

## 肺复方治疗中晚期老年非小细胞肺癌多中心临床研究\*

蒋益兰 潘敏求 蔡美 李琳霏 周坚 刘伟  
(湖南中医药研究院附属医院肿瘤科 湖南 410006)

**摘要:**目的 初步评价中药肺复方治疗老年非小细胞肺癌的临床疗效。方法 采用多中心、随机对照方法,将符合纳入标准的老年非小细胞肺癌 120 例,分为治疗组(中药肺复方组)和对照组(化疗+中药组)各 60 例。2 组均 4 周为 1 周期,连续治疗 2 个周期。观察并随访记录 2 组病例的临床症状、生活质量、体重、瘤体变化、疾病进展时间、中位生存期及生存率、毒副反应等。结果 2 组瘤体总有效率(完全缓解+部分缓解)分别为:5.00%、21.67%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗组瘤体稳定率(完全缓解+部分缓解+病灶稳定)为:75.00%,高于对照组 66.67%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。疾病进展时间(TTP)治疗组 5.0 月,对照组 4.8 月( $P > 0.05$ )。中位生存期(MST)治疗组 13.2 月,对照组 10.6 月( $P > 0.05$ )。1 年、2 年生存率治疗组分别为 48.33%、31.67%,高于对照组 36.67%、15.00%(2 年生存率  $P < 0.05$ );治疗组在临床症状、生存质量及体重改善等方面均优于对照组( $P < 0.05$ ),且无明显毒副反应。结论 中药肺复方治疗老年非小细胞肺癌,特别是中晚期患者,能减轻临床症状、改善生活质量、增加体重,并能稳定瘤体、延缓疾病进展、延长生存期,提示中医药治疗老年非小细胞肺癌是安全有效的治疗方法之一。

**关键词:**老年肺癌;肺复方;中药治疗;临床研究

中图分类号:R273

## Fei Fufang for senile non-small cell lung cancer: a multi-center randomized controlled clinical study\*

JIANG Yi-lan, PAN Min-qiu, CAI Mei, LI Lin-pei, ZHOU Jian, LIU Wei

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Hunan 410006)

**Abstract: Objective** To review initially the curative effect of Fei Fufang on senile non-small cell lung cancer. **Methods** The cases ( $n = 120$ ) were selected by applying multi-center randomized controlled method, and then divided into treatment group (treated with Fei Fufang) and control group (treated with chemotherapy and Chinese medicinals, each  $n = 60$ ). The clinical symptoms, quality of life, changes of body weight and tumor size, time of tumor progression (TTP), median survival time (MST), survival rate and toxic and adverse reactions were observed, followed up and recorded in two groups. **Results** The total effective rate (tumor size) was 5.00% in control group and 21.67% in treatment group ( $P < 0.05$ ). The stable rate was 75.00% in treatment group, which was higher than 66.6% in control group ( $P > 0.05$ ). TTP was 5.0 months in treatment group and 4.8 months in control group ( $P > 0.05$ ). MST was 13.2 months in treatment group and 10.6 months in control group ( $P > 0.05$ ). One-year survival rate was 48.33% and two-year survival rate was 31.67%, which were higher respectively than 36.67% and 15.00% in control group ( $P < 0.05$  in two-year survival rate). The treatment group had better effects on clinical symptoms, quality of life and body weight than control group

蒋益兰,女,主任医师,博士生导师

\* 湖南省科技厅科技计划资助项目(No. 2008SK3093)

( $P < 0.05$ ) and had no significant toxic and adverse reactions. **Conclusion** Fei Fufang for treating senile non-small cell lung cancer, especially for the patients with mid-stage or late-stage lung cancer, can relieve clinical symptoms, improve quality of life and body weight, stabilize tumor size, delay the development of disease, and prolong survival time.

