

· 中医药 · 中西医结合 ·

金复康口服液合软化汤联合化疗治疗气阴两虚型 Ⅲb ~ Ⅳ期非小细胞肺癌

慕晓艳¹, 白浩然¹, 周晓辉², 肖凌¹, 朱丽华¹, 刘吟絮¹, 周蕾¹, 徐蔚杰¹,
周之毅¹, 姚逸临¹, 陈智伟³, 李湧健⁴, 张子文⁵, 吕梅君⁶, 李和根¹

1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032; 2. 上海市第六人民医院呼吸内科, 上海 200233;
3. 上海市胸科医院肿瘤科, 上海 200030; 4. 苏州市中医院肿瘤科, 江苏 苏州 215003;
5. 常熟市第二人民医院肿瘤科, 江苏 常熟 215500; 6. 上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433

摘要: **目的** 观察辨证辨病结合的Ⅲb ~ Ⅳ期非小细胞肺癌中医治疗方案的临床疗效。**方法** 采用多中心、前瞻性、随机、对照的研究方法,将 2015 年 10 月至 2017 年 1 月收治的 89 例气阴两虚型Ⅲb ~ Ⅳ期非小细胞肺癌患者分为治疗组(予中医综合治疗方案)44 例、对照组(予单独化疗治疗)45 例。对照组予含铂两药化疗。治疗组在对照组的基础上,口服金复康口服液合软化汤,治疗 2 个周期后对患者进行定期随访。主要指标为近期疗效、生存质量、中医症状改善情况、免疫功能等。**结果** 在瘤灶控制率方面,治疗组的靶病灶客观缓解率 29.55%、疾病控制率 95.46%,对照组客观缓解率 2.00%、疾病控制率 73.1%,治疗组显著优于对照组($P < 0.05$);在体力状况评分方面,治疗组患者的 KPS 评分提高 18 例,稳定 25 例,下降 1 例,对照组提高 1 例,稳定 29 例,下降 15 例,治疗组较对照组有明显的改善($P < 0.05$);在临床证候积分的改善方面,治疗组积分变化显效 5 例,有效 27 例,无效 12 例,对照组积分变化显效 1 例,有效 5 例,无效 39 例,治疗组的中医证候疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 金复康口服液合软化汤联合化疗可以稳定及缩小病灶,提高患者生活质量,改善气阴两虚型晚期肺癌化疗患者临床症状,具有较好的安全性。金复康口服液合软化汤联合化疗治疗气阴两虚型Ⅲb ~ Ⅳ期非小细胞肺癌是一种行之有效的治疗方法。

关键词: 非小细胞肺癌; 气阴两虚型; 金复康口服液; 软化汤

中图分类号: R 734.2 R 241.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1271-04

Jinfukang and Ruanhua decoction combined with chemotherapy in the treatment of stage III b to IV non-small cell lung cancer with Qi and Yin deficiency

MU Xiao-yan*, BAI Hao-ran, ZHOU Xiao-hui, XIAO Ling, ZHU Li-hua, LIU Yin-xu, ZHOU Lei, XU Wei-jie,
ZHOU Zhi-yi, YAO Yi-lin, CHEN Zhi-wei, LI Yong-jian, ZHANG Zi-wen, LV Mei-jun, LI He-gen

* Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 20032, China

Corresponding author: LI He-gen, E-mail: shlaogen@163.com

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Chinese medicine treatment of stage III b to IV non-small cell lung cancer (NSCLC) based on syndrome differentiation and disease differentiation. **Methods** A multicenter, prospective, randomized, controlled study was conducted. From October 2015 to January 2017, 89 patients with stage III b to IV NSCLC with Qi and Yin deficiency were divided into treatment group (44 cases, treated with comprehensive treatment of Chinese medicine) and control group (45 cases, treated with chemotherapy alone). The control group received platinum-containing two-drug chemotherapy, and the treatment group received Jinfukang combined with Ruanhua decoction on the basis of control group treatment. All the patients were followed up regularly after 2 cycles of treatment. The main indicators were short-term efficacy, quality of life, improvement of Chinese medicine symptoms and immune function. **Results** In terms of tumor control rate, the objective remission rate of target lesions and disease control rate in treatment group were significantly higher than those in control group (29.55% vs 2.00%, 95.46% vs 73.1%, all $P < 0.05$). In the treatment group, the KPS

