

益气养阴汤联合厄洛替尼治疗中晚期肺腺癌临床研究

梁惠, 喻怀斌, 李要轩, 马丽芬

(六安市中医院肿瘤放疗科, 安徽 六安 237006)

[摘要]目的 观察益气养阴汤联合厄洛替尼治疗中晚期肺腺癌的疗效。方法 将60例中晚期肺腺癌患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组30例。治疗组采用益气养阴中药联合厄洛替尼治疗, 对照组仅服用厄洛替尼。观察并比较两组实体瘤疗效及基于中医证候评分的疗效; 治疗前后分别采用卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)量表评价患者的生存质量。结果 治疗组患者实体瘤疗效和基于气阴两虚证积分的疗效均明显优于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗组患者治疗后KPS评分显著升高($P < 0.05$), 对照组患者治疗后KPS评分略有降低($P > 0.05$), 治疗组患者KPS评分升高程度显著大于对照组($P < 0.05$)。结论 益气养阴汤联合厄洛替尼可明显提高中晚期肺腺癌患者的生存质量和实体瘤疗效, 减轻气阴两虚证的临床表现。

[关键词]肺腺癌; 益气养阴; 厄洛替尼

[中图分类号]R734.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.05.011

肺癌是最常见的呼吸系统恶性肿瘤, 其发病率及死亡率位居各种癌症之首。由于发病隐匿, 大部分肺癌患者发现时已是中晚期^[1]。目前, 分子靶向药物已用于中晚期肺癌患者的治疗, 以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为主要攻击靶点的表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)成为治疗非小细胞肺癌的研究热点。但EGFR-TKIs具有极大的毒性和不良反应, 部分患者因无法耐受而减少药物用量或停药, 影响疗效。多学科综合治疗已成为肺癌的主要治疗模式, 其中中医药治疗成为多学科综合治疗晚期肺癌患者的新途径。临床研究表明, 气阴两虚是晚期非小细胞肺癌的主要证型^[2]。笔者采用益气养阴汤联合厄洛替尼治疗中晚期肺腺癌患者取得较好的疗效, 报告如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①参照美国国立综合癌症网络

(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南, 经病理学或细胞学检查证实为肺部腺癌中晚期且拒绝手术及放射治疗、化学治疗患者; ②均适合应用靶向药物治疗; ③年龄18~80岁; ④卡氏行为状态(Karnofsky performance status, KPS)评分70分以上; ⑤无明显心、肝、肾、骨髓功能异常。

1.2 排除标准 ①无明确病理学诊断, 或诊断为非腺癌的其他肺癌患者; ②临床病灶不可测量者; ③既往接受过厄洛替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗者。

1.3 剔除和脱落病例标准 ①未按规定治疗, 无法判断疗效者; ②资料不全影响疗效或安全性判断者; ③治疗过程中发生意外事件而不能坚持治疗者; ④治疗过程中不配合治疗者。

1.4 一般资料 选取2016年8月至2017年12月六安市中医院肿瘤放疗科中晚期非小细胞肺腺癌患者60例, 全部病例均经病理学证实, 按照随机数字表法将其随机分为对照组(服用靶向药)和治疗组(中药联合靶向药), 每组30例。治疗组: 男13例, 女17例; 平均年龄(63.30±8.58)岁; III b期14例, IV期16例。对照组: 男17例, 女13例; 平均年龄(64.50±8.94)岁; III b期15例, IV期15例。两组

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (JDZX2015074)

作者简介: 梁惠(1969-), 女, 硕士, 副主任医师

treatment ($P < 0.05$), and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in length of hospital stay and mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Early application of the heat-clearing and bowel-relaxing method can significantly improve gastrointestinal dysfunction and prognosis in patients with sepsis.