**Key words:** senile lung cancer; Fei Fufang; treatment with Chinese medicine; clinical study

原发性支气管肺癌(简称肺癌)是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~90%<sup>[1]</sup>,老年肺癌的发病率逐年上升,中位发病年龄71岁<sup>[2]</sup>,且确诊时大多已是晚期<sup>[3]</sup>。随着年龄的增长,老年人各组织器官发生了不同程度的退行性病变或器质性病变,对各种应激反应和耐受性相对较差,如何选择安全有效的治疗方案日益受到临床工作者的关注。笔者采用随机对照、多中心的研究方法,运用中药肺复方治疗老年非小细胞肺癌60例,并与化疗加中药对照观察,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 西医诊断标准

西医诊断参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》(中华人民共和国卫生部医政司颁布)。全部病例均经CT或/和MRI检查,并经病理或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌。临床分期按国际抗癌联盟颁发的《肺癌的原发肿瘤、区域淋巴结、远处转移(TNM)分期标准》<sup>[4]</sup>。

### 1.2 中医辨证标准

参照《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床研究指导原则》拟定<sup>[5]</sup>。依据长期临床经验,拟定气阴两虚、痰毒内结证。主症:①咳嗽痰少;②痰中带血;③神疲乏力;④胸闷胸痛;⑤气短喘促。次症:①口干少饮;②自汗盗汗;③脉细涩或细弱;④舌红或有瘀点。凡具备主症3项、次症2项以上者,即可诊断。

### 1.3 纳入标准

符合上述诊断标准,证属气阴两虚、痰毒内结的非小细胞肺癌患者;临床分期Ⅲ~Ⅳ期;年龄大于或等于60岁且小于等于80岁;卡氏评分(Karnofsky, KPS)  $\geq 60$ 分,预计生存3个月以上;未行手术切除,或术后复发转移者;放、化疗结束2个月以上,经影像学检查仍有实质性肿块者;适合并可接受化疗;自愿接受本方案治疗,能按医嘱坚持服药,依从性较好者。

### 1.4 排除标准

不符合纳入标准者;转移性肺癌患者;严重心、

肝、肾功能损害者;外周血白细胞总数  $< 4 \times 10^9 L^{-1}$ 、血小板  $< 80 \times 10^9 L^{-1}$ 、血红蛋白  $< 80 g/L$ 者;未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

### 1.5 一般资料

本组120例为湖南省中医药研究院附属医院、株洲市中医院、衡阳市中医院、邵阳市中医院2008年1月至2009年12月间住院患者。其中治疗组60例,男42例,女18例;年龄60~80岁,平均(70.9  $\pm$  5.41)岁;病理类型:腺癌27例,鳞癌27例,其他癌6例;临床分期:Ⅲ期29例,Ⅳ期31例;卡氏评分71.88  $\pm$  6.98。对照组60例,男48例,女12例;年龄62~78岁,平均(69.32  $\pm$  6.13)岁;病理类型:腺癌28例,鳞癌25例,其他癌7例;临床分期:Ⅲ期26例,Ⅳ期34例;卡氏评分72.83  $\pm$  9.58。2组性别、年龄、病理类型和临床分期、卡氏评分、中医证候评分、体重等各项临床资料经统计学处理,均无显著差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.6 研究方法

本研究设计采用随机、对照、开放、多中心的方法进行临床观察。随机数字表利用SAS软件产生。各分中心的随机号由总负责中心统一发放。研究按1:1的比例随机分为2组,即治疗组(单纯中药组)和对照组(化疗+中药组)。

治疗组:中药肺复方,水煎,日1剂,分2次服,4周为1个周期,连续观察2个周期。肺复方的基本组成:白参10g(蒸兑),黄芪20g,茯苓10g,法半夏9g,枸杞子10g,灵芝10g,川贝母8g,麦冬10g,白芍10g,百合15g,桔梗10g,田三七粉3g(冲服),臭牡丹20g,半枝莲20g,白花蛇舌草20g,甘草5g。对照组:中药肺复方治疗,并采用GP或NP化疗方案。4周为1个周期,连续观察2个周期。GP方案:吉西他滨(GEM)1000 mg/m<sup>2</sup>,静滴,第1、8天;顺铂(DDP)80 mg/m<sup>2</sup>,静滴,第1天。NP方案:长春瑞滨(NVB)25 mg/m<sup>2</sup>,静滴,第1、8天;顺铂(DDP)60~80 mg/m<sup>2</sup>,静滴,第1天。2个周期后评价疗效及毒副反应。2组均严格按照各组治疗方案用药,化疗期间常规预防性使用止吐药物及集落

刺激因子治疗,但治疗期间严格禁止应用其他抗肿瘤及影响免疫功能的药物和治疗措施。

## 1.7 观察项目及疗效标准

### 1.7.1 观察项目

观察气阴两虚、瘀毒内结证的主要症状改变(咳嗽、痰血、疲乏、气促、胸痛、口干等)、生活质量(卡氏评分)、疾病进展时间(TTP)、中位生存时间、总生存期、肿瘤有效率(治疗前后的影像学检查如CT/MRI及B超等)、以及毒副反应(消化道反应、心电图、肝肾功能、外周血象)等。TTP为从治疗开始到疾病进展的时间。生存期为治疗开始到死亡或者末次随访的时间。

