

参苓白术颗粒联合吉非替尼 / 厄罗替尼治疗 脾气虚型晚期非小细胞肺癌临床研究

张琇文¹, 邵恂², 张欣欣² 指导: 钟蕙

1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海长航医院, 上海 200122

[摘要] 目的: 观察参苓白术颗粒治疗晚期非小细胞肺癌脾气虚型患者的临床疗效。方法: 将 41 例患者随机分为 2 组, 对照组 20 例口服吉非替尼 / 厄罗替尼治疗法; 联合组 21 例在对照组治疗的基础上加用参苓白术颗粒治疗。2 月后评价 2 组临床疗效、疾病无进展生存期 (PFS)、生活质量、不良反应、中医症状改善、T 细胞亚群值的变化。结果: 有效率 (RR)、疾病控制率 (DCR) 联合组分别为 23.8%、66.7%; 对照组分别为 30.0%、60.0%, 2 组比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。联合组中位 PFS (4.7 月) 稍高于对照组中位 PFS (4.0 月), 但差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。治疗后生活质量 KPS 评分改善率联合组高于对照组 ($P < 0.05$)。皮疹不良反应发生率联合组为 47.6%, 对照组为 60.0%, 2 组比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 腹泻不良反应发生率联合组为 28.6%, 对照组为 70.0%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。中医证候临床疗效总有效率联合组为 85.7%; 对照组为 55.0%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。治疗后联合组 CD4 较治疗前升高 ($P < 0.05$)。结论: 参苓白术颗粒联合吉非替尼 / 厄罗替尼治疗晚期肺癌在临床实践中显示出较好疗效。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌 (NSCLC); 吉非替尼; 厄罗替尼; 参苓白术颗粒; 脾气虚证

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 01-0127-03

肺癌是世界范围内死亡率最高的肿瘤。非小细胞肺癌(NSCLC)占了肺癌总数的 85%^[1]。目前应用于 NSCLC 二线治疗的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)主要有吉非替尼和厄罗替尼。随着该类药物在临床的广泛应用, 其皮疹、腹泻等不良反应多见。尤其是晚期肺癌中医学辨证属脾气虚型患者, 耐受性差。因此, 笔者采用益气健脾的参苓白术颗粒联合 TKI 药物治疗脾气虚型晚期非小细胞肺癌, 观察其临床疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]中关于原发性支气管肺癌的诊断标准及 1997 年国际抗癌联盟(UICC)制定的 TNM 分期^[3]。经组织学或细胞学检查证实为 NSCLC 患者。辨证分型标准采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中脾气虚证诊断标准。

1.2 一般资料 观察病例为 2010 年 10 月~2012 年 5 月在上海长航医院肿瘤科门诊及住院 b~ 期的晚期 NSCLC 患者, 共 41 例。男 19 例, 女 22 例; 年龄 <70 岁 18 例, ≥ 70 岁 23 例; 吉非替尼治疗 32 例, 厄罗替尼治疗 9 例; 用药前化疗 22 例, 放疗 14 例; 病理类型: 腺癌 32 例, 鳞癌或其他 9 例; KPS 评分 60~90 分, 预计生存期 ≥ 3 月。所有病例经病理组织学检查确诊, 并至少有 1 个可测量的病灶; 所有患者的血常规、肝肾功能、心电图检查正常; 且符合脾气虚证诊断标准。采用随机数字表法将患者随机分为联合组 21 例及对照组 20 例。2 组患者一般资料经统计学处理, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服吉非替尼(阿斯利康公司)250 mg, 每天 1 次; 或厄罗替尼(罗氏制药有限公司)150 mg,

[收稿日期] 2013-08-28

[作者简介] 张琇文 (1980-), 女, 主治医师, 研究方向: 中西医结合肿瘤科。

每天1次,至病情进展按RECIST判定或因毒副作用不能耐受而终止治疗。

2.2 联合组 在对照组治疗基础上,口服参苓白术颗粒(北京汉典制药,批号:110905),每次3g,每天3次。

2组患者均禁用其他中草药抗肿瘤治疗;可作如下伴随治疗:包括骨转移癌的膦酸盐治疗,3级以上不良反应的对症治疗(如皮疹合并感染的抗炎治疗、严重腹泻应用止泻剂及补液治疗)。治疗中若有严重皮疹副反应,影响日常生活并发感染,4度以上腹泻,无法进食服药,则停用。2组均观察2月后进行疗效评价,若评价为疾病进展(PD),则接受化疗或最佳支持治疗(BSC);若评价为部分缓解(PR)或疾病稳定(SD),则继续治疗,直至肿瘤进展或者死亡。

