

益气化痰法为主中医药治疗方案对老年非小细胞肺癌中位生存期的影响:一项多中心、前瞻性临床队列研究

周岱翰¹ 林丽珠¹ 田华琴² 吴万垠³ 贾英杰⁴ 张军一⁵ 刘魁凤⁶ 邓力⁷ 胡作为⁸

徐天舒⁹ 谢强¹⁰ 邓运宗¹¹ 林清¹² 谢德荣¹³ 王树堂¹

(1 广州中医药大学第一附属医院, 广州, 510405; 2 佛山市中医院, 佛山, 528000; 3 广东省中医院, 广州, 510120; 4 天津中医学院第一附属医院, 天津, 300192; 5 南方医科大学南方医院, 广州, 510515; 6 广东药学院附属第一医院, 广州, 510080; 7 广州市中医医院, 广州, 510130; 8 武汉市中西医结合医院, 武汉, 430022; 9 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京, 210008; 10 中国人民解放军武装警察部队广东总队医院, 广州, 510507; 11 东莞康华医院, 东莞, 523080; 12 广东顺德中西医结合医院, 顺德, 528300; 13 中山大学附属第二医院, 广州, 510235)

摘要 目的:观察以益气化痰法为主的中医综合治疗方案在延长 III、IV 期老年非小细胞肺癌(NSCLC)生存期中的作用,建立老年晚期非小细胞肺癌的中医药综合治疗方案。方法:采用多中心、临床前瞻性队列研究的临床研究方法,以 III、IV 期老年 NSCLC 患者作为研究对象,采用益气除痰法为主治疗,针药并用,辨病与辨证相结合治疗,用 K-M 法分析中位疾病进展时间、中位生存期,并按既往接受过抗肿瘤治疗与否及不同病理类型等进行分层分析。结果:共纳入合格病例 315 例,其中中医队完成纳入 167 例,化疗队列 148 例。采用 K-M 法进行生存分析,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 385 d、305 d($P=0.331$);中位 TTP 分别为 114.0 d、116.5 d($P=0.452$)。进一步分层分析表明,对于初治患者中医队列、化疗队列中位生存期分别为 291 d、331 d($P=0.308$),对于复治患者分别为 477 d、264 d($P=0.025$);对于鳞癌患者中医队列、化疗队列中位生存期分别为 267 d、389 d($P=0.042$),腺癌患者分别为 428 d、234 d($P=0.150$),其他肺癌患者分别为 287 d、146 d($P=0.050$)。结论:益气化痰法为主的中医药综合治疗在延长 III、IV 期老年 NSCLC 的中位生存期与控制肿瘤进展方面,均与化疗作用相当,对于老年晚期非小细胞肺癌患者是一种有效替代治疗方案。分层分析提示对于复治患者和非鳞癌患者,中医药治疗有可能较化疗具有更好的疗效,值得进一步研究。

关键词 中医药治疗;益气除痰法;非小细胞肺癌;临床队列研究

Effect on the survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated by the traditional Chinese medicine treatment based on Yiqi Huatan method :a multicenter,clinically prospective cohort study

Zhou Daihan¹, Lin Lizhu¹, Tian Huaqin², Wu Wanyin³, Jia Yingjie⁴, Zhang Junyi⁵, Liu Kuifeng⁶, Deng Li⁷, Hu Zuwei⁸,

Xu Tianshu⁹, Xie Qiang¹⁰, Deng Yunzong¹¹, Lin Qin¹², Xie Derong¹³, Wang ShuTang¹

(1 Cancer Center, the first affiliated hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2 Dept. of oncology, Foshan hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China; 3 Dept. of oncology, Guangdong provincial hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 510120, China; 4 Dept. of oncology, the first affiliated hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 300192, China; 5 Cancer center, Nangfang hospital of Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China; 6 Dept. of oncology, the affiliated hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 7 Dept. of oncology, Guangzhou hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China; 8 Dept. of oncology, Wuhan first hospital, Wuhan 430022, China; 9 Dept. of Traditional Chinese Medicine, Nanjin Gulou hospital of medical school of Nanjin University, Nanjin 210008, China; 10 Cancer center, Armed police hospital of Guangdong province, Guangzhou 510507, China; 11 Dept. of oncology, Kanghua hospital, Dongguan 523080, China; 12 Dept. of oncology, Shunde hospital of traditional Chinese and Western Medicine, Shunde 528300, China; 13 Dept. of oncology, the second affiliated hospital of Sun

