

# 参一胶囊在晚期非小细胞肺癌维持治疗中的疗效观察

关 荣<sup>1</sup> 程 伟<sup>1</sup> 杜 江<sup>2</sup> 吴治龙<sup>1</sup>

(1 新疆维吾尔自治区石河子人民医院肿瘤内科,石河子,832000; 2 新疆维吾尔自治区肿瘤医院,乌鲁木齐,830000)

**摘要** 目的:探讨参一胶囊对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的维持治疗效果。方法:选取2012年2月至2014年6月收治的Ⅲb-Ⅳ期NSCLC患者62例作为研究对象,患者均经紫杉醇联合顺铂的一线化疗方案治疗后无疾病进展。按照随机数字表法将62例患者分为对照组30例和观察组32例,分别予对照组以培美曲塞治疗,而观察组接受参一胶囊维持治疗。比较2组治疗2个周期后的临床有效率、临床收益率、生活质量改善情况、免疫功能及不良反应,以及患者预后。结果:治疗2个周期后,观察组治疗总有效率及临床受益率均优于对照组( $\chi^2 = 5.489/6.441, P < 0.05$ );观察组生活质量、细胞免疫学指标的改善均优于对照组( $P < 0.05$ );两个组均未见明显不良反应。截至本研究随访时,平均随访时间( $35 \pm 6.5$ )m,随访率91.9%。2组1年、2年生存率的比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:参一胶囊作为晚期NSCLC的维持治疗方案,可提高患者的近期临床受益率,改善患者的生存质量,提高患者的机体免疫力,且具有较好的安全性,值得临床推广应用。

**关键词** 非小细胞肺癌;晚期;参一胶囊;疗效

**The effect of Shenyi Capsule on the Maintaining Therapeutic Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer**

Guan Rong<sup>1</sup>, Cheng Wei<sup>1</sup>, Du Jiang<sup>2</sup>, Wu Zhilong<sup>1</sup>

(1 Department of Medical Oncology, Xinjiang Shihezi People's Hospital, Shihezi 832000, China;

2 The Xinjiang Uygur Autonomous Region Cancer Hospital, Urumqi 830000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of Shenyi capsule on maintaining therapeutic treatment of advanced non small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Total 62 patients with stage Ⅲ b ~ Ⅳ NSCLC in our hospital from 2012 February to 2014 June were chosen to study the effect of paclitaxel combined with cisplatin treatment without progression free first-line chemotherapy. They were randomly divided into control group ( $n = 30$ ) and observation group ( $n = 32$ ) by the random number table method. The control group received pemetrexed for the treatment and the observation group received Shenyi capsule maintenance treatment respectively. The effective rate and clinical benefit rate, immune function, improvement of life quality, adverse reaction and the prognosis of the patients after two courses' treatment in the two groups were all compared. **Results:** After two courses' treatment, the total effective rate and clinical benefit rate of the observation group were better than those of the control group ( $\chi^2 = 5.489/6.441, P < 0.05$ ). The improvement of life quality and the cellular immunological indexes of the observation group after the treatment were all higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). And no obvious adverse reactions were found in the two groups. By the end of the follow-up in this study, the average follow-up time was ( $35 \pm 6.5$ ) m, the follow-up rate was 91.9%. There were no statistically significant differences in the survival rates of 1 or 2 year's survival rate in the two group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Shenyi capsule, as a treatment for advanced NSCLC, can improve the short-term benefit rate, the quality of life and the immunity of NSCLC patients with good security, which is applicable for clinical promotion.

**Key Words** Non small cell lung cancer; Advanced cancer; Shenyi capsule; Curative effect

中图分类号:R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.014

非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)为临床常见的肺癌,多数患者确诊时即已发展为Ⅲb~Ⅳ期(晚期)。患者1年生存率约为40%,5年生存率仅为1%~2%<sup>[1-3]</sup>。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐NSCLC的一线标准治疗方案为含铂类双联化疗药物联合化疗。联合化疗可在较短时间内控制肿瘤,但多数患者于化疗后均会出现复发或远处转移<sup>[3-4]</sup>。为巩固一线化疗治疗的疗效,延缓肿瘤的进展,提高NSCLC患者的生存质量,学者们

