

中医辨证综合治疗非小细胞 肺癌临床疗效观察

□ 范元芳 许秋萍 何伟涛

(福州市第一医院 福建 福州 350009)

中医中药在非小细胞肺癌(NSCLC)综合治疗中的作用,已得到临床和实验研究的肯定。目前中医中药在肿瘤治疗中的应用主要有二种情况,其一是传统的辨证论治,其二是使用协定方,进而研制成抗癌中成药。本研究于2000年3月至2003年3月间进行,主要以生存质量为尺度,进行前瞻性NSCLC综合治疗方案的随机对照试验,比较中医辨证综合治疗、抗癌中成药综合治疗和西医治疗的疗效。结果显示中医辨证综合治疗的疗效好于其它两组,现总结报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 120例病人均为不能手术切除或术后复发的NSCLC患者。都是住院病例。随机分为中医辨证综合治疗组(简称辨证组)、抗癌中成药综合治疗组(简称中成药组)和西医治疗组(简称西医组)。病例治疗前年龄、性别、病理分类、临床分期、Kanofsky评分、生存质量总积分、T淋巴细胞亚群和NK细胞活性、肝功能、肾功能、WRC、HB、PLT水平等组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 病例选择标准 原发性支气管肺癌诊断和分期标准:按《新编常见恶性肿瘤诊治规范》(中国抗癌协会编,1999年)的原发性支气管肺癌诊断和分期标准。原发性支气管肺癌中医辨证分型标准:按《中药新药治疗原发性支气管肺癌临床指导原则》(中华人民共和国卫生部药政局,1993年)。

1.2.2 纳入标准 所有纳入试验的病人都需符合以下全部条件:(1)符合西医诊断、分期标准以及中医辨证标准者;(2)病理及分期为Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌;(3)年龄在18至70岁之间;(4)Kanofsky评分在70分以上;(5)预计生存期在5个月以上。

1.2.3 排除标准 有下列情况之一者,不应进入本试验研究,(1)不符合诊断和纳入标准者;(2)有严重的心脑血管系统疾病、血液系统疾病、泌尿系统疾病、消化系统疾病、不能耐受试验研究者;(3)精神障碍疾病者;(4)合并活动性结核及其它严重感染性疾病者;(5)已经手术切除病灶或放化疗及生物治疗而影响疗效者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)依从性差者。

1.2.4 中途退出标准 试验过程中出现严重的其他并发症者、病情恶化、必须采取紧急措施者应退出

试验。中止时应进行相应的临床评价。

1.2.5 按就诊顺序,按1:1:1原则,完全随机将120例病人分为辨证组、中成药组和西医组。

1.2.6 治疗方法 西医组:化疗和一般对症治疗。中成药组:化疗、一般对症治疗、中成药康莱特注射液和贞芪冲剂治疗。贞芪冲剂用法:每次1包,每日3次,从化疗即日起至试验结束;康莱特200 ml静脉滴注,每日1次,21天为1疗程,休息3至5天后重复,共4疗程。辨证组:化疗、一般对症治疗及中医辨证论治。化疗方案:鳞癌为CAP方案:CTX:600 mg/m²、ADM:50 mg/m²、DDP:80 mg/m²。腺癌为EP方案:VP-16:100 mg/m²、DDP:80 mg/m²。中医辨证论治:气虚痰湿型予六君子汤:党参、茯苓、白术、炙甘草、半夏、陈皮;阴虚内热型予百合固金汤:生地、熟地、麦冬、贝母、百合、当归、芍药、生甘草、元参、桔梗;气阴两虚型予炙甘草汤:炙甘草、生地、麦冬、阿胶、麻仁、人参、桂枝、生姜、大枣;气滞血瘀型予血府逐瘀汤:赤芍、川芎、桃仁、红花、当归、生地、桔梗、炙甘草、牛膝、柴胡、枳壳;热毒炽热型予清金化痰汤:黄芩、山栀、桔梗、知母、瓜蒌仁、橘红、桑皮、桔梗、贝母、麦冬、茯苓、生甘草。每日1剂,浓煎200 ml,分早晚二次于饭后20分钟服。治疗时间为4个化疗周期,共14周。