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.09.030

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心项目 (SHDC12016114); 十三五“重大新药创制”科技重大专项 2017ZX09304001)

通讯作者: 李和根, E-mail: shlaogen@163.com

score increased in 18 cases, stabilized in 25 cases and decreased in 1 case, while the KPS score improved in 1 case, stabilized in 29 cases and decreased in 15 cases in the control group. The physical condition score of the treatment group was significantly improved than that of the control group ($P < 0.05$). In the improvement of clinical syndrome integral, the treatment group showed marked effect in 5 cases, effective in 27 cases, ineffective in 12 cases, and the control group showed marked effect in 1 case, effective in 5 cases and ineffective in 39 cases. The treatment group had better curative effect than the control group on Chinese medicine syndrome ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinfukang and Ruanhua decoction combined with chemotherapy can stabilize and narrow the focus, improve the quality of life, improve the clinical symptoms of patients with advanced lung cancer with deficiency of both Qi and Yin, and have good safety. It's an effective treatment for stage III b to IV NSCLC with Qi and Yin deficiency.

Key words: Non-small cell lung cancer; Qi and Yin deficiency; Jinfukang; Ruanhua decoction

Fund program: Program of Development Center for Medical Science & Technology National Health Commission of the People's Republic of China (SHDC12016114); The thirteenth Five-Year Plan "Major New Drugs Innovation and Development" Technology Major Program (2017ZX09304001)

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其死亡率近年来一直居恶性肿瘤之首,临床上约超过 80% 的肺癌患者在确诊时已属晚期^[1-2]。肺癌主要分为小细胞型(SCLC)和非小细胞型肺癌(NSCLC),NSCLC 占肺癌总数的 80% ~ 85% 左右^[3-4]。目前虽然外科手术、化疗、放疗的疗效已逐步提高,对于肺癌的诊治也取得了长足的进步,肺癌患者死亡率及 5 年生存率并未得到显著的改善^[5],尤其是晚期肺癌患者。晚期 NSCLC 已无法通过手术根治性切除,治疗晚期 NSCLC 的方法基本是放疗、化疗、靶向及中医药治疗等几种方法。中医药在改善患者症状,提高患者生存质量,以及对化疗药物的减毒增效、提高临床疗效等方面均有着不可轻视的作用。因此,中医药联合化疗的综合治疗方案,在晚期 NSCLC 治疗中逐渐受到重视。本研究旨在评估中医综合治疗在气阴两虚型晚期 NSCLC 患者中的疗效,从而实现进一步提升中医药的作用并形成可推广的行业方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用多中心、前瞻性、随机、对照的研究方法,收集 2015 年 10 月至 2017 年 1 月于上海中医药大学附属龙华医院、上海市肺科医院、上海市胸科医院、苏州市中医医院、常熟市第二人民医院肿瘤科诊治的气阴两虚型住院患者。本研究随机化方案采用分中心分层随机区组方法。所有病例均签署知情同意书。按卫生部《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断,依据细胞学或病理学分型诊断明确。参照《肺癌中西医综合治疗》原发性支气管肺癌的中医辨证,选择气阴两虚证患者进行临床观察。主证:(1)咳嗽少痰;(2)气短,神疲乏力;(3)口干不多饮。次证:(1)自汗,盗汗;(2)舌偏红或有齿印,脉细弱。凡符合主证二项,次证一项以上者即可诊断。

1.2 纳入标准 经病理学或细胞学确诊为 III b ~ IV 期非小细胞肺癌带瘤患者;未手术带瘤者,或虽经手术但未行根治切除的带瘤者,或根治术后复发转移有可评价瘤灶者;以初治患者为主。年龄 ≥ 18 岁;体能状况卡氏评分(KPS) ≥ 60 分;预计生存期 ≥ 6 个月;中性粒细胞绝对值 $> 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $> 80 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $> 100 g/L$;肝肾功能正常者。

