

· 临床论著 ·

紫龙金片维持治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察

陈遐林 孙彩萍 王建芳

摘要 目的 观察同步放化疗后紫龙金片维持治疗对局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及生活质量的影响。**方法** 66 例经同步放化疗后取得缓解或稳定的局部晚期 NSCLC 患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 33 例。治疗组给予紫龙金片(0.65 g/片),每次 4 片,每日 3 次,服药至疾病进展或无法耐受;对照组给予安慰剂,每次 4 片,每日 3 次。统计分析两组患者的无疾病进展生存期、1、2 年生存率及生活质量的改变。**结果** 试验过程中有 4 例脱落,62 例可评价疗效,治疗组 30 例,对照组 32 例。治疗组和对照组的无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 9.20 个月、6.23 个月,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);1 年生存率治疗组为 73.0%,优于对照组的 51.7%($P < 0.05$);治疗组和对照组 2 年生存率分别为 52.0%、48.6%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,治疗组躯体、角色、社会功能领域及总健康状况得分升高,乏力、呼吸困难及咳嗽得分下降($P < 0.05$),治疗组神疲乏力、少气懒言、头晕眼花、食欲不振、咳嗽、自汗症状改善($P < 0.05$);两组患者的不良反应均在可接受范围内。**结论** 紫龙金片维持治疗局部晚期 NSCLC 安全有效,可延长患者的无进展生存期及 1 年生存率,改善局部晚期 NSCLC 的中医症状,提高患者的生活质量。

关键词 紫龙金片;局部晚期非小细胞肺癌;维持治疗;无进展生存时间;生活质量

Maintenance Therapy of Zilongjin Tablet for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients: Efficacy Observation CHEN Xia-lin, SUN Cai-ping, and WANG Jian-fang Department of Radiation Oncology, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang (312000)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and quality of life (QOL) of Zilongjin Tablet (ZT) as maintenance therapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty-six patients with relieved or stable locally advanced NSCLC were randomly assigned to the treatment group and the control group, 33 in each group. Patients in the treatment group took ZT (0.65 g/tablet), 4 tablets each time, thrice per day. Patients in the control group took placebos, 4 tablets each time, thrice per day. Progression-free survival (PFS) was statistically analyzed, 1-year survival rate and 2-year survival rate were calculated, and changes of QOL were observed. **Results** Four cases dropped out in the process. Efficacy could be assessed in 62 cases, 30 in the treatment group and 32 in the control group. Progression free survival (PFS) was 9.20 months in the treatment group and 6.23 months in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). One year survival rate was 73.0% in the treatment group, better than that of the control group (51.7%), with statistical difference between two groups ($P < 0.05$). Two years survival rate was 52.0% and 48.6% respectively in the two groups, with no statistical difference ($P > 0.05$). Compared with the control group, scores of physical, role, social, global QOL decreased, and disease-related symptoms such as fatigue, dyspnea, cough were improved in treatment group ($P < 0.05$). In the treatment group symptoms such as fatigue, less of strength, shortage of qi, laziness for talking, dizziness, dim of sight, anorexia, cough, spontaneous sweating were all improved ($P < 0.05$). Adverse reactions could

基金项目:浙江省中医药科技计划资助项目(No. 2012ZB160)

作者单位:浙江省绍兴市人民医院放疗科(浙江 312000)

通讯作者:王建芳, Tel: 0575-88229072, E-mail: sxwxdd@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.035

be accepted by all patients in the two groups. **Conclusions** Maintenance treatment of ZT was safe and feasible for locally advanced NSCLC patients. It could prolong PFS and one-year survival rate, improve symptoms of Chinese medicine, and elevate their QOL.

KEYWORDS Zilongjin Tablet; locally advanced non-small-cell lung cancer; maintenance treatment; progression-free survival; quality of life

维持治疗是中晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 放化疗后处于客观缓解或稳定后一种新的治疗选择。越来越多的研究表明, 中医药在延长患者生存期及改善患者症状方面有一定优势^[1,2], 开展中医药在中晚期恶性肿瘤维持治疗领域的研究可能是目前综合治疗措施有益的补充。紫龙金片是国内外第一个系统地完成了基因、细胞周期蛋白和信号通路等细胞分子生物学基础研究的天然抗癌药物, 主要由黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、郁金等组成, 本研究应用紫龙金片对经过放化疗治疗的局部晚期 NSCLC 患者进行维持治疗, 观察其对患者生存率及生活质量的影响。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《原发性肺癌诊疗规范(2011 版)》^[3]; 中医辨证标准按照《实用中医师肿瘤手册》^[4], 辨证为气血两虚证, 具有神疲乏力、少气懒言、头晕眼花、食欲不振、咳嗽、气短、自汗盗汗、疼痛、舌质淡胖或有瘀斑、舌苔薄白或薄黄、脉细弱等症状。