1.2.7 观察指标 生存质量评定:治疗前和治疗后选用癌症治疗功能状况评估量表(FACT-L)。评估包括:生存质量总积分、身体状况、社会/家庭状况、与医生关系、情绪状况、功能状况、症状/副作用等6个部分积分。近期疗效:根据WHO关于实体瘤疗效标准计算CR、PR、NC、PD;T淋巴细胞亚群(CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈)和NK细胞活性治疗前和治疗后变化。药物不良反应:治疗前和治疗后骨髓造血功能、肝功能、肾功能比较。远期疗效:分析中位生存期、0.5年和1年生存率。治疗后数据为化疗后1周的测定值。

1.2.8 统计分析方法 采用SPSS 8.0统计软件包建立数据库及统计分析。计量资料组间比较采用方差分析(One-Way ANOVA);方差不齐用秩和检验(K-independentsamples);方差的齐性检验用Levene检验

(Test of Homogeneity of variance);计数资料分类构成组间比较采用行X列表X检验(Crosstabs Chi-square);等级资料组间比较采用秩和检验及百分比。生存时间:中位生存期采用Wilcoxon法检验;远期生存率采用Breslow检验。

2 结果

2.1 生存质量总积分的变化:如表1所示:治疗后组间方差齐性Levene检验, $P > 0.05$,三组间方差齐。治疗后辨证组和中成药组生存质量总积分均增高,而西医组下降,三者间差异有显著性($P < 0.05$)。两两比较,辨证组 > 中成药组 > 西医组,差异均有显著性($P < 0.05$)。提示辨证组对改善生存质量的疗效好于中成药组和西医组。

表1 各组治疗前后生存质量总积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
辨证组	40	72.45 ± 8.63	86.12 ± 7.01 ^{*△}
中成药组	40	73.11 ± 7.53	80.17 ± 8.66 [*]
西医组	40	72.25 ± 7.91	71.76 ± 6.31

注:与西医组比较,* $P < 0.05$;与中成药组比较,△ $P < 0.05$

2.2 生存质量各部分积分的变化:在身体状况、社会/家庭状况、与医生关系、情绪状况、功能状况、症状/副作用等6个部分,治疗前各组积分之间差异无显著性($P > 0.05$);治疗后组间方差齐性Levene检验: $P > 0.05$,三组间方差齐。治疗后辨证组和中成药组身体状况积分均增高,而西医组下降三者间差异有显著性($P < 0.05$)。三组社会/家庭状况积分均下降,组间差异无显著性($P > 0.05$);与医生关系三组积分均增高,组间差异无显著性($P > 0.05$);西医组情绪状况积分下降,而辨证组和中成药组积分增高,前者与后者比较差异有显著性($P < 0.05$)。西医组功能状况积分均下降,辨证组和中成药组功能状况积分增高,三者间差异有显著性($P < 0.05$)。两两比较,辨证组 > 中成药组 > 西医组,差异均有显著性($P < 0.05$)。症状/副作用三组积分均增高,三者间差异有显著性($P < 0.05$)。两两比较,辨证组 < 中成药组 < 西医组,差异均有显著性($P < 0.05$)。提示辨证组对改善生存质量各部分的疗效均好与其他二组。

表2 各组治疗前后身体状况、社会/家庭状况、与医生关系比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		身体状况	社会/家庭状况	与医生关系
辨证组	40	治疗前	13.06 ± 4.11	10.71 ± 3.57	5.07 ± 1.71
		治疗后	18.17 ± 3.71* [△]	8.72 ± 3.79	6.37 ± 1.37
中成药组	40	治疗前	13.91 ± 4.01	11.90 ± 3.37	5.23 ± 1.89
		治疗后	14.11 ± 3.61*	8.86 ± 4.91	6.52 ± 1.46
西医组	40	治疗前	13.60 ± 3.09	10.78 ± 3.40	5.72 ± 1.51
		治疗后	9.55 ± 3.70	8.31 ± 7.70	6.76 ± 1.32

注: *与西医组比较 $P < 0.05$; [△]与中成药组比较 $P < 0.05$

表3 各组治疗前后情绪状况、功能状况、症状/副作用积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		情绪状况	功能状况	症状/副作用
辨证组	40	治疗前	9.77 ± 2.90	13.20 ± 3.76	19.50 ± 4.18
		治疗后	11.22 ± 2.75*	16.78 ± 3.01* [△]	22.17 ± 3.00* [△]
中成药组	40	治疗前	9.34 ± 3.11	13.09 ± 4.11	20.31 ± 4.35
		治疗后	10.73 ± 3.55*	14.19 ± 3.51*	24.03 ± 2.77*
西医组	40	治疗前	9.10 ± 2.68	13.29 ± 3.30	19.95 ± 3.28
		治疗后	7.26 ± 2.90	12.73 ± 2.15	26.51 ± 4.46

