

参苓白术散加减联合吉非替尼治疗中晚期肺腺癌 21 例临床研究

贺雪黛¹ 李 烜²

(1.南京中医药大学,江苏南京 210029; 2.江苏省中医院,江苏南京 210029)

摘 要 目的:探讨参苓白术散联合吉非替尼治疗中晚期肺腺癌患者的临床疗效及安全性。方法:43 例中晚期肺腺癌患者随机分为治疗组 21 例,对照组 22 例。对照组患者口服吉非替尼分子靶向治疗,治疗组加用中药汤剂参苓白术散加减。2 组患者均于治疗 2 个月后统计并比较近期疗效,并观察靶向药物不良反应发生情况。结果:治疗组近期疗效有效率(RR)为 57.14%,疾病控制率(DCR)为 76.19%,中位生存时间为 19.0 个月;对照组 RR 为 31.82%,DCR 为 68.18%,中位生存时间为 16.5 个月。上述指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组观察期间腹泻发生率为 38.10%,明显低于对照组的 68.18%($P=0.048$);皮疹发生率组间比较差异无统计学意义。结论:参苓白术散在预防和治疗吉非替尼引起的腹泻反应时有显著疗效。

关键词 参苓白术散 吉非替尼 肺腺癌 腹泻

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)04-0024-03

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,也是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中 30%~40%为肺腺癌。手术、化疗及局部放疗的运用虽然可暂时缓解部分肿瘤晚期患者的症状,缩小肿瘤,但毒副作用大,且对提高患者生存期的帮助也是有限的。随着分子靶向药物研究的逐渐深入,选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase,EGFR-TK)抑制剂为治疗晚期肺腺癌提供了一个新的思路,能显著改善患者的生活质量,延长生存期。但 EGFR-TK 抑制剂(EGFR-TKI)可引起不同程度的不良反应,尤以胃肠道反应最为显著。我们临床发现,辨证使用中药能有效缓解靶向药物引起的不良反应,并在一定程度上提高疗效,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2011 年 2 月至 2014 年 2 月就诊于南京中医药大学附属医院肿瘤科的中晚期肺腺癌患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组。治疗组 21 例:男 8 例,女 13 例;年龄 44~80 岁,平均年龄 66.3 岁;腺癌Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 15 例;其中 18 例经 EGFR 检测,16 例呈突变型;17 例患者为复治,其中 16 例接受过以铂类为主的联合化疗。对

照组 22 例:男 10 例,女 12 例;年龄 39~79 岁,平均年龄 59.8 岁;腺癌Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 14 例;其中 20 例行 EGFR 检查,17 例呈突变型;18 例患者为复治,均接受过以铂类为主的联合化疗。2 组患者 KPS 评分均 ≥ 60 分。2 组患者性别、年龄、病理分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中国抗癌协会编著的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[1]所制定的标准:肺部病变可疑为肺腺癌,经过痰细胞学检查,胸腔积液细胞学检查,纤维支气管镜检查,胸腔镜、纵隔镜活检或开胸活检明确诊断者。痰细胞检查阳性者应除外鼻腔、口腔、鼻咽、喉、食管等处的恶性肿瘤。

1.2.2 中医辨证分型标准 参照《中医诊断学》^[2],所有患者均符合肺脾气虚证型,兼有癌毒阻肺之症,主症见:面色少华,咳嗽,气短乏力,痰白质稀,倦怠食少,脘腹胀满,大便稀溏,舌淡苔白,脉细弱。

1.3 纳入标准 组织学或细胞病理学证实的Ⅲ、Ⅳ期肺腺癌;未经任何方法治疗或化疗已结束 2 周以上者;年龄 18~80 岁的患者,男女不限,预计

生存期>3个月,体力状态评分(KPS)≥60分;肺部至少有1个可测量病灶,总病灶数≤3个;心、肝、肾功能基本正常;无典型的间质性肺炎或肺纤维化。

1.4 排除标准 不符合入选标准,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;具有严重的心、肝、肾和造血系统疾病,合并其他严重疾病,包括未控制的活动性感染、严重的电解质紊乱;患者依从性差,有精神疾病不能配合治疗者;幼儿、妊娠及哺乳期妇女;过敏体质者;不能按照要求口服中药者。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服吉非替尼(英国阿斯利康制药有限公司,国药准字J20070047,规格:250mg),每次1片,每日1次。每个治疗周期为30d,持续服药直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应或死亡。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案基础上,联合参苓白术散加减治疗。药物组成:党参15g,茯苓15g,炒白术15g,黄芪20g,莲子肉10g,薏苡仁20g,炒扁豆15g,山药20g,陈皮6g,砂仁4g,半夏10g,桔梗6g,蛇舌草15g,炙甘草6g。水煎,每日1剂,分2次口服。每2周根据情况随症加减:咳嗽剧烈者,加杏仁10g、紫苏子10g降气止咳;痰多者加鱼腥草20g、浙贝母15g化痰排脓;腹泻明显者予芡实8g、诃子肉8g涩肠止泻;皮疹者予紫草10g、三七粉5g活血止血。

