

· 论 著 ·

同步放化疗联合中药健脾补肾法治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究

任洪波¹, 缪剑华², 袁经权², 夏春生^{1△}, 黄碧有¹, 包中会¹, 田 敏¹, 李少林³

(1. 重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科 400054; 2. 广西壮族自治区药用植物园, 南宁 530023; 3. 重庆医科大学放射肿瘤学教研室 400016)

摘要:目的 探讨同步放化疗联合中药健脾补肾法治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效。方法 126 例局部晚期非小细胞肺癌患者, 随机分为治疗组(同步放化疗联合中药健脾补肾)和对照组(同步放化疗)。治疗组 68 例(Ⅲa 期 28 例, Ⅲb 期 40 例), 放疗开始紫杉醇 135 mg/m² 静滴 d₁, 顺铂 60 mg/m² 静滴 d₃, 每 21~28 天重复。放疗结束后给予原方案化疗。共化疗 4 周期。在化疗结束时口服健脾补肾中药三胶扶正合剂每天 250 mL, 放化疗结束后每日口服 250 mL 至疾病进展。对照组放化疗方案均与治疗组相同。**结果** 全部病例随访 5 年以上, 随访率 95.24%。临床症状改善率治疗组为 80.88%(55/68), 对照组为 65.5%(38/58), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.82, P<0.05$)。治疗组 3、5 年生存率分别为 49.52%、21.49%, 中位生存时间(MST)22 个月; 对照组 3、5 年生存率分别为 36.73%、15.14%, 中位生存时间(MST)17 个月; 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.94, P<0.05$; $\chi^2=5.94, P<0.05$)。两组生存曲线比较差异有统计学意义($\chi^2=5.18, P<0.05$)。治疗组Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降的发生率 20.59% 低于对照组的 72.41%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=31.3, P<0.05$)。治疗组放射性食管炎、放射性肺炎发生率分别为 30.88%(21/68)、13.23%(9/68), 低于对照组的发生率, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.38$ 和 $10.13, P<0.05$)。**结论** 同步放化疗联合健脾补肾中医药治疗局部晚期非小细胞肺癌, 近期疗效、临床症状改善、3、5 年远期生存率较单纯同步放化疗提高, 毒性下降。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 同步放化疗; 放射治疗; 化学治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1894-03

Clinical observation of concurrent chemoradiotherapy combination chinese medicine to invigorate
the spleen and the kidney for locally advanced non-small cell lung cancer

Ren Hongbo¹, Miao Jianhua², Yuan Jingquan², Xia Chunsheng^{1△}, Huang Biyou¹, Bao Zhonghui¹, Tian Min¹, Li Shaolin³

(1. Department of Oncology, the Second People's Hospital of Banan District, Chongqing 400054, China;

2. Phar Malo-Arboretum, Zhuang Population Autonomous Region of Guangxi, Nanning, 530023, China;

3. Department of Radio-Oncology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect and side effects of concurrent chemoradiotherapy for concurrent chemoradiotherapy combination Chinese medicine to invigorate the spleen and the kidney for locally advanced non-small cell lung cancer. **Methods** 126 patients were randomly allocated into 2 groups. The therapy group(concurrent chemoradiotherapy combination Chinese medicine) ens 68 patients(Ⅲa stage 28 cases, Ⅲb stage 40 cases), the radiotherapy and chemotherapy was carried out the same as the Concurrent chemoradiotherapy group, i. e. firstly with paclitaxel 135mg/m² iv d₁, cisplatin 60mg/m² iv d₃, repeated every 28 days, total 4 cycle. After the chemotherapy to end take orally Sanjiao Fuzheng Heji 250ml once daily, when the disease progress to stop take orally Sanjiao Fuzheng Heji. **Results** All patients were followed-up for more than five years. The followed-up rate was 95.24%. In the therapy group, the 3-year survival rate and the 5-year survival rate were 49.52% and 21.49%, MST 22 months. In the concurrent chemoradiotherapy group the 3-year survival rate and the 5-year survival rate were 36.73% and 15.14%, MST 17 months. There was significant difference in two groups($P<0.05, \chi^2=4.94; \chi^2=5.94, P<0.05$). In the therapy group the Ⅲ-Ⅳ leucocyte decrease rate were 20.59%; radiation pneumonia were 13.23%; In the concurrent chemoradiotherapy group the Ⅲ-Ⅳ leucocyte decrease rate were 72.41%; radiation pneumonia were 13.23%; radiation esophagitis were 30.88%. There was significant difference in two groups($P<0.05$). **Conclusion** Concurrent Chemoradiotherapy combination Chinese medicine for advanced locally advanced non-small cell lung cancer can significantly improve the 3-year and 5-year survival rate and has degrade in toxicity-side effect.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; concurrent chemoradiotherapy; radiotherapy; chemotherapy