[Key words] Sepsis; Gastrointestinal function; Inflammatory factor; Dahuang Fuzi Decoction; Xiaochengqi Decoction

患者性别、年龄、分期比较,差异均无统计学意义(性别: $\chi^2=1.067, P=0.302$;年龄: $Z=-0.696, P=0.486$;分期: $\chi^2=0.067, P=0.796$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 采集所有患者的肿瘤组织,送往广州达安临床检验中心,采取直接测序法对 EGFR 外显子 19、21 进行检测,EGFR 19、21 突变者,可以直接服用厄洛替尼靶向药物。所有患者均服用厄洛替尼(上海罗氏制药有限公司,国药准字号为 J20120059),每日 150 mg,饭前 1 h 或饭后 2 h 服用,直至病情进展或患者无法耐受才停药。

2.1.2 治疗组 在对照组治疗的基础上服用益气养阴汤(黄芪 30 g,南沙参 18 g,麦冬、炒白术、鱼腥草、山药、茯苓各 15 g,瓜蒌皮 12 g,炙甘草 9 g),每日 1 剂,水煎服,每剂煎 2 次,早晚分服。阴虚重者加北沙参、天冬、玄参、百合等,有内热者加银柴胡、胡黄连等,咳嗽、咳痰者加桔梗、贝母、款冬花等,纳差者加焦山楂、炒麦芽、陈皮等。

2.1.3 疗程 两组疗程均为 2 个月。

2.2 原发性肺癌气阴两虚证症状分级标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定气阴两虚证积分标准。见表 1。

表 1 原发性肺癌气阴两虚证症状分级标准

症状	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
咳嗽	白天间断咳嗽,不影响正常生活	介于轻度和重度之间	昼夜咳嗽频繁或阵咳,影响工作和睡眠
痰血	痰中带血丝	痰中有血块,或每日咳吐血痰不超过 10 次	咳吐血痰 10 次以上,或咳血
气急	活动后即气急、呼吸困难	休息时亦感呼吸困难	静息时喘息明显,不能平卧,影响睡眠和活动
胸痛	偶有发作,隐隐作痛,不影响正常工作	发作较频繁,疼痛重,影响工作	反复发作,疼痛剧烈,难以耐受
胸闷	轻微胸闷	胸闷明显,时见太息	胸闷如窒
发热	体温 37.2~37.5℃	体温 37.6~38.0℃	体温不低于 38.1℃
咳痰	昼夜咳痰量 10~60 mL	昼夜咳痰量 60~100 mL	昼夜咳痰量 100 mL 以上
神疲乏力	稍感倦怠乏力	容易疲劳,四肢乏力	四肢乏力,嗜睡懒言
食欲不振	食量不减,但觉无味	食量减少 1/3	食量减少 1/2
口干咽燥	稍感口干,少饮水	口干较明显,饮水量较平常增加 1/2~1 倍	口干明显,饮水量较平常增加 1 倍以上
心悸	偶感心悸	常有心悸,每日 3 次以上	严重心悸,需要药物治疗
心烦失眠	偶有情绪不宁及失眠	有时情绪不稳定,易烦躁发怒,夜眠易醒	易烦躁发怒,易失眠
自汗盗汗	偶有自汗、盗汗	动则出汗,有盗汗	不活动易自汗,盗汗量较多
恶心呕吐	偶有恶心呕吐	常有恶心,每日呕吐 1~2 次	每日呕吐 3 次以上
腹泻	便软或稍烂,成堆不成形,每日 2~3 次	烂便,便溏,每日 4~5 次或稀便每日 1~2 次	稀便,每日 3 次以上
便秘	大便干结,每日一行	大便秘结,两日一行	大便艰难,数日一行
舌质舌苔	舌质偏红,偏淡,苔薄黄	舌质红,体胖边有齿印,苔腻	舌质红绛,舌边有齿印,苔黄,少津
脉象	弦细,濡	弦细数,濡滑	细弱,濡细,细数

2.3 实体瘤疗效判定标准 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)^[4],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。

2.4 生存质量评价 采用 KPS 量表^[5]评价两组患者治疗前后的生存质量。

2.5 基于气阴两虚证积分的疗效判定 按气阴两虚证症状分级标准计算气阴两虚证积分下降率[积分下降率=(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积

分×100%]。显效:积分下降率≥66.7%;有效:33.3%≤积分下降率<66.7%;无效:积分下降率<33.3%。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。同组治疗前后中位数比较,采用 Wilcoxon 检验;两组数据分布比较,采用 Mann-Whitney U 检验;两组名义分类变量构成比较,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组实体瘤疗效比较 两组实体瘤疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组实体瘤疗效明显优于对照组。见表2。

