

# 中西医结合规范化治疗非小细胞肺癌的临床研究<sup>※</sup>

□ 王中奇\* 徐振晔 周卫东 邓海滨 张 铭 张 晖

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海 200032)

**摘 要** 目的: 观察中药抗癌增效方和肺岩宁方与化疗相结合治疗非小细胞肺癌的临床疗效, 探索中西医结合治疗肺癌的方法。方法: 46 例非小细胞肺癌患者, 随机分为化疗组 22 例和综合组 24 例。化疗组采用 GP 或 NP 方案, 综合组化疗期间服用抗癌增效方, 化疗后服中药肺岩宁方。结果: 综合组 PR + NC 为 87.5%, 显著高于化疗组的 63.64% ( $P < 0.05$ ); 减少了转移复发, 降低了化疗的毒副作用, 提高了生活质量, 改善了免疫功能, 降低了血清血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 和肿瘤相关抗原的水平。结论: 在化疗期间应用抗癌增效方, 在化疗前后应用肺岩宁方的中西医结合阶段综合治疗, 可以提高肺癌的疗效, 改善生活质量, 可为肺癌的中西医综合治疗提供新的思路和方法, 值得进一步深入观察和研究。

**关键词** 非小细胞肺癌 中西医结合 抗癌增效方 肺岩宁方

近年来, 肺癌的发病率逐年增加, 其中 80% 为非小细胞肺癌, 就诊时大部分患者已不能手术。化疗是非小细胞肺癌重要的治疗手段之一, 但化疗并没有明显提高生存率。中医药在稳定肺癌病灶和提高生存质量等方面, 取得了较好的效果。抗癌增效方和肺岩宁方是我院徐振晔教授的抗肿瘤制剂, 临床实践表明抗癌增效方伍用化疗有增效作用, 肺岩宁方有稳定病灶、抗转移的作用。本课题采取随机

对照的方法, 观察中药抗癌增效方和肺岩宁方与化疗相结合治疗非小细胞肺癌的临床疗效, 并从免疫调节、肿瘤相关因子和肿瘤相关抗原等方面探讨中医药抗癌作用的机制, 探索中医药在肺癌多学科综合治疗中的方法和地位。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择与临床分组 本组病例均为本院 2002 年 1 月至 2003 年 6 月的住院患者, 全部病例均经胸片和 CT 检查, 并经病理学或细胞学检查证实为非小细胞肺癌 II ~ IV 期, 中医辨证为精气两虚证, Karnofsky 评分  $\geq 70$ , 预计能完成化疗疗程及生存期  $> 3$  个

※基金项目 上海市重点学科建设项目资助 (No: Y0302)

\* 作者简介 王中奇, 男, 主治医师, 博士研究生。主要研究方向: 中医药防治恶性肿瘤侵袭转移。

月,无明显心肝肾功能不全及造血功能严重障碍。住院后随机分组,并按制定方案治疗2周期以上者为研究对象。

46例中非小细胞肺癌患者中,男性29例,女性17例,中位年龄66岁(43~79),腺癌27例,鳞癌19例;已手术21例,未手术25例。住院后按照UICC1997制定的《肺癌TNM分期标准》进行分期,IIb期9例,IIIa期12例,IIIb期15例,IV期10例。全部病例经随机数字法分为化疗组22例,其中腺癌13例,鳞癌9例;已手术10例,未手术12例;综合组24例,其中腺癌14例,鳞癌10例;已手术11例,未手术13例。

### 1.2 治疗药物

抗瘤增效方:由生黄芪、黄精、灵芝、补骨脂、制苍术等中药组成。上海中医药大学附属龙华医院院内制剂。150ml/包,生药含量1g/ml。肺岩宁方:由生黄芪、女贞子、仙灵脾、黄精、七叶一枝花、蜂房、干蟾皮等中药组成。上海中医药大学附属龙华医院院内制剂。150ml/包,生药含量2g/ml。化疗药物:诺维本(NVB):法国皮尔·法伯公司产品。健择(Gemzar):礼来公司产品。顺铂(DDP):齐鲁制药厂产品。

