

消岩汤联合对症维持治疗晚期非小细胞肺癌的回顾性研究

李小江¹, 郭明歆², 孔凡铭¹, 刘宏根¹, 牟睿宇², 刘筱迪², 李文杰², 宋博², 张畅², 王林欢², 贾英杰^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

摘要: 目的 通过回顾性研究, 探讨消岩汤维持治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的疗效。方法 收集 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 30 日期间于天津中医药大学第一附属医院治疗的晚期 NSCLC 患者。根据当时采用的治疗手段, 筛选到消岩汤加减方联合对症治疗组 (治疗组) 46 例与对症治疗组 (对照组) 50 例。对两组患者生存情况进行分析, 比较两组患者 Karnofsky (KPS) 评分, 分层分析探讨性别、年龄、吸烟史、饮酒史、组织学分级、化疗方案、病理类型、中医证型、脉管侵袭、软组织侵袭等因素与患者预后的相关性。**结果** 治疗组晚期 NSCLC 患者中位无进展生存期 (mPFS) 与对照组比较, 显著延长 ($P < 0.05$); 两组患者中位总生存期 (mOS) 比较, 无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 治疗组患者生存质量显著改善 (KPS 评分显著提高, $P < 0.05$), 其中, 肺鳞癌、无脉管、无软组织侵袭、痰热阻肺证患者疗效最佳 ($P < 0.05$)。**结论** 消岩汤加减方联合对症治疗维持治疗晚期 NSCLC 患者具有延长无进展生存期 (PFS)、改善患者生存质量的效果, 最佳受益人群为肺鳞癌、无脉管及软组织侵袭的痰热阻肺证患者。

关键词: 消岩汤; 晚期非小细胞肺癌; 维持治疗; 临床疗效; 鳞癌; 痰热阻肺证

中图分类号: R286.91 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)03-0697-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.020

A retrospective study of Xiaoyan Decoction combined with symptomatic maintenance in treatment of advanced non-small cell lung cancer

Li Xiao-jiang¹, Wu Ming-xin², Kong Fan-ming¹, Liu Hong-gen¹, Mou Rui-yu², Liu Xiao-di², Li Wen-jie², Song Bo², Zhang Chang², Wang Lin-huan², Jia Ying-jie¹

1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Xiaoyan Decoction in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) by retrospective study. **Methods** Patients with NSCLC treated in the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from January 1, 2013 to December 30, 2017 were collected. The patients were divided into two groups: Xiaoyan Decoction plus subtractive prescription combined with symptomatic treatment group (46) and symptomatic treatment group (50). Analyze the survival of the two groups of patients, compare the Karnofsky scores of the two groups, and analyze the sex, age, smoking history, drinking history, histological grade, chemotherapy regimen, pathological type, TCM syndrome type, vascular invasion, and soft tissue invasion Correlation with patient prognosis. **Results** There was a significant difference in median progression-free survival (mPFS) between the two groups ($P < 0.05$). Median Overall Survival (mOS) of the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The quality of life of patients in Xiaoyan Decoction plus subtractive prescription combined with symptomatic treatment group was significantly improved ($P < 0.05$), among which, lung squamous cell carcinoma, no vascular, no soft tissue invasion, and patients with phlegm heat obstruction of lung syndrome had the best efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoyan Decoction combined with symptomatic maintenance therapy can prolong median progression-free survival (mPFS) and improve the quality of life of patients with advanced NSCLC. The best beneficiaries are patients with lung squamous cell carcinoma, phlegm-heat

收稿日期: 2019-08-01

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会: 基于 LAPT4B-35-PI3K/AKT 信号通路探讨消岩汤在非小细胞肺癌中抗肿瘤作用及其机制研究 (2017003); 天津市卫生和计划生育委员会: 从“同病异治”探讨消岩汤联合阿帕替尼对 NSCLC 的临床研究 (2017119); 天津市科技计划项目: 扶正解毒祛瘀法方药联合甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌化疗失败患者的临床研究 (17ZXMFY00190)

作者简介: 李小江 (1980—), 女, 博士, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: zxqlovelxj@126.com

***通信作者** 贾英杰 (1960—), 男, 博士, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

obstructive pulmonary syndrome without vascular or soft tissue invasion.