基金项目:国家科技部“十一·五”科技支撑计划重大疾病项目(“老年非小细胞肺癌的中医药综合治疗方案研究”,编号:2006BAI04A05-3)资助
作者简介:周岱翰,男,广东汕头人,广州中医药大学肿瘤研究中心主任、首席教授、主任医师、博士生导师,中国中医科学院博士后导师,广东省名中医,全国第三、第四批名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,是全国较早从事中医肿瘤研究的学者之一,从事中医肿瘤医疗、教学、科研 30 多年,长期致力于推动中医肿瘤学科建设和其规范化、现代化建设,较早提出“带瘤生存”思想,并应用于肿瘤临床实践,提倡研究癌症食疗,提出“土健以灌四旁,论治不忘补中”的学术思想,地址:广东省广州市机场路 16 号广州中医药大学第一附属医院肿瘤科, E-mail: zdh@oncol-ogy.org.cn

共同通信作者:周岱翰、林丽珠,广州中医药大学第一附属医院肿瘤科,邮编:510405, Tel: (020) 36596360, E-mail: zdh@oncol-ogy.org.cn, lizhu-lin903@139.com

Yat-sen University, Guangzhou 510235, China)

Abstract Objective: This prospective cohort study is to observe the effects of the traditional Chinese medicine treatment based on Yiqi Chutan method in prolonging survival time of elderly patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC), to search a regimen for old NSCLC. **Methods:** A prospective cohort study was carried out in 13 clinical centers. 315 cases of elderly patients ($PS \leq 2$) with III/IV stage of NSCLC were enrolled into two groups according to the treatment the patients received, that is, Study Group I (TCM) was treated with Chinese herbal decoction based on Yiqi Chutan method, Study Group II (chemotherapy) with chemotherapy. Data analyses were performed using SPSS for Windows Ver16.0 software. Long-term therapeutic effect was analyzed by Kaplan-Meier statistical method. **Results:** With a median follow-up of 16 months after treatment, the median survival (MST) was 385 days in Group I, 305 days in Group II ($P = 0.331$). The median TTP of Group II or I was 114 days and 116.5 days respectively ($P = 0.452$). For those without chemotherapy before enrolment, the MST was 477 days vs 264 days ($P = 0.308$). While for those with chemotherapy before enrolment, the MST was 477 days and 264 days respectively ($P = 0.025$). Stratified analysis showed that for patients with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or other pathological type, the MST was 267 days vs 389 days ($P = 0.042$), 428 days vs 234 days ($P = 0.150$) and 287 days vs 146 days ($P = 0.050$) respectively. **Conclusion:** The traditional Chinese medicine treatment based on Yiqi Chutan method is an effective alternative treatment options for elderly patients with III/IV stage of stage NSCLC, the effect of which in prolonging survival time is equal to or more better than that of chemotherapy. The traditional Chinese medicine treatment may be more helpful than chemotherapy as a better survival advantage according to Stratified analysis, which conclusions need longer follow-up time and further studies.

Key Words Elderly; Non-Small Cell Lung Cancer; Yiqi Chutan method; Traditional Chinese Medicine; Chemotherapy

中图分类号: R273; R734.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.07.003

肺癌是目前世界上发病率和死亡率均居第一位的最常见的恶性肿瘤。临床上大约 80% 的肺癌是非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), 而其中 70% 患者确诊时已属晚期。目前, 老年肺癌患者的数量也不断增加。化疗是目前对于不能手术的晚期 NSCLC 患者最主要的治疗手段之一, 但对于老年患者在化疗方面存在一定争议。中医药治疗晚期肺癌具有“带瘤生存”的特点, 更符合老年患者的治疗特点。在既往研究的基础上, 我们在“十一五”期间, 采用前瞻性、临床队列的临床研究方法开展了对 III、IV 期老年 NSCLC 的多中心临床研究, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 参加本试验有 13 个临床研究单位。本研究只分析体力状况较好的 ($PS = 0-2$) 的 315 例 III-IV 期老年 NSCLC 患者, 男性 154 例, 女性 161 例。均经病理学或细胞学诊断, 其中鳞癌 124 例, 腺癌 255 例, 其他类型癌 26 例; IIIa 期 42 例, IIIb 期 79 例, IV 期 284 例; 中央型肺癌 106 例, 周围型肺癌 171 例, 其他类型 28 例; 年龄 60~80 岁, 中医队列平均年龄 (69.3 ± 5.7) 岁, 西医队列 (66.9 ± 5.3) 岁。

1.2 研究方法

1.2.1 纳入标准 符合《临床诊疗指南·肿瘤分册》(中华医学会编著) 中非小细胞肺癌的诊断标准, 分期标准按 AJCC 7th. ed. 肺癌 TMN 分期系统, 经病理或细胞学诊断的 IIIa、IIIb、IV 期 NSCLC 患者; 估计生存期超过 3 个月; 一般状况 $PS \leq 2$; 年龄 60~80 岁; 无手术适应证或不愿意行手术治疗者; 具有化疗适应证; 停止