1.3 排除标准 有严重并发症者,肝、肾、心脏功能不全者;5 年内患有其他肿瘤史;妊娠或哺乳期患者;糖尿病患者;有不易控制的精神病史者。

1.4 治疗方法 对照组采用含铂两药化疗方案:多西他赛 $75 mg/m^2, d1$;紫杉醇 $175 mg/m^2, d1$;培美曲塞 $500 mg/m^2, d1$;联合铂类药物:顺铂 $75 mg/m^2, d1$ (或总量分 3 d 给药)或奈达铂 $80 mg/m^2, d1$ 或卡铂 $AUC = 5 mg \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}, d1$ 。21 ~ 28 d/周期,治疗 2 周期。治疗组采用的化疗方案同对照组,同时予以金复康口服液加软化汤 2 个周期,21 ~ 28 d/周期,化疗第 6 天开始服用。金复康口服液:由黄芪、北沙参、天冬、麦冬、女贞子、石上柏、重楼、石见穿等组成,为吉林金复康药业生产,国药准字 Z19991043,30 ml \times 9 支/盒。批号:150706,30 ml/次,一天 3 次,饭后服用。软化汤:由夏枯草、海藻、皂角刺等组成,为龙华医院院内制剂(沪药制字 Z05170730),批号:151230,25 ml 兑 20 ml 温开水,一天 3 次,饭中或饭后服用。药瓶由龙华医院药房统一提供。

1.5 疗效标准与观察指标 肿瘤客观疗效采用 RECIST 1.1 肿瘤疗效评价标准。免疫功能参照 2002 年版《中药新药治疗原发性支气管肺癌的临床研究指导原则》^[6]中关于免疫功能的疗效判定标准,以 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的变化分别评价疗效。治疗后指标增高 $\geq 10\%$,或由异常恢复到正常为有效,治疗后指标提高或降低不足 10%,或维持在正常范围为稳

定,治疗后下降 $\geq 10\%$,或由正常转变为异常为无效。正常值参考范围: NK (CD56 + 16): 10% ~ 19.8%, CD3⁺: 68.2% ~ 86.7%, CD4⁺: 36% ~ 54.4%, CD8⁺: 26.1% ~ 43%。生活质量根据 KPS 百分评定法进行,治疗后 KPS 评分增加 ≥ 10 分者为提高,减少 ≥ 10 分为降低,增加或减少 < 10 分为稳定。临床症状参照 2002 年版《中药新药治疗原发性支气管肺癌的临床研究指导原则》^[6]中关于中医证候的疗效判定标准,单项症状评分的总积分为中医证候评分,依据治疗前后的积分变化情况评定证候疗效。治疗后积分值下降 $\geq 70\%$ 为显效,症状好转,治疗后积分下降 $\geq 30\%$,但 $< 70\%$ 为有效,症状无明显改善或加重,治疗后积分减少 $< 30\%$ 为无效。

1.6 统计学分析 采用 EpiData 3.1 软件建立数据库。所有数据由两人单独输入并进行一致性检查,同时抽取 10% 的数据进行人工核对。数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。分类指标采用 $n(\%)$ 进行统计描述,无序计数资料采用秩和检验,单向有序计数资料采用 χ^2 检验。计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述;若符合正态分布且方差齐的采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料描述 采用分层随机区组的随机方法将符合入组要求的病例分为两个研究组,共收治病例 89 例,随机分为治疗组 44 例、对照组 45 例。两组病例的人口学资料、临床分期、病理类型、KPS 评分、转移情况无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 肿瘤客观疗效分析 靶病灶评价中治疗组 PR 13 例,SD 29 例,PD 2 例,客观缓解率(CR + PR)为 29.55%,疾病控制率(CR + PR + SD)为 95.46%;对照组 PR 9 例,SD 32 例,PD 4 例,客观缓解率(CR + PR)为 2.00%,疾病控制率(CR + PR + SD)为 73.1%。治疗组客观缓解率、疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 免疫指标评价 两组治疗前 NK 细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平差异无统计学意义,治疗后两组 NK 细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较前下降,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 生活质量评价 依据治疗前后的 KPS 评分变化情况评定生活质量。治疗组 KPS 评分提高 18 例,稳定 25 例,下降 1 例;对照组提高 1 例,稳定 29 例,下降 15 例。与对照组相比,治疗组的 KPS 评分明显改善($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 中医证候积分变化 治疗组积分变化显效 5 例,有效 27 例,无效 12 例,对照组积分变化显效 1 例,有效 5 例,无效 39 例,与对照组相比,治疗组的中医证候疗效显著优于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 患者一般资料情况 例(%)

