

替吉奥胶囊联合六君子汤加减三线治疗老年晚期肺鳞癌的临床研究

李陆振 方灿途 张华堂 刘立文 孟金成

(中山市中医院肿瘤科, 中山, 528400)

摘要 目的:探讨替吉奥胶囊联合六君子汤加减三线治疗晚期老年肺脾气虚型肺鳞癌的临床疗效。方法:选取2017年1月至2018年11月中山市中医院肿瘤科收治的晚期老年肺鳞癌患者100例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组50例。所有患者已经经过一线及二线化学治疗进展,辨证为肺脾气虚型。观察组采用替吉奥胶囊联合六君子汤加减治疗,对照组采用六君子汤加减治疗,比较2组患者治疗效果。结果:观察组体力状况评分总有效率88%,对照组为48%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗前瘤体大小比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2、3、6和12个月CT检测结果显示观察组瘤体逐渐变小,12个月后可达到 $(11.89 \pm 2.67) \text{ cm}^2$,而对照组瘤体大小变化不大,2组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组常见不良反应(骨髓抑制、恶心呕吐、脱发)发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:替吉奥胶囊联合六君子汤加减较单纯六君子汤加减治疗老年晚期肺鳞癌效果较好,不良反应未见增加,可推广于老年晚期肺脾气虚型肺鳞癌的三线治疗。

关键词 晚期肺鳞癌;替吉奥胶囊;六君子汤;老年;肺癌三线治疗

Clinical Study of S-1 Capsule Combined with Modified Liujunzi Decoction in the Third-line Treatment of Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients

Li Luzhen, Fang Cantu, Zhang Huatang, Liu Liwen, Meng Jincheng

(Department of Oncology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of S-1 capsule combined with modified Liujunzi Decoction in the third-line treatment of advanced lung squamous cell carcinoma in elderly patients with lung-spleen qi deficiency syndrome. **Methods:** A total of 100 elderly patients with advanced lung squamous cell carcinoma admitted to the department of oncology, Zhongshan Hospital of traditional Chinese medicine from January 2017 to November 2018 were randomly divided into an observation group and a control group, with 50 cases in each group. All patients had undergone first-line and second-line chemotherapy progress, and syndrome differentiation was lung-spleen qi deficiency syndrome. The experimental group was treated with S-1 capsule combined with modified Liujunzi decoction, while the control group was treated with modified Liujunzi Decoction. The therapeutic effects of the 2 groups were compared. **Result:** The total effective rate of physical condition in the observation group was 88%, and the control group was 48%. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in tumor size between the 2 groups before treatment ($P > 0.05$). The results of CT examination at 2, 3, 6 and 12 months after treatment showed that the tumor volume in the observation group gradually became smaller, reaching $(11.89 \pm 2.67) \text{ cm}^2$ after 12 months, while the tumor size in the control group did not change much. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of common adverse reactions (myelosuppression, nausea and vomiting, alopecia) between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with modified Liujunzi Decoction alone, the treatment of S-1 capsule combined with modified Liujunzi Decoction is better in the treating elderly patients with advanced lung squamous cell carcinoma. The adverse reactions are not increased, which can be promoted to the third-line treatment of advanced lung squamous cell carcinoma with lung-spleen qi deficiency syndrome in the elderly.

Key Words Advanced lung squamous cell carcinoma; S-1 capsule; Liujunzi Decoction; Elderly; Third-line treatment of lung cancer