放、化疗 > 1 个月; 患者愿意接受本方案治疗、能按医嘱坚持服药、依从性好者。

1.2.2 排除标准 无明确的肿瘤病灶 (包括可测量和不可测量的); 不符合纳入标准; 合并严重心脑血管疾病, 全身情况差, 或精神障碍等疾病; 依从性差者。

1.2.3 剔除排除 既往使用本试验化疗方案失败者; 治疗期间接受其他化疗或靶向治疗者。

1.2.4 病例分组 采用多中心、临床前瞻性队列的研究方法, 合格病例分为中医队列、西医队列分组治疗。临床试验在 13 家医院进行。

1.2.5 治疗方法 1) 中医队列: 中医药治疗采用益气除痰法, 辨病与辨证相结合, 同时配合针灸治疗。

辨病治疗采用清金得生片 (粤药制字: Z03020826) 和参一胶囊 (国药准字: Z20000002) 治疗; 辨证治疗按肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚四种分型以益气除痰方为基本方加减。治疗周期为 1 个疗程 21 d, 治疗 4 个疗程。静脉制剂: 选用鸦胆子油乳注射液或复方苦参注射液。

辨证治疗以益气除痰方为基本方, 按肺郁痰瘀、脾虚痰湿、阴虚痰热、气阴两虚四种分型随证加减。益气除痰方: 党参 15 g, 法半夏 10 g, 白术 15 g, 茯苓 25 g, 瓜蒌皮 15 g, 鱼腥草 30 g, 露蜂房 10 g, 枳实 15 g。

针灸治疗: 采用肺俞、膏肓、膈俞、胆俞、丰隆 (均双侧) 等穴位, 取穴标准参照 1994 年国家中医药管理局发布的《中华人民共和国中医药行业标准》。

2) 西医队列: 初治患者采用单药化疗方案: 选用吉西他滨、诺维本、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、伊立替

康或依托泊苷。复治患者采用单药化疗方案:选用多西他赛(既往未使用者)、培美曲塞。化疗周期为 1 个疗程 21 d,治疗 4 个疗程。

1.2.6 观察项目 1) 中位生存期(Median Survival Time, MST)。生存时间为入组时间至失访、死亡时间或随访结束时间。2) 中位疾病进展时间(Time To Progress, TTP)。疾病进展时间为病情进展、失访、死亡或随访结束时间。

1.3 统计学方法 用 SPSS 16.0 软件包建立数据库,进行数据分析。所有的统计检验均采用双侧检验,给出统计量及确切概率 P 值, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。计量资料正态性检验符合正态分布者进行 t 检验。不符合正态性分布者则采用 2 组间秩和检验。计数资料采用秩和检验,两两比较用 Wilcoxon 秩和检验。两个总体率(或构成比)之间比较,用 χ^2 检验或确切概率法。等级资料采用 Kruskal-Wallis H 检验。生存分析采用乘积极限法(Kaplan-Meier),计算各组中位生存期、中位疾病进展时间;用 Log rank 检验进行组间比较。

2 结果

截止 2010 年 12 月 31 日,共有合格纳入研究者 315 例。其中中医队列完成纳入 167 例,化疗队列例数 148 例。截止随访日期,中医队列死亡 97 例,死亡率 48.7%;化疗队列死亡 81 例,死亡率 56.4%。随访结束尚生存 137 人,总死亡 178 例,总死亡率 56.5%,总删失数据率为 43.5%,其中初治队列和复治队列分别 24 例、46 例,删失数据率分别为 34.3%、65.7%。

表 1 各队列生存情况

组别	例数	死亡例数	删失数据	
			例数	百分比
中医队列	167	97	70	41.9%
化疗队列	148	81	67	45.3%
小计	315	178	137	43.5%

2.1 主要基线特征 主要变量在年龄、性别、临床分期、既往抗肿瘤治疗与否等方面基线不齐,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余基线变量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。其中,在年龄方面,以中医队列平均年龄较大;在合并病方面,中医队列合并冠心病发生率较高,其中初治队列较复治队列合并心脑血管疾病较高;在既往治疗方面,中医队列复治患者较多。

2.2 肿瘤进展时间(TTP) 采用 K-M 法进行分析,中医队列、化疗队列中位 TTP 分别为 114.0 d、116.5 d,差异无统计学意义($P = 0.452$)。见表 2。

表 2 研究过程中肿瘤进展时间(TTP)分析

组别	例数	均数 $\pm$ 标准差	最大值	最小值	中位数	四分位距	P 值
中医队列	167	182.5 $\pm$ 170.6	981	21	114	146	$t = 0.754$
化疗队列	148	168.5 $\pm$ 157.1	748	14	116.5	161	$P = 0.452$
总计	315						

2.3 生存分析

2.3.1 不同队列生存分析 采用 K-M 法进行生存分析,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 385 d、305 d,二组比较差异无统计意义($P = 0.331$)。生存率曲线图可见:总体上中医队列与西医组曲线较接近,中医队列总体上略高于化疗队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异无统计学意义($P = 0.331$)。见表 3、图 1。