2 纳入标准 有明确的病理学诊断; 未曾行放化疗治疗; 按照 2009 年美国癌症联合会 (AJCC) 癌症分期第 7 版肿瘤分期系统^[5], 根据肿瘤原发灶情况 (Tumor, T)、区域淋巴结受累情况 (Node, N)、远处转移情况 (Metastasis, M), 局部晚期包括 cT2N2M0、cT2N3M0、cT3N1M0、cT3N2M0、cT3N3M0; 预计生存时间 > 3 个月; 年龄 18 ~ 65 岁; 患者均签署知情同意书。

3 排除标准 同步放化疗结束后均行胸腹部 CT、颅脑 MRI、骨骼 ECT 检查确定治疗疗效, 不能达到稳定者以上者; 明显的心、肺、肝、肾及 IV 度骨髓抑制者; 孕妇及哺乳期女性, 不能合作的精神病患者; 正在参加其他药物试验者; 功能状态评分 (performance status, PS) > 3 分。

4 一般资料 选择 2010 年 1 月—2013 年 12 月在浙江省绍兴市人民医院放射治疗科治疗的局部晚期 NSCLC 患者 66 例为研究对象, 所有患者均采用 GP 方案诱导化疗 ≥ 1 个疗程, 诱导化疗结束后接

受三维适形或调强放射治疗, 放疗期间给予顺铂同步化疗。选择经过上述治疗后, 按 RECIST 标准疗效评价稳定及以上 66 例患者, 随机分成治疗组和对照组, 每组 33 例。两组患者的基线资料 (病理类型、性别、吸烟史、年龄、分期、PS 评分) 及化疗药物选择、放疗剂量方面等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经绍兴市人民医院伦理委员会审批通过 (2014 伦理第 39 号)。

表 1 两组患者一般资料比较 (例)				
项目	治疗组 (33 例)	对照组 (33 例)	χ^2	P 值
年龄				
≥65 岁	15	17	0.24	>0.05
<65 岁	18	16		
性别				
男	26	27	0.10	>0.05
女	7	6		
PS 评分				
0 ~ 1 分	18	21	0.56	>0.05
2 分	15	12		
吸烟史				
是	18	16	0.24	>0.05
否	15	17		
病理类型				
鳞癌	19	18	0.06	>0.05
腺癌	9	9		
腺鳞癌	3	2		
其他	2	4		
肿瘤分期				
cT2N2M0	7	6	0.31	>0.05
cT2N3M0	6	6		
cT3N1M0	6	7		
cT3N2M0	4	5		
cT3N3M0	10	9		
计划靶区剂量 (Gy)				
60 ~ 70	28	26	0.41	>0.05
54 ~ 60	5	7		

5 治疗方法 治疗组给予紫龙金片 (0.65 g/片, 天津中新药业隆顺榕制药厂, 产品批号: EY35626) 每次 4 片, 每日 3 次, 饭后服用; 对照组给予口服安慰剂 (天津中新药业公司提供的使用面粉制作的形状、颜色均相同的片剂) 每次 4 片, 每日 3 次, 饭后服用。定期每月对患者的身体状况行 PS 评分, 复查血相关指

标,如血常规、生化全套、肺癌指标;每 2~3 个月进行随访评估,复查胸部 CT、腹部 CT、颅脑 MRI 等影像学检查。严格遵守随访制度,通过建立多种联系方式随访患者,同时对于擅自更改治疗方案或未按计划服药按出组处理。

6 观察指标及方法

6.1 临床疗效 受试者治疗前及每次疗效评价时检查血常规、肝功能和心电图,此后每 2~3 个月进行 1 次随访评估。通过平扫或强化 CT 检查评估疗效,比较治疗前后肿瘤大小变化,按实体瘤治疗疗效评价标准进行疗效评价,无进展生存期定义为患者开始治疗至出现疾病进展或末次随访时间,并观察患者 1、2 年生存率。

6.2 生活质量评价 生活质量采用欧洲癌症研究与治疗组织的肺癌患者生存质量量表 EORTC QLQ-LC43 进行测定,该量表由核心量表 EORTC QLQ-LC30^[6] 和肺癌特异子量表 EORTC QLQ-LC13^[7] 组成。