Key words: Xiaoyan Decoction; advanced non-small cell lung cancer; maintenance treatment; clinical curative effect; squamous carcinoma; phlegm-heat obstructive pulmonary syndrome

根据 2019 年美国癌症统计中心结果显示,肺癌是发病率高、生存率低的癌种^[1]。近年来,国际上对于延长非小细胞肺癌(NSCLC)的无进展生存期的治疗方法进行了大量研究,维持治疗是有效的治疗策略^[2]。维持治疗即在疾病稳定期间继续治疗,该治疗除抑制肿瘤复发、增长外,还应有副作用小,药物可以给予较长时间的特点。目前,一些不良反应较小的化疗药物以及分子靶向药物等是研究的热点,这些药物的长期使用可能影响患者生活质量^[3]。

以扶正解毒祛瘀为治疗大法的经验方消岩汤,经过细胞、动物实验及临床研究,证明其对 NSCLC 具有确切疗效^[4-5]。为进一步补充消岩汤在晚期 NSCLC 维持治疗期间的有效性,从回顾性研究方面探讨消岩汤联合维持治疗对 NSCLC 的疗效。

1 临床资料

1.1 病例来源

患者均来自于 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 30 日于天津中医药大学第一附属医院就诊患者。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 (1) 年龄: 18~75 岁, 男女不限。(2) 经病理组织学和/或细胞学(纤维支气管镜、肺穿刺等)确诊的晚期 NSCLC 患者。(3) 未经手术,

经一线化疗方案治疗 4~6 周期后经影像学检查未进展的晚期 NSCLC 患者。(4) Karnofsky (KPS) 评分>70 分。(5) 无使用分子靶向药物指征及未使用免疫治疗药物(包括 EGFR/ALK/KRAS 等靶向药物及 PD-1/PD-L1 等免疫治疗药物)治疗。(6) 气虚毒瘀型 NSCLC。

1.2.2 排除标准 (1) 影响口服药物吸收的一些因素(如吞咽困难、恶心呕吐、慢性腹泻和肠梗阻)。(2) 根据研究者判断可能干扰试验结果的相关病史(化疗过程中发现具有分子靶向治疗及免疫治疗等其他指征后, 改变治疗方案的患者)。

2 方法

2.1 两组患者临床资料比较

本研究从天津中医药大学第一附属医院 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 30 日的 898 例肺癌住院患者中, 筛选出符合纳排标准的晚期 NSCLC 患者 96 例, 按照患者自愿原则, 采用消岩汤加减方联合对症治疗(治疗组)的患者 46 例, 采用对症治疗(对照组)患者 50 例。治疗组和对照组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、组织学分级、病理类型、化疗方案、辨证分型、软组织侵袭、脉管侵袭、入院 KPS 评分差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison on general situation of patients between two groups

组别	例数	性别/例		年龄/例				吸烟史/例		饮酒史/例		组织学分级/例		病理类型/例	
		男	女	40~49	50~59	60~69	70~79	有	无	有	无	IIIb	IV	腺癌	鳞癌
对照	50	32	18	1	16	21	12	35	15	22	28	17	33	24	26
治疗	46	35	11	0	23	14	9	29	17	23	23	14	32	19	27

组别	例数	化疗方案/例				脉管侵袭/例		软组织侵袭/例	
		多西他赛	吉西他滨	培美曲塞	紫杉醇	有	无	有	无
对照	50	1	16	21	12	27	23	29	21
治疗	46	4	10	18	14	21	25	23	23

组别	例数	辨证分型/例					入院 KPS 评分/例			
		肺脾气虚证	气滞血瘀证	痰热阻肺证	气阴两虚证	肺阴虚证	70 分	80 分	90 分	100 分
对照	50	17	3	17	13	0	35	15	0	0
治疗	46	10	8	20	8	0	23	13	5	0

2.2 分组及治疗方法

对照组患者维持治疗期采用常规西医对症治疗(包括改善生活质量、减轻疼痛和改善其他生理、心理及精神问题)。治疗组患者维持治疗期在对症治疗基础上联合口服消岩汤加减方(由天津中医药大学第一附属医院制备, 150 mL/次, 早晚各口服 1 次)。

2.3 观察指标

(1) 无进展生存期: 无进展生存时间(PFS)是指患有肿瘤疾病者从接受治疗开始计算, 到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的这段时间。(2) 治疗组治疗情况比较: 不同证型、年龄、性别、吸烟情况、饮酒情况、一线化疗方案、病理类型、脉管侵袭、软组织侵袭可能影响预后的因素分组, 比较各因素对患者 PFS 的影响。(3) 总生存期: 总生存时间(overall survival, OS)是指从治疗到死亡的时间。(4) KPS 评分: 按 Karnofsky 功能状态评分标准进行。

2.4 随访

根据本研究纳入病历的时间, 随访期至 2018 年 6 月 30 日。随访方法包括: (1) 电话随访; (2) 信访; (3) 面访。

2.5 数据处理

采用 SPSS 19.0 版本统计软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布采用 t 检验, 不符合正态分布采用非参数检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者生存情况分析