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 而中国又是世界上肺癌高发区, 文献报道发病率在 40 岁以后逐年上升, 在 70 岁左右时达到高峰。而肺癌早期缺乏特殊症状, 80% 以上的患者在确诊时是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 已是局部晚期病例, 失去手术机会, 而单纯放疗、化疗疗效较差, 5 年生存率仅有 4%~10%。因此, 局部晚期非小细胞肺癌

患者多采用全身化疗、局部化疗、中医药治疗、免疫治疗及放射治疗, 而美国国立综合癌症网络(NCCN)非小细胞肺癌临床实践指南中推荐不可切除的 NSCLC 患者的一线治疗方案是同步放化疗等综合治疗^[1-6]。中医药对肿瘤有一定的增效作用, 可以明显改善患者的临床症状和生活质量。重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科 2000 年 12 月至 2005 年 12 月共收治失去

手术指征的局部晚期 NSCLC 患者 126 例。随机分为同步放化疗联合中药健脾补肾(治疗组)及同步放化疗(对照组)。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 126 例患者全部为经细胞学、病理学诊断的 NSCLC 初治患者,Karnofsky 评分大于 60 分。肝、肾、骨髓功能正常,预计生存期大于 3 个月,可接受综合治疗。年龄 27~71 岁,中位年龄 51.5 岁。经胸部 CT、头部 CT、腹部 B 超或 CT 检查,按 UICC1997 年肺癌分期标准分为Ⅲa 期 55 例,Ⅲb 期 71 例,全部患者均无恶性胸腔积液。治疗组 68 例,对照组 58 例,两组患者基础情况相似,差异无显著性(表 1)。

表 1 两组患者临床资料(n)

项目	治疗组	对照组
病理类型		
鳞癌	45	35
腺癌	23	23
性别		
男	41	36
女	27	22
临床分期		
Ⅲa 期	28	27
Ⅲb 期	40	31
TNM 分期		
T ₁ N ₂ M ₀	6	4
T ₂ N ₂ M ₀	9	7
T ₃ N ₁ M ₀	11	10
T ₃ N ₂ M ₀	10	10
T ₀ N ₃ M ₀	0	0
T ₁ N ₃ M ₀	6	6
T ₂ N ₃ M ₀	7	7
T ₃ N ₃ M ₀	10	8
T ₄ N ₃ M ₀	9	8
T ₄ N ₀ M ₀	0	0

1.2 治疗方法 (1)治疗组 68 例患者,采用同步放化疗和口服健脾补肾中药三胶扶正合剂(由人参、黄芪、当归、茯苓、白术等 18 味中药经本院制剂室采用现代工艺制成合剂。批准文号:渝药制字 Z20051544)治疗同时开始。具体治疗方案如下:紫杉醇 135 mg/m² iv d₁,DDP 60 mg/m² iv d₃,每 21~28 d 重复。放疗结束后给予原方案化疗。共化疗 4 周期。放疗采用 X 线射线常规分割每天每次 2 Gy,每周 5 次。临床靶区包括原发灶、相应纵隔及锁骨上淋巴引流区。脊髓受量不超过 40 Gy。放疗总剂量 60~70 Gy/6~7 周。在化、放疗期间停止口服三胶扶正合剂,化疗结束后每天口服 250 mL 至下次化疗开始。放化疗结束后每日口服 250 mL 至疾病进展。(2)对照组 58 例患者放化疗方案均同于治疗组。两组患者在治疗过程中其他治疗措施相同。

1.3 疗效评价及观察指标 (1)近期疗效:疗程结束后 4 周,根据患者胸部 X 线片、CT/MRI、腹部 B 超等检查结果评定疗效。评价疗效按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST1.1 版)分为近期疗效完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为疾病控制。据实体瘤的中医肿瘤疗

效评定(草案):咳嗽、血痰、气促、胸痛、发热、疲乏无力,4 种以上临床症状减轻者,为显著改善;1~3 种临床症状减轻者,为部分改善;无症状减轻者,为无改善。改善率为显著改善和部分改善^[7]。(2)生存期:从患者开始治疗至死亡或随访结束。随访采用电话、走访等方法。(3)不良反应:按 WHO 肿瘤治疗不良反应标准分为 I~Ⅳ度。