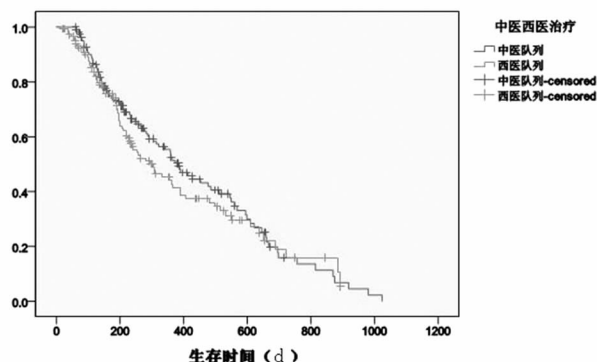


图 1 PS ≤ 2 生存曲线

2.3.2 既往治疗与否分层分析 采用 K-M 法进行生存分析,对于初治患者,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 291 d、331 d,二组比较差异无统计意义($P = 0.308$)。生存率曲线图可见:总体上中医队列与西医组曲线较接近,化疗队列总体上略高于中医队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异无统计学意义($P = 0.308$)。见表 4、图 2。

采用 K-M 法进行生存分析,对于复治患者,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 477 d、264 d($P = 0.025$)。生存率曲线图可见:中医队列总体上高于化疗队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异有统计学意义($P = 0.025$)。见表 5、图 3。

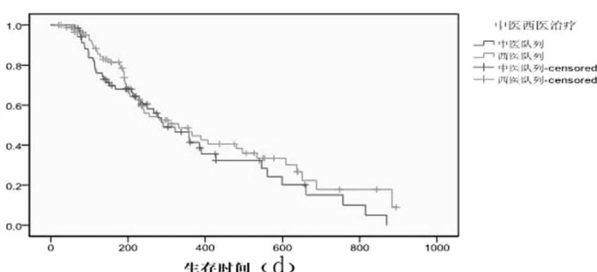


图 2 初治患者 PS 评分 ≤ 2 的生存曲线

表 3 生存时间的均数和中位数

PS 评分	队列	均数				中位数			
		估计值	标准误	95% 置信区间		估计值	标准误	95% 置信区间	
				上限	上限			上限	上限
PS≤2 *	中医队列	432. 673	26. 445	380. 840	484. 506	385. 000	36. 028	314. 384	455. 616
	化疗队列	397. 516	29. 268	340. 151	454. 881	305. 000	48. 452	210. 034	399. 966
	小计	417. 888	20. 042	378. 606	457. 170	358. 000	29. 458	300. 262	415. 738

注：* Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 0. 944, P = 0. 331$, #Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 1. 474, P = 0. 225$ 。

表 4 初治患者生存时间的均数和中位数

队列 *	例数	均数				中位数			
		估计值	标准误	95% 置信区间		估计值	标准误	95% 置信区间	
				上限	上限			上限	上限
中医队列	71	371. 126	37. 240	298. 136	444. 116	291. 000	51. 873	189. 329	392. 671
化疗队列	87	419. 790	37. 787	345. 728	493. 853	331. 000	69. 057	195. 649	466. 351
小计	158	398. 420	26. 576	346. 330	450. 509	322. 000	39. 986	243. 627	400. 373

注：* Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 1. 040, P = 0. 308$ 。

表 5 复治患者生存时间的均数和中位数

队列	例数	均数				中位数			
		估计值	标准误	95% 置信区间		估计值	标准误	95% 置信区间	
				上限	上限			上限	上限
中医队列	96	476. 113	36. 208	405. 145	547. 082	477. 000	68. 896	341. 964	612. 036
化疗队列	61	363. 456	46. 499	272. 319	454. 594	264. 000	37. 898	189. 720	338. 280
小计	157	432. 495	28. 807	376. 033	488. 957	374. 000	57. 675	260. 957	487. 043