6.3 中医证候评价 中医证候主要观察神疲乏力、少气懒言、头晕眼花、食欲不振、咳嗽、自汗等气血两虚证候的改变。

6.4 不良反应 观察患者有无皮疹等药物过敏反应,有无恶心、呕吐、反酸等胃肠道反应以及头晕、头痛等神经症状不良反应。

7 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 17.0 进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,疗效比较采用秩和检验,计量资料采用 t 检验,采用 Kaplan-Meier 法估计生存率,两组生存曲线比较采用 Log rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 截止最终随访日期 2014 年 12 月,共有 4 例脱落。治疗组共有 3 例,2 例因胃肠道反应出组,1 例因失访;对照组 1 例因失访。实际可评价疗效病例 62 例,治疗组 30 例,对照组 32 例。

2 两组患者无进展生存期及 1、2 年生存率比较 (图 1~3) 治疗组和对照组中位 PFS 分别为 9.20 个月和 6.23 个月,治疗组的中位 PFS 延长了 2.97 个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.64, P < 0.05$)。治疗组 1 年生存率为 73.0%,对照组为 51.7%,治疗组优于对照组($\chi^2 = 3.95, P < 0.05$)。两组患者的 2 年生存率分别为 52.0%、48.6%,两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.57, P > 0.05$)。

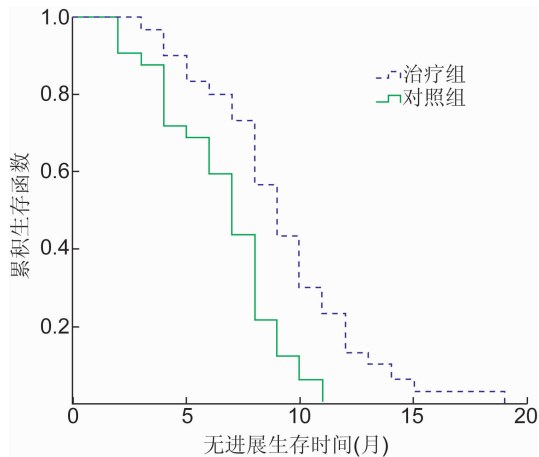


图 1 两组患者无进展生存时间比较

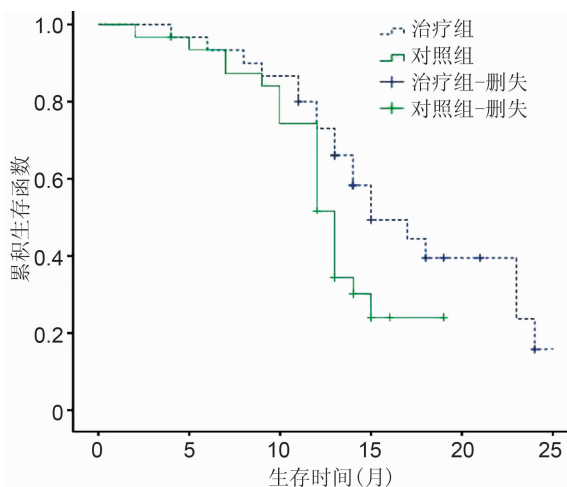


图 2 两组患者 1 年生存率比较

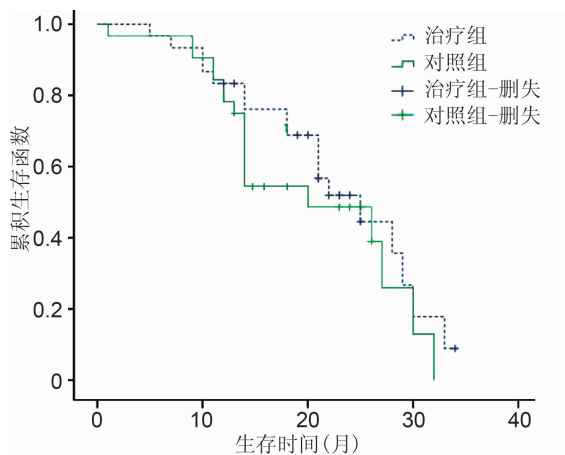


图 3 两组患者 2 年生存率比较

3 两组患者治疗前后生活质量比较 (表 2) 两组患者的生活质量治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,与对照组比较,治疗组躯