1.3 治疗方法 采用单盲方法,根据随机分配方案,将未手术和术后患者分别纳入综合组和化疗组。

化疗组:NP方案:NVB 25mg/m<sup>2</sup> + DDP 70 ~ 80mg/m<sup>2</sup>;或GP方案:GEM 1000mg/m<sup>2</sup> + DDP 70 ~ 80mg/m<sup>2</sup>。均加用水化疗法及止吐治疗。4周为1周期,化疗至少2周期。

综合组:化疗方案及剂量、用法疗程均同化疗组;化疗期间服用抗瘤增效方,每天2包;化疗完成后服用肺岩宁方,每天2包。

1.4 观察指标 每周记录病证1次,胸片CT、B超治疗前及治疗后每月复查1次,胸CT每3月复查1次。头颅CT、骨骼ECT可疑转移时检查。

治疗前及治疗后每月检查生存质量情况、免疫功能、VEGF、TSGF、肿瘤相关抗原等;观察治疗过程中的毒副反应,记录治疗过程和治疗后新出现的转移灶部位和数目。

1.5 统计方法 SPSS10.0统计软件,t检验、方差分析、 $\chi^2$ 检验、Ridit检验。

## 2 结果

2.1 原发病灶疗效 两组未手术患者中均未见病灶完全消失者,化疗组PR 2例,PD 4例;综合组PR 4例,PD 2例。结果见表1。

表1 原发病灶疗效情况(n)

分组	例数	PR	NC	PD	PR + NC (%)
化疗组	12	2	6	4	66.67
综合组	13	4	7	2	84.62*

注:与化疗组比较,\*P<0.05。

2.2 临床症状变化 与化疗组相比,综合组患者的神疲乏力、痰血、腰膝痠痛、头晕、食欲不振、少气懒言等症状改善比较明显。结果见表2。

表2 两组病例临床症状变化情况(n)

症状	化疗组		综合组	
	出现例数	改善	出现例数	改善
神疲乏力	12	5	16	11*
痰血	7	2	6	5*
咳嗽气喘	6	2	9	6
腰膝痠痛	9	2	11	9*
头晕	8	4	7	6*
食欲不振	8	3	7	6*
少气懒言	6	2	9	6*
自汗怕冷	4	1	5	3
潮热盗汗	5	2	7	4
舌红少苔	11	4	16	7
脉象细弱	13	4	14	6

注:与化疗组比较,\*P<0.05。

2.3 生存质量 治疗后,综合组患者的体重、食欲、睡眠、精神状态和日常活动情况均好于化疗组,其中对食欲、睡眠、精神状态的改善尤其明显;Karnofsky评分也明显高于化疗组。结果见表3。

表3 两组病例生存质量改善情况 (%)

项目	化疗组	综合组
体重	36.36	41.67
食欲	11.11	28.57*
睡眠	5.56	38.10*
精神状态	16.67	42.86*
日常活动	22.22	28.57
与人交往	16.67	38.10*
Karnofsky 评分	33.00	61.90

注：与化疗组比较，\* $P < 0.05$ 。

2.4 转移和复发转移情况 三年期间，化疗组发生淋巴结转移和远处脏器转移分别为 15 例和 17 例，综合组分别为 10 例和 10 例。详见表 4。

表4 两组病例治疗中及治疗后出现转移和复发转移情况 (n)

项目	未手术		手术后	
	化疗组	综合组	化疗组	综合组
复发	-	-	6	2*
淋巴结转移	7	5	8	6
远处转移	9	5*	8	4*

注：与化疗组比较，\* $P < 0.05$ 。

2.5 生存期 3 年生存率，化疗组未手术患者 16.7%，术后患者 30%；综合组未手术患者 30.8%，

术后患者 54.5%。综合组优于化疗组 ( $P < 0.05$ )。详见表 5。

表5 两组患者生存期情况 (n·%)

