

·临床研究·

喘可治注射液联合化疗治疗老年非小细胞肺癌近期疗效观察

陈汉锐¹, 胡 蓉¹, 曹 洋¹, 黄学武¹, 黎 鹏¹, 许铮弟², 林丽珠¹ (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 广州万正药业有限公司, 广东 广州 510663)

摘要: **目的** 观察喘可治注射液联合化疗治疗Ⅲ、Ⅳ期老年非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效。**方法** 采用前瞻性、随机、对照的临床研究方法, 将 62 例老年 NSCLC 病例按 1:1 比例分为试验组(喘可治注射液 + 中医辨证论治 + 化疗)和对照组(中医辨证论治 + 化疗), 其中试验组 32 例, 对照组 30 例。观察喘可治注射液联合化疗对瘤体大小、临床症状、体力状况(PS)评分、体质量的影响及化疗副反应。**结果** 试验组、对照组瘤体大小疗效评价: 有效率(ORR)分别为 31.3%、16.7%, 稳定率(DCR)分别为 84.4%、73.3%, 两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组咳嗽、咯痰、夜尿频多、畏寒肢冷等临床症状缓解率优于对照组 ($P<0.05$); 试验组的 PS 评分改善优于对照组 ($P<0.05$); 试验组治疗后体质量增加率及稳定率均高于对照组 ($P<0.05$); 试验组骨髓抑制程度较对照组轻, 其中白细胞及中性粒细胞变化有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 喘可治注射液应用于Ⅲ、Ⅳ期老年 NSCLC 化疗患者具有增效减毒的协同作用, 能明显改善临床症状、提高 PS 评分, 维持体质量及有效减轻骨髓抑制。

关键词: 喘可治注射液; 非小细胞肺癌; 老年; 化学治疗

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)05-0635-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.029

Short-term Therapeutic Effect of *Chuankezhi* Injection Combined with Chemotherapy for Treatment of Senile Patients with Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Hanrui¹, HU Rong¹, CAO Yang¹, HUANG Xuewu¹, LI Peng¹, XU Zhengdi², LIN Lizhu¹ (1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Guangzhou Wanzheng Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510663 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the short-term therapeutic effect of *Chuankezhi* injection (CI) combined with chemotherapy for the treatment of senile patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) at the stage III or IV. **Methods** A prospective, randomized, and controlled trial was carried out in 62 senile patients with NSCLC. The patients were randomly divided into two groups at the proportion of 1:1. The test group had 32 patients, and were given CI combined with chemotherapy, and the control group had 30 patients and were treated with chemotherapy alone. The outcomes included tumor size, clinical symptoms, physical state(PS) scores, body mass and adverse reactions of chemotherapy. **Results** Objective response rate(ORR) was 31.3%, 16.7%, disease control rate(DCR) was 84.4%, 73.3% in the test group and the control group respectively, and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The relief of clinical symptoms such as cough, expectoration, frequent nocturnal micturition of the test group was better than that of the control group ($P<0.05$). The test group had better effect on improving PS scores, increasing body mass increase rate and stability rate, improving bone marrow depression and the changes of white blood cells and neutrophil($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of senile patients with NSCLC at the stage of III or IV, CI has synergistic effects on enhancing efficacy and reducing toxicity of chemotherapy, it can

收稿日期: 2014-01-27

作者简介: 陈汉锐, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合临床肿瘤学。Email: chenhanrui1982@163.com。通讯作者: 林丽珠, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。研究方向: 中西医结合临床肿瘤学。Email: lizhulin903@21cn.com。

基金项目: 广东省教育部产学研结合项目(2012B091100051); 广东省中医药局科研课题(20132182)。

significantly improve the clinical symptoms and PS scores, maintaining body weight, and reduce chemotherapy-induced bone marrow suppression.

Keywords: Chuankezhi Injection; Non-small cell lung cancer; Senile; Chemotherapy

肺癌发病率及死亡率均位居我国恶性肿瘤的首位,大多数患者确诊时已属晚期,预后较差,中位生存期仅6~10个月^[1]。我国1年中有近60万人口死于肺癌,其中以老年患者为主^[2],老年肺癌的治疗已引起医学界的重视。课题组前期研究^[3]发现,中西医结合治疗方法能明显改善老年肺癌生存质量及延长生存期。喘可治注射液具有温阳补肾、纳气平喘止咳的功效,对恶性肿瘤具有改善生存质量、稳定瘤体、提高免疫力、缓解症状等作用^[4]。因此,我们采用前瞻性、随机、对照的临床研究方法,观察喘可治注射液联合化疗治疗Ⅲ、Ⅳ期老年非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参考《临床诊疗指南·肿瘤分册》中NSCLC的诊断标准^[5]。肺癌分期按照国际抗癌联盟(UICC)2009年第7版TNM分期标准^[6]。中医辨证分型参照《肿瘤治验集要》^[7],分肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚4型论治。