表2 两组实体瘤疗效比较

组别	<i>n</i>	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	平均秩次	Z值	<i>P</i> 值
对照	30	6	3	11	10	35.85	-2.466	0.014
治疗	30	9	9	10	2	25.15		

3.2 两组治疗前后 KPS 评分比较 两组患者治疗前 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗组患者治疗后 KPS 评分显著升高($P < 0.05$),而对照组患者治疗后 KPS 评分略有降低($P > 0.05$),治疗组患者治疗后 KPS 评分升高程度明显大于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	KPS 评分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	30	74.33±0.92	72.67±1.26	-1.67±9.13
治疗	30	74.67±0.93	80.67±1.51*	6.00±9.99#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

3.3 两组基于气阴两虚证积分的疗效比较 两组基于气阴两虚证积分的疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组。见表4。

表4 两组基于气阴两虚证积分的疗效比较

组别	<i>n</i>	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	<i>P</i> 值
对照	30	1	12	17	36.90	-3.140	0.002
治疗	30	6	18	6	24.10		

4 讨论

肺癌的主要治疗手段仍然是手术、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗及中医中药治疗。分子靶向药物主要是通过阻断肿瘤细胞增殖过程中关键受体、因子、酶、蛋白、基因等特异性生长靶点,间接杀伤或抑制肿瘤,具有靶向性强和疗效高、毒性小的优势。目前肺癌的靶向药物主要包括 EGFR 抑制剂、抗肿瘤血管生成剂、棘皮动微管结合蛋白 4(echinoderm microtubule associated protein-like 4, EML-4)-间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因抑制剂。肿瘤分子靶向治疗已成为新一代肿瘤研究热点,如针对 EGFR 靶点的特异性药物——吉非替尼、厄洛替尼,针对 EML4-ALK 靶点的药物——克唑替尼,针对人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)靶点的药物——曲妥珠单抗,同时针对

EGFR 和 HER2 酪氨酸激酶的强效、不可逆的双重抑制剂——阿法替尼,小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂——舒尼替尼,以及针对 T790M 突变的新药 AZD9291 等。其中 EGFR 抑制剂受到普遍关注。目前 EGFR-TKIs 已被 NCCN 指南推荐作为 EGFR 突变阳性的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗药物。其中 EGFR-TKIs 代表药物厄洛替尼被广泛应用于临床,取得显著疗效。此类药物相比化学治疗药物更为安全且服用方便,适用于晚期肺癌的姑息或维持治疗。然而,以厄洛替尼为代表的分子靶向药物控制肿瘤一段时期之后,肿瘤细胞常常对其产生耐药性或出现严重的并发症如皮疹、胃肠道毒性、口腔黏膜炎、心血管毒性、血液毒性、间质性肺病,导致治疗的中断或失败。如何提高分子靶向药物的疗效并且降低其毒性反应,是最大限度延长 EGFR 突变非小细胞肺癌患者生存期、改善其生存质量的关键问题。

中医学认为,肺为娇脏,不耐寒热,喜润而恶燥,易受燥热侵袭。烟毒首犯肺之气阴,继而烟毒火热之邪炼液成痰,灼血为瘀,痰瘀互结,久则形成癌肿之疾,日久不去,耗气伤津,气阴双亏。因此众多医家认为,气阴亏虚是肺癌的基本证型,且贯穿于疾病始末,倡导益气养阴法为中医治疗本病的基本方法。张斌等^[6]运用益气养阴中药联合化学疗法治疗中晚期非小细胞肺癌,观察联合治疗对患者免疫功能的影响,发现联合治疗组 CD4⁺ T 细胞构成比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值较对照组明显升高($P < 0.05$),且能抑制白细胞、血小板减少及减轻恶心、呕吐等化学治疗的毒性和不良反应,稳定 KPS 评分和体质量,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明益气养阴中药联合化学治疗能改善患者免疫功能,减轻化学治疗不良反应,改善临床症状,提高生存质量。张霆等^[7]观察益气养阴法联合放射治疗与单纯放射治疗的肺癌患者放射性肺损伤的发生情况,结果发现中药联合组患者的放射性肺损伤发生率、呼吸频率、肺活量、血氧分压、二氧化碳分压以及毒性和不良反应情况均优于单纯放射治疗组,表明益气养阴法有一定的预防放射性肺损伤的作用而且可减轻放射治疗的毒性和不良反应。屠洪斌等^[8]研究表明,益气养阴方联合放射治疗可以明显改善肺癌患者的口干、咽痛、低热等症状,提高患者的一般生活状况,对肺癌放射治疗具有很好的减毒作用。笔者多年来根据中医理论及实践经验,自拟益气养阴汤随证加减,在肺癌的防治及减轻放射治疗和化学治疗毒性和不良反应方面取得了显著的临床疗