注：* Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 5. 057, P = 0. 025$ 。

表 6 按病理诊断分型的生存时间的均数和中位数

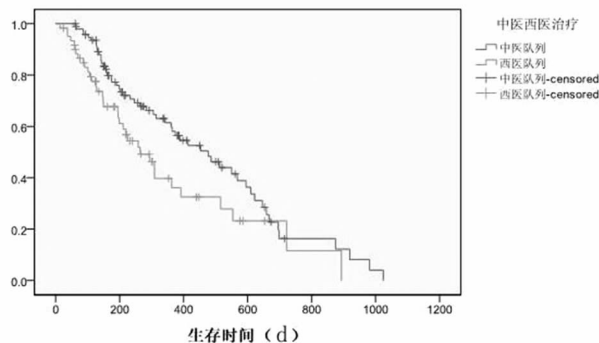
中医证型	队列	例数	均数				中位数			
			估计值	标准误	95% 置信区间		估计值	标准误	95% 置信区间	
					上限	上限			上限	上限
鳞癌 *	中医队列	55	326. 474	38. 479	251. 056	401. 893	267. 000	38. 842	190. 870	326. 474
	化疗队列	12	448. 674	54. 597	341. 664	555. 684	389. 000	79. 046	234. 070	448. 674
	小计	67	381. 159	32. 995	316. 488	445. 829	294. 000	49. 393	197. 190	381. 159
腺癌 #	中医队列	71	424. 872	31. 624	362. 890	486. 854	428. 000	61. 955	306. 569	424. 872
	化疗队列	18	351. 032	31. 910	288. 489	413. 576	234. 000	26. 678	181. 711	351. 032
	小计	89	392. 884	23. 345	347. 127	438. 641	309. 000	41. 418	227. 820	392. 884
其他 Δ	中医队列	21	329. 543	101. 864	129. 889	529. 196	287. 000	93. 572	103. 598	329. 543
	化疗队列	6	152. 182	21. 655	109. 738	194. 626	146. 000	35. 538	76. 345	152. 182
	小计	27	259. 314	64. 728	132. 447	386. 180	217. 000	47. 052	124. 778	259. 314
总计		183	382. 705	18. 440	346. 563	418. 847	291. 000	33. 094	226. 135	382. 705

注：* Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 4. 120, P = 0. 042$; #Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 2. 076, P = 0. 150$; Δ Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 3. 844, P = 0. 050$ 。

表 7 中医队列中不同证型分层后的生存时间的均数和中位数

PS 评分	中医西医疗	例数	均数				中位数			
			估计值	标准误	95% 置信区间		估计值	标准误	95% 置信区间	
					上限	上限			上限	上限
PS≤2 *	肺郁痰瘀	42	426. 232	42. 942	342. 067	510. 398	428. 000	99. 521	232. 939	623. 061
	脾虚痰湿	60	490. 548	45. 727	400. 923	580. 174	550. 000	120. 756	313. 318	786. 682
	其他	16	352. 703	64. 687	225. 916	479. 490	287. 000	49. 250	190. 470	383. 530
	总计	118	447. 345	28. 723	391. 049	503. 641	428. 000	67. 565	295. 572	560. 428

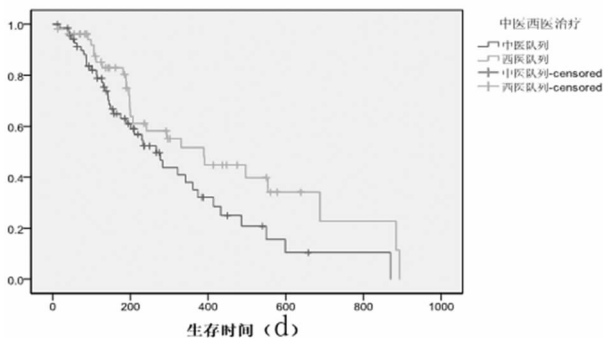
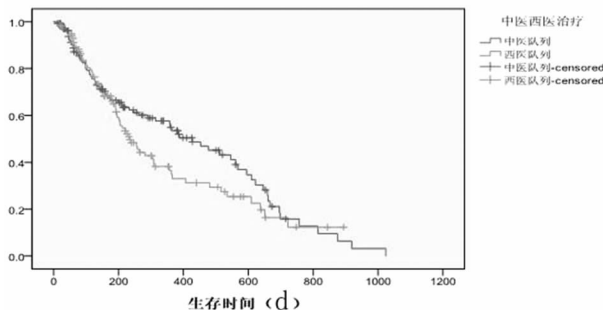
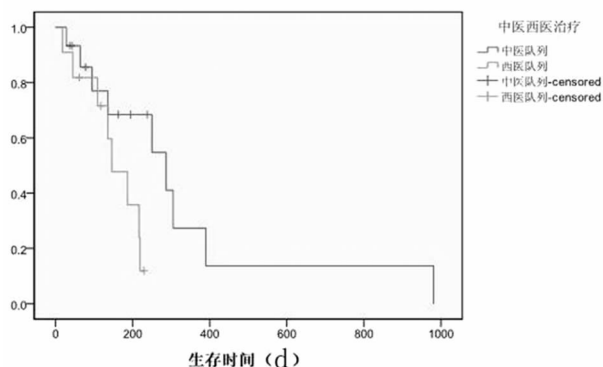
注：* Log Rank (Mantel – Cox) 检验, $\chi^2 = 2. 280, P = 0. 320$ 。

图3 复治患者 PS 评分 ≤ 2 的生存曲线

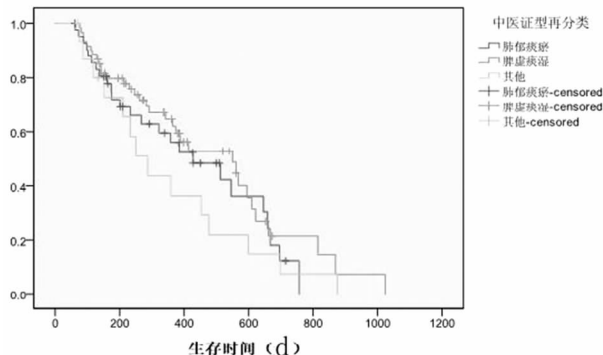
2.3.3 不同病理诊断分层分析 采用 K-M 法进行生存分析,对于鳞癌患者,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 267 d、389 d。生存率曲线图可见:化疗队列总体上高于中医队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异有统计学意义 ($P = 0.042$)。见表 6、图 4。