1.2 纳入标准 (1)经病理学或细胞学诊断的ⅢA、ⅢB、Ⅳ期的NSCLC患者;(2)年龄60~80岁;(3)无手术适应证或不愿意行手术治疗者;(4)估计生存期超过

3个月;(5)近1个月未行放疗、化疗;(6)具有化疗适应证,且体力状况(PS)评分≤2分;(7)愿意接受本方案治疗、能按医嘱坚持用药,依从性好的患者。

1.3 排除标准 (1)无明确肿瘤病灶,包括可测量和不可测量的病灶;(2)合并严重心脑血管疾病,全身情况差,或有精神障碍等疾病;(3)服用中药汤剂中含有补肾药成分者。

1.4 分组方法 采用前瞻性、随机、对照的临床研究方法,以SPSS19.0软件随机数字生成器获得随机数字,制成随机分配卡片,用信封密封保存,信封序号与卡片序号相同,并按编号顺序将信封依次排好。当有合格病例进入试验时,按其入组的先后次序,拆开号码相同的信封,按信封内卡片上的规定进行分组,将病例按1:1比例分为试验组和对照组。

1.5 一般资料 病例来源于2012年5月~2013年3月在广州中医药大学第一附属医院肿瘤科住院患者。本研究共纳入合格病例65例,脱落3例,共有62例完成治疗,其中试验组32例,对照组30例。两组在年龄、性别、PS评分、TNM分期、病理类型、中医证型以及化疗方案等方面均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1和表2。

表1 两组治疗前基线资料比较

Table 1 The comparison of baseline data before treatment

组别	n	年龄/岁	性别		PS评分			TNM分期			病理类型		
			男	女	0分	1分	2分	ⅢA	ⅢB	Ⅳ	腺癌	鳞癌	其他
试验组	32	66.53±4.72	20	12	2	26	4	4	3	25	24	8	0
对照组	30	66.73±4.11	18	12	2	22	6	4	5	21	21	8	1

表2 两组中医证型构成及化疗方案比较 $n(p/\%)$

Table 2 The comparison of TCM syndrome types and chemotherapy regimens

组别	n	中医证型				化疗方案	
		肺郁痰瘀	脾虚痰湿	阴虚痰热	气阴两虚	含铂两药	单药
试验组	32	19(59.4)	8(25.0)	2(6.3)	3(9.4)	28(87.5)	4(12.5)
对照组	30	13(43.3)	13(43.3)	2(6.7)	2(6.7)	25(83.3)	5(16.7)

1.6 治疗方法 试验组采用喘可治注射液+中医辨证论治+化学治疗;对照组采用中医辨证论治+化学治疗。具体给药方法如下:

1.6.1 喘可治注射液穴位注射 双侧交替足三里穴位注射喘可治注射液(广州万正药业有限公司),4 mL,每天1次,连续14 d,休息7 d。21 d为1个疗程,

治疗周期为2疗程。

1.6.2 中医辨证论治 以益气除痰方为基本方。处方:党参30 g、云苓15 g、薏苡仁30 g、生半夏(先煎)15 g、浙贝15 g、山慈菇15 g、守宫6 g、鱼腥草30 g、天冬20 g、仙鹤草30 g。按肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚4种分型随证加减。每日煎服1剂。治疗周期同1.6.1项下。

1.6.3 化疗方案 参考《NCCN 2011年NSCLC临床指南》^[8],治疗方案为:PS=2分时采用单药化疗方案,选用多西他赛、培美曲塞、吉西他滨;PS为0~1分采用含铂两药化疗方案:选用顺铂或卡铂与以下任何一种药物联合:紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、培美曲塞。治疗周期同1.6.1项下。

1.7 观察指标及疗效评价标准

1.7.1 瘤体大小 参照实体瘤疗效评价标准 RECIST1.1^[9], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、疾病进展 (PD), 有效率 (ORR) 为 CR+PR, 稳定率 (DCR) 为 CR+PR+SD。

1.7.2 临床症状 包括咳嗽、咯痰、气急、胸闷、夜尿频多、畏寒肢冷等, 分 4 级评分。参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》临床证候疗效判定标准^[10], 总体疗效分为显著改善、部分改善及无改善。

1.7.3 体力状况 (PS) 评分 采用美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 制定的 PS 评分标准^[11]。有效: 治疗后比治疗前提高 1 个级别或以上; 稳定: 治疗后与治疗前比较无明显变化; 无效: 治疗后比治疗前下降 1 个级别或以上。