项目	治疗组 (n=44)	对照组 (n=45)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别(例,男/女)	32/12	29/16	1.094	0.296
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.49 ± 9.91	61.17 ± 7.61	0.361	0.719
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.28 ± 10.34	62.64 ± 9.14	0.308	0.759
TNM 分期				
IIIb 期	11(25.00)	9(20.00)		
IV 期	33(75.00)	36(80.00)	1.093	0.296
KPS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	79.24 ± 17.54	78.35 ± 17.49	0.318	0.766
病理类型				
鳞癌	13(29.55)	11(24.44)		
腺癌	26(59.09)	28(62.22)		
腺鳞癌	0	1(2.22)	0.483	0.673
大细胞癌	1(2.27)	0		
其他	4(9.09)	5(11.11)		
转移情况				
有	40(90.91)	43(95.56)		
无	4(9.09)	2(4.44)	1.714	0.190

表 2 两组治疗前后靶病灶评价情况 例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD
治疗组	44	0	13(29.55)	29(65.91)	2(4.55)
对照组	45	0	9(2.00)	32(71.10)	4(8.88)
Z 值				4.496	
P 值				0.040	

表 3 两组治疗前后免疫指标变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
NK 细胞	治疗组	26.01 ± 26.51	21.81 ± 11.52	0.924	0.310
	对照组	26.42 ± 6.49	18.29 ± 5.56	1.467	0.154
CD3 ⁺	治疗组	80.44 ± 10.39	64.66 ± 12.44	6.454	0.000
	对照组	79.93 ± 8.75	69.58 ± 10.62	0.782	0.318
CD4 ⁺	治疗组	36.70 ± 10.17	38.39 ± 12.35	0.760	0.335
	对照组	37.43 ± 7.74	39.69 ± 10.40	0.653	0.432
CD8 ⁺	治疗组	22.07 ± 9.78	21.31 ± 10.00	0.377	0.705
	对照组	22.29 ± 8.53	31.03 ± 13.45	1.628	0.081
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗组	1.94 ± 0.86	2.35 ± 1.58	1.544	0.110
	对照组	1.92 ± 0.45	1.91 ± 0.94	1.276	0.243

注:治疗组 n=44;对照组 n=45。

表 4 两组治疗后 KPS 评分情况比较 例(%)

组别	例数	提高	稳定	下降
治疗组	44	18(40.91)	25(56.82)	1(2.27)
对照组	45	1(2.27)	29(64.44)	15(33.33)
Z 值			27.749	
P 值			0.000	

表 5 两组治疗后中医证候疗效评价 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效
治疗组	44	5(11.36)	27(61.36)	12(27.27)
对照组	45	1(2.22)	5(11.11)	39(86.67)
Z 值			32.078	
P 值			0.000	

3 讨论

肿瘤是一种全身性疾病,多为本虚标实之病。正如《内经》所说:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”。《医宗必读·积聚》:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”。国医大师刘嘉湘教授从中医正气的发病学原理中受到启发,结合自己多年治疗肿瘤的临证经验,提出了“无虚不成瘤”,创立了“扶正治瘤”的学术思想体系,主张“扶正是根本,祛邪是目的”的治疗理念^[7]。晚期肺癌患者,日久耗气伤阴,故以气阴两虚证为多见,治疗多以益气养阴为主^[8-11]。刘老根据多年临床经验研制出益气养阴、清热解毒的金复康口服液,联合软坚散结、祛湿化痰的软化汤共同使用,可益气养阴,固本培元,气血津液逐渐恢复,气血充足,肺得其养,五脏调和,则诸症自去。

在此次研究中,针对性的选取了气阴两虚型的晚期患者。治疗组客观缓解率、疾病控制率显著优于对照组,有明确的稳定及缩小瘤灶的作用。金复康口服液合软化汤可以提高气阴两虚型晚期 NSCLC 化疗患者 KPS 评分,提高患者的生活质量,使患者保持较好的机体状态,进一步提高对化疗药物的耐受度。

