

抗癌增效方治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

吴 继 徐振晔 王中奇 周卫东 邓海滨 赵晓珍 白 冰 王立芳

摘要 目的 观察抗癌增效方对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效。方法 61 例确诊为Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ期非小细胞肺癌患者随机分为治疗组(化疗加中药)32 例,对照组(单纯化疗组)29 例,均采用 NP 方案化疗 2 个疗程,治疗组在化疗同时口服中药抗癌增效方。结果 抗癌增效方配合化疗可改善大部分临床症状,提高中位生存期及生活质量,增加体重,减轻血液和消化系统不良反应,提高机体免疫功能,降低肿瘤标志物 CEA、VEGF、CYFRA21-1 的水平,但在减小和稳定病灶方面与对照组比较,差异无统计学意义。结论 抗癌增效方与化疗合用具有减毒增效作用,是治疗晚期非小细胞肺癌的有效方法之一。

关键词 晚期非小细胞肺癌;抗癌增效方;临床研究

Clinical Study on Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Kangliu Zengxiao Decoction

WU Ji, XU Zhen-ye, WANG Zhong-qi, et al Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Kangliu Zengxiao Decoction (KLZX) in treating patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods Sixty-one patients with confirmed diagnosis of NSCLC of Ⅲa-Ⅳ stage were randomly assigned to the treatment group (32 patients) and the control group (29 patients). Both groups were treated with two cycles of chemotherapy NP regimen, while KLZX was given to the treatment group additionally. Results As compared with the control group, the improvements in the treatment group was better in terms of majority of clinical symptoms, median survival time, Karnofski score and body weight, also in increasing immune function, decreasing levels of tumor marks (CEA, VEGF, CYFRA21-1) and alleviating hemopoietic and digestive adverse reactions. But the two groups showed insignificant difference in reducing tumor size and stabilizing tumor foci. Conclusion Combined use of KLZX and chemotherapy has the toxicity reducing and effect enhancing action, is one of the effective approaches for treatment of advanced NSCLC.

KEYWORDS advanced non-small cell lung cancer; Kangliu Zengxiao Decoction; clinical study

近 50 年来,肺癌发病率和病死率呈急剧上升趋势。根据我国居民死因调查的结果,肺癌病死率从 20 世纪 70 年代中期至 90 年代初期的 20 年,增加近 1.5 倍,是增长最快的恶性肿瘤^[1]。其中 80% 为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),就诊时大部分患者已不能手术。化疗是非小细胞肺癌重要的治疗手段之一,但其疗效尚欠满意。中医药在稳定肺癌病灶和提高生活质量等方面,取得了较好的效果。抗癌增效方是我院徐振晔教授研制的抗肿瘤制剂,临床实践表明抗癌增效方伍用化疗有减毒增效作用,现将结果报告如下。

资料与方法

1 纳入标准 经 X 线、CT 等影像学、病理学、细胞学检查确诊为 NSCLC 者。按 WHO1997 年 TNM 分期标准^[2]确诊为Ⅲ~Ⅳ期不能手术治疗的 NSCLC 者。Karnofsky (KPS) 评分 ≥ 70 分,预计能完成化疗疗程或生存期 >4 个月者,年龄 18~78 岁、性别不限。参照《肺癌中西医综合治疗》中原发性支气管肺癌的中医辨证标准^[3],选择肺气不足、肾精亏损证患者进行临床观察。主证:(1)气短,神疲乏力,(2)腰酸腿软,(3)头晕耳鸣,(4)畏寒怕冷,(5)舌红,或舌淡红少苔。次证:(1)自汗盗汗,(2)口干欲饮或少饮,(3)夜尿频多,(4)脉虚无力或脉弱少数。凡主证符合 3 项,次证符合 1 项或主证符合 2 项,次证符合 2 项者,即可确诊。

2 排除标准 合并严重心、肝、肾病变和血液系统疾病者;肝转移、脑转移不能切除者;严重感染者;中

基金项目:上海市重点学科建设项目资助(No. Y0302)

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海 200032)

通讯作者:徐振晔, Tel: 021-58835753, E-mail: sunny.wuji@163.