中图分类号: R273 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.030

在我国,肺癌发病率在恶性肿瘤中位居第一,多数患者确诊时已经为晚期。老年人依旧是肺癌发病的主体。对于晚期的肺腺癌,很多患者有机会行分子靶向治疗且效果较好^[1-2]。而对于老年鳞癌患者,可以选择的治疗方法并不多。一线吉西他滨加铂类方案的两药化疗往往行4~6周期后疾病进展,二线多西他赛注射液的单药化疗有效率又极其低下^[3-4]。经过多次静脉姑息化疗后,晚期的老年肺鳞癌患者因为各种原因往往拒绝行静脉化疗。在免疫治疗还未能走进基层医院的情况下,针对此类患者,如何找到一种合适的治疗方案,往往困扰着广大基层临床医生。本研究用替吉奥胶囊联合六君子汤加减对老年晚期肺脾气虚型肺鳞癌进行三线治疗,取得了满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年11月中山市中医院肿瘤科收治的晚期老年肺鳞癌患者100例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组50例。100例患者已经经过一线(吉西他滨注射液+铂类方案两药化疗)及二线方案(多西他赛注射液单药化疗)的化疗,病情进展,经我科2位主治医师辨证为肺脾气虚型,患者拒绝再行静脉姑息化疗。100例患者均为Ⅳ期。观察组中男31例,女19例,年龄65~78岁,平均年龄(72.15±4.65)岁;对照组中男28例,女22例,年龄66~79岁,平均年龄(73.22±4.56)岁。2组患者性别、年龄、分期等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1)按照2016年Springer-Verlag New York出版的《AJCC 癌症分期手册》,经病理确诊为肺鳞癌^[5];2)年龄65~79岁,一般状况KPS≥60分,各项检查检验结果提示无明显化疗禁忌证;3)签署知情同意书;4)所有患者经一线及二线化疗病情进展;5)所有患者经我科2位以上主治医师辨证为肺脾气虚型;6)经CT检查肺部至少有1个可以测量的病灶。

1.3 排除标准 1)距离上周期化疗时间<4周;2)病情危重,预计生存时间不超过3个月;3)血常规、肝肾功能及心电图明显异常;4)顽固性消化道反应或出血、肠梗阻等影响口服用药者;5)其他肿瘤相关急症。

1.4 治疗方法 观察组采用替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,国药准字H20080803)加上六君子

汤加减方治疗,对照组单独采用六君子汤加减治疗。替吉奥胶囊服用剂量根据患者的体表面积而定:体表面积≤1.25 m²者,口服剂量为40 mg/次;体表面积1.25~1.50 m²者,口服剂量为50 mg/次;体表面积≥1.50 m²者,口服剂量为60 mg/次,连续口服2周,停1周为1个周期,口服2个周期。六君子汤加减方剂为:黄芪15 g、党参15 g、白术10 g、茯苓10 g、法夏10 g、陈皮10 g、桔梗10 g、薏苡仁10 g、浙贝母10 g、杏仁10 g;服用剂量和方法:每日1剂,先取3 000 mL温水浸泡30 min,然后大火熬制1 h转小火熬2 h,早晚取200 mL口服,连续服用2周停1周为1个周期,连服2个周期。

1.5 观察指标 1)2组临床总疗效。2)不良反应:记录2组患者治疗后的常见不良反应发生情况,如骨髓抑制、恶心呕吐、手足综合征等。3)2组治疗前后瘤体大小的变化及KPS评分比较。治疗前及治疗后2、3、6和12个月采用CT检查测量瘤体大小。

1.6 疗效判定标准 按KPS计分标准测定体力状态评分。显效:治疗后KPS计分较之前增加>20分;有效:治疗后KPS计分较之前增加>10分;稳定:治疗后KPS计分减少<10分;无效:治疗后KPS计分减少>10分。KPS总有效率=(显效+提高+稳定)/全组病例×100%。瘤体大小变化参照《实用肿瘤内科学》^[6],通过CT检查确定。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者KPS评分比较 治疗6周后,观察组KPS总有效率为88%,对照组为48%,观察组体力恢复效果高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后瘤体大小比较 2组患者治疗前瘤体大小比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2、3、6和12个月CT检测结果显示观察组瘤体逐渐变小,12个月后达到(11.89±2.67) cm²,而对照组瘤体大小变化不大,2组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组患者治疗不良反应比较 治疗6周后,观察组发生不良反应3例,对照组为1例,2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表 1 2 组患者肺癌患者 KPS 评分比较[例(%)]

组别	显效	有效	稳定	无效	总有效
观察组(<i>n</i> = 50)	7(14)	23(46)	14(28)	6(12)	44(88) *
对照组(<i>n</i> = 50)	3(6)	10(20)	11(22)	26(52)	24(48)

注:与对照组比较, * *P* < 0. 05

表 2 2 组肺癌患者治疗前后瘤体大小比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}^2$)

组别	治疗前	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
观察组(<i>n</i> = 50)	28. 13 ± 5. 22	23. 53 ± 4. 22 *	17. 62 ± 3. 62 *	14. 36 ± 3. 86 *	11. 89 ± 2. 67 *
对照组(<i>n</i> = 50)	28. 55 ± 5. 19	26. 37 ± 4. 73	24. 62 ± 4. 17	21. 38 ± 3. 71	20. 89 ± 3. 59