2组均于治疗2个月后观察近期疗效,随访2年。

3 疗效观察

3.1 疗效判定标准 近期疗效评价参照《WHO实体瘤近期治疗效果标准》^[3]进行判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效率(RR)以(CR+PR)计,疾病控制率(DCR)以(CR+PR+SD)计。随访2年,采用乘积极限法(Kaplan-Meier)进行单因素生存分析,计算2组患者中位生存(MST)。

3.2 不良反应观察 根据WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准制定,其中3、4度为严重不良反应^[4],分度标准见表1。

表1 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准

	0度	1度	2度	3度	4度
腹泻	无	短暂<2d	能耐受>2d	不能耐受需治疗	血性腹泻
皮肤	无	分散的斑或丘疹或无临床症状性红斑	分散的斑或丘疹或瘙痒的或者其他症状性红斑	普遍的有症状斑,丘疹或疱疹	表皮脱落的皮炎或形成溃疡的皮炎

3.3 统计学方法 数据采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,计数资料及率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果 治疗2个月后,2组患者近期临床疗效比较见表2,组间RR、DCR比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访2年,治疗组中位生存时间为19.0个月,对照组中位生存时间为16.5个月,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 治疗组与对照组患者近期疗效比较 例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
治疗组	21	0	12	4	5	57.14	76.19
对照组	22	0	7	8	7	31.82	68.18

3.5 不良反应发生情况 2组患者靶向药物治疗后腹泻、皮疹不良反应发生情况见表3、表4。治疗组腹泻发生率明显低于对照组($P<0.05$),皮疹发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者定期检测血常规、肝肾功能、心电图,均无明显异常,胸部CT检查未见间质性肺炎发生。

表3 治疗组与对照组患者腹泻反应发生情况比较 例

组别	例数	0度	1度	2度	3度	4度	发生率
治疗组	21	13	5	2	1	0	38.10%*
对照组	22	7	7	4	3	1	68.18%

注:*与对照组比较, $P=0.048$ 。

表4 治疗组与对照组患者皮疹反应发生情况比较 例

组别	例数	0度	1度	2度	3度	4度	发生率
治疗组	21	8	7	4	2	0	61.90%
对照组	22	7	10	3	2	0	68.18%

4 讨论

肺腺癌是一种转归极差的恶性肿瘤,大多数患者在确诊时已失去手术机会。继传统的化疗药物之后,各种针对癌症基因靶点的分子靶向治疗药物应运而生。选择性靶向药物治疗肺腺癌能够克服常规化疗的弱点,药物可以选择性地运送至特定部位,特异地针对肿瘤细胞,具有更高的选择性及临床反应率。EGFR在大多数非小细胞肺癌中存在过度表达^[5],对于肿瘤细胞的增殖、凋亡以及细胞周期的调控等方面有着重要影响。吉非替尼是一种口服的小分子靶向治疗药物,它可阻断EGFR-TK的活性,抑制肿瘤的增殖、分化,减少肿瘤转移及血管生成因子的侵入和分泌,控制肿瘤发展^[6]。但患者服用后会发生腹泻、皮疹、手足反应、恶心呕吐等不良反应,其中腹泻是EGFR-TKI最常见的毒副反应。目前西医针对靶向治疗的毒副反应相关治疗未达到满意