3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 观察2组患者临床疗效、疾病无进展生存期(PFS)、生活质量、不良反应、中医证候积分及T细胞亚群值的变化。证候积分总和包括:咳嗽、咯痰、气急、胸痛、食少纳呆、神疲乏力、腹泻、面色萎黄、浮肿、排便无力等10项。证候积分减少率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分×100%。

3.2 统计学方法 应用SPSS15.0统计软件进行数据统计分析,计量资料采用t检验,计数资料采用χ²检验或Fisher精确概率法,生存分析采用Kaplan-Meier法。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 近期疗效参照RECIST实体肿瘤客观疗效评定标准,分为完全缓解(CR)、PR、SD、PD。以CR加PR计算有效率(RR),以CR加PR加SD计算疾病控制率(DCR)。PFS指患者从首次用药到观察到有客观证据证实的疾病进展或因任何原因死亡的时间(以发生在先的事件计算)。根据KPS评分进行生存质量评估,治疗后较治疗前评分增加≥20分为显效,增加≥10分但<20分为有效,治疗后比治疗前无提高为无效。生活质量改善率为显效加有效。不良反应按照NCI CTC3.0标准分0~4级。中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中相关标准。临床痊愈:临床证候消失或基本消失,证候积分减少95%;显著改善:临床证候明显改善,证候积分减少≥70%;部分改善:临

床证候均有好转,证候积分减少≥30%;无改善:临床证候无明显好转,甚则加重,证候积分减少不足30%。

4.2 2组近期疗效比较 见表1。RR、DCR联合组分别为23.8%、66.7%;对照组分别为30.0%、60.0%,2组比较,差异无显著性意义(P>0.05)。

表1 2组近期疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	例(%)
联合组	21	0	5(23.8)	9(42.9)	7(33.3)	66.7
对照组	20	0	6(30.0)	6(30.0)	8(40.0)	60.0

4.3 2组远期疗效比较 见图1。联合组中位PFS为4.7月(95%CI:2.981~6.419m),对照组中位PFS为4.0月(95%CI:2.955~5.045m),联合组PFS时间长于对照组,但2组比较,差异无显著性意义(P>0.05)。

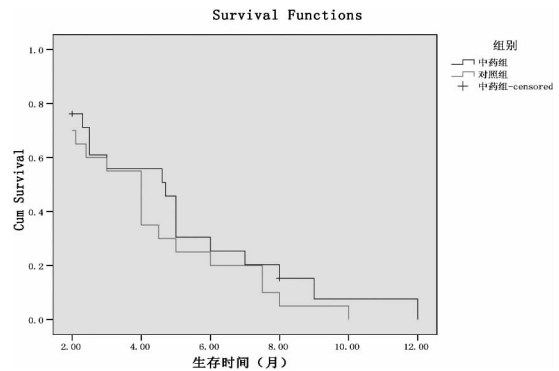


图1 2组中位PFS比较

4.4 2组生活质量KPS评分比较 见表2。治疗后生活质量KPS评分改善率联合组为85.7%,对照组为50.0%,2组比较,差异有显著性意义(P<0.05)。

表2 2组生活质量KPS评分比较

组别	n	显效	有效	无效	改善率(%)
联合组	21	7(33.3)	11(52.4)	3(14.3)	85.7 ^①
对照组	20	3(15.0)	7(35.0)	10(50.0)	50.0

与对照组比较,①P<0.05

4.5 2组不良反应比较 见表3。皮疹不良反应发生率联合组为47.6%,对照组为60.0%,2组比较,差异无显著性意义(P>0.05)。腹泻不良反应发生率联合组为28.6%,对照组为70.0%,2组比较,差异有显著性意义(P<0.05)。

4.6 2组中医证候临床疗效比较 见表4。中医证候临床疗效总有效率联合组为85.7%;对照组为

55.0%，2组比较，差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表3 2组不良反应比较 例(%)