1.7.4 体质量变化 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》疗效判定标准^[10], 排除胸水、腹水因素, 分为增加、稳定和下降。

1.7.5 不良反应 参照抗癌药物急性与亚急性毒副反应分度标准^[12], 观察两组患者在研究期间的骨髓抑制情况及消化道反应等相关指标, 以及两组患者在研究期间的心电图及肝肾功能等。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料符合正态分布者采用 *t* 检验, 不符合正态分布者采用秩和检验。计数资料采用卡方检验, 等级资料用秩和检验。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对瘤体大小的影响 两组均无 CR 病例; 试验组 PR 10 例, SD 17 例, PD 5 例, ORR 为 31.3 %, DCR 为 84.4 %。对照组 PR 5 例, SD 17 例, PD 8 例, ORR 为 16.7 %, DCR 为 73.3 %。试验组 ORR 及 DCR 均有高于对照组的趋势, 但两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 对瘤体大小的影响 $n(p/\%)$

Table 3 Effect on the size of tumor

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
试验组	32	0(0)	10(31.3)	17(53.1)	5(15.6)	10(31.3)	27(84.4)
对照组	30	0(0)	5(16.7)	17(56.7)	8(26.7)	5(16.7)	22(73.3)

2.2 对临床症状的影响 试验组中临床症状明显改善率及部分改善率均高于对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。两组各主要临床症状, 包括咳嗽、咯痰、气急、胸闷、夜尿频多以及畏寒肢冷等均有不同程度的缓解, 试验组咳嗽、咯痰、夜尿频多、畏寒肢冷等的缓解率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 对临床症状总体疗效的影响 $n(p/\%)$

Table 4 Effect on the overall efficacy of clinical symptoms

组别	<i>n</i>	显著改善	部分改善	无改善	<i>P</i> 值
试验组	32	8(25.0)	24(75.0)	0(0)	0.000
对照组	30	2(6.7)	16(53.3)	12(40.0)	

表 5 对主要症状的影响

Table 5 Effect on the main symptoms

主要症状	试验组(32 例)			对照组(30 例)			χ^2 值	<i>P</i> 值
	治疗前例数	缓解例数	缓解率/%	治疗前例数	缓解例数	缓解率/%		
咳嗽	31	28	90.3	27	13	48.1	12.389	0.000
咯痰	27	20	74.1	27	11	40.7	6.135	0.013
气急	26	16	61.5	17	6	35.3	2.833	0.092
胸闷	24	17	70.8	19	8	42.1	3.596	0.058
夜尿频多	20	20	100	18	8	44.4	15.079	0.000
畏寒肢冷	13	13	100	12	5	41.7	10.532	0.001

2.3 对 PS 评分的影响 试验组中 PS 评分有效率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 对 PS 评分的影响 $n(p/\%)$

Table 6 Effect on the PS score

组别	<i>n</i>	有效	稳定	无效	<i>P</i> 值
试验组	32	26(81.3)	4(12.5)	2(6.3)	0.027
对照组	30	16(53.3)	11(36.7)	3(10.0)	

2.4 体质量变化 试验组中体质量增加率及稳定率均高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 7 对体质量的影响 $n(p/\%)$

Table 7 Effect on the body weight

组别	<i>n</i>	增加	稳定	下降	<i>P</i> 值
试验组	32	18(56.3)	6(18.8)	8(25.0)	0.039
对照组	30	10(33.3)	5(16.7)	15(50.0)	

2.5 不良反应

2.5.1 骨髓抑制及胃肠道反应 与对照组比较, 试验组骨髓抑制有不同程度的减轻, 其中白细胞及中性粒细胞减少明显轻于对照组 ($P < 0.05$), 两组在恶心呕吐症状无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 8。

2.5.2 心肝肾不良反应 两组均有轻度的心肝肾功能损害, 两组在心肝肾功能损害的程度均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 9。

3 讨论

NSCLC 治疗是一个复杂的过程, 目前中晚期 NSCLC 仍然缺乏有效的治疗方法, 其中老年 NSCLC 的治疗更是存在着各种难题, 老年人各脏器功能减退、机体代谢减慢且基础疾病较多, 现代医学的手术、化疗和放疗 3 大治疗手段的应用均受到了限制,

表 8 两组骨髓抑制及胃肠道反应情况比较 $n(p/\%)$

Table 8 The comparison of bone marrow suppression and gastrointestinal tract response

