

养肺解郁方治疗晚期非小细胞肺癌伴抑郁 38 例临床研究

刘中良¹ 朱伟嵘¹ 沈小珩²

(1.上海中医药大学,上海 201203; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200023)

摘要 目的:观察养肺解郁方对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗并发抑郁的临床疗效。方法:纳入晚期 NSCLC 伴有抑郁情绪的患者 78 例,随机分为治疗组 38 例、对照组 40 例。2 组均以化疗为基础治疗,治疗组服用养肺解郁方。观察 4 个化疗周期前后汉密尔顿(HAMD)、Karnofsky、匹斯堡睡眠指数(PSQI)评分变化及中位无疾病进展生存时间(PFS)。结果:治疗后治疗组患者 HAMD 得分明显低于对照组,抑郁治疗总有效率明显高于对照组,PSQI 评分明显低于对照组,治疗组生活质量提高、稳定和总有效率均明显优于对照组,中位 PFS 明显高于对照组。结论:养肺解郁方能够有效缓解晚期 NSCLC 患者的抑郁情绪,提高睡眠质量,改善患者的生活质量,延长无疾病进展时间。其机理可能是通过减轻或缓解抑郁情绪来减轻抑郁状态对晚期 NSCLC 中位 PFS 的影响,延缓抑郁可能导致的过早化疗耐药。

关键词 非小细胞肺癌 抑郁症 养肺解郁方 汉密尔顿抑郁量表 匹斯堡睡眠指数 生活质量
中图分类号 R734.2 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)09-0028-03

研究显示抑郁症在肿瘤患者中的发病率远高于一般人群 5%~10% 的发病率,可达 10%~30%^[1-2]。Brown 等^[3]的研究表明,控制了几种已知的社会人口学和生物学危险因素后,抑郁症状是使各种癌症患者生存时间缩短的一致性心理预测因素。养肺解郁方是沈小珩教授在从事中西医结合防治非小细胞肺癌(NSCLC)的临床经验基础上总结而成的经验处

方。本研究通过观察养肺解郁方对晚期 NSCLC 伴抑郁患者抑郁情绪、生活质量和无进展生存期(PFS)的影响,为探讨晚期 NSCLC 并发抑郁症的治疗提供思路。

1 临床资料

1.1 一般资料 78 例均为 2011 年 11 月~2013 年 11 月期间在上海交通大学医学院附属瑞金医院中

基金项目:2012 年度国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012119)

解与免疫缓解不同步的现象,缩短了疗程和病程。应当注意的是,桥本病属自身免疫性疾病,临床治疗后即使各项实验室检查恢复正常,亦要坚持服用中药治疗一段时间以巩固疗效,防止复发或病情反复。

5 参考文献

- [1] 王庆兆,魏韬哲.现代甲状腺外科学.郑州:河南医科大学出版社,1997:202
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:230
- [3] Scott J, Huskisson E. C. Graphic representation of pain. Pain, 1976, 2: 175
- [4] 中国人民解放军总后勤部卫生部.临床疾病诊断依据治愈好转标准.北京:人民军医出版社,1987:197
- [5] 高绪文,李继莲.甲状腺疾病.北京:人民卫生出版社,

1999:136

- [6] 王吉耀,廖二元.内科学.北京:人民卫生出版社,2005:901
- [7] 焦艳,闻杰,于晓红,等.膜荚黄芪茎叶总黄酮对小鼠细胞免疫功能的影响.中国中西医结合杂志,1999,19(6):356
- [8] 赵家军,高聆,柳欣琦,等.中药诱导 Graves 病甲状腺细胞凋亡的初步研究.中国中西医结合杂志,1999,19(6):335

第一作者:胡春平(1981-),女,医学硕士,主治医师,从事中西医结合治疗内分泌代谢疾病的临床研究。

通讯作者:严军, yanjun21@126.com

收稿日期:2014-04-12

编辑:吴宁

医科就诊并确诊的Ⅲb-Ⅳ期 NSCLC 患者,根据汉密尔顿(HAMD)量表确认伴抑郁,采用数字随机表法分为治疗组与对照组。治疗组 38 例:男 13 例,女 25 例;年龄(58.91±4.75)岁;鳞癌 4 例,鳞腺癌 4 例,腺癌 30 例;轻度抑郁 28 例,中度抑郁 8 例,重度抑郁 2 例。对照组 40 例:男 14 例,女 26 例;年龄(59.62±4.50)岁;鳞癌 5 例,鳞腺癌 4 例,腺癌 31 例;轻度抑郁 29 例,中度抑郁 8 例,重度抑郁 3 例。2 组患者性别、年龄、组织分型、抑郁程度等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 抑郁诊断根据 HAMD (24 项)量表:8~20 分为轻度,20~35 分为中度抑郁,>35 分为重度抑郁^[4]。晚期 NSCLC 诊断依据《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]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^[6]。

