

引用:许洁,黄立中. 灵芝补肺散结方治疗中晚期非小细胞肺癌 23 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2020,36(6):12-14,34.

灵芝补肺散结方 治疗中晚期非小细胞肺癌 23 例临床观察

许洁,黄立中

(湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[摘要] 目的:观察灵芝补肺散结方治疗中晚期气阴两虚型非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法:选择中晚期气阴两虚型 NSCLC 患者 46 例,随机分为治疗组和对照组,每组各 23 例。对照组采用 GP 方案化疗,治疗组在对照组的基础上加用自拟灵芝补肺散结方治疗,比较 2 组的近期疗效、生存质量(KPS)评分、中医证候(咳嗽、痰血、胸闷气促、神疲乏力)积分以及生存情况。结果:近期疗效总有效率治疗组为 60.87% (14/23),对照组为 26.08% (6/23),2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组 KPS 评分、中医证候积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组中位无进展时间 8.5 个月,中位生存时间 12.4 个月,对照组分别为 5.9 个月和 8.3 个月,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:灵芝补肺散结方联合化疗治疗中晚期气阴两虚型 NSCLC,能提高患者生存质量,改善其临床症状,延长中位生存期及疾病无进展生存期,疗效优于单纯化疗,值得临床借鉴。

[关键词] 中晚期非小细胞肺癌;气阴两虚证;灵芝补肺散结方;化疗

[中图分类号]R273.42 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.004

Clinical effect of Lingzhi Bufe Sanjie prescription in treatment of advanced non-small cell lung cancer: An analysis of 23 cases

XU Jie, HUANG Lizhong

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Lingzhi Bufe Sanjie prescription in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods: A total of 46 patients with advanced NSCLC with deficiency of both Qi and Yin were randomly divided into treatment group and control group, with 23 patients in each group. The patients in the control group were given chemotherapy with gemcitabine and paclitaxel, and those in the treatment group were given self-made Lingzhi Bufe Sanjie prescription in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of short-term response, Karnofsky Performance Scale (KPS) score, scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes (cough, bloody phlegm, chest distress and shortness of breath, and fatigue and weakness), and survival. Results: There was a significant difference in short-term overall response rate between the treatment group and the control group [60.87% (14/23) vs 26.08% (6/23), $P < 0.05$]. Both groups had significant changes in KPS score and TCM syndrome scores after treatment, and there were significant differences in these scores between the two groups after treatment ($P < 0.05$). There were significant differences between the treatment group and the control group in median progression-free survival time (8.5 months vs 5.9 months, $P < 0.05$) and median survival time (12.4 months vs 8.3 months, $P < 0.05$). Conclusion: In the treatment of advanced NSCLC with deficiency of both Qi and Yin, Lingzhi Bufe Sanjie prescription combined with chemotherapy can improve patients' quality of life and clinical symptoms and prolong median survival time and progression-free survival, with a better clinical effect than chemotherapy alone, and therefore, it holds promise for clinical application.

第一作者:许洁,女,2017 级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗肿瘤

通讯作者:黄立中,男,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤学,E-mail:hlz992002@163.com

[**Keywords**] advanced non - small cell lung cancer; deficiency of both Qi and Yin; Lingzhi Bufei Sanjie prescription; chemotherapy