### 1.7.2 疗效标准

1.7.2.1 肿瘤客观疗效评定标准:根据实体瘤评价标准RECIST<sup>[6]</sup>将疗效分为CR(完全缓解)、PR(部分缓解)、SD(病灶稳定)、PD(病灶进展)。有效率(RR)为CR+PR,稳定率为CR+PR+SD。

1.7.2.2 中医证候改善评定标准:参照《中药新药治疗原发性支气管肺癌的临床研究指导原则》,根据治疗前后临床症状积分变化情况判定(按症状的无、轻、中、重度分别计0、1、2、3分)。治疗后积分值比治疗前积分值下降大于或等于70%为显著改善;治疗后

积分值比治疗前积分值下降大于或等于30%而小于70%为部分改善;治疗前后积分无变化或治疗后积分值比治疗前积分值下降小于30%为无改善。有效率为(显效+有效)/(显效+有效+无效)×100%。

1.7.2.3 生活质量评定标准:依据KPS行为状态评分标准判定。即治疗后比治疗前增加大于或等于10分者为提高;减少大于或等于10分者为降低;增加或减少小于10分者为稳定。

1.7.2.4 体重变化评定标准:治疗后体重较治疗前增加≥1.5 kg为增加;治疗后较治疗前减少增加≥1.5 kg为下降;体重无变化或增减不足1.5 kg为稳定。

1.7.2.5 化疗毒副反应:根据WHO抗癌药物急性性和亚急性表现及标准,分为0~4级进行评价。

## 1.8 统计方法

采用SPSS 11.5统计软件包建立数据库并进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料组间比较采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 中医证候(临床症状)

2组治疗后临床症状改善情况比较,经统计学处理,2组差异有统计学意义( $P=0.030$ ),表明治疗组在改善临床证候方面优于对照组。见表1。

表1 2组中医证候改善情况比较(例)

Table 1 Comprison in clinical symptom changes between two groups ( case)

| 组别<br>Group         | <i>n</i> | 明显改善<br>Significant | 部分改善<br>Partial | 无改善<br>No effective | 总有效率<br>Total effective rate (%) |
|---------------------|----------|---------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------|
| 治疗组 Treatment group | 60       | 15                  | 35              | 10                  | 83.33*                           |
| 对照组 Control group   | 60       | 8                   | 30              | 22                  | 63.33*                           |

注:治疗后2组间比较\* $P<0.05$ 。

Note: \*  $P<0.05$  compared between two groups after treatment.

### 2.2 生活质量

2组治疗后生存质量改善情况比较,经统计学

处理,有显著差异( $P=0.010$ ),表明治疗组卡氏评分改善优于对照组。见表2。

表2 2组卡氏评分治疗后情况比较(例)

Table 2 Comparison in KPS scores between two groups after treatment ( case)

| 组别 Group            | <i>n</i> | 提高 Improved | 稳定 Stable | 降低 Reduced | 有效率 Effective rate (%) |
|---------------------|----------|-------------|-----------|------------|------------------------|
| 治疗组 Treatment group | 60       | 23          | 27        | 10         | 83.3*                  |
| 对照组 Control group   | 60       | 15          | 20        | 25         | 58.3*                  |

注:治疗后2组间比较\* $P<0.05$ 。

Note: \*  $P<0.05$  compared between two groups after treatment.

### 2.3 疾病进展时间、中位生存期、生存率

本次研究于2008年1月~2009年12月纳入病例,其中因5例患者未完成2周期化疗,4例失访而

未纳入最后研究及数据分析,共完成合格病例120例。随访在患者观察用药结束后3个月开始,通过门诊、电话等方式进行。截至2011年12月30日,

已死亡 92 例, 28 例仍在随访中。

疾病进展时间治疗组 5.0 月, 对照组 4.8 月 2 组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.706$ ); 中位生存期 (MST) 治疗组 13.2 月, 对照组 10.6 月 2 组比较无统计学差异 ( $P = 0.913$ ); 1 年生存率治疗组 48.33%, 对照组 36.67% ( $P = 0.061$ ); 2 年生存率治疗组 31.67%, 对照组 15.00% ( $P = 0.043$ )。表明单纯中医药治疗同中药联合化疗组均能延长中位