采用 K-M 法进行生存分析,对于腺癌患者,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 428 d、234 d ($P = 0.150$)。生存率曲线图可见:中医队列总体上高于化疗队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异无统计学意义 ($P = 0.150$)。见表 6、图 5。

采用 K-M 法进行生存分析,对于其他病理类型患者,中医队列、化疗队列中位生存期分别为 287 d、146 d。生存率曲线图可见:中医队列总体上高于化疗队列。二组生存曲线比较,经过 Log rank 检验统计分析差异有统计学意义 ($P = 0.050$)。见表 6、图 6。

图4 鳞癌 PS 评分 ≤ 2 的生存曲线图5 腺癌 PS 评分 ≤ 2 的生存曲线图6 其他病理分型 PS 评分 ≤ 2 的生存曲线

2.3.4 中医队列中不同中医证型分层分析 采用 K-M 法进行生存分析,对于中医队列 118 例中医辨证分型患者的分层分析结果显示,肺郁痰瘀型、脾虚痰湿型及其他证型中位生存期分别为 428 d、550 d、287 d ($P = 0.320$)。生存率曲线图可见:脾虚痰湿型队列总体上高于其他队列。经过 Log rank 检验统计分析差异无统计学意义 ($P > 0.050$)。见表 7。

图7 中医队列中不同证型间 PS ≤ 2 的生存曲线

2.4 不良反应与不良事件 本次临床研究未发生与研究方案相关的严重不良反应与不良事件。

3 讨论

肺癌发病随年龄增长呈上升趋势,其发病率在 70~75 岁年龄段达到高峰,目前其中位诊断年龄大约是 69~72 岁^[1-2]。由于老年人身体机能的限制,作为肺癌治疗三大支柱的手术、放疗、化疗的应用受到了限制。以铂类为基础的化疗方案是目前的对于不能手术的晚期 NSCLC 最主要的治疗手段之一^[3],但对于老年患者是否采用化疗,以及在疗程数和是否采用联合化疗方案等方面仍存在一定的争议^[4-9]。众多的老年患者,体力状态较差,身体机能减退,临床合并症多,这些不可忽视的因素,影响了治疗措施的实施。大部分老年患者,其治疗的首要目的应是控制症状,提高生存质量,减少潜在不良反应,以及花费尽可能低的医疗费用。虽然有相关研究表明,年龄不是独立的预后因素,但在考虑合并病等其他因素时,年龄这一因素亦可能

包含于具有独立预后因素的患者体力状况之中。随着以老年患者为对象的研究增多,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)、美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) NSCLC 临床指引均指出晚期老年 NSCLC 患者适合单药化疗或联合化疗,但仅限于体力状况较好的患者。对于 $PS \geq 2$ 的患者化疗毒性较 $PS = 0 - 1$ 患者更大,治疗获益也可能更少。因此, $PS > 2$ 的 NSCLC, 不提倡全身化疗,以最佳支持治疗为主要手段^[10-11]。新型分子靶向药物的应用,在晚期肺癌治疗中取得了突破性的进展。然而,分子靶向药物在临床应用中仍存在诸多的问题。一方面,靶向药物治疗的优势人群患者并不占多数,部分患者经基因检测结果预测不适合分子靶向治疗,即使根据基因检测结果适合靶向治疗,分子靶向药物疗效仍然有限,部分原因是由于大多数实体肿瘤都是多靶点多环节的调控过程,而目前的分子靶向药物均为单一靶点治疗的药物。另一方面,耐药性以及价格普遍昂贵等因素均限制分子靶向药物的临床疗效。