据2017年国家癌症中心发布的数据显示,我国肺癌发病人数约为78.1万,死亡人数约为62.6万^[1]。据报道,本病已居恶性肿瘤发病率和病死率的首位,其中非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)占该病发病率的80%以上,且超过50%以上的NSCLC在确诊时已处于中晚期^[2]。对于肺癌局部中晚期及远处转移的患者而言,化疗是其重要的治疗手段,而顺铂联合吉西他滨的GP化疗方案是中晚期NSCLC的常用化疗方案^[3],但全身化疗会不可避免地造成免疫力低下、恶心呕吐及骨髓抑制等不良反应。研究表明,中药具有改善肺癌患者临床症状、抑制复发、控制转移、减毒增效的作用^[4]。灵芝补肺散结方为黄立中教授多年治疗肺癌的经验方,本研究采用灵芝补肺散结方联合GP方案化疗治疗气阴两虚型中晚期NSCLC患者23例,取得一定效果,并与仅采用GP方案的化疗的23例作对照观察,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2015年9月至2017年12月由湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科收治的中晚期气阴两虚型NSCLC患者46例,将其随机分为治疗组和对照组,每组各23例。治疗组中,男14例,女9例;年龄39~71岁,平均(58.52±2.36)岁。对照组中,男13例,女10例;年龄41~73岁,平均(56.34±2.42)岁。2组一般资料比较,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 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[5]中有关中晚期NSCLC的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医内科学》^[6]中关于肺癌气阴两虚证的辨证标准判定。主症:咳嗽无痰或少痰,或痰稀而黏,或痰中带血。次症:咳声低微,胸闷气短,神疲乏力,恶风,自汗或盗汗,口干少饮,舌质红或淡、苔薄,脉细弱。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断和中医辨证标准;2)肺癌分期为Ⅲ~Ⅳ期;3)无化疗史;4)生存质量(KPS)评分>60分以上;5)预计生存期≥3个月;6)血常规、相关生化功能检查均大致正常;7)自愿接受本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)治疗过程中突发心脑血管等疾病而未完成治疗;2)已接受其他相关治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用GP方案化疗。顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021358,规格:10 mg/支)75 mg/m²,于第1天静脉滴注;吉西他滨粉针剂,[(英洋)齐鲁制药(海南)有限公司,批准文号:国药准字H20113286,规格:1 g/剂]1 g/m²,于第1天、第8天静脉滴注。治疗以3周为1个疗程,共治疗3个疗程。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案基础上加用自拟灵芝补肺散结方治疗。处方:灵芝10 g,北沙参10 g,白参10 g,党参15 g,太子参10 g,重楼10 g,浙贝母20 g,法半夏15 g,地榆15 g,黄芩10 g,紫菀10 g,款冬花10 g,桑白皮30 g,菟丝子10 g,鸡内金15 g。每天1剂,水煎200 ml,早晚温服,连续服用9周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)近期疗效。2)生活质量。采用KPS评分标准为指标,总分100分,得分越高表明患者生存质量越好^[7]。3)中医证候积分。观察治疗前后咳嗽、痰血、胸闷气促、神疲乏力等症状,按照无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。4)生存情况。观察中位生存期及疾病无进展生存期。

3.2 疗效标准 参照《临床肿瘤内科手册》^[8]中的有关标准判定近期疗效。完全缓解(CR):可见的肿瘤完全消失并至少维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大直径和最大垂直横径乘积缩小50%以上,并维持至少4周以上,无新病灶出现;稳定(SD):肿瘤病灶的最大垂直直径和最大横径乘积缩小不足50%,或增大25%以下,维持4周以上,无新病灶出现;进展(PD):肿瘤增大25%以上或出现新的病灶。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

3.3 统计学方法 所有数据资料均采用SPSS 21.0统计学软件进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组近期疗效比较 总有效率治疗组为

60.87%,明显高于对照组的26.08%,2组比较,差异有统计学意义。(见表1)

表1 2组近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
治疗组	23	1(4.34)	13(56.53)	7(30.43)	2(8.70)	14(60.87) ^a
对照组	23	0	6(26.08)	12(52.17)	5(21.74)	6(26.08)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组治疗前后KPS评分比较 2组KPS评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表2)

表2 2组治疗前后KPS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	23	82.45 ± 8.27	69.79 ± 10.36 ^{ab}
对照组	23	80.76 ± 10.33	51.54 ± 9.38 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 2组中医证候(咳嗽、痰血、胸闷、气促、神疲乏力)积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表3)