对NSCLC的维持治疗方案进行了大量的探讨和研究<sup>[5-6]</sup>。其中,中药在NSCLC维持治疗中的疗效日益凸显,其不仅可改善患者的生存质量,而且不良反应较少,日益受到学者的关注。我院对Ⅲb-Ⅳ期NSCLC、经紫杉醇联合顺铂的一线化疗方案治疗后无疾病进展的62例患者继续经维持治疗,取得了较好疗效。现总结报道如下。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取新疆石河子人民医院、新疆自治区肿瘤医院2012年2月至2014年6月收治的Ⅲ

b-IV 期 NSCLC 患者 62 例作为研究对象。病例纳入标准:1)均经组织学病理或细胞学病理诊断确诊为Ⅲb-IV 期 NSCLC,均为初治患者;2)无严重心血管疾病,肝、肾功能未见异常,血常规正常;3)胸腔未见积液,未见肿瘤细胞脑组织转移;4)KPS(Karnofsky,卡氏)评分 70~80 分;预期生存>3 个月;5)均接受紫杉醇联合顺铂二联化疗方案一线化疗 4~6 周,肿瘤无进展变化。其中,男 25 例,女 33 例,年龄 39~71

岁,平均年龄( $55.0 \pm 8.2$ )岁;KPS 评分 50~70 分;预计生存期 3 个月以上。按照随机数字表法将 62 例患者分为对照组 30 例和观察组 32 例,2 组患者一般资料(性别、平均年龄、肿瘤病理类型、临床分期及 KPS 评分等)经 SPSS 17.00 统计学软件比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经医院伦理会审核通过。全部患者签署知情同意书。

表 1 2 组患者一般资料比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 病例数(n) | 性别 |    | 平均年龄(岁)        | 鳞癌 | 腺癌 | 临床分期   |      |
|----------|--------|----|----|----------------|----|----|--------|------|
|          |        | 男  | 女  |                |    |    | IIIb 期 | IV 期 |
| 观察组      | 32     | 17 | 15 | $54.5 \pm 7.3$ | 4  | 28 | 6      | 26   |
| 对照组      | 30     | 16 | 14 | $53.9 \pm 8.3$ | 3  | 27 | 7      | 23   |
| <i>P</i> |        |    |    | $>0.05$        |    |    |        |      |

1.2 研究方法 给予对照组患者以注射用培美曲塞二钠(江苏豪森制药股份有限公司生产,规格:0.2 g),按照  $500 \text{ mg/m}^2$  的给药剂量静脉滴注,并于 20 min 内滴注完毕,第 1 天,3 周为 1 个疗程。给予观察组患者以参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司生产,规格:每粒含人参皂苷  $\text{Rg}_3$  10 mg),于饭前空腹口服,2 粒/次,2 次/d,6 周为 1 个疗程。持续给药,直至患者出现肿瘤进展或不可耐受的不良反应时停止。2 组均给予扩张支气管及营养支持治疗。

1.3 观察指标 每 2 个周期评估 1 次。1)治疗有效率、临床收益率:按照实体瘤 RECIST 标准评估。具体分为 CR(Complete Remission,完全缓解)、PR(Partial Remission,部分缓解)、SD(Stable Disease,稳定)及 PD(Progress Disease,进展)。治疗有效率为 CR+PR;临床获益率为 CR+PR+SD。2)2 组生活质量改善情况比较:统计 2 组 KPS 评分,其中,KPS 评分增加 20 分级以上为显著改善;KPS 评分增加 10 分~20 分为改善;KPS 评分减少 10 分及以下为稳定;KPS 评分减少 10 以上分为下降。生活质量改善率为显著改善+改善。3)免疫功能比较:采用 T 细胞亚群检测方法对治疗后的  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  及 NK 细胞数进行比较。4)不良反应:依据 WHO 有关抗癌药物不良反应评价标准对 2 组患者治疗中的不良反应进行统计分析。5)随访生存情况:中位生存时间,1 年、2 年生存率。

1.4 统计分析 所有数据输入统计学软件 SPSS 17.0 进行处理。用( $\bar{x} \pm s$ )或百分比表示计量或计数资料,分别经 *t* 检验或  $\chi^2$  检验。 $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组的治疗有效率及临床受益率比较 见表 2,治疗 2 个周期后,观察组治疗总有效率及临床受益率与对照组比较的差异均有统计学意义( $\chi^2=5.489/6.441, P<0.05$ )。