生存期, 但在提高生存率方面治疗组优于对照组。

## 2.4 瘤体疗效

经统计学处理 2 组瘤体总有效率比有统计学意义, 瘤体稳定率比, 差异无统计学意义。表明中医药治疗在杀伤肿瘤细胞, 使瘤体缩小方面虽不及化疗药物, 但能控制疾病发展, 在稳定瘤体作用方面和化疗药物无明显差异。见表 3。

表 3 2 组瘤体变化情况比较(例)

Table 3 Comparison in tumor size changes between two groups (case)

| 组别 Group            | n  | 完全缓解 Completed | 部分缓解 Partial | 稳定 Stable | 病灶进展 Progressed | 有效率 Effective rate (%) | 稳定率 Stability rate (%) |
|---------------------|----|----------------|--------------|-----------|-----------------|------------------------|------------------------|
| 治疗组 Treatment group | 60 | 1              | 2            | 42        | 15              | 5.00*                  | 75.00**                |
| 对照组 Control group   | 60 | 1              | 12           | 27        | 20              | 21.67*                 | 66.67**                |

注: 2 组间比较\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$ 。

Note: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$ . compared between two groups.

## 2.5 体重

2 组治疗后体重变化情况, 治疗组 60 例体重提高者 18 例, 稳定者 30 例, 下降者 12 例; 对照组 60 例提高者 10 例, 稳定者 26 例, 下降者 24 例。组间比较差异有统计学意义 ( $P = 0.020$ ) 治疗组体重改善改善优于对照组。

## 2.6 毒副作用

本次研究过程中出现的临床毒副反应事件和实验室检查异常主要表现为化疗药物所致毒副反应, 其中以消化道反应(恶心呕吐及腹泻)、周围血象及肝功能的异常改变为主。对照组第 2 周期化疗后, 恶心呕吐、白细胞减少及肝功能异常 1~2 级发生率分别为 25.00%、42.00%、13.33% 3~4 级发生率分别为 3.33%、10.00%、3.33%。而治疗组有 3 例服中药后胃脘不适, 5 例轻度腹泻, 无明显与治疗相关的外周血象、肝肾功能改变。

## 3 讨论

恶性肿瘤已成为老年人的第 2 大死因, 其中三分之一是肺癌。随着老龄化问题的加重, 我国肺癌已成为发病率和病死率最高的恶性肿瘤。老年非小细胞肺癌患者主要特点为: ①年迈; ②对化疗、放疗的耐受性和敏感性差; ③重要脏器功能将衰退, 易发生骨髓抑制、感染及肝肾功能下降等; ④诊断时 III、IV 期患者比例较高, 手术机会少; ⑤合并症多, 如心血管疾病、心肺功能差; ⑥老年人的心理较脆弱, 对化疗的依从性差。因此, 对老年人 III、IV 期非小细胞肺癌患者是否化疗存有很多争论。多年来笔者探索

运用中医中药治疗老年非小细胞肺癌患者, 取得满意临床疗效。本研究采用多中心随机对照方法, 运用单纯中药肺复方治疗老年非小细胞肺癌 60 例, 并与化疗加中药 60 例对照观察, 结果 2 组瘤体总有效率分别为: 5.00%、21.67%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而治疗组瘤体稳定率为 75.00%, 高于对照组 66.67%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。疾病进展时间治疗组 5.0 月, 对照组 4.8 月。中位生存期治疗组 13.2 月, 对照组 10.6 月。1 年、2 年生存率治疗组分别为 48.33%、31.67%, 高于对照组 36.67%、15.00% (2 年生存率  $P < 0.05$ ); 同时治疗组在临床症状、生存质量及体重改善等方面均优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且无明显毒副反应。表明老年非小细胞肺癌, 特别是中晚期患者, 中医药是安全有效的治疗方法之一。

治疗肺癌疗效的评价应该是在满意的生活质量和较长的生存时间基础上取得较好的肿瘤缓解率, 而不是单纯强调瘤体缩小、消退及无瘤生存时间。西医化疗可能使瘤体在短时间内明显缩小, 但肿瘤大多很快复发或增大, 生存质量迅速下降, 生存期可能无明显延长甚至缩短。中医药治疗肺癌虽然近期有效率低, 瘤体缩小不明显或较缓慢, 但自觉症状改善明显, 生活质量提高, 瘤体的远期稳定率较高, 又无明显不良反应, 最终使生存期延长。