表3 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	咳嗽	痰血	胸闷气促	神疲乏力
治疗组	23	治疗前	2.67 ± 0.39	2.96 ± 0.69	2.77 ± 0.56	2.39 ± 0.49
		治疗后	1.07 ± 0.21 ^{ab}	1.05 ± 0.18 ^{ab}	1.02 ± 0.13 ^{ab}	1.14 ± 0.26 ^{ab}
对照组	23	治疗前	2.59 ± 0.42	2.89 ± 0.73	2.69 ± 0.52	2.35 ± 0.56
		治疗后	1.71 ± 0.23 ^a	1.85 ± 0.26 ^a	1.53 ± 0.32 ^a	1.78 ± 0.33 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组生存情况比较 治疗结束后,每个月电话随访1次,直至出现终点事件,随访截止至2019年6月,其中治疗组有1位患者失访,对照组有2位失访。治疗组中位无进展时间8.5个月,中位生存时间12.4个月,对照组分别为5.9个月和8.3个月,2组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

肺癌的治疗包括手术、放疗、化疗、靶向治疗等多种方式,但各种治疗手段的局限性日渐凸显,中医药疗法有其独特优势,故多学科综合治疗模式是肺癌治疗的方向。

对于中晚期NSCLC患者,已经失去了手术治疗机会,临床上主要采取姑息性保守治疗,其目的主要是延长患者生存时间,提高其生活质量,全身静脉化疗是最为安全有效的治疗方法,而以铂类药物为基础的GP方案是目前临床上治疗中晚期NSCLC

的首选化疗方案^[9]。GP方案是由吉西他滨、顺铂2种药物组成,顺铂是铂类细胞毒性药物,能够与DNA形成链内、链间交叉联络结构,从而破坏DNA的功能,阻断DNA复制^[10]。吉西他滨是一种抗代谢类抗癌药物,为核苷酸还原酶抑制剂,是细胞周期特异性药物,主要杀伤S期细胞,还能破坏肿瘤细胞DNA的合成^[11],并且能增强顺铂的抗癌作用。但是化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,也会杀死人体正常细胞,导致免疫力低下、骨髓抑制、消化道反应等全身的毒副反应,很多患者无法耐受而不能完成化疗周期。

肺癌属中医学“肺积”“积聚”“胸痛”“咯血”等范畴。《医宗必读·积聚》载:“积之所成,正气不足,而后邪气踞之。”《疡科心得集》曰:“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血,浊气痰滞而成。”由此可见,肺癌主因正气虚损,气血阴阳失调或外邪乘虚侵袭,邪滞于肺,肺脏功能失调,肺气郁滞,宣降失司,气机不畅,血行受阻,津液输布失职,凝结成痰,瘀毒内生,瘀阻脉络,痰气毒胶结,日久形成肺部积块。故肺癌的发生与正气虚损和邪毒入侵内积有关,以气阴两虚、阴阳失调之正虚为本,以气滞血瘀、痰瘀毒结之邪实为标。总属于本虚标实,全身属虚而局部属实的病证。加之中晚期NSCLC患者机体经长时间的消耗及化疗的损伤,故以气虚、气阴两虚夹杂为常见证型^[12]。本研究所采用的灵芝补肺散结方为黄教授治疗肺癌患者多年的经验方,其中白参、党参、北沙参、太子参四参同用,各有偏重,白参重于补元气,党参重于补脾气,北沙参重于养肺胃之阴,太子参重于益气养阴,全面“扶正”,达到“正气存内,邪不可干”的目的;灵芝止咳平喘,扶正固本;重楼清热解毒、消肿散结;浙贝母、法半夏化痰散结;地榆、黄芩清热降火、凉血止血;紫菀、款冬花两者相须为用,润肺止咳化痰;桑白皮清泻肺火、肃降肺气;菟丝子补益肝肾、助肾纳气;鸡内金健脾消食。诸药配伍,共奏补肺养阴、化痰散结之功。

本研究结果显示,近期疗效总有效率治疗组为60.87%,高于对照组的26.08%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组患者KPS评分均有所降低,考虑主要为化疗相关毒副作用所致,且治疗组患者治疗后评分均高于对照组($P < 0.05$);治疗后2组患者咳嗽、痰血、胸闷气促、神疲乏力等(下转第34页)

3.4.4 不良反应 治疗组有5例(9.62%)服药后出现轻度疲乏,1例(1.92%)腹泻;对照组中有6例(11.54%)出现轻度疲乏。2组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 讨论