表 2 2 组的治疗有效率及临床受益率比较( $n, \%$ )

| 组别  | 例数 | CR | PR | SD | PD | CR+PR      | CR+PR+SD   |
|-----|----|----|----|----|----|------------|------------|
| 观察组 | 32 | 0  | 15 | 10 | 7  | 15(46.88)  | 25(78.12)  |
| 对照组 | 30 | 0  | 10 | 10 | 10 | 10(33.33)* | 20(66.66)* |

注:\*与对照组比较, $\chi^2=5.489/6.441, P<0.05$ 。

2.2 2 组生活质量的改善情况比较 见表 3,治疗 2 个周期后,观察组生活质量的改善情况显著优于对照组( $P<0.05$ )。

表 3 2 组生活质量的改善情况比较( $n, \%$ )

| 组别  | 例数 | 显著改善 | 改善 | 稳定 | 降低 | 总改善率       |
|-----|----|------|----|----|----|------------|
| 观察组 | 32 | 4    | 17 | 6  | 5  | 21(65.62)  |
| 对照组 | 30 | 3    | 12 | 7  | 8  | 15(50.00)* |

注:\*与对照组比较, $\chi^2=5.821, P<0.05$ 。

2.3 2 组免疫功能的比较 见表 4,观察组治疗后细胞免疫学指标  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  及 NK 细胞数的均值均显著高于对照组( $P<0.05$ )。

表 4 2 组免疫功能的比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 例数 | $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ |                   | NK 细胞数           |                    |
|----------|----|-----------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|          |    | 治疗前                         | 治疗后               | 治疗前              | 治疗后                |
| 观察组      | 32 | $1.28 \pm 0.66$             | $1.62 \pm 0.61^*$ | $23.22 \pm 3.77$ | $42.23 \pm 5.46^*$ |
| 对照组      | 30 | $1.31 \pm 0.49$             | $1.39 \pm 0.41$   | $23.03 \pm 4.12$ | $30.67 \pm 4.99^*$ |
| <i>t</i> |    | 9.962                       | 4.044             | 9.929            | 5.065              |
| <i>P</i> |    | 0.066                       | 0.042             | 0.058            | 0.022              |

注:\*与治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.4 2 组的不良反应情况 用药观察期间,2 组均未出现严重不良反应。2 组在血常规、肝肾功能指

标的异常变化,以及胃肠不适等方面差异均无统计学意义。

**2.5 随访结果** 截至本研究随访时,平均随访时间( $35 \pm 6.5$ )个月,随访率91.9%。观察组中位生存时间16.2个月,1年生存率为59.4%(19/32),2年生存率为18.8%(6/32)。对照组中位生存时间15.5个月,1年生存率为56.7%(17/30),2年生存率为16.7%(5/30)。2组生存率的比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

晚期 NSCLC 的维持治疗是指经过特定的化疗方案患者病情得到了一定控制后,再附加其他药物治疗,延长治疗时间,直至患者无法耐受治疗或病情进展为止。适用于晚期 NSCLC<sup>[7]</sup>。其主要治疗目的为控制肿瘤的进展,改善患者的生存质量。目前,对于晚期 NSCLC 的维持治疗多集中在使用细胞毒单药化疗及靶向药物治疗,可在一定程度上延缓肿瘤的复发与转移。其不足在于对患者的血液系统、消化系统、免疫系统均等存在较大不良反应<sup>[8-9]</sup>。中医药在晚期 NSCLC 维持治疗中的应用报道仍然较少。

资料显示,肿瘤的生长及远处转移与肿瘤新生血管有关。组织肿瘤新生血管的形成可对肿瘤的生长及远处转移产生一定的抑制作用<sup>[10]</sup>。中药抗肿瘤制剂参一胶囊具有较好的抗肿瘤新生血管形成及生长的作用。研究发现<sup>[11-13]</sup>,参一胶囊有明显的化疗增效作用,也可提高患者的机体免疫力、减轻化疗药物的不良反应。培美曲塞(pemetrexed disodium)最先被核准治疗胸膜间皮瘤,后又批准用于治疗复治的晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。本研究中对2组患者经一线疗法治疗后,分别经培美曲塞和参一胶囊继续维持治疗。结果发现,参一胶囊在晚期 NSCLC 患者的维持治疗中有较好的疗效。其主要表现为提高了观察组患者的临床有效率及受益率,但临床受益率仅为78.12%,仍然较低。