生存期	未手术		手术后	
	化疗组(12例)	综合组(13例)	化疗组(10例)	综合组(11例)
1年	7(58.3)	9(69.2)	8(80.0)	9(81.8)
2年	4(33.3)	7(53.8)*	6(60.0)	8(72.7)
3年	2(16.7)	4(30.8)*	3(30.0)	6(54.5)*

注：与化疗组比较：\* $P < 0.05$ 。

2.6 毒副反应 治疗过程中，化疗组出现的骨髓抑制、肝肾功能损伤和消化道毒副反应明显高于综合组 ( $P < 0.05$ )。结果见表 6。

表6 治疗过程两组病例毒副反应情况 (%)

项目	化疗组	综合组
Ⅲ°Ⅳ°骨髓抑制	63.64	29.17*
肝肾功能损伤	9.18	4.17
消化道反应	45.45	25.00*

注：与化疗组比较：\* $P < 0.05$ 。

2.7 免疫功能变化 治疗后，综合组与化疗组同时期比较，NK、CD3、CD4、CD4/CD8 均有明显提高 ( $P < 0.05$ )。结果见表 7。

表7 治疗前后两组免疫功能变化情况 (%， $\bar{x} \pm s$ )

项目	化疗组		综合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NK	21.39 ± 6.11	19.94 ± 7.43	21.14 ± 10.66	24.01 ± 7.23 <sup>#</sup>
CD3	63.25 ± 8.57	59.41 ± 8.62	63.17 ± 9.65	67.85 ± 8.55 <sup>*#</sup>
CD4	44.51 ± 11.25	35.04 ± 9.94	41.15 ± 11.18	45.83 ± 10.84 <sup>*#</sup>
CD8	28.24 ± 6.10	32.12 ± 10.25	31.24 ± 9.64	33.65 ± 6.28
CD4/CD8	1.57 ± 0.30	1.10 ± 0.28*	1.32 ± 0.26	1.37 ± 0.25 <sup>*#</sup>

注：与治疗前比较，\* $P < 0.05$ ；与化疗组治疗后比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

2.8 肿瘤相关因子变化 血清 VEGF、TSGF 水平化疗后明显上升，而综合组治疗后显著下降 ( $P < 0.05$ )。结果见表 8。

表8 两组病例治疗前后血清肿瘤相关因子变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	化疗组		综合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VEGF (pg/ml)	147.84 ± 93.83	187.6 ± 110.4*	163.3 ± 46.7	112.4 ± 65.9*#
TSGF (μ/ml)	64.17 ± 7.19	87.39 ± 12.35*	69.89 ± 8.59	45.63 ± 17.4*#

注:与治疗前比较, \*P<0.05;与化疗组治疗后比较, #P<0.05。

2.9 肿瘤相关抗原变化 综合组治疗后血清CA50、CA125、CA199、CA242明显下降(P<0.05),化疗组下降不明显。结果见表9。

表9 两组病例治疗前后血清肿瘤相关抗原变化情况 (μ/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	化疗组		综合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CA50	38.81 ± 10.63	29.76 ± 12.34	42.34 ± 19.65	24.16 ± 23.10*
CA125	159.96 ± 39.67	146.31 ± 98.58	159.09 ± 112.00	102.30 ± 88.54*
CA153	88.96 ± 33.67	89.64 ± 66.23	87.62 ± 76.88	54.12 ± 69.31
CA199	68.13 ± 45.18	55.62 ± 66.31	74.36 ± 66.32	42.30 ± 60.21*
CA242	89.65 ± 47.82	74.38 ± 41.59	112.33 ± 36.98	60.31 ± 42.89*