1.3 纳入标准 HAMD(24 项)评分>7 分;年龄 18~75 岁;病理组织学或细胞学确诊为 NSCLC Ⅲb-Ⅳ期;肺内有可评价肿瘤病灶;Karnofsky 评分≥60,预计生存期≥3 个月;血常规、肝肾功能和心功能均正常。

1.4 排除标准 正参与其他的治疗性研究者;不能理解和完成测试者;正在用抗抑郁药物或心理治疗者;有脑转移者(临床症状稳定者除外),或其他活动性恶性疾病需治疗者;怀孕、哺乳期妇女。

2 治疗方法

2 组均行常规一线化疗,治疗至少 4 个周期或至疾病进展。治疗组加用养肺解郁方,处方:南北沙参(各)12g,黄芪 15g,防风 6g,浙贝母 6g,白术 9g,苍术 9g,薏苡仁 15g,石上柏 15g,全蝎 3g,郁金 15g,玫瑰花 6g,梅花 6g,合欢皮 15g,夜交藤 30g。恶心呕吐加凤凰衣 6g、竹茹 9g;腹泻加山药 15g、芡实 9g;便秘加望江南 30g、玄参 15g;热毒蕴肺加鸭跖草 30g、黄芩 9g;咳血加生蒲黄 6g、白茅根 30g;痰多不易咳出加白芥子 9g、僵蚕 6g。水煎剂,150mL/袋,2 次/d,口服,瑞金医院药剂科制备。

3 疗效观察

2 组均观察至疾病进展。治疗前予指标基线评估,4 个化疗周期后再次评定。其中影像学每 2 次化疗后评估 1 次。观察结束后继续随访,随访时间至疾病进展或死亡。

3.1 主要结局观察指标 治疗前后 HAMD (24 项)、PSQI、Karnofsky 量表分值情况;无进展生存期(PFS)^[7]。

3.2 疗效评定工具及评定标准

3.2.1 抑郁疗效评定标准 采用 HAMD 减分率评价^[8]。HAMD 减分率=(用药前-用药后)/用药前×100%。痊愈:减分率>75%;显效:减分率 50%~75%;进步:减分率 25%~50%;无效:减分率≤25%。

3.2.2 生活质量疗效评定 以 Karnofsky 评分为标准,与治疗前评分比较增加≥10 分者为提高,减少≥10 分者为降低,介于二者之间为稳定^[9]。生活质量改善总有效率=(提高例数+稳定例数)/总例数×100%。

3.2.3 睡眠障碍评估 采用匹斯堡睡眠指数(PSQI)评估^[10]。总分 8~12 分为轻度失眠,13~17 分为中度失眠,18~21 分为重度失眠。PSQI≥8 分的患者进行治疗前后 PSQI 评分的比较。

3.3 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计软件,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,等级资料比较采用秩和检验,中位 PFS 时间比较用 Kaplan-Meier 法。

3.4 治疗结果 随访过程对照组、治疗组各死亡 3 例,分别失访 3 人和 4 人。所有病例均存活超过 4 个化疗周期,均可参与评价。

3.4.1 HAND 评分比较 见表 1。治疗前 2 组 HAND 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。经治疗后,2 组抑郁状态均得到改善,但加用养肺解郁方效果更好。

3.4.2 睡眠障碍疗效比较 见表 1。出现睡眠障碍的患者(PSQI≥8)共 46 例(69.70%)。治疗前治疗组、对照组 PQSI 均数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组睡眠障碍均得到改善,治疗组改善优于对照组。

表 1 治疗组与对照组治疗前后 HAMD、PSQI 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	HAMD 评分		PSQI 评分	
		例数	评分	例数	评分
治疗组	治疗前	38	13.77±4.96	24	15.36±5.05
	治疗后	38	8.12±2.89 [#]	24	10.21±1.58 [#]
对照组	治疗前	40	14.24±5.17	22	16.25±4.83
	治疗后	40	11.62±1.89 [*]	22	14.25±1.54 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\#P<0.01$ 。

3.4.3 抑郁情绪疗效比较 4 个化疗周期后,治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.01$)。说明养肺解郁方能够有效改善患者的抑郁情绪。见表 2。

表 2 治疗组与对照组抑郁情绪疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
治疗组	38	4(10.53)	16(42.11)	10(26.32)	8(21.05)	38(78.95) [#]
对照组	40	1(2.50)	5(12.50)	14(35.00)	20(50.00)	20(50.00)

注:与对照组比较, $\#P<0.01$ 。

3.4.4 生活质量改善比较 治疗组 38 例, 提高 12 例, 稳定 18 例, 下降 8 例, 总有效率为 78.95%; 对照组 40 例, 提高 9 例, 稳定 12 例, 下降 19 例, 总有效率为 52.50%。治疗组提高、稳定率均高于对照组, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。总有效率比较, 治疗组优于对照组, 经卡方检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。这说明养肺解郁方可以提高抑郁状态下晚期非小细胞肺癌患者的生活质量。