1.4 统计学处理 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Logrank 法进行显著性检验,余用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组患者有效率(RR)85.29%(58/68),疾病控制率(DCR)97.06%(66/68);对照组有效率(RR)75.86%(44/58),疾病控制率(DCR)91.38%(53/58)。两组比较虽然治疗组有效率、疾病控制率均高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=1.81,\chi^2=1.92,P>0.05$)。临床症状改善率治疗组为 80.88%(55/68),对照组为 65.5%(38/58),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.82,P<0.05$)。

2.2 生存期 全部患者随访至 2010 年 3 月止。在随访中失访 6 例,按死亡计算。患者随访率 95.24%。治疗组 3、5 年生存率分别为 49.52%、21.49%,中位生存时间(MST)22 个月;对照组 3、5 年生存率分别为 36.73%、15.14%,MST 17 个月;两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.94,P<0.05$)。两组生存曲线比较差异有统计学意义($\chi^2=5.18,P<0.05$)。见图 1。

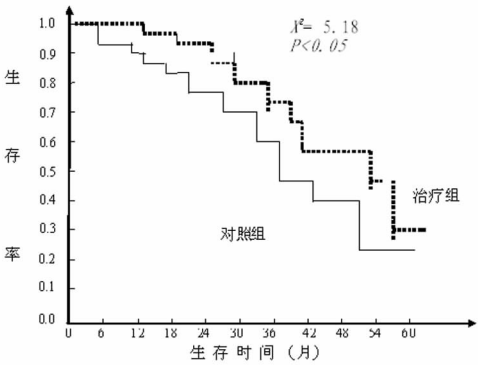


图 1 治疗组和对照组生存曲线比较

2.3 不良反应 治疗组的不良反应:白细胞下降Ⅰ度 41 例,Ⅱ度 13 例,Ⅲ度 12 例,Ⅳ度 2 例;轻度消化道反应 29 例;放射性肺炎 9 例,放射性食管炎 21 例。对照组的不良反应:白细胞下降Ⅰ度 0 例,Ⅱ度 16 例,Ⅲ度 32 例,Ⅳ度 10 例;轻度消化道反应 47 例;放射性肺炎 21 例,放射性食管炎 35 例。治疗组Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降的发生率 20.59% 低于对照组的 72.41%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=31.3,P<0.05$)。治疗组放射性食管炎、放射性肺炎发生率分别是 30.88%(21/68)、13.23%(9/68)低于对照组的发生率,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.38,P<0.05;\chi^2=10.13,P<0.05$)。

3 讨论

局部晚期 NSCLC 是指有纵隔淋巴结(N2)和锁骨上淋巴结转移(N3),侵犯肺尖和纵隔重要结构(T4),用现有的检测方法未发现有远处转移的 NSCLC^[8-9]。局部病灶未控或复发、远处转移是局部晚期 NSCLC 治疗失败和生存率低的重要原因之一。理论上单纯化疗能控制远处微小转移灶,放疗能控制局部病灶。但有学者报告单纯化疗后 80% 的患者死于局部复发,单纯根治性放疗后有 70%~80% 的患者死于远处转移。联合治疗可使原发灶和微小转移灶同时较早地得到治疗,尤其

是对原发灶可起到协同控制作用,能使患者死亡危险减少 10%。提高 5 年生存率约 5%,因此采用多学科综合治疗已成为共识^[10-11]。同步放化疗的优点^[12-13]:(1)相互协同作用。化疗药物能提高肿瘤细胞对放疗的敏感性,放疗也可增强化疗药物的细胞毒性,从而增强了对局部肿瘤的杀伤作用,避免了肿瘤细胞在放疗后的加速再增殖;(2)理论上还可通过化疗杀灭业已存在的微小隐匿转移灶,降低远处转移率;(3)同步放化疗使总疗程缩短,从而提高生活质量,节省治疗经费。但同步放化疗患者的不良反应如放射性食管炎、放射性肺炎、骨髓抑制等发生率增加,使很多患者不能按计划完成治疗。

中医学认为,癌瘤为正虚邪聚所致,病属本虚标实,阴阳失衡,脏腑功能失调而发病。扶正祛邪是中医治病的基本治则,二者相辅相成,缺一不可。放化疗与中医祛邪有关,但放化疗是“火热毒邪”,作用于人体导致热毒过盛,伤阴耗气,以致气血损伤,脾胃失调、肝肾亏损^[14],因此,治疗时宜扶正培本,改善机体内环境,减轻放化疗的不良反应和对机体免疫功能的抑制,改善临床症状,提高肿瘤患者的近期与远期疗效。