失眠属于中医学“不寐”“目不瞑”“不得眠”等范畴。笔者认为治疗当以调整阴阳、安神定志、宁心安眠为主。枣仁安寐汤由酸枣仁、首乌藤、龙骨、珍珠母、熟地黄、浮小麦、五味子、法半夏、合欢花组成。其中酸枣仁具有宁心安神、敛汗之效;首乌藤具有养血安神、祛风通络之功;熟地黄补血滋阴、益精填髓;浮小麦除虚热、止汗;五味子可收敛固涩、补肾宁心;法半夏可燥湿化痰,用于痰饮眩悸、风痰眩晕、痰厥头痛等证;合欢花可解郁安神、滋阴补阳;龙骨、珍珠母能镇静安神。现代医学认为龙骨、珍珠母富含钙、铁、钠、钾等微量元素,可抑制神经和骨骼肌兴奋,作用于快波睡眠期,对失眠多梦具有确切疗效^[4]。百乐眠胶囊是国家中药保护品种,本药有滋阴清热、宁心安神之功效。司静文等^[5]观察了百乐眠胶囊对女性更年期失眠症的治疗效果,结果显示,其可明显改善患者的睡眠质量。王德军^[6]通过观察发现,百乐眠胶囊治疗失眠症的总有效率明显高于使用地西洋片治疗的对照组。

(上接第14页)证候积分均有所降低,且治疗组降低程度较对照组更明显($P < 0.05$);生存随访结果显示,治疗组中位无进展时间及中位生存时间均高于对照组($P < 0.01$)。结果表明,灵芝补肺散结方联合西药化疗治疗气阴两虚型 NSCLC 患者,其临床疗效、症状改善、生存质量改善及提高无进展时间及中位生存时间方面,均优于单纯西药化疗,值得临床推广。

参考文献

[1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.

[2] 陈慧华. GP与TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2010,25(1):77.

[3] 杜军华,尹宜发. 吉西他滨或多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的近远期疗效观察[J]. 河北医药,2014,36(11):1671-1672.

[4] 赵永心,徐舒,赵燕,等. 肺积饮联合碘125I粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中医药临床杂志,2013,25(5):386-388.

本研究采用枣仁安寐汤联合百乐眠胶囊进行治疗,结果显示总有效率治疗组为90.38%,优于对照组的75.00%,2组PSQI、T₃、T₄、DA各项指标治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且2组患者均未见明显的不良反应,表明枣仁安寐汤联合百乐眠胶囊可发挥协同增效的作用,加强其调整阴阳、安神定志、宁心安眠之功效,从而提高患者的睡眠质量。其作用机制可能与提高DA的水平、降低TH的水平有关,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 游国雄. 睡眠障碍:睡眠疾病简介[J]. 中国实用内科杂志,2003,23(7):385-386.

[2] 高和.《国际睡眠障碍分类》(第三版)慢性失眠障碍的诊断标准[J]. 世界睡眠医学杂志,2018,5(5):555-557.

[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:19.

[4] 谢焕文. 安神助眠汤治疗失眠68例疗效观察[J]. 四川中医,2013,31(3):89-90.

[5] 司静文,石子璇,赵娇,等. 百乐眠胶囊治疗女性更年期失眠症的疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(1):46-48.

[6] 王德军. 百乐眠胶囊配合地西洋片治疗失眠症40例[J]. 陕西中医,2013,34(11):1479-1480.

(收稿日期:2019-08-06)

[5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.

[6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:475.

[7] 徐光伟. 肿瘤学(上册)[M]. 天津:天津科学技术出版社,1996:830.

[8] 许燕,石选凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2007:149-156.

[9] 林飞,叶慧玲,吴伟冰,等. 扶正解毒利肺汤联合化疗药治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国中医药科技,2019,26(4):607-608.

[10] 姚德蛟. 康莱特联合吉西他滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(15):1494-1496.

[11] 刘芳. 康莱特联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中西医结合研究,2019,11(1):36-38.

[12] 陈孟峰,段小华,蒋合蓓. 中药益气养阴汤联合TKI方案对晚期非小细胞肺癌患者PFS及OS的影响[J]. 中国中医药科技,2017,24(1):74-75.

(收稿日期:2019-08-08)