com

医辨证上述主症少于 2 个、兼证少于 2 个者;未按规定用药者;拒绝化疗及未能完成全化疗疗程者。

3 临床资料 采用前瞻性、随机、单盲、对照的临床研究方法。本研究病例来自上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 2005 年 7 月—2008 年 2 月治疗的住院患者 64 例,采用随机数字表法分为治疗组(中药加化疗组)33 例和对照组(单纯化疗组)31 例。因未能完成化疗疗程,治疗组 1 例退出,化疗组 2 例退出。故可评价的患者 61 例。治疗组 32 例,男 20 例,女 12 例;年龄 43~78 岁,平均 64.7 岁;病程 0.43~8.37 个月,平均 4.53 个月;Ⅲa 期 9 例,Ⅲb 期 7 例,Ⅳ期 16 例;鳞癌 11 例,腺癌 21 例;初治患者 7 例,复治患者 25 例;KPS 评分 82.14。对照组 29 例,男 17 例,女 12 例;年龄 39~77 岁,平均 62.3 岁;病程 0.63~7.47 个月,平均 4.10 个月;Ⅲa 期 7 例,Ⅲb 期 8 例,Ⅳ期 14 例;鳞癌 13 例,腺癌 16 例;初治患者 6 例,复治患者 23 例;KPS 评分 83.61。经 χ^2 检验,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 抗癌增效方主要由生黄芪、黄精、姜黄连、制苍术等组成,每剂水煎 300 mL,由上海中医药大学附属龙华医院提供。化疗药物:诺维本(NVB),10 mg/瓶,法国皮尔·法伯公司生产;顺铂(DDP),20 mg/瓶,齐鲁制药厂生产。

对照组:采用 NP 方案化疗, NVB 25~30 mg/m²,第 1、8 天,静脉滴注;DDP 70~80 mg/m²,第 1~3 天,静脉滴注,4 周为 1 个疗程,用 2 个疗程。

治疗组:采取上述化疗的同时采用抗癌增效方,每次 150 mL,每天 2 次口服,直到化疗疗程结束。

5 观察指标

5.1 生存期观察 化疗结束后每个月随访 1 次,直至患者死亡或失访。

5.2 肿瘤疗效 根据 WHO 肿瘤病灶分类及疗效评价标准^[4]。完全缓解(CR):肿块完全消失,并持续 1 个月以上无复发或转移。部分缓解(PR):肿块缩小 50% 以上,时间不少于 4 周,测量可采用双直径测量或单直径测量;无变化(NC):肿块缩小不及 50% 或增大未超过 25%;进展(PD):一个或多个病变增大 25% 以上或出现新病变。

5.3 临床症状疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]的原发性支气管肺癌的症状疗效标准。明显改善:治疗后症状积分值下降 $\geq 2/3$;部分改善:治疗后症状积分值下降 $\geq 1/3$,但 $< 2/3$;无改善:治疗后症状积分值下降 $< 1/3$;恶化:治疗后症状积分值上升。

5.4 生活质量及体重 生活质量根据 KPS 评

分^[6]评定,治疗后 KPS 评分升高 ≥ 10 分为提高,减少 ≥ 10 分为降低,介于二者之间为稳定。疗程结束后,较治疗前体重增加或减少 1 kg 者为“增加”或“减轻”;增加或减少未超过 1 kg 者为“稳定”。

5.5 不良反应 观察治疗中造血系统、肝肾功能、肠胃功能等出现的不良反应;根据 WHO 制定的《抗癌药物毒性反应分度标准》^[7]评定。血细胞和肝肾功能采用美国 Beckman 全自动生化分析仪测定,试剂盒为浙江东瓯工程有限公司提供。

5.6 免疫功能 治疗前后检测细胞免疫功能[自然杀伤(NK)细胞, T 淋巴细胞(CD₃、CD₄、CD₈)及 CD₄/CD₈],采用美国 BD 公司 FACSscan 型流式细胞仪检测;正常值范围分别为:12.3%~23.5%, 71.7%~85.0%, 37.6%~54.0%, 29.2%~41.2% 及 0.85~1.79。

5.7 肿瘤标志物变化 治疗前后检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞角质蛋白 19 片段(CYFRA21-1)。CEA 采用放射免疫测定法(RIA),试剂盒由天津德普公司生产,以 CEA $> 15 \mu\text{g/L}$ 为阳性;VEGF 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检验,试剂盒由晶美公司 R&D 公司分装,正常值参考范围 40.5~91.1 ng/L;CYFRA21-1 采用电化学测定法,仪器为罗氏公司提供的 Roche 电化学分析仪,以 CYFRA21-1 $> 3.30 \mu\text{g/L}$ 为阳性。

6 统计学方法 应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。定量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;定性资料用率表示,采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组中位生存期比较 治疗组中位生存期为 15.62 个月,对照组中位生存期为 11.27 个月,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2 两组肿瘤客观疗效比较 两组均无 CR 者;治疗组 32 例,PR 8 例,NC 19 例,PD 5 例,稳定率(CR + PR + NC)为 84.38%;对照组 29 例,PR 5 例,NC 14 例,PD 8 例,稳定率为 65.52%;两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 两组临床症状疗效比较 治疗组治疗后神疲乏力、腰膝酸软、食欲不振症状改善明显($P<0.05$),对照组症状改善不明显;对自汗盗汗、头晕症状的改善率两组差异无统计学意义。治疗组的临床症状改善率达 46.88%,而对照组仅为 17.24%。