肺癌属于中医学“肺积”“咳嗽”“咯血”等范畴。笔者认为肺癌的发病机制为正气先虚, 邪毒乘虚而入, 使肺气闭郁, 宣降失司, 气机不畅, 气滞血

(下转第 720 页)

## 参考文献:

- [1] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 320.
- [2] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [3] 张子明, 李惠兰. 中风临床与康复 [M]. 北京: 华夏出版社, 2007: 143-146.
- [4] 唐平. 医学心理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 155-156.
- [5] 郑华, 李刚, 杨晓红. 183例中风后遗症的康复综合疗法 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(12): 27-28.
- [6] 江广予, 李昊凌. 醒脑开窍针刺法治疗急性中风患者 80例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5): 529-530.
- [7] 王强. 健脑安神针刺法对脑卒中后抑郁大鼠 5-羟色胺受体 IA、5-羟色胺受体 2AmRNA 水平表达的影响 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.

- [8] 张军, 马玲宁. 针刺治疗中风后抑郁症 78 例 [J]. 上海针灸杂志, 2003, 22(11): 33.
- [9] 申量飞, 孔莉, 石学敏. 醒脑开窍针法治疗卒中后抑郁症临床研究 [J]. 中国针灸, 2005, 25(1): 11-13.
- [10] 王海荣. 针刺治疗脑卒中后抑郁症 140 例 [J]. 中国中医急症, 2002, 11(14): 303-304.
- [11] 石学敏. 针灸学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 32-108.
- [12] 中华中医药学会. 中医护理常规技术操作规程 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 192.
- [13] 王永泉. 点穴治疗脑卒中偏瘫临床观察 [J]. 光明中医, 2007, 22(8): 31-33.
- [14] 吴宗源. 按摩治疗中风偏瘫的临床体会 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 1999, 12(1): 36.
- [15] 杨丽华, 张占伟, 刘涛杰. 醒脑开窍针法结合康复训练治疗脑卒中抑郁患者的临床观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(1): 18-19.

(收稿日期: 2012-05-17)

(上接第 715 页)

痰, 肺络受阻, 津液输布不利, 壅结为痰, 痰瘀交阻, 日久成积。因此, 本病以正虚为本, 邪实为标。虚则以气阴两虚、脾肾虚弱最为常见, 实则不外气滞、血瘀、痰凝、毒聚。如《医宗必读》曰“积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之。”《杂病源流犀烛》谓“邪积胸中, 阻塞气道, 气不得通, 为痰……为血, 皆得与正相搏, 邪既胜, 正不得制之, 遂结成形而有块。”临床上肺癌患者, 特别是老年晚期病人, 在出现咳嗽、痰血、胸痛等症的同时, 常见疲乏、气短、自汗、盗汗、口干、消瘦、脉细等气阴两虚征象。据此笔者拟定肺复方治疗。方中白参、黄芪、灵芝、茯苓益气健脾, 培土生金; 麦冬、百合、白芍养阴润肺; 川贝母、桔梗、法半夏化痰宣肺, 升降相因; 臭牡丹、半枝莲、白花蛇舌草清热解毒, 软坚散结, 并制白参、黄芪、法半夏温热之性“肾主骨生髓”“肝肾同源”枸杞子补益肝肾; 三七活血化痰; 甘草调和诸药。全方共达益气养阴、清热解毒、化痰散瘀、软坚散结、攻补兼施之效, 长期临床应用表明, 该方确为治疗中晚期肺癌之良方, 值得进一步开发研究。

## 参考文献:

- [1] ANGLIM PP, ALONZO TA, LAIRD - OFFRINGA IA. DNA methylation - based biomarkers for early detection of non - small cell lung cancer: an update [J]. MolCancer, 2008, 7(1): 81.
- [2] GERIDELLI C, LANGER C, MAUIBE P et al. Lung cancer in the elderly [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14): 1898-1907.
- [3] DEESOMCHOK A, DECHAYONBANCHA N, THONG-PRASERT S. Lung cancer in Maharaj Chiang Mai Hospital: comparison of the clinical manifestations between the young and old age groups [J]. J Med Assoc Thai, 2005, 88(9): 1236-1241.
- [4] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 399-401.
- [5] 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.
- [6] 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, 2004: 160-161.

(收稿日期: 2012-03-16)