注:与治疗前比较, \*P<0.05。

### 3 讨论

肺癌是发病率持续增高的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌占有原发性肺癌的80%左右。手术切除为首选的治疗手段,但很多患者确诊时已经失去了手术机会,且手术治疗有一定的局限性,外科手术失败的原因主要在于术后发生远处转移。几乎有一半的病人死亡发生在头两年内,死亡的主要原因是肿瘤的复发和转移。术后化疗是控制、消灭残存和微小转移灶的重要手段,含铂类药物的化疗方案已成为NSCLC辅助治疗的标准方案。由于未能控制复发和转移,从而严重影响了患者的生存。因此,中西医结合、多学科多方法规范化治疗防治复发和转移、提高生存期是肺癌临床治疗研究的重要方面。

中医中药在治疗晚期肺癌中发挥了独特的优势,它能延长生存期,改善生存质量,控制病灶的生长。中医中药与化疗相结合也能延长生存期,改善生存状况,且能增效解毒,在许多临床与实验中得到证实。我们在长期的临床与实验研究中观察到,扶正中药合用化疗能减轻毒副反应,增加肿瘤化疗的敏感性,扶正与祛邪相结合有防止肺癌转移的作用。

根据肺癌病人化疗时或化疗后出现神疲乏力、腰

酸腿软、头晕耳鸣等精气两亏的症状,重在益气养精,扶正解毒,临床应用多年的抗癌增效方(生黄芪、黄精、灵芝、补骨脂、制苍术等)能明显改善患者的症状,提高机体免疫功能,防止骨髓抑制,具有一定的减毒增效作用,化疗时服用本方,免疫功能亦有明显的改善和提高<sup>[1]</sup>。

根据中医“久病及肾”的理论,以及化疗后多数出现精气两亏证,肺癌化疗后的病人,徐振晔教授研制出肺岩宁方(生黄芪、女贞子、仙灵脾、黄精、七叶一枝花、蜂房、干蟾皮等),在改善患者症状和生存质量方面有明显作用,而且具有抗血管生成和抗转移作用<sup>[2]</sup>。本研究表明中药分阶段结合化疗可提高患者的生存期。

肿瘤的发展与宿主的细胞免疫状态密切相关。机体存在着多种免疫监视机制,发挥抗癌作用,包括特异性和非特异性的、细胞的和体液的免疫机制,其中以T细胞亚群、NK细胞等为主的细胞免疫起主要作用,但肿瘤仍能在人体内生长、转移,说明肿瘤具有逃避免疫攻击的能力<sup>[3]</sup>。本研究显示中医药分阶段与化疗结合可提高NK细胞活性、CD4水平以及CD4/CD8比值,说明中医药能逆转肿瘤免疫逃逸,与提高机体细胞免疫功能作用密切相关。

肿瘤持续性生长和转移需要新生血管的形成。在肿瘤新生血管形成的影响因素中,最有效和特异的因子就是血管内皮细胞生长因子(VEGF)和肿瘤特异性生长因子(TSGF)。VEGF不仅能促进血管内皮细胞分裂增殖,而且还能促进微静脉和小静脉的通透性增加,因而VEGF表达对肿瘤生长和转移具有重要作用<sup>[4]</sup>。TSGF是肿瘤形成和增长过程中逐渐释放到外周血液的与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢的统称,对恶性肿瘤增生和肿瘤周边毛细血管增生起重要作用<sup>[5]</sup>。VEGF、TSGF水平降低,从而抑制肿瘤及周边毛细血管增殖,抑制恶性肿瘤形成和生长。本临床研究观察,综合组VEGF、TSGF水平与治疗前相比均下降( $P < 0.05$ ),对照组表现上升( $P < 0.05$ );而且两组PR患者其水平明显降低,NC患者变化不明显,PD患者表现升高,也证实了在疗效下降的过程中有VEGF、TSGF的高度表达。

肺癌患者肿瘤标志物水平的变化一定程度上能反映病情的发展变化,本研究中综合组患者血清肿瘤标志物的水平CEA、CYFRA 21-1、CA50、TSGF、VEGF均呈现明显的下降甚至恢复至正常水平。体内肿瘤标