4 两组生活质量及体重比较 KPS 评分:治疗组提高 7 例,稳定 21 例;对照组提高 2 例,稳定 14 例;两

组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组生活质量提高优于对照组。体重增加:治疗组 10 例,对照组 4 例,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。

5 两组不良反应比较(表 1) 治疗过程中,治疗组出现的骨髓抑制和消化道不良反应明显低于对照组($P < 0.05$)。肝肾功能损伤两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	Ⅲ°~Ⅳ°骨髓抑制	肝肾功能损伤	消化道反应
治疗	32	10(31.25)*	1(3.13)	8(25.00)*
对照	29	19(65.52)	2(6.90)	14(48.28)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

6 两组细胞免疫功能比较(表 2) 治疗后治疗组与对照组同期比较,NK 细胞、 CD_3 、 CD_4 及 CD_4/CD_8 均有明显提高($P < 0.05$)。

7 两组 CEA、VEGF 及 CYFRA21-1 比较(表 3) 治疗后,治疗组 CEA、VEGF、CYFRA21-1 显著下降,而对照组 VEGF 则显著上升($P < 0.05$)。

讨 论

肺癌是近年来发病率增长最快的恶性肿瘤之一。目前化疗是治疗晚期非小细胞肺癌的主要方法,但其疗效并不能令人满意,且由化疗引起的骨髓抑制、肝肾功能损害及消化道反应等不良反应,常令患者因不能耐受而中止化疗,造成治疗中断及生活质量明显下降。徐振晔等^[8]观察到患者化疗时多出现神疲乏力、气短懒言、恶心呕吐、口苦口淡无味等症状,中医辨证为精气亏损,兼有湿热阻遏脾胃,由此制定出具有益气养精、健脾化湿功效的抗癌增效方。临床试验证明此方合用化疗治疗非小细胞肺癌,能明显减轻化疗不良反应,改善患者症状,提高机体免疫功能,降低肿瘤抗原

水平,有一定的减毒增效作用。

肿瘤的发生发展与机体免疫状态有关,目前公认宿主的 T 淋巴细胞、NK 细胞是机体抗恶性肿瘤免疫监视系统中主要的功能细胞。 CD_3^+ 是成熟的 T 细胞表面的共同标志, CD_4^+ 为辅助免疫作用的 T 细胞,具有激发和增生细胞活性 T 细胞和 NK 细胞的作用, CD_8^+ 是抑制免疫作用的 T 细胞,它的增多,可抑制宿主免疫反应,降低清除癌细胞能力。 CD_8^+ 细胞增多和 CD_4^+ 细胞减少,能降低细胞毒 T 细胞和 NK 细胞的杀瘤作用。故认为, CD_4/CD_8 比值能较准确地反映肿瘤患者的细胞免疫功能,判断免疫状态。有资料^[9]表明,在肿瘤患者外周血中常出现 T 细胞亚群的紊乱,表现为 CD_3 、 CD_4 和 CD_4/CD_8 比值下降, CD_8 上升,这种变化随着肿瘤的进展而加重。

肿瘤持续性生长和转移需要新生血管的形成,VEGF 不仅能促进血管内皮细胞分裂增殖,而且还能促进微静脉和小静脉的通透性增加,因而 VEGF 表达对肿瘤生长和转移具有重要作用^[10]。CEA 最初主要用于消化道肿瘤的诊断和疗效观察,近 10 年的研究表明^[3],CEA 水平与肺癌的分期及恶性程度呈正相关关系。CYFRA21-1 对非小细胞肺癌患者的诊断、病情监视和疗效判断有较高的临床应用价值,其血清水平与肺癌的分期、病情进展和预后密切相关^[11]。

肺癌患者肿瘤标志物水平的变化一定程度上能反映病情的发展变化,免疫功能高低则反应出患者正气的虚衰。本研究中治疗组患者经治疗后免疫指标得到不同程度的改善,肿瘤指标均呈现下降趋势,生活质量得以提高,显示抗癌增效方不仅能减轻化疗不良反应,帮助患者安全渡过化疗期,更能通过扶正(补肾养精)调节机体阴阳平衡,调动患者自身的抗肿瘤能力,具有