注:与对照组比较, * *P* < 0. 05

表 3 2 组患者不良反应比较

组别	骨髓抑制(例)	恶心呕吐(例)	手足反应(例)	其他(例)	总发生率[例(%)]
观察组(<i>n</i> = 50)	1	1	1	0	3(13. 04)
对照组(<i>n</i> = 50)	1	0	0	0	1(4. 55)
χ^2 值	1. 095 2				
<i>P</i> 值	> 0. 05				

3 讨论

随着人口老龄化,老年肺癌患者越来越多,发现时很大一部分为晚期,最常见的分型是非小细胞肺癌^[7-8]。老年晚期肺腺癌的患者有很多种治疗的方式,基因突变可以选择相应的靶向治疗,野生型患者可以选择低毒化疗药物维持治疗,如培美曲塞等^[9]。而对于老年晚期肺鳞癌患者治疗选择相对较少,一线方案有效率有限,二线化疗方案的有效率更加低。选择一种低毒有效的方案针对老年肺鳞癌患者是一个临床常见的难题。中医药参与肺癌治疗多有报道,中西医结合治疗此类患者可能是一种有效的方法^[10]。分析既往文献,发现文献中往往忽视中医治疗疾病的精华——辨证论治,多数研究没有针对此类患者进行恰当的辨证论治。中医药治疗疾病强调整体观念,单单靠中医药抗肿瘤可能效果欠佳,中医药在肿瘤治疗中增效减毒多有报道。本研究选定三线治疗老年肺鳞癌且辨证为肺脾气虚证的患者为研究对象,根据辨证精准治疗此类患者。

替吉奥是一种日本研发的第三代氟尿嘧啶类的药物,每粒含替加氟 20 mg、吉美嘧啶 5. 8 mg 与奥替拉西钾 19. 6 mg,其抗肿瘤的机理及效果在多项研究中得以证实,2004 年在日本已经批准用于非小细胞肺癌的治疗,在我国也有多项研究证明其在非小细胞肺癌的治疗中也是安全有效的^[11-12]。

国家中医药管理局推行中医临床路径以来,我科严格执行中医临床路径方案,并坚持中西并重治疗晚期肺癌患者。晚期非小细胞肺癌中最常见的证

型为肺脾气虚型,选用六君子汤加减^[13]。晚期肺癌患者的中医辨证分型多以虚症为主,辨证为肺脾气虚证,治疗过程中应以扶正为主,尤应顾护脾肾之气。“生之本在于肾,养之本在于脾也”,故中医治疗应从脾肾二脏着手,重视健脾益气,补肾纳气,扶助正气,健脾补肾。四诊后着力在健脾的同时加以补肾滋肾。方中黄芪、党参为君药,甘温益气,健脾补气;白术苦温,健脾燥湿,加强益气助运之力为臣药;茯苓、薏苡仁甘淡,健脾渗湿,为佐药;法夏、陈皮,重在益气和胃,燥湿化痰;浙贝母、杏仁枳壳化痰;桔梗载药上行,清利咽喉以化痰。全方共奏健脾补肺、益气化痰之功^[14-15]。脾主运化水谷精微,以养五脏,为后天之本。《素问·六节藏象论》云:肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。肾之阳气,蒸化脾土,使脾气健运,运化水谷精微,布散津液,营养全身,补充先天生殖之精。正气渐复,气血得养,改善营养状况,提高生命质量。

研究结果显示:观察组在稳定瘤体和改善患者体力状况方面明显优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05),即六君子汤加减联合替吉奥胶囊未降低患者的体力状况,未增加患者的不良反应。对于晚期老年肺鳞癌患者,稳定瘤体后才可能使患者获得生存获益。免疫治疗目前费用昂贵,一般家庭经济难以支撑。对于老年肺鳞癌的患者,三线治疗可选择的方案不多,有效率极低。

(下接第 1212 页)