晚期 NSCLC 的临床治疗目前仍是学者们面临的难题,如何提高晚期 NSCLC 的临床治疗效果仍需进行大量研究。本组资料中,参一胶囊治疗改善了患者的生存质量,与二线化疗药物培美曲塞比较,差异有统计学意义。笔者推测,一方面与药物的疗效有效,另一方面也与参一胶囊较低的不良反应有关。另外,本研究中观察组患者经参一胶囊维持治疗后,患者的免疫能力得以提高,表现为 $CD4^+ / CD8^+$ 及NK细胞数的改善,反映了患者的免疫功能有一定

程度的改善。本研究如上结果与文献<sup>[14]</sup>报道是基本一致的。提示参一胶囊在晚期 NSCLC 的维持治疗中具有重要的应用价值。

本研究中对全部患者进行了持续随访,截至本研究的随访时点,平均随访时间( $35 \pm 6.5$ )个月,随访率91.9%。其中,观察组1年、2年生存率分别为59.4%和18.8%,而对照组对应的分别为56.7%和16.7%;2组的1年、2年生存率无统计学意义( $P > 0.05$ )。这一结果提示,目前尚未发现2组患者的生存率方面的差异。因本研究中的样本量偏少,且随访至今平均随访时间尚未达到3年,故本研究如上结果还存在着一定的局限性。更多的相关数据有待继续随访来获得。也建议今后临床能开展一些更大规模的类似的临床试验来提供一线参考数据。

综合全文,参一胶囊作为晚期 NSCLC 的维持治疗,可提高患者的临床受益率,改善患者的生存质量,提高患者的机体免疫力,且具有较好的安全性,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] 姜怡,刘冬霜.晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2010,30(3):324-328.
- [2] 毛明辉,杨彦杰,谭顶岭,等.中晚期非小细胞肺癌维持治疗的对比研究[J].重庆医学,2012,41(33):3483-3485.
- [3] 陈慧慧,花宝金.中医药对晚期非小细胞肺癌维持治疗的理论与实践[J].中医药信息,2012,29(5):5-9.
- [4] 于玲霞.晚期非小细胞肺癌维持治疗的临床观察[D].大连:大连医科大学,2013.
- [5] Péro M. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer in 2012 [Les traitements de maintenance dans les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques en 2012][J]. Oncologie, 2012,14(5):297-304.
- [6] Nuijten M. J. C., deCastroCarpeo J., Chouaid C., et al. A cross-market cost comparison of erlotinib versus pemetrexed for first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Lung cancer,2012,76(3):465-471.
- [7] Behera M., Owonikoko T. K., Chen Z., et al. Single agent maintenance therapy for advanced stage non-small cell lung cancer; A meta-analysis[J]. Lung cancer,2012,77(2):331-338.
- [8] Gridelli C., deMarinis F., DiMaio M., et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology [J]. Lung cancer,2012,76(3):269-279.
- [9] Jung M. J., Rho J. K., Kim Y. M., et al. Upregulation of CXCR4 is functionally crucial for maintenance of stemness in drug-resistant non-small cell lung cancer cells[J]. Oncogene,2013,32(2):209-221.
- [10] Riess J. W., Logan A. C., Krupitskaya Y., et al. Maintenance bevacizumab is associated with increased hemoglobin in patients with advanced, nonsquamous, non-small cell lung cancer[J]. Cancer investigation,2012,30(3):231-235.

本研究中采用中西医结合治疗咳嗽变异性哮喘的患儿。这些患儿就诊前多经反复、多次抗生素和化痰止咳药治疗无效。本研究中采用了抗炎、解痉的西药制剂。酮替芬可抑制肥大细胞或嗜碱粒细胞释放过敏递质,抑制白三烯等所致的皮肤、胃肠道、鼻部的变态反应。尤适用于儿童哮喘。孟鲁司特钠咀嚼片适用于儿童哮喘的预防或长期治疗。药理研究结果显示<sup>[10]</sup>,该药能显著改善哮喘炎症指标(例如,半胱氨酰白三烯 LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, 等)。阿奇霉素具有抗炎作用,可降低具有哮喘症状患儿的气道高反应性。另外,本研究中采用了解痉、平喘、宣肺的中药制剂。现代药理研究结果表明<sup>[11-12]</sup>,中药制剂止喘灵口服液(主要成分包括苦杏仁、麻黄、洋金花三味药)可对抗由胆碱能神经递质乙酰胆碱、肥大细胞炎性递质组胺所介导的气道高反应性,可缓解支气管平滑肌痉挛、改善肺通气;故有宣肺祛邪、解痉平喘的功效。本研究结果发现,患儿的症状改善日间症状积分、夜间症状积分均较其治疗前有显著的改善( $P < 0.05$ )。治疗后患儿的临床症状控制的总有效率 92.1%。本研究结果表明,中西药合用达到了既消除炎症、又松弛支气管平滑肌的双重作用。