体、角色、社会功能领域及总健康状况评分升高($P < 0.05$);乏力、呼吸困难、咳嗽评分下降($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后生活质量比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(30 例)		对照组(32 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体功能	62 ± 15	88 ± 23 *	61 ± 19	63 ± 17
角色功能	57 ± 15	79 ± 21 *	60 ± 13	61 ± 18
情绪功能	55 ± 11	58 ± 16	53 ± 14	57 ± 15
认知功能	75 ± 21	78 ± 20	80 ± 19	81 ± 21
社会功能	63 ± 20	89 ± 13 *	62 ± 18	64 ± 12
总健康	54 ± 16	74 ± 18 *	53 ± 14	55 ± 11
乏力	96 ± 32	67 ± 17 *	94 ± 29	88 ± 21
疼痛	24 ± 7	20 ± 6	20 ± 5	18 ± 5
呼吸困难	31 ± 8	15 ± 7 *	34 ± 7	29 ± 10
失眠	47 ± 13	43 ± 16	50 ± 19	44 ± 15
食欲丧失	26 ± 10	8 ± 3	24 ± 9	21 ± 10
便秘	8 ± 4	6 ± 3	10 ± 4	8 ± 4
呼吸困难	27 ± 12	26 ± 9	26 ± 9	26 ± 8
咳嗽	43 ± 17	21 ± 10 *	45 ± 16	42 ± 17

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

4 两组患者治疗前后中医症状比较(表 3) 与对照组比较,治疗 3 个月后,治疗组神疲乏力、少气懒言、头晕眼花、食欲不振、咳嗽、自汗症状明显改善($P < 0.05$)。

5 不良反应 治疗组 2 例受试者分别在用药第 1 天及第 7 天出现恶心呕吐,分级为 2 级,予对症止吐后好转,考虑患者需要长期用药,予停药,余未见明显不良反应,无药物相关性死亡发生。

讨 论

维持治疗指对接受若干疗程联合治疗后疾病无进展的患者,为巩固疗效而采取的进一步治疗,这种治疗的目的是最大限度控制肿瘤、改善生活质量、延长生存期。这种新的治疗模式的理论基础来源于 Goldie and Cold-man 假设^[8],该理论认为早期使用非交叉耐药的药物可以在耐药性产生前增加杀伤肿瘤细胞的效能,使治疗效果最优化。

目前,维持治疗的临床研究主要包括单药维持化

疗或靶向维持治疗。Paz-Ares LG 等^[9]进行的一项Ⅲ期临床研究显示,对比安慰剂维持治疗,培美曲塞单药维持治疗可降低病死率,延长患者的总生存时间。Perol M 等^[10]进行的一项Ⅲ期临床试验(IFCT),铂类联合吉西他滨治疗后未出现进展的 NSCLC 患者,随机分入观察组和吉西他滨或厄洛替尼维持治疗组,直到出现疾病进展后接受培美曲塞二线治疗,与观察组相比,吉西他滨维持治疗可延长意向治疗人群的 PFS。EORTC 08021 研究表明^[11],采用吉非替尼做维持治疗,可延长晚期肺腺癌患者生存时间,且药物毒副反应在可接受范围内。虽然化疗药物或靶向药物维持治疗在一定程度上可延长患者的生存时间,但是化疗药物的毒副反应易在体内蓄积,影响患者的免疫功能,而靶向药物价格昂贵,影响患者的生活质量,这在一定程度上限制了其在临床上的广泛使用。

中医药有肿瘤病灶稳定率高,症状改善率高,毒副反应小的疗效特点。刘志臻等^[12]用肺泰胶囊维持治疗中 NSCLC,可延长患者的无进展生存期(6.23 vs. 4.67 个月, $P = 0.048$),且不良反应小。紫龙金片作为一种中成药抗肿瘤药物,基础研究已证实可阻断癌细胞的细胞信号通路,抑制癌基因及激活抑癌基因表达的作用,从而抑制肿瘤细胞增殖或阻止正常细胞癌变^[13]。王代树等^[14]研究证明,紫龙金片溶解后经机体吸收,通过血液循环,经细胞之间的分子信号转化通路和酶的作用进入肿瘤病灶区域,然后再经过肿瘤细胞膜进入细胞质,最后作用于细胞核,影响癌基因与抑癌基因的转录及表达。多项临床研究^[15-17]证实,紫龙金片配联合化疗治疗中晚期肺癌,可以提高临床症状改善率、病灶缓解率,提高患者的生活质量及增强免疫力。紫龙金联合放疗治疗 NSCLC 的研究也屡有报道,李维廉等^[18]观察放疗联合紫龙金治疗年龄 70 岁以上老年中晚期 NSCLC 的疗效和耐受性,联合治疗组的 1、2 年病灶局部控制率均高于单纯放疗组,而且联合治疗组的毒副反应优于单纯放疗组。因此,紫龙金片配合放、化疗治疗肺癌的疗效得到肯定。