治疗组与对照组中位无进展生存期(mPFS)比较, 差异显著($P < 0.05$), 治疗组 mPFS 为 5.1 个月, 对照组 mPFS 为 4.9 个月, 说明消岩汤加减方可以延长患者 PFS, 见图 1。对比治疗组与对照组中位总生存时间(mOS), 两组差异不显著($P > 0.05$), 治疗组 mOS 为 16.0 个月; 对照组 mOS 为 13.1 个月, 见图 1。

3.2 两组患者 KPS 评分比较

治疗组与对照组患者治疗后 KPS 评分比较, 差异显著($P < 0.05$), 说明使用消岩汤加减方可以提高维持治疗期间患者的生活质量, 见表 2。

3.3 分层分析

性别、年龄、吸烟史、饮酒史、组织学分级、化疗方案与患者预后无相关性($P > 0.05$), 病理类型、中医证型、脉管侵袭、软组织侵袭与患者预后相关($P < 0.05$), 见表 3。

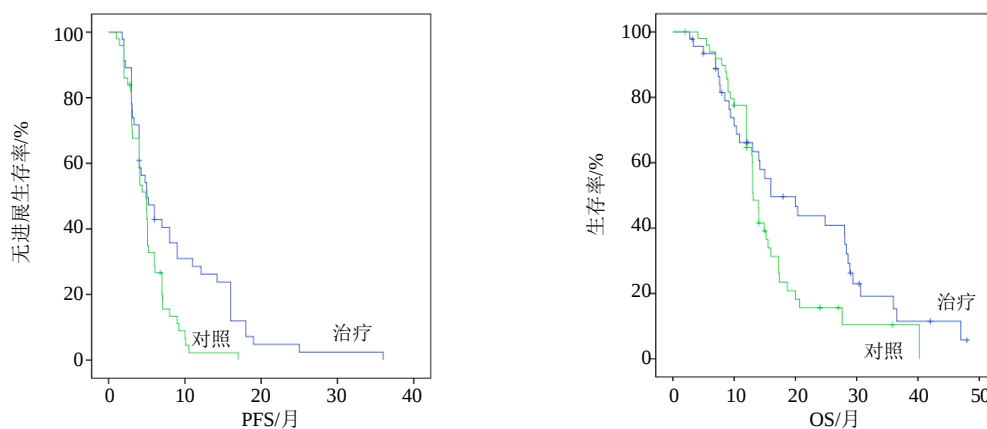


图 1 两组患者 PFS 和 OS 曲线

Fig. 1 PFS and OS curves of patients in two groups

表 2 两组患者 KPS 评分比较

Table 2 Comparison on KPS of patients between two groups

组别	例数	KPS/例(占比/%)					
		40 分	50 分	60 分	70 分	80 分	90 分
对照	50	1 (2.0)	2 (4.0)	11 (22.0)	11 (22.0)	22 (44.0)	3 (6.0)
治疗	46	0 (0)	1 (2.1)	2 (4.3)	12 (26.1)	22 (47.8)	9 (19.7)

表 3 不同因素对消岩汤加减方联合对症治疗组 PFS 影响的单因素分析

Table 3 Single factor analysis of the effect of different factors on PFS in Xiaoyan Decoction plus and minus formula combined with symptomatic treatment group

影响因素		mPFS/月	χ^2 值	<i>P</i> 值	影响因素		mPFS/月	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	4.8	0.384	0.535	化疗方案	多西他赛	5.0	1.736	0.629
	女	7.0				吉西他滨	4.0		
年龄/岁	40~49	5.0	2.144	0.342		培美曲塞	5.0	7.969	0.047
	50~59	7.0				紫杉醇	7.0		
	60~69	4.0			辨证分型	肺脾气虚证	3.3		
	70~79	5.0				气滞血瘀证	4.3		
吸烟史	有	7.1	3.153	0.076		痰热阻肺证	8.9	4.0	
	无	11.0				气阴两虚证	4.0		
饮酒史	有	4.8	1.938	0.164	脉管侵袭	有侵袭	4.0	4.329	0.037
	无	8.0				无侵袭	8.0		
组织学分级	IIIb	7.0	0.054	0.861	软组织侵袭	有侵袭	4.1	4.216	0.040
	IV	4.8					无侵袭		
病理类型	腺癌	4.1	4.478	0.034					
	鳞癌	9.0							

4 讨论

在肿瘤发展及抗肿瘤治疗过程中, 机体内环境不同程度地被打破, 阴阳失调, 脏腑衰弱, 各种变证由生, 消岩汤中黄芪、太子参益气养阴、扶正祛邪抗癌, 清半夏、白花蛇舌草、生牡蛎清热解毒、软坚散结, 郁金、姜黄活血化瘀, 蜂房入络搜毒, 全方以整体观念、辨证施治, 顺应人体阴阳消长变化, 调节脏腑功能, 顺应病理变化趋势, 全面调节人体内环境的平衡, 使阴阳平衡, 方灵法现, 扶正不恋邪、祛邪不伤正, 调节机体内环境平衡, 最大程度使机体达到阴平阳秘状态, 改善生理、病理、情志异常状态^[6]。