中医中药治疗有抗癌和扶正作用,针灸治疗肿瘤也有着悠久历史,针药并用可进一步提高临床疗效。中医药在晚期 NSCLC 的综合治疗中优势体现在于提高生存质量,达到延长生命的目的。中医认为肺癌病机与“痰”“虚”密切相关,其基本病机为“痰、虚、瘀、毒”,对中晚期老年肺癌患者,尤强调“痰”“虚”两字,其病理特征是以“虚”为本,以“痰”为标,虚实夹杂。因此,其治疗离不了治痰;治痰离不开健脾益气。晚期老年肺癌患者更符合中医“带瘤生存”的治疗特点。陈氏等以 Meta 分析法对国内单纯中医药治疗 NSCLC,并以化疗作对照组的研究文献进行分析,结果显示中医药治疗在提高中位生存期方面优于化疗^[12]。刘嘉湘^[13]、林洪生^[14]等均通过大样本的研究证实了中医药在晚期肺癌治疗中的优势。周岱翰等^[15]对 294 例Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 患者进行了前瞻性、多中心临床研究,显示了中医药在生存期、生存质量以及体力状况、体重、免疫功能、成本-效果等方面,均有较好的临床受益。周岱翰等在“十·五”攻关肺癌课题研究中,亚组分析证实中医药治疗进展期 NSCLC 尤以脾虚痰湿型为优。本组数据也显示在延长 MST 方面以脾虚痰湿型队列($PS \leq 2$)更优,达到 550 d。王淑美、林丽珠等利用蛋白质组学技术等对益气除痰方抗肺癌分子机制研究提示利用蛋白质组学技术探索益气除痰方的作用靶点网络,发现益气除痰方可能通过调控内质网应激、上皮间质转化、细胞代谢三方面达到抑制肺癌生长

和抗转移的目的^[16-19]。相关基础及临床研究均提示益气除痰法切中肺癌病机,可作为肺癌治疗的主要治则。刘清华、熊绍权等通过构建脾虚痰湿型肺癌肿瘤相关消减 cDNA 文库及基因表达谱分析表明,该证型在基因表达及分布特征等方面具有相对特异性^[20-21]。对于不同中医证候,尤其是最常见的脾虚痰湿型,从基因组学和蛋白质组学方面深入研究将有助于进一步揭示证候的分子特征,探索中医个体化研究分子机理。亚组分析还显示,中医药治疗老年性肺癌(年龄 ≥ 60) 优于非老年肺癌组(年龄 < 60),其中位生存期优于化疗组,甚至优于中西医结合组,且能保持良好的生存质量。

本研究经对 315 例晚期老年非小细胞肺癌开展多中心、前瞻性队列研究表明,对于体力状况较好的患者,以益气化痰法为主的中医药综合治疗方案可使Ⅲ、Ⅳ期老年 NSCLC 的中位生存期达到 12 个月以上,较化疗队列延长了约 2 个月;在控制肿瘤进展方面也与化疗作用相当,因此,对于老年晚期非小细胞肺癌患者,以益气化痰法为主的中医药综合治疗方案是一种有效替代治疗方案。

根据既往治疗情况进一步分层生存分析表明,对于初治患者,中医队列在与化疗队列在延长生存期方面疗效相当($P > 0.05$);而对于复治患者,中医队列则较化疗队列有明显生存优势($P < 0.05$)。对于不同病理类型患者,除鳞癌外,中医队列均不逊于化疗队列($P > 0.05$)。分层分析研究结果提示:对于初治的老年肺癌患者中医药治疗方案与化疗方案均是有益的治疗方案,而既往接受过规范化疗的患者,中医药治疗方案可能是更合适的选择;从另一方面来说,既往经过规范化疗的患者,采用中医药维持治疗可能是一种更为有效的方案选择。对于非鳞癌患者,中医药治疗有可能较化疗具有更好的疗效,值得进一步研究。本研究在全国率先开展临床多中心队列研究,在探索适合中医药临床研究方面是一种新的尝试。由于本研究设计方法学及临床复杂性,在合并病、既往治疗、临床分期等方面存在基线不齐情况,可能对研究结果有一定影响,有待于更多临床研究,尤其是多中心、随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] Quoix E, Westeel V, Zalcman G, et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 74: 364-368.
- [2] Gajra A, Lichtman SM. Treatment of advanced lung cancer in the elderly[J]. Hosp Pract(Minneapolis), 2011, 39: 107-115.

715 – 724.

- [29] Bao T, Cai L, Snyder C, et al. Patient – reported Outcomes in Women with Breast Cancer Enrolled in a Dual – center, Double – blind, Randomized Controlled Trial Assessing the Effect of Acupuncture in Reducing Aromatase Inhibitor – induced Musculoskeletal Symptoms[J]. Cancer, 2014, 120(3) : 381 – 389.
- [30] Galantino ML, Callens ML, Cardena GJ, et al. Tai Chi for Well – being of Breast Cancer Survivors With Aromatase Inhibitor – associated Arthralgias; A Feasibility Study [J]. Alternative Therapies in Health & Medicine, 2013, 19(6) : 38 – 44.
- [31] Rodrigues DN, Butler LM, Estelles DL, et al. Molecular Pathology and Prostate Cancer Therapeutics; from Biology to Bedside[J]. The Journal of Pathology, 2014, 232(2) : 178 – 184.
- [32] Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Management of Prostate Cancer [J]. BJU International, 2013, 112(S2) : 6 – 20.
- [33] Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of Exercise on Treatment – related Adverse Effects for Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen – deprivation Therapy: A Systematic Review [J]. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(4) : 335 – 346.
- [34] Ashamalla H, Jiang ML, Guirguis A, et al. Acupuncture for the Alleviation of Hot Flashes in Men Treated with Androgen Ablation Therapy [J].