表 2 治疗前后两组免疫功能变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NK	CD_3	CD_4	CD_8	CD_4/CD_8
			(%)				
治疗	32	治疗前	20.16 ± 8.74	62.69 ± 9.11	37.12 ± 7.93	31.84 ± 6.28	1.17 ± 0.23
		治疗后	23.97 ± 6.42*	68.03 ± 7.64* [△]	48.38 ± 10.71* [△]	33.73 ± 9.46	1.43 ± 0.29* [△]
对照	29	治疗前	20.39 ± 6.58	63.17 ± 8.26	42.67 ± 9.30	29.60 ± 10.03	1.44 ± 0.30
		治疗后	18.92 ± 5.71	58.39 ± 7.05	35.74 ± 8.62	32.82 ± 9.75	1.08 ± 0.22*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 两组 CEA、VEGF 及 CYFRA21-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	VEGF (ng/L)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)
治疗	32	治疗前	47.68 ± 22.19	128.63 ± 37.34	16.27 ± 7.54
		治疗后	17.83 ± 9.47* [△]	109.46 ± 38.70*	8.35 ± 4.09*
对照	29	治疗前	46.50 ± 19.48	102.13 ± 27.40	15.38 ± 8.40
		治疗后	41.23 ± 17.64	112.81 ± 33.06*	14.26 ± 10.38

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

显著的减毒增效作用。

参 考 文 献

- [1] 邹小农. 中国肺癌流行病学[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007,14(12):881-883.
Zhou XN. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2007,14(12):881-883.
- [2] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer[J]. Chest, 1997,111(6):1710-1717.
- [3] 徐振晔,杨宇飞主编. 肺癌中西医结合治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:451-456.
Xu ZY, Yang YF, eds. Treatment on lung cancer with combination of TCM and chemotherapy[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:451-456,214.
- [4] 孙燕主编. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:994.
Sun Y, ed. Medical oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001:994.
- [5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:219.
Zheng XY, ed. Guiding principle of clinical study on new drugs of traditional Chinese medicine[S]. Beijing: Chinese Medicine and Technology Publishing Company, 2002: 219.
- [6] 吴阶平,裘法祖主编. 黄家驷外科学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1986:141.
Wu JP, Qiu FZ, eds. Huang Jiasi surgery[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986:141.
- [7] 查人俊,和长青,曾狄闻,主编. 现代肺癌诊断与治疗[M]. 第2版. 北京:人民军医出版社, 1999:416-417.
Zha RJ, He CQ, Zeng DW, eds. Modern diagnosis and treatment of lung cancer[M]. 2nd ed. Beijing: People's Military Medical Press, 1999:416-417.
- [8] 徐振晔,金长娟,沈德义,等. 中医药分阶段结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007,27(10):874-878.
Xu ZY, Jin CJ, Shen DY, et al. Clinical study on treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine in different stages combined with chemotherapy[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(10):874-878.
- [9] 周卫东,徐振晔,王中奇,等. 抗癌增效方对 NSCLC 化疗患者免疫功能及血清 VEGF、CYFRA21-1 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005,39(3):6-8.
Zhou WD, Xu ZY, Wang ZQ, et al. Effects of "Kangliu Zengxiao decoction" on immunological functions and serum VEGF and CYFRA21-1 in patients with non-small cell lung cancer[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2005,39(3):6-8.
- [10] 王中奇,徐振晔,周卫东,等. 中西医结合规范化治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中医药通报, 2006,5(3):39-43.
Wang ZQ, Xu ZY, Zhou WD, et al. Clinical study on non-small cell lung cancer treated normally with the combination of TCM and chemotherapy[J]. Tradit Chin Med J, 2006, 5(3):39-43.
- [11] 沈德义,沈敏琪,李炯. CYFRA21-1 监测对非小细胞肺癌的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2001,13(1):49-50.
Shen DY, Shen MQ, Li J. Clinical value of detection of CYFRA21-1 in the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res Clin, 2001,13(1):49-50.

(收稿:2009-07-08 修回:2009-11-20)

第三次全国中西医结合传染病学术会议征文通知

由中国中西医结合学会传染病专业委员会主办的第三次全国中西医结合传染病学术会议,拟于2010年5月下旬在广西桂林召开。

1 会议征文内容 (1)各种传染病的中西医结合诊疗和实验研究;(2)中医药和中西医结合防治传染病的经验总结;(3)中西医结合防治传染病的研究方法、思路和发展战略;(4)中医药和中西医结合诊疗传染病的进展和评价;(5)运用多种疗法(如针灸、气功等)、多种给药途径(栓剂、保留灌肠、皮肤给药、器官给药、腧穴给药等)治疗各种传染病的应用和配合应用研究;(6)各种传染病动物模型、病理机制、检测技术、诊断标准的最新进展及动态。

2 征文要求 5 000 字以内,未经正式发表,并提供 500 字以内的中文摘要,注明作者姓名、单位名称、地址及邮编、E-mail 地址。投稿人:广东省深圳市布心路 2019 号(邮编 518020)深圳市东湖医院,龚广(手机:13828882108)。欢迎通过电子邮件投稿,发至 zxyjherb@163.com,并注明“会议征文”。截稿日期:2010 年 3 月 31 日。