注: *与西医组比较 $P < 0.05$; [△]与中成药组比较 $P < 0.05$

2.3 近期疗效比较:如表4所示,有效率(CR + PR)三组间差异无显著性($P > 0.05$);稳定率(CR + PR + NC)三组间差异有显著性($P < 0.05$),两两比较,辨证组 > 中成药组 > 西医组,差异均有显著性($P < 0.05$)。

表4 各组治疗后有效率和稳定率的比较

组别	n	CR	PR	NC	PD	有效率	稳定率
辨证组	40	0	7	30	3	17.5	92.5* [△]
中成药组	40	0	5	27	8	12.5	80*
西医组	40	0	5	23	12	12.5	70

注: *与西医组比较 $P < 0.05$; [△]与中成药组比较 $P < 0.05$

2.4 T淋巴细胞亚群比较:如表5所示,治疗后组间方差齐性 Levene 检验: $P > 0.05$, 三组间方差齐。治疗后辨证组和中成药组 CD₃、CD₄ 和 NK 细胞活性水平均升高, 西医组 CD₃、CD₄ 和 NK 细胞活性水平均降低, CD₃、CD₄ 和 NK 细胞活性三组间差异均有显著性 ($P < 0.05$); 两两比较, CD₃ 和 NK 细胞活性, 辨证组 > 中成药组 > 西医组, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。

CD₄ 辨证组和中成药组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 而二者与西医组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); CD₈ 辨证组和中成药组治疗后水平均降低, 而西医组治疗后水平升高, 辨证组、中成药组与西医组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); CD₄/CD₈ 辨证组和中成药组治疗后水平均升高, 西医组降低, 辨证组、中成药组与西医组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表5 各组 CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈、NK 细胞活性测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈	NK 细胞
辨证组	40	治疗前	48.72 ± 10.71	32.50 ± 6.33	46.66 ± 9.70	0.72 ± 0.20	9.28 ± 4.20
		治疗后	58.93 ± 9.73* [△]	37.10 ± 5.73*	40.71 ± 6.16*	0.92 ± 0.17*	16.03 ± 3.23* [△]
中成药组	40	治疗前	45.27 ± 10.34	35.57 ± 6.23	43.79 ± 1.27	0.83 ± 0.29	9.02 ± 3.79
		治疗后	46.65 ± 8.57*	37.31 ± 4.82*	42.29 ± 6.31*	0.89 ± 0.16*	11.98 ± 3.58*
西医组	40	治疗前	47.69 ± 9.76	33.71 ± 5.68	45.44 ± 9.69	0.77 ± 0.19	9.15 ± 4.31
		治疗后	40.81 ± 7.92	30.25 ± 4.55	53.77 ± 6.81	0.57 ± 0.12	7.62 ± 3.75

注:与西医组比较,*P < 0.05;与中成药组比较,△P < 0.05

2.5 治疗后骨髓造血功能变化:如表6所示,治疗后组间方差齐性 Levene 检验: P > 0.05, 三组间方差齐。治疗后 WRC、HB 水平均为辨证组 > 中成药组

> 西医组, 两两比较, 差异均有显著性 (P < 0.05); PLT 水平三组间差异无显著性。

表6 各组 WBC、HB、PLT 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		WBC	HB	PLT
辨证组	40	治疗前	6.27 ± 1.47	13.01 ± 1.32	24.17 ± 7.73
		治疗后	4.73 ± 1.19* [△]	13.75 ± 1.62* [△]	23.43 ± 7.01
中成药组	40	治疗前	6.89 ± 1.52	13.26 ± 1.40	25.00 ± 7.12
		治疗后	3.66 ± 1.65	10.25 ± 1.33	22.76 ± 7.00
西医组	40	治疗前	6.30 ± 1.71	13.20 ± 1.39	25.18 ± 7.81
		治疗后	3.51 ± 1.36	10.22 ± 1.78	21.85 ± 6.27

注:与西医组比较,*P < 0.05;与中成药组比较,△P < 0.05

2.6 治疗后肝功能变化:如表7所示,治疗后组间方差齐性 Levene 检验: P > 0.05, 三组间方差齐。治疗后三组 ALT、AST 水平均升高, 但辨证组升高幅