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011, 79 (5) : 1358 – 1363.

- [35] Beer TM, Benavides M, Emmons SL, et al. Acupuncture for Hot Flashes in Patients with Prostate Cancer [J]. Urology, 2010, 76(5) : 1182 – 1188.
- [36] Goon PK, Stanley MA, Elmeyer J, et al. HPV & Head and Neck Cancer: a Descriptive Update[J]. Head & Neck Oncology, 2009, 1(1) : 1 – 8.
- [37] Murphy BA. To Treat or not to Treat; Balancing Therapeutic Outcomes, Toxicity and Quality of Life in Patients with Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Cancer[J]. J Support Oncol, 2013, 11(4) : 149 – 59.
- [38] Bottomley A, Tridello G, Coens C, et al. An International Phase 3 Trial in Head and Neck Cancer: Quality of Life and Symptom Results[J]. Cancer, 2014, 120(3) : 390 – 398.
- [39] O'Sullivan EM, Higginson IJ. Clinical Effectiveness and Safety of Acupuncture in the Treatment of Irradiation – induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer; a Systematic Review [J]. Acupuncture in Medicine, 2010, 28(4) : 191 – 199.
- [40] Huang YH, Chen JL, Yang SH, et al. Influence of Chinese Medicine on Weight Loss and Quality of Life During Radiotherapy in Head and Neck Cancer[J]. Integrative Cancer Therapies, 2013, 12(1) : 41 – 49.

(2014 – 06 – 19 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 838 页)

- [3] Non – Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non – small cell lung cancer: a meta – analysis using updated individual patients data from 52 randomised clinical trials [J]. BMJ, 1995, 311 : 899 – 909.
- [4] Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single – agent vinorelbine as first – line treatment in elderly patients with advanced non – small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study [J]. Oncologist, 2001, 6 : 4 – 7.
- [5] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non – small – cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904) [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 : 3657 – 3663.
- [6] Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non – small – cell lung cancer; IFCT – 0501 randomised, phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 378 : 1079 – 1088.
- [7] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non – small – cell lung cancer; the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95 : 362 – 372.
- [8] Abe T, Yokoyama A, Takeda K, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D) – cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non – small cell lung cancer (NSCLC): an intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 : 7509.
- [9] Kawaguchi T, Tamiya A, Tamura A, et al. Chemotherapy is Beneficial for Elderly Patients With Advanced Non – Small – Cell Lung Cancer; Analysis of Patients Aged 70 – 74, 75 – 79, and 80 or Older in Japan [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13 : 442 – 447.

- [10] G. D Addario, M. Reck, P. Baumann, et al. Metastatic non – small – cell lung cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup [J]. Ann Oncol, 2010, 21 (Suppl 5) : v117.
- [11] National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology for Non – Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2014), www.nccn.org.
- [12] 陈志峰, 李成柱, 刘少翔. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析 [J]. 中医杂志, 1999, 40(5) : 287 – 289.
- [13] 刘嘉湘, 施志明, 李和根, 等. 益肺抗癌饮治疗 271 例非小细胞肺癌临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2001, 35(2) : 4 – 6.
- [14] 林洪生, 朴炳奎, 李树奇. 参 – 胶囊治疗肺癌 II 期临床试验总结 [J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(4) : 276 – 279.
- [15] 周岱翰, 林丽珠, 周宜强等. 益气除痰法延长非小细胞肺癌中位生存期的作用 [J]. 中医杂志, 2005, 46(8) : 600 – 602.
- [16] Shumei Wang, Lizhu Lin, et al. Effects of Yiqi Chutan Tang on the Proteome in LEWIS Lung Cancer in Mice [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(7) : 1665 – 1669.
- [17] Shumei – Wang, Lizhu – Lin, Jingxu – Zhou, et al. Yiqi Chutan Formula inhibits non – small cell lung cancer via prolyl 4 – hydroxylase [J]. CHIN J INTEGR MED, 2012 (SCI IF 0.578) .
- [18] 王淑美, 林丽珠, 熊绍权, 等. 益气除痰方对肺癌系列基质金属蛋白 MMPs 的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2) : 135 – 138.
- [19] 林丽珠, 王淑美, 周京旭. 益气除痰方对脾虚 LEWIS 肺癌小鼠生存期及 PRDX – 1, PRDX – 6 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1) : 99 – 103.
- [20] 刘清华, 周岱翰. 肺癌脾虚痰湿型肿瘤相关证候差异表达基因的筛选与鉴定 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12) : 2539 – 2543.
- [21] 熊绍权, 刘清华, 林丽珠, 等. 脾虚痰湿型肺癌的血液基因表达谱分析 [J]. 新中医, 2012, 44(10) : 76 – 79.

(2014 – 06 – 19 收稿 责任编辑:洪志强)