效。方中黄芪益气固表,南沙参养阴润肺、益胃生津,兼能清肺化痰,二者共为君药,共奏益气养阴之效;茯苓、山药、白术益气健脾、培土生金,麦冬养阴生津、润肺清心,共为臣药,助君药益气养阴;鱼腥草归肺经,清热解毒、消痈排脓,具有引药归经、增强疗效之功,为佐使;瓜蒌皮清化热痰、利气宽胸,防治阴虚生内热,为佐药;炙甘草补中益气、祛痰止咳、清热解毒、调和诸药。临证中,以该方为基础,灵活加减,辨证论治,阴虚重者加北沙参、天冬、玄参、百合等养阴增液;有内热者,可添加玄参、地骨皮、鳖甲之类;咳嗽、咳痰显著者,可加桔梗、紫菀、百部、紫苏子、前胡、浙贝母等润肺止咳、理气化痰;脾胃虚、纳食减少者,可加用薏苡仁、陈皮、砂仁、炒麦芽、炒谷芽、鸡内金、焦神曲、焦山楂之类理气健脾、助运消食。本研究结果显示,治疗组患者实体瘤疗效和基于中医证候评分的疗效均明显优于对照组,KPS评分升高程度明显大于对照组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示,益气养阴汤联合厄洛替尼能够提高中晚期肺腺癌患者的生活质量和实体瘤疗效,减轻气阴两虚证候。

参考文献:

- [1] 石峰,吴宏靖,顾少岩,等.中晚期肺癌介入治疗的疗效分析[J].中国保健营养,2019,29(23):336.
- [2] 黄晓明,孙建立,宋晨菲.养阴解毒法在中医药结合EGF-TKI治疗晚期非小细胞肺癌中的思路探讨[J].时珍国医国药,2015,26(7):1706-1708.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:383-385.
- [4] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].北京:北京科学技术出版社,2010:442-443.
- [5] 谷铎之.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2012:1349.
- [6] 张斌,吴勉华.益气养阴中药联合化疗对中晚期非小细胞肺癌免疫功能的影响[J].吉林中医药,2013,33(3):259-261.
- [7] 张霆,陈波,赵小飞,等.益气养阴法防治肺癌患者放射性肺损伤的临床研究[J].医学信息,2014,27(11):291.
- [8] 屠洪斌.益气养阴方减轻肺癌放射治疗毒副反应疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(5):86-89.

(收稿日期:2019-05-30;编辑:张倩)

Clinical Effect of Yiqi Yangyin Decoction Combined with Erlotinib in Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma

LIANG Hui, YU Huai-bin, LI Yao-xuan, MA Li-fen

(Department of Tumor Radiotherapy, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Lu'an 237006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Yiqi Yangyin Decoction combined with erlotinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 60 patients with advanced lung adenocarcinoma were divided into treatment group and control group using a random number table, with 30 patients in each group. The patients in the treatment group were given Yiqi Yangyin Decoction combined with erlotinib, and those in the control group were given erlotinib alone. The two groups were compared in terms of the outcome of solid tumor and the clinical outcome based on traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and Karnofsky performance scale (KPS) was used to evaluate patients' quality of life before and after treatment. **Results** Compared with the control group, the treatment group had significantly better outcome of solid tumor and clinical outcome based on the score of deficiency of both Qi and Yin ($P < 0.05$). The treatment group had a significant increase in KPS score after treatment ($P < 0.05$), while the control group had a slight reduction in KPS score after treatment ($P > 0.05$); the treatment group had a significantly greater increase in KPS score than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with advanced lung adenocarcinoma, Yiqi Yangyin Decoction combined with erlotinib can significantly improve their quality of life and the outcome of solid tumor and alleviate the clinical manifestations of the syndrome of deficiency of both Qi and Yin.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Yiqi Yangyin Decoction; Erlotinib