度小于中成药组, 中成药组升高幅度小于西医组。两两比较, 差异均有显著性 (P < 0.05); AKP、TBIL 三组间差异无显著性 (P > 0.05)。

表7 各组治疗前后 ALT、AST、AKP、TBIL 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		ALT	AST	AKP	TBIL
辨证组	40	治疗前	25.42 ± 10.01	22.15 ± 8.79	44.62 ± 23.28	11.71 ± 2.17
		治疗后	28.90 ± 10.22* [△]	20.27 ± 9.11* [△]	53.00 ± 21.73	12.91 ± 2.39
中成药组	40	治疗前	25.17 ± 10.31	21.26 ± 8.71*	44.50 ± 25.16	11.77 ± 2.08
		治疗后	36.29 ± 10.62*	30.8 ± 7.27*	57.33 ± 24.00	12.65 ± 2.39
西医组	40	治疗前	25.70 ± 10.34	21.93 ± 8.07	44.72 ± 20.67	11.27 ± 2.03
		治疗后	52.88 ± 17.25	39.59 ± 6.35	57.50 ± 21.06	12.64 ± 2.36

注:与西医组比较,*P < 0.05;与中成药组比较,△P < 0.05

2.7 治疗后肾功能变化: 如表 8 所示, 治疗后组间方差齐性 Levene 检验: $P > 0.05$, 三组间方差齐。治疗后三组 BUN、Cr 水平均有不同程度的升高, 但

辨证组升高幅度小于中成药组和西医组, 前者与后者比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 但中成药组与西医组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 8 各组治疗前后 BUN、Cr 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n		BuN	Cr
辨证组	40	治疗前	4.07 ± 1.56	76.67 ± 23.17
		治疗后	4.83 ± 1.34* [△]	80.33 ± 22.15* [△]
中成药组	40	治疗前	4.60 ± 1.09	75.59 ± 24.73
		治疗后	7.15 ± 1.12	103.24 ± 22.37
西医组	40	治疗前	4.55 ± 1.29	75.01 ± 21.91
		治疗后	8.11 ± 1.67	108.12 ± 21.36

注: * 与西医组比较 $P < 0.05$; 与中成药组比较 $P < 0.05$

2.8 生存时间分析: 本研究至观察截止时, 辨证组的 40 例患者中, 完全数据 32 个, 截尾数据 8 个; 中成药组的 40 例患者中, 完全数据 35 个, 截尾数据 5 个; 西医组的 40 例患者中, 完全数据 33 个, 截尾数据 7 个。各组中位生存期如表 9 所示, 采用 Wilcoxon 检验, 辨证组与中成药组及西医组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。而中成药组与西医组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。0.5 年累积生存率, 采用 Breslow 检验三组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。进一步两两比较, 辨证组比中成药组和西医组高, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 而中成药组与西医组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。1 年累积生存率, 三组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。进一步两两比较, 辨证组 > 中成药组 > 西医组, 差异均有显著性 ($P < 0.05$), 见表 10。

表 9 各组治疗后中位生存期的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	中位生存期 (天)
辨证组	40	381 ± 19.00* [△]
中成药组	40	272 ± 20.77
西医组	40	265 ± 20.13

注: * 与西医组比较 $P < 0.05$; [△]与中成药组比较 $P < 0.05$

表 10 各组治疗后累积生存率

组 别	n	0.5 年累积生存率 (%)	1 年累积生存率 (%)
辨证组	40	92.6	43.6* [△]
中成药组	40	82.5	29.8*
西医组	40	83.2	18.3

注: * 与西医组比较 $P < 0.05$; 与中成药组比较 $P < 0.05$

3 讨 论

辨证论治是中医治病的基本原则, 所用的处方大多是多味药物组成的复方, 而这些药物在动物的抗癌筛选中, 不一定有抗癌的作用, 但作为多种药物组成的复方, 治疗肿瘤又有一定的疗效。曾经有学者通过动物试验, 研究治“证”对癌细胞的影响, 结果提示健脾药方对脾虚动物的移植癌种确有一定作用, 对癌细胞动力学有一定影响, 并能激活受抑制的 T 细胞和 NK 细胞活性。从本研究结果分析辨证论治的中医治疗较抗癌中成药在改善生存质量、保护 T 淋巴细胞和 NK 细胞活性、保护骨髓造血功能, 保护肝、肾功能, 减小肿瘤体积 (CR + PR)、延长生存时间等方面均有明显的优势。可见辨证论治仍然是中医治疗肿瘤的主要方法。由此也表明简单地把中医现代化学理解为中成药治疗是远远不够的。