组别	毒副反应	n	0级	1~2级	3~4级	发生率(%)
联合组	皮疹	21	11(52.4)	9(42.8)	1(4.8)	47.6
对照组	皮疹	20	8(40.0)	10(50.0)	2(10.0)	60.0
联合组	腹泻	21	15(71.4)	6(28.6)	0	28.6 ^①
对照组	腹泻	20	6(30.0)	11(55.0)	3(15.0)	70.0

与对照组比较，^① $P < 0.05$

表4 2组中医证候临床疗效比较 例(%)

组别	n	临床痊愈	显著改善	部分改善	无改善	总有效率(%)
联合组	21	0	6(28.6)	12(57.1)	3(14.3)	85.7 ^①
对照组	20	0	3(15.0)	8(40.0)	9(45.0)	55.0

与对照组比较，^① $P < 0.05$

4.7 2组T细胞亚群测定结果比较 见表5。治疗后联合组CD4较治疗前升高，差异有显著性意义($P < 0.05$)。提示联合组治疗后的细胞免疫功能有所提高。治疗后联合组CD3、CD4、CD4/CD8值均高于对照组，但差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表5 2组T细胞亚群测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

T细胞亚群	联合组(n=21)		对照组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3	62.76± 8.42	65.14± 6.34	66.35± 9.73	63.60± 8.31
CD4	30.99± 7.90	35.44± 5.79 ^①	31.55± 10.54	31.76± 7.70
CD8	31.31± 7.09	29.69± 4.40	33.61± 9.02	31.54± 6.68
CD4/CD8	1.06± 0.41	1.18± 0.22	1.06± 0.58	1.07± 0.38

与治疗前比较，^① $P < 0.05$

5 讨论

当前以吉非替尼和厄罗替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)，广泛应用于NSCLC的二线治疗。不少晚期肺癌患者因此获得生存获益，但大多数患者用药期间还是会出现不同程度的不良反应。严重的皮疹和腹泻往往需要中断或减量治疗来降低不良反应的严重程度和发生率，这常常会影响靶向药物治疗的疗效。靶向药物所致腹泻表现为发病缓、病程长、排便次数增加、粪便含量增多而稀薄，此属中医学泄泻范畴。同时腹泻多伴有腹痛不甚，体倦乏力，食少纳呆等证，中医学辨证属脾气虚证。《素问·脏气法时论》载：“脾病者，虚则胀满，肠鸣泄，食不化”；“湿多成五泄”；“脾土强者，自

能胜湿”。因此，健脾化湿是治疗泄泻之大法。参苓白术散主治脾胃气虚夹湿泄泻证。

临床上肺癌发病多在50岁以后急剧上升，以65~75岁发病者最多。发病年龄老化提示肺癌患者机体趋向衰老，以致抗病能力下降。患者普遍存在厌食、体重减轻和营养不良等情况。临床上晚期肺癌患者常常可以见到疲乏、食欲不振、动则气短、面色无华、大便便秘或泄等，亦属中医学脾气虚证。根据中医学理论，肺脾为母子关系，脾属土，肺属金，脾为肺之母，肺为脾之子，两者在气的生成与水液代谢的生理、病理方面关系密切。因此，扶助肺脾之气是治疗晚期肺癌的关键。《难经》有云：“虚则补其母”，故补益肺脾当以补益脾气为主，治疗当用培土生金之法。参苓白术散作为培土生金常用方，具有扶正祛邪、理脾抑瘤双重作用。

本试验采用参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗晚期NSCLC脾气虚证患者，2组在有效率和疾病控制率上相似。中位PFS联合组优于对照组，但差异无显著性意义($P > 0.05$)。联合组生活质量改善、中医证候改善、提高CD4指标等均优于对照组，腹泻发生率明显低于对照组。观察结果表明，参苓白术颗粒联合靶向药物治疗晚期NSCLC脾气虚型患者有较好疗效，有生存获益趋势，腹泻减轻，生存质量得到改善，且对人体细胞免疫有正向调节作用，是一种有临床应用前景的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Govindan R, Pagec N, Morgenszern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the US over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4533-4544.
- [2] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1997: 737-781.
- [3] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [4] 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: 361-364.

(责任编辑:冯天保)