本研究中发现,治疗期间,患儿均无严重不良反应发生。其中,1 例患儿困倦感、没精神考虑为酮替芬的不良反应;1 例患儿口干,推测为酮替芬或止喘灵口服液的不良反应;1 例患儿轻微的腹泻,或为氨溴索口服液的不良反应;1 例患儿的腹泻或为氨溴索口服液或因其服用阿奇霉素的不良反应。如上观察药物的不良反应均未经特殊处理,自行缓解。

笔者体会,CVA 的诊断至关重要。接诊患儿时,需详细询问和了解病史。不但要注重患儿症状、体征的体检,还要细致聆听患儿家属关于整个病程发展、治疗过程的描述。了解患儿的生活环境、饮食情况,家族史、个人过敏史,或个体有无特殊体质。作一些必要的辅助检查(例如过敏原检测试验)来辅助诊断和鉴别诊断。对于确诊为 CVA 的患儿,应嘱患儿接受合理、系统的持续性用药。经初筛后高

度怀疑为 CVA 的患儿,症状严重者,可预先经短效支气管扩张剂例如氨茶碱等行试验性治疗(持续 3~5 d)。症状显著改善者,可确诊。嘱患儿继续巩固治疗,直至症状完全消除。目前多数观点认为 CVA 是变异性哮喘的一种。本研究中患儿均经至少 2 周的用药治疗。经治疗后,咳嗽平均缓解时间为(14.5 ± 2.6)d。故笔者建议 CVA 患儿宜接受较长时间(3~6 个月)的预防性治疗。这将有助于降低因运动、冷空气、过敏原等再次诱发 CVA。

综上所述,采用中西药结合用于治疗咳嗽变异性哮喘患儿,具有疗效协同的作用,对 CVA 临床治疗的效果满意且安全有效。

#### 参考文献

- [1] Tang J. Effect Observation of Traditional Chinese and Western Medicine in Treatment of Children Cough Variant Asthma[J]. Clinical Medicine & Engineering, 2012, 15(9): 118-119.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘诊断标准临床分期和严重程度分级[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(3): 180.
- [3] 国家中医管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 112.
- [4] 黄圣荣, 夏镭, 何英, 等. 儿童咳嗽变异性哮喘发作诱因及预防[J]. 浙江预防医学, 2014, 11(6): 615-617.
- [5] Jin X, Cao G, Zhang X. Pediatric Lung Fever and Cough Oral Liquid in treating 30 cases of children with variant asthma[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2011, 23(14): 39-41.
- [6] 石来军, 王燕. 中西医结合治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 78-79.
- [7] 叶志伟, 谢函君. 中西医结合治疗咳嗽变异性哮喘 40 例临床观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(33): 53-54.
- [8] 东秀贤. 谈谈儿童咳嗽变异性哮喘临床防治措施[J]. 大家健康旬刊, 2014, (15): 102-104.
- [9] 杨春何, 周克英, 贺务实. 咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(14): 2111-2112.
- [10] 宋卫民. 咳嗽变异性哮喘的病因及临床诊治分析[J]. 当代医学, 2013, 9(6): 107.
- [11] 刘金霞. 儿童咳嗽变异性哮喘临床治疗及探究[J]. 中国药物经济学, 2013, 5(2): 62-63.
- [12] Wang G, Wang H. Clinical observation of 35 pediatric cough variant asthma treated with Meptin[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2013, 5(2): 86-88.

(2016-03-20 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 628 页)

- [11] 吴依芬, 徐舒, 贾筠, 等. 诱导化疗后参一胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的生存影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 40-43.
- [12] 徐舒, 赵燕, 赵永心, 等. 参一胶囊联合化疗后单药维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者生存的影响[J]. 广州中医药大学学报,

2013, 30(3): 337-340.

- [13] 陈文海, 田逸, 师彦敏, 等. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(8): 880-881.
- [14] 曾冬香, 毕延智, 盛桂凤, 等. 参一胶囊在晚期非小细胞肺癌维持治疗中的疗效观察[J]. 癌症进展, 2013, 11(6): 554-557, 561.

(2016-03-20 收稿 责任编辑: 洪志强)