- 底功能障碍的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11): 2310-2312.
- [6] 包红霞, 蔡文颖. 人参归脾丸联合盆底康复器治疗产后盆底功能障碍的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(20): 31.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 89-93.
- [8] Li H, Wu RF, Qi F, et al. Postpartum pelvic floor function performance after two different modes of delivery[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 2994-3001.
- [9] 尹玲, 曾碧涛, 朱咏梅. 不同盆底康复治疗女性产后盆底功能障碍疗效评估[J]. 中国性科学, 2015, 24(11): 106-108.
- [10] Metz M, Junginger B, Henrich W, et al. Development and Validation of a Questionnaire for the Assessment of Pelvic Floor Disorders and Their Risk Factors During Pregnancy and Post Partum[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017, 77(4): 358-365.
- [11] Leeman L, Rogers R, Borders N, et al. The Effect of Perineal Lacerations on Pelvic Floor Function and Anatomy at 6 Months Postpartum in a Prospective Cohort of Nulliparous Women[J]. Birth, 2016, 43(4): 293-302.
- [12] 杨秀华, 郭峰. 不同分娩方式产后盆底功能障碍分析及盆底肌力与产科分娩因素的相关性分析[J]. 新医学, 2015, 46(3): 172-176.
- [13] 徐扬, 刘娟, 左玲, 等. 生物反馈电刺激治疗对不同分娩方式产后盆底功能障碍的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 119-120.
- [14] 张荣玲, 王秋菊, 赵桂凤, 等. 产后盆底康复锻炼对女性盆底功能障碍性疾病相关研究[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(6): 469-472.
- [15] Keshwani N, Mathur S, McLean L. Relationship Between Interrectus Distance and Symptom Severity in Women With Diastasis Recti Abdominis in the Early Postpartum Period[J]. Phys Ther, 2018, 98(3): 182-190.
- [16] Yang S, Sang W, Feng J, et al. The effect of rehabilitation exercises combined with direct vagina low voltage low frequency electric stimulation on pelvic nerve electrophysiology and tissue function in primiparous women: A randomised controlled trial[J]. J Clin Nurs, 2017, 26(23-24): 4537-4547.
- [17] 黄健, 丁岩, 程明军. 健康教育及盆底肌训练对产后盆底功能障碍的影响[J]. 中国临床医学, 2016, 23(1): 92-94.
- [18] 赖影. 盆底肌功能锻炼与电刺激联合生物反馈治疗产后盆底功能障碍的临床研究[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(3): 280-281.
- [19] 钱双凤, 梅丽娜, 成一星. 补中益气颗粒对产后盆底功能障碍患者盆底肌力及外周血 TGF- β 1、IGF-1 的影响[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(4): 360-361.
- [20] 张玉洁, 姚淑娟. 中西医结合治疗产后盆底功能障碍性疾病的效果分析[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(33): 228-230.
- [21] 刘叶君, 张璞. 补中益气丸联合盆底康复治疗仪治疗产后盆底功能障碍的临床观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(2): 99-100, 103.
- [22] 冼海燕, 刘桂英, 叶耀群, 等. 补中益气丸协同盆底康复治疗产后盆底功能障碍的疗效研究[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(12): 91-93.

(2018-06-06 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 1208 页)

本研究精准三线治疗肺脾气虚型老年肺鳞癌患者, 取得不错临床效果, 对于不同证型的肺癌患者辨证治疗基础上温和的化疗药物可能取得意想不到的临床疗效。

综上所述, 替吉奥胶囊联合六君子汤加减三线治疗晚期老年肺脾气虚型肺鳞癌安全有效, 为晚期老年肺脾气虚型肺鳞癌患者多一种治疗选择。

参考文献

- [1] 邢锴元, 石远凯, 李峻岭, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对基因突变状态未知的老年晚期肺腺癌治疗及预后的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(4): 385-389.
- [2] 蒲晓麟, 王峻, 樊卫飞, 等. 天佛参口服液联合培美曲塞对老年晚期肺腺癌患者的疗效分析[J]. 实用老年医学, 2016, 30(12): 987-989.
- [3] 陈红娜, 张明智, 王海增. 吉西他滨联合顺铂加胸部电容场深部热疗治疗晚期肺鳞癌的临床应用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(16): 145-146.
- [4] 田亚宁. 多西他赛单药周化疗方案和 3 周化疗方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的效果对比研究[J]. 河南医学研究, 2017, 26(18): 3407-3408.
- [5] 代文杰, 张爽. 从 AJCC 第 8 版肺腺癌预后分期解读看外科临床新