效果,中药减毒具有一定优势。

中医认为肺癌的病机为正气不足、毒邪内侵,痰、瘀、毒交结于胸中形成有形积块。晚期肺癌患者肺气本虚,邪踞日久,更伤肺气,子病及母,累及脾胃。因此对于中晚期肺癌,治疗上除了攻邪解毒外,更重要的是补益肺脾之气,正所谓“虚则补其母”,而参苓白术散则是培土生金的典型方剂。本方出自《太平惠民和剂局方》,是脾虚泄泻、肺虚咳喘的常用代表方,临床上常用于各种慢性腹泻、胃肠炎症、慢性顽固性咳嗽、小儿腹泻等疾病的防治^[7]。方中党参、白术、茯苓为君补益脾胃,运化水湿;山药、莲子肉为臣助健脾益气和胃;薏苡仁、白扁豆助茯苓、白术健脾渗湿,振奋阳气;佐以砂仁醒脾和胃、行气化滞;桔梗宣肺利气,通调水道,载药上行;使以甘草健脾和中,调和诸药。在原方基础上加用黄芪益气升阳,补益肺脾;陈皮、半夏理气健脾,燥湿化痰;蛇舌草清热解毒以攻其邪。诸药相合,共奏健脾益肺、和胃渗湿之功。对于吉非替尼导致的腹泻,有研究表明多是由于其抑制了肠上皮细胞黏附因子的表达,提高了内质网应激通路相关蛋白的表达,从而诱导了肠上皮细胞的凋亡^[8]。从中医角度来说,此类腹泻多属于脾虚湿盛致泄,治疗即以温中补虚、健脾止泻,符合参苓白术散治疗腹泻的原理。临床上已有多种研究证明,运用温脾渗湿止泻法治疗和预防分子靶向药物导致的腹泻能取得良好的疗效^[9-10]。

现代药理研究表明,参苓白术散亦具有良好的抗肿瘤作用。方中党参、黄芪等扶正固本中药中的多糖成分能提高机体免疫力,促进造血功能,有明显的抑瘤作用,为中医关于“养正积自除”提供了科学依据^[11-12];薏苡仁中的薏苡仁油不仅能抑制肿瘤细胞分裂增殖、诱导细胞凋亡,还能抑制血管生成,提高机体免疫系统功能^[13];蛇舌草更是公认的抗肿瘤中药,其主要成分萜醌类、萜类均具有抗肿瘤、加强吞噬细胞作用。因此参苓白术散也常规用于中晚期癌症的辅助治疗中。

本研究表明,治疗组的总有效率和疾病控制率略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);从不良反应发生情况来看,运用参苓白术散辅助治疗的患者腹泻发生率明显低于对照组($P=0.048$),说明参苓白术散能有效防止吉非替尼分子靶向治疗产生的腹泻症状,帮助患者减轻痛苦,有效提高生活质量。

综上,中晚期肺腺癌的治疗不是一味追求缩小

肿瘤体积,而是要兼顾整个机体,改善患者的生活质量,延长生存时间。吉非替尼已被证实可延长中晚期肺腺癌患者的生存期,且不受性别、年龄和初治、复治的限制,联合应用参苓白术散后减轻了腹泻反应的发生率,提高了患者的生活质量,值得临床推广应用。但由于本研究样本量小,观察时间短,仍需大样本、多中心、前瞻性的随机研究以进一步探讨此联合方案的疗效。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范:合订本[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:45.
- [2] 杨亚平.中医诊断学[M].北京:中国纺织出版社,2014:27.
- [3] 张璐,刘迪杰,王士勇,等.易瑞沙用于肺腺癌患者的一线治疗与化疗失败后治疗的疗效比较[J].现代肿瘤医学,2013,21(6):1267.
- [4] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:142,403,413.
- [5] GRÜNWALD V,HIDALGO M.Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment[J].J Natl Cancer Inst,2003,95(12):851.
- [6] 郑日葵.吉非替尼联合放疗在高龄中晚期肺癌患者治疗中疗效分析[J].中国现代医生,2011,49(14):152.
- [7] 宋惠凤,金火星.参苓白术散的现代临床应用概述[J].中成药,2013,35(2):379.
- [8] 洪少成.分子靶向药物吉非替尼和埃克替尼所致腹泻作用的比较及分子机制[D].南京:南京大学,2014.
- [9] 李凤珍,崔廷宝.对中医药治疗肿瘤靶向药物不良反应的研究与分析[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(6):183.
- [10] 刘浩,侯炜,王辉,等.参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌50例临床研究[J].中医杂志,2012,53(11):933.
- [11] 陈锐娥,王胜鹏,胡杨洋,等.抗肿瘤中药新型药物传递系统的研究(三)——扶正固本类中药[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(2):201.
- [12] 彭国强.多糖抗肿瘤原理研究进展[J].华章,2011(17):269.
- [13] 楼婉婷,朱珍,谷满仓.薏苡仁抗肿瘤作用机制的研究新进展[C].2014年全国中药学术研讨会论文集,2014:202.

第一作者:贺雪黛(1991—),女,硕士研究生,研究方向为中医内科学(肿瘤)。

通讯作者:李烜,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。mingminglx@sina.com

收稿日期:2016-09-12

编辑:吴宁