表 3 两组患者治疗前后症状比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	神疲乏力	少气懒言	头晕眼花	食欲不振	咳嗽	自汗
治疗	30	治疗前	2.1 ± 1.4	2.4 ± 1.6	1.9 ± 1.1	2.3 ± 1.3	2.0 ± 1.5	1.7 ± 0.7
		治疗后	1.2 ± 0.9 *	1.3 ± 0.8 *	0.9 ± 0.5 *	1.0 ± 0.5 *	0.8 ± 0.3 *	0.7 ± 0.3 *
对照	32	治疗前	2.2 ± 1.2	2.5 ± 1.7	1.8 ± 1.0	2.2 ± 1.4	1.9 ± 1.2	1.8 ± 0.9
		治疗后	2.0 ± 1.1	2.2 ± 1.4	1.7 ± 0.8	2.1 ± 1.3	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.0

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

本研究应用紫龙金片维持治疗放化疗后的局部晚期 NSCLC 患者,结果提示治疗组的中位 PFS 较对照组延长 2.93 个月,且 1 年生存率明显高于对照组,进一步证实了局部晚期 NSCLC 患者合理使用中医药进行维持治疗对于延长生存期具有一定的意义。同时本研究证实紫龙金片可缓解患者的神疲乏力、少气懒言、头晕眼花、食欲不振、咳嗽、自汗等中医症状,改善患者的躯体、角色、社会功能领域、总健康状况及乏力、呼吸困难、咳嗽等症状,提高患者的生活质量。本研究发现两组患者的 2 年生存率差别不明显,可能与患者病情进展后接受后续治疗有关。本研究中,治疗组少数患者出现恶心呕吐等毒副反应,但症状均较轻,患者耐受性好。因此,对于局部晚期 NSCLC 患者经放化疗后取得病灶稳定的患者,使用紫龙金片进行维持治疗,有潜在的临床获益,更多的循证医学依据尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 吴依芬,徐舒,贾筠,等.诱导化疗后参一胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的生存影响[J].广州中医药大学学报,2014,31(1):40-43.
- [2] 王璐,孙智霞,冯光强,等.中医辨证维持治疗对晚期非小细胞肺癌化疗后的生存质量及无进展生存的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,11(13):319-322.
- [3] 支修益,吴一龙,马胜林,等.原发性肺癌诊疗规范(2011版)[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):677-688.
- [4] 刘嘉湘,王羲明,范忠泽,等.实用中医肿瘤手册[M].上海:上海科技教育出版社,1996:93-97.
- [5] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system [J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- [6] Fayers PM, Aaronson NK, Biordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [D]. Brussels: EORTC Data Centre, 1995: 10-20.
- [7] Bergman BL, Aaronson NK, Ahmedzai S, et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life [J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(5): 635-642.
- [8] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate [J]. Cancer Treat Rep, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
- [9] Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu MJ, et al. PAR-AMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23): 2895-2902.
- [10] Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28): 3516-3524.
- [11] Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC08021/ILCP01/03) [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(15): 2331-2340.
- [12] 刘志臻,余宗阳,欧阳学农,等.肺泰胶囊维持治疗对中晚期非小细胞肺癌无进展生存期的影响[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(4):344-346.
- [13] Zhang P, Wang X, Xiong SJ, et al. Genome wide expression analysis of the effect of Chinese patent medicine Zilongjin Tablet on four human lung carcinoma cell lines [J]. Phytother Res, 2011, 25(10): 1472-1479.
- [14] 王代树,梁云燕.2001 年诺贝尔医学奖对中医药基础研究的启发[J].中西医结合学报,2004,2(1):10-13.
- [15] 赵永明.紫龙金在非小细胞肺癌联合化疗中的作用[J].浙江临床医学,2007,9(12):1632.
- [16] 束家和,吴丽英,周荣耀.紫龙金片对中晚期肺癌化疗减毒增效作用的临床观察[J].中国肿瘤临床,2002,29(8):593-594.
- [17] 丁勇敏,俞哲燕,谢欢.伊立替康及卡铂联合紫龙金片一线治疗广泛期小细胞肺癌近期疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2013,37(6):745-747.
- [18] 李维廉,王凤玮,朱思伟,等.三维适形放疗联合中药紫龙金治疗老年中晚期 NSCLC 临床观察[A].中国老年学学会老年肿瘤专业委员会年会暨第五届中国老年肿瘤学大会论文集[C].2012.

(收稿:2016-05-16 修回:2017-02-20)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