疸湿重加茵陈、苍术、白术、黄柏,热重加金钱草、马鞭草、(炒)栀子、姜黄;呕吐加旋覆花、赭石、芦根、生姜、高良姜、丁香。全方具有清热解毒、通腑散结、疏通气血的功能。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 253.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 619.
- [3] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 537.

(收稿日期: 2011-10-10; 修回日期: 2012-02-26)

[编辑: 黄健]

2010, 32(1): 71-74.

- [15] 吉泽, 范理宏. 非小细胞肺癌治疗中吉非替尼继发耐药的机制研究进展[J]. *肿瘤*, 2011, 31(5): 460-464.
- [16] 林洪生, 朴炳奎, 李树奇. 参一胶囊治疗肺癌Ⅱ期临床试验总结[J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(4): 276-279.
- [17] 陈明伟, 倪磊, 赵小革, 等. 人参皂苷 Rg3 对肿瘤血管生长调控因子蛋白表达抑制作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(5): 357-360.

(收稿日期: 2011-02-03; 修回日期: 2012-03-26)

[编辑: 王利芬]