人体的免疫功能与肿瘤的发生、发展及复发转移有着紧密的关联性。在机体抵抗肿瘤生成的过程中,细胞免疫起主导作用,而体液免疫一般起到辅助作用^[12],而 NK 细胞可以在不依赖 T 细胞的情况下,仍然起到抗肿瘤的作用^[13]。在服用金复康与软化汤的同时进行化疗,治疗组 NK 细胞由异常向正常范围转变,但因样本量过小,无统计学差异。金复康口服液还可以调节 T 细胞的功能状态,抑制调节性 T 细胞的表达^[8,13]。在化疗同时予患者口服金复康口服液及软化汤治疗,可以调节晚期气阴两虚型肺癌患者的免疫功能。此次研究中,选取了多种铂类两药联合化疗方案,在进一步的研究中,将设定单一的化疗方案,尽可能的减少不同化疗方案治疗产生的差异。

晚期患者不能耐受化疗的原因主要是全身的毒副反应明显。气阴两虚型晚期 NSCLC 患者素体体虚,不耐攻伐,接受化疗之后进一步加重其气阴亏损。金复康口服液合软化汤可健脾益气,养肺胃之阴,使得脾胃得以恢复,升降功能恢复正常,故而可以缓解化疗引起的胃肠道反应。金复康口服液合软化汤具有健脾滋肾润肺之功效,脾胃健运则气血充盈,金水相生则阴精充盛,降低化疗中骨髓抑制的发生,使得患者的进一步治疗得到保证。

随着医学的发展,晚期 NSCLC 的治疗模式也逐步转变为个体化的精准治疗模式,尤其是向依据临床

特征病理类型(分子分型)制定个体化治疗模式发展。中医药在治疗晚期患者的辅助治疗中起着积极的作用,中医辨证分型亦是中医的个体化治疗模式,不同证型的患者选用不同类型的药物治疗。本研究表明,气阴两虚型晚期 NSCLC 患者可以在金复康口服液合软化汤联合化疗的治疗方案中获益。此次研究中患者多为 EGFR 阴性,其中少部分患者为 EGFR 阳性,但因无法承受药物高昂的费用而放弃靶向治疗。所以在气阴两虚型晚期 NSCLC 患者 EGFR 为阴性或无法承受昂贵的靶向治疗费用或一线靶向治疗失败时,金复康口服液合软化汤联合含铂两药化疗为这些患者提供了一种新的选择。中医药以其整体观念和独有的“辨证论治”体系,在改善生活质量和临床症状方面已体现出其独特的优势。在今后的研究中更要发挥中医中药之所长,使更多的肺癌患者获益。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA-Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Zhang HJ. Three generations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors developed to revolutionize the therapy of lung cancer [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3867-3872.
- [4] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 330-353.
- [5] Roth JA, Goulart BH, Ravelo A, et al. Survival gains from first-line systemic therapy in metastatic non-small cell lung cancer in the US, 1990-2015: progress and opportunities [J]. Oncologist, 2017, 22(3): 304-310.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-221.
- [7] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验 [J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 67-70.
- [8] 刘嘉湘, 施志明, 李和根, 等. 益肺抗癌饮治疗 271 例非小细胞肺癌研究 [J]. 医学研究通讯, 2003, 32(3): 23-24.
- [9] 焦丽静, 杨铭, 黄默菲, 等. 基于复杂网络的治疗肺癌方药及配伍规律研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 14-20.
- [10] 王利, 张天嵩, 潘宝峰, 等. 基于数据挖掘的中药复方治疗中晚期非小细胞肺癌用药规律研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 37-40.
- [11] 谢长生, 王东建, 潘磊, 等. 561 例肺癌中医证型与 TNM 分期及病理类型的相关性探索 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(6): 398.
- [12] 陈慰峰. 医学免疫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [13] 徐蔚杰, 刘嘉湘, 赵丽红, 等. 益气养阴解毒方对晚期非小细胞肺癌相关免疫指标及血清 sB7-H3 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 53-56.