本研究结果显示消岩汤用于晚期非小细胞肺癌维持治疗后, 有延缓肿瘤进展的作用。前期研究^[7]结果显示在消岩汤作用下肿瘤生长受限、瘤体稳定, 肿瘤进展受抑制, 维持治疗阶段中药长期在肿瘤微环境中维持在一定血药浓度, 发挥了抑制肿瘤细胞增殖的作用, 改善晚期 NSCLC 预后, 故 PFS 延长。在总生存期观察中, 治疗组的作用不劣于对照组, 前期研究结果表明消岩汤可以抑制肿瘤侵袭^[8], 说明消岩汤可以稳定瘤体、抑制远处转移, 改善晚期 NSCLC 预后。

消岩汤最佳受益人群为肺鳞癌、无脉管及软组织侵袭、痰热阻肺证患者, 从病情趋势来看, 痰热阻肺证、气滞血瘀证属邪毒壅盛, 尚可攻补兼施;

肺脾气虚证、气阴两虚证患者除痰热血瘀病邪外, 以正气受损不能抗邪为主, 正虚邪实, 攻邪则伤正, 预后不佳, 且后天脾胃失健运, 甚者拒药, 药物难以吸收运化^[9]。肺鳞癌患者在治疗中受益明显, 可能与鳞癌、腺癌基因、蛋白表达差异有关, 鳞癌细胞增殖周期长、进展相对缓慢, 腺癌更容易发生远处转移有关, 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 可以降解细胞外基质、基底膜外结构蛋白, 从而破坏基质、基底膜, 使肿瘤发生浸润转移, 肺腺癌中 MMP-2 呈高表达状态^[10]。鳞癌对化疗更敏感, 在多种方案化疗中, 肺鳞癌患者有明显生存优势^[11]。脉管瘤侵、软组织转移已被证实是影响 NSCLC 预后、侵袭、转移的重要因子^[12]。

目前, 已有数据支持吸烟与肺癌发病、死亡存在一定的关系, 烟草中部分化合物对细胞产生一定的影响, 但其对于肺癌的治疗效果以及肿瘤是否进展的关系存在一定的争议, 目前尚缺乏客观、量化的指标明确评价吸烟史、个人暴露史、吸烟数量、以及吸烟年限在肺癌无进展生存期方面的预后, 无法准确评估肺癌进展与吸烟间的关系。

消岩汤在晚期 NSCLC 的维持治疗期可延长患者 PFS, 减轻不良反应。中医治疗恶性肿瘤强调“整体观念”和“带瘤生存”, 调节整体阴阳平衡, 维持治疗中延长 PFS、改善生活质量中临床疗效可观。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2019, 68(1): 7-30.
- [2] Genestreti G, Di Battista M, Cavallo G, *et al.* Maintenance therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(7): 839-846.
- [3] Zhang L, Gao S, He J. The role of maintenance therapy in the treatment of elderly non-small-cell lung cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11(24): 3435-3440.
- [4] 张 欣, 贾英杰, 杨佩颖. 消岩汤对肺腺癌 A549 实体瘤小鼠肿瘤细胞凋亡干预机制的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2261-2265.
- [5] 李小江, 张 莹, 杨佩颖, 等. 消岩汤对肺癌干细胞 TGF- β /Smad3/MMP-9 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1110-1114.
- [6] 贾英杰, 史福敏, 贾彦焘, 等. 消岩汤剂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 天津中医药, 2004, 21(2): 108-110.
- [7] 李小江, 贾英杰, 于建春, 等. 消岩汤剂拆方配伍对 A549 肺腺癌细胞体外生长抑制作用研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(7): 424-427.
- [8] 李小江, 张 莹, 杨佩颖, 等. 消岩汤对肺癌 A549 细胞及肺癌干细胞迁移及侵袭的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 870-873.
- [9] 张 朋, 刘苓霜. 中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 吉林中药, 2016, 36(3): 256-258.
- [10] 张明科, 李荣硕, 冯玉麟. MMP-2 在人肺腺癌和肺鳞癌组织中的表达及意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(9): 11-12.
- [11] 方立萍, 吴紫权, 赵金波, 等. GP 方案治疗晚期肺鳞癌与肺腺癌的疗效比较 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(3): 373.
- [12] 冯 耀, 茅乃权, 王守峰, 等. 脏层胸膜侵犯和脉管癌栓对非小细胞肺癌术后初始复发部位及预后的影响 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(8): 675-681.