志物水平下降,肿瘤负荷减轻,相应的患者各种症状和体征也逐渐取得缓解。

在化疗期间应用抗癌增效方,在化疗前后应用肺岩宁方的中西医分阶段综合治疗,明显地提高了肺癌的疗效,减少肺癌的复发转移,可明显改善生存质量,可望为肺癌的中西医综合治疗提供一种新的思路和方法,值得进一步深入观察和研究。

### 参考文献

(上接第66页)

[13] 王身菊,朱成英. 益气养阴、和络泄浊法治疗慢性肾功能衰竭46例疗效观察[J]. 新中医, 2003, 35(4): 18-20.  
 [14] 顾左宁,王钢,曾安平,等. 中药口服与灌肠合治慢性肾衰216例临床研究[J]. 江苏中医, 2001, 22(7): 17.  
 [15] 骆常义. 龚去非辨治慢性肾衰经验[J]. 实用中医药杂志, 2000, 16(2): 36.  
 [16] 张琪. 张琪临床经验辑要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999. 71.  
 [17] 孙万森. 刘锐治疗慢性肾衰经验方探要[J]. 陕西中医, 2000, 21(5): 212.  
 [18] 张慧. 皮持衡治疗慢性肾功能衰竭经验[J]. 江西中医药, 2000, 31(2): 3.  
 [19] 刘玉霞,史健,尹石华. 血清EGF, IL-6测定在慢性肾衰中药治疗中的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15(2): 92-93.  
 [20] 谢乐,康双琴. 中西医结合治疗慢性肾功能衰竭87例[J]. 陕西中医, 2004, 25(4): 291-292.  
 [21] 宋海翔,王子芬,张凤芳,等. 慢性肾功能衰竭患者尿白细胞介素6的检测及大黄对其影响[J]. 中国中西医结合杂

[1] 周卫东,徐振晔,王中奇,等. 抗癌增效方对NSCLC化疗患者免疫功能及血清VEGF、CYFRA21-1的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(3): 6-8.  
 [2] 徐振晔,王中奇,朱晏伟,等. 肺岩宁对晚期非小细胞肺癌生长转移和血清VEGF的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(3): 18-22.  
 [3] 邵传森,朱圣禾. 临床疾病与免疫[M]. 第1版. 北京: 科学出版社, 2002. 56-57.  
 [4] 佐福,吴允昆,林贤东,等. 肺癌患者血清VEGF及其它肿瘤标志物检测及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2002, 14(2): 89-92.  
 [5] 段永强,王梅林,汪晓龙. TSGF测定在肺癌中的临床应用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(6): 644.

志, 2000, 20(2): 107-109.  
 [22] 邱阳,杨玉秀,任青,等. 大黄素对慢性肾功能衰竭患者肿瘤坏死因子产生的抑制作用[J]. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(3): 188-190.  
 [23] 童延清. 酒大黄延缓慢性肾功能衰竭的远期疗效分析[J]. 中华全科医师杂志, 2003, 2(4): 258-260.  
 [24] 杨敬华,周巧玲,成小苗,等. 川芎素对肾性高血压并慢性肾功能不全患者血浆ET-1和NO的影响[J]. 湖南医科大学学报, 2002, 27(5): 445-447.  
 [25] 张国强,叶任高,孔庆瑜,等. 丹参对狼疮性肾炎成纤维细胞增殖、凋亡及c-myc蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(8): 473-475.  
 [26] 沈庆法. 中医临床肾脏病学[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 1997. 3.  
 [27] 李小会,董正华,潘龙. 排毒双调综合疗法治疗慢性肾功能衰竭33例[J]. 陕西中医, 2005, 26(4): 313-315.  
 [28] 吴锡信,刘志龙,张曦,等. 中草药液体型药贴研制及其治疗慢性肾衰临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(1): 39.