3.4.5 无进展生存期(PFS)比较 治疗组中位 PFS (9.0 ± 0.35) 月, 对照组 (6.3 ± 0.26) 月, 前者较后者提高 2.7 个月, 经 Log rank 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。这说明养肺解郁方可以提高抑郁状态下晚期非小细胞肺癌患者的中位 PFS 时间。见图 1。

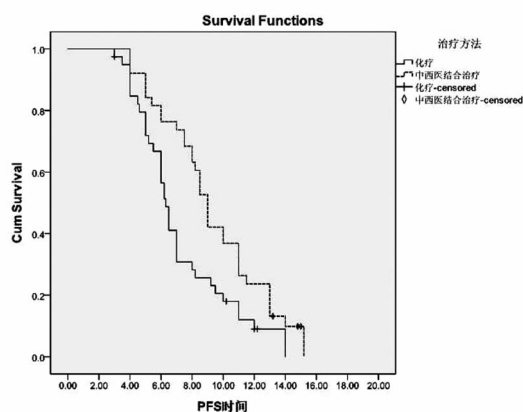


图1 无疾病进展生存曲线

4 讨论

本研究共有 268 例晚期 NSCLC 患者进行了抑郁量表评价, 最终 78 例被评估为伴抑郁, 抑郁发生率为 29.10%, 这与 Demetrashvilli M^[1] 和 Sharp M^[2] 等有关肿瘤伴发抑郁的研究结果基本一致。本研究显示晚期 NSCLC 患者抑郁情绪以轻、中度为主, 出现睡眠障碍的比率高达 69.7%, 这表明抑郁情绪与睡眠障碍存在明显相关性, 二者形成相互影响, 导致恶性循环。对照组中位 PFS 为 6.3 个月, 低于国际 NSCLC 常规一线化疗平均 7.5 个月的中位 PFS, 这表明抑郁情绪可能促进了晚期 NSCLC 的化疗耐药; 治疗组中位 PFS 为 9.0 个月, 高于国际平均时间, 这表明养肺解郁方能够有效缓解肿瘤患者的抑郁情绪, 提高睡眠质量, 改善患者的生活质量, 减轻或缓解抑郁情绪可能导致的化疗过早耐药。

《内经》云:“正气内存, 邪不可干”, 对于癌症而言, 正气亏虚, 癌毒内干可能是其基本病机。对于肿

瘤的治疗, “扶正祛邪”是基本共识, 气滞、痰凝、血瘀是基本病理产物。肿瘤患者常常肩负较重的心理负担, 一方面心神内耗, 加重了“正虚”, 另一方面精神抑郁, 肝气郁滞, 导致气机郁阻, 加剧了气滞、痰凝、血瘀等产物的形成, 助长了“癌毒”。因此肿瘤的治疗除了扶正抗癌外, 对于情志的干预亦显得尤为重要。肺为娇脏, 为气之主, 喜润, 为贮痰之器, 主治节, 肺之功能异常, 气血输布异常, 痰浊内阻。就晚期 NSCLC 伴抑郁患者而言, 应补气润肺以扶正, 化痰活血解毒以祛邪, 同时兼以疏肝理气, 调畅情志。养肺解郁方中含玉屏风散补气扶正; 南北沙参润肺, 薏苡仁、浙贝母运化痰湿, 使得补而不滞, 养而不腻; 石上柏、全蝎解毒散结; 郁金、玫瑰花、梅花、合欢皮、夜交藤理气活血, 疏肝安神。全方养肺体助肺气以扶正, 散结化痰以抗癌, 调理气血以舒畅情志。

5 参考文献

- [1] Demetrashvilli M, Raison CL, Miller AH. Depression in at-risk populations. Cent Nerv Syst News, 2002, 4: 9
- [2] Sharp M, Strong V, Allen K, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet needs. Br J Cancer, 2004, 90 (2): 314
- [3] Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, et al. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis. Psychosom Med, 2003, 65 (4): 636
- [4] 朱紫青, 李建林, 肖世富. 抑郁障碍诊疗关键. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 71
- [5] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 (第九分册). 北京: 中国协和医科大学出版社, 1997: 737
- [6] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest, 1997, 111 (6): 1710
- [7] Charles K, Brown MD PD, Brian I, et al. 李德爱, 主译. Holland-Frei-癌症医学手册. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 180
- [8] 夏时炎, 虞洪, 李泉清. 氟西汀合并中药治疗脑卒中后抑郁症的对照观察. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (3): 271
- [9] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2007 年中国肺癌临床指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 136
- [10] Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, et al. Sleep and quality of life in breast cancer patients. Pain Symptom Manage, 2002, 24: 471

第一作者: 刘中良 (1982-), 男, 医学博士, 主治医师, 中医内科临床专业, 中医药防治肿瘤方向。

通讯作者: 沈小珩, meilixling@163.com

收稿日期: 2014-03-23

编辑: 韦 杭 吴 宁