三胶扶正合剂中含有许多经现代药理研究证实有增强垂体-肾上腺皮质功能的药物(如增加体细胞活性的黄芪、人参等),可恢复骨髓造血功能,可诱导机体产生生物反应调节剂(BRM)或具有 BRM 样作用如诱生肿瘤坏死因子、白细胞介素-2 等的生成,能明显增强正常机体及带瘤宿主体内的 IL-2、IL-6 及 NK 细胞活性,能提高免疫球蛋白,促进抗体产生,提高机体内干扰素水平,增加网状内皮系统的吞噬功能,促进抗体形成及 T 淋巴细胞转化;其他药物则具有清热解毒、活血化瘀、化痰止咳平喘、利尿消肿等作用。研究表明这些药物能不同程度抑制肿瘤细胞增殖从而改善症状。配以养血补血、滋补肝肾药物,配合放化疗,群药合力,可收清热解毒、化痰止咳、祛瘀镇痛、补气止血、抑杀肿瘤细胞之功。使患者睡眠改善,食欲增强,乏力缓解,体质量增加,精神状态转佳,生活质量提高,生存期延长^[15]。

总之,三胶扶正合剂联合同步放化疗治疗局部晚期 NSCLC 可明显减轻患者不良反应,改善临床症状,提高患者的远期生存率,值得推广应用。

参考文献:

- [1] 刘哲峰,赵宏,焦顺昌.吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌临床分析[J].中国肿瘤临床,2009,36(5):249-251.
- [2] 朱韧,徐建芳,周彩存.紫杉醇联合卡铂治疗老年和中青年晚期非小细胞肺癌的研究[J].临床肺科杂志,2009,13

(9):1158-1160.

- [3] 陈万青,张思维,李连弟,等.中国部分市县 1998~2002 年肺癌的发病与死亡[J].中国肿瘤,2006,15(9):570-572.
- [4] 杜志强,李宇清,秦健勇.多西他赛周疗法治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2009,13(9):803-805.
- [5] 顾爱琴,王慧敏,施春雷,等.吉非替尼治疗 125 例晚期非小细胞肺癌患者的临床观察[J].中华肿瘤杂志,2010,32(1):71-75.
- [6] 付相建,杨光华,薛跃辉,等.周剂量多西紫杉醇和顺铂同步放化疗治疗 42 例Ⅲ期非小细胞肺癌患者的临床观察[J].重庆医学,2010,39(21):2926-2928.
- [7] 薛暖珠,林丽珠.中医肿瘤疗效评价标准在晚期非小细胞肺癌的应用[J].广州中医药大学学报,2009,26(2):108-110.
- [8] 孙燕,赵平 主编.临床肿瘤学进展[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005:193-199.
- [9] 任洪波,王琦,黄碧有,等.同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].肿瘤研究与临床,2006,18(6):406-407.
- [10] 王绿化.局部晚期非小细胞肺癌的治疗进展[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(3):321-325.
- [11] 韩淑红,张小涛,张真,等.同步放化疗配合巩固化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的随机临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2007,16(6):427-429.
- [12] 林贵山,程惠华,傅志超,等.晚期非小细胞肺癌同步放化疗的疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(6):462-465.
- [13] 任洪波,伍红英,包中会,等.同步放化疗和新辅助化疗治疗ⅡB~ⅢB 期子宫颈癌的疗效分析[J].肿瘤研究与临床,2009,21(3):185-187.
- [14] 吴希诗,祝爱峰,谭国柱,等.同步放化疗结合中医扶正治疗食管癌的临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(21):1664-1665.
- [15] 黄碧有,陈绪元,雷自重,等.抗毒升白合剂对肿瘤放化疗辅助治疗作用[J].重庆医学,2003,32(3):274-275.

(收稿日期:2010-11-30 修回日期:2011-02-15)

(上接第 1893 页)

- 颌面部软组织缺损 34 例的临床分析[J].重庆医学,2010,39(6):697-698.
- [11] 王涛.带蒂胸大肌皮瓣修复口腔颌面部大面积缺损的应用[J].临床医学,2009,29(10):28-30.
- [12] 张德保,吕洁.胸大肌肌皮瓣修复口腔颌面部缺损 22 例[J].南华大学学报:医学版,2009,37(1):66-67.
- [13] 郑有华,廖贵清,张志光,等.胸大肌肌皮瓣在头颈部组织缺损修复中的应用[J].中国耳鼻咽喉喉底外科杂志,2005,11(1):27-29.

- [14] 赵云富,姜晓钟,刘渊,等.口腔颌面部吻合血管游离组织移植后血管危象的临床分析[J].口腔颌面外科杂志,2003,13(1):73-74.
- [15] Ord RA. The pectoralis major myocutaneous flap in oral and maxillofacial reconstruction: a retrospective analysis of 50 cases[J]. Oral Maxillofac Surg,1996,54(11):1292-1295.

(收稿日期:2010-11-10 修回日期:2011-01-10)