化疗 副反应	试验组($n=32$)					对照组($n=30$)					P 值
	0°	I°	II°	III°	IV°	0°	I°	II°	III°	IV°	
HGB 降低	24(75)	8(25)	0	0	0	16(53.3)	11(36.7)	3(10)	0	0	0.051
WBC 减少	18(56.3)	10(31.3)	3(9.4)	1(3.1)	0	6(20)	13(43.3)	6(20)	3(10)	2(6.7)	0.002
NEU 减少	19(59.4)	9(28.1)	3(9.4)	1(3.1)	0	5(16.7)	13(43.3)	7(23.3)	3(10)	2(6.7)	0.000
PLT 减少	24(75)	6(18.8)	2(6.3)	0	0	17(56.7)	8(26.7)	3(10)	2(6.7)	0	0.102
恶心呕吐	16(50)	9(28.1)	6(18.8)	1(3.1)	0	15(50)	9(30)	4(13.3)	2(6.7)	0	0.994

表 9 两组心肝肾不良反应情况比较 $n(p/\%)$

Table 9 The comparison of heart, liver and kidney adverse reaction

不良反应	试验组($n=32$)					对照组($n=30$)					P 值
	0°	I°	II°	III°	IV°	0°	I°	II°	III°	IV°	
肝功能损害	25(78.1)	7(21.9)	0	0	0	20(66.7)	9(30)	1(3.3)	0	0	0.288
肾功能损害	24(75)	6(18.8)	0	0	0	22(73.3)	4(13.3)	4(13.3)	0	0	0.769
心脏毒性	30(93.8)	2(6.3)	0	0	0	28(93.3)	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0.921

常规放化疗的耐受性较差。中医药强调扶正与祛邪并用，中西医结合疗法是我国肿瘤治疗的特色和优势，以中医理论为指导，将中医药配合西医放化疗的增效减毒作用融为一体，更好地发挥综合治疗的效果。

中医认为老年肺癌患者多年高体弱，肾气亏虚，其病理特征是以正虚为本，邪实为标，虚实夹杂。《内经》云：“五脏六腑皆令人咳，非独肺也。”肾藏精而主纳气，若肾精、肾气不足，则摄纳无权，邪毒留聚，而出现咳嗽、气喘等症，因此，老年肺癌之治应重视肾本。喘可治注射液由淫羊藿、巴戟天组方，具有温阳补肾、纳气平喘止咳的功效。本研究发现喘可治联合化疗治疗老年 NSCLC 具有一定的增效减毒作用。与对照组比较，能明显提高 PS 评分、增加体质量，改善老年肺癌患者的咳嗽、气促等临床症状，明显提高了患者的生存质量，这与其提高机体的免疫功能有关；其次，喘可治结合化疗对瘤体大小的有效率及稳定率均有高于对照组的趋势，这可能与喘可治能增强细胞因子诱导的杀伤细胞的抗肿瘤活性有关^[13]，但两组差异无统计学意义($P>0.05$)，这可能与样本量不足有关；第三，喘可治能明显减轻化疗引起的白细胞及中性粒细胞减少程度。

本研究通过前瞻性、随机、对照的临床研究方法，根据辨病与辨证治疗相结合原则，采用喘可治注射液、中医辨证汤药联合化疗的治疗方法，发现喘可治注射液治疗Ⅲ、Ⅳ期老年 NSCLC 化疗患者在改善临床症状、提高 PS 评分、维持体质量及减轻骨髓抑制等方面有一定的优势，提示喘可治注射液与化疗对老年 NSCLC 具有一定的协同作用，为中西医结合治疗老年 NSCLC 提供了有效的治疗方案。

参考文献：

[1] Vamvakas L, Saloustros E, Karampeazis A, et al. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10 (3): 158-167.

[2] 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 136-139.

[3] 林丽珠, 周岱翰, 郑心婷. 中医药提高晚期非小细胞肺癌患者生存质量的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006; 26(5): 359-393.

[4] 史清华, 陈锐深, 谭开基, 等. 喘可治注射液治疗中晚期肺癌 40 例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(7): 442-443.

[5] 中华医学会. 临床诊疗指南(肿瘤分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 99-107.

[6] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors[J]. Thorac Oncol, 2007, 2: 706-714.

[7] 周岱翰. 肿瘤治验集要[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 1997: 134-141.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology for Non-Small Cell Lung Cancer(version 2.2011) [EB/OL]. www.nccn.org, 2012-10-25.

[9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.

[10] 国家食品药品监督管理总局. 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: 220-221.

[11] 林丽珠. 肿瘤中西医结合治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 480.

[12] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 142-145.

[13] 赵靖靖, 王其京, 潘科, 等. 喘可治注射液增强细胞因子诱导的杀伤细胞抗肿瘤活性的初步研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 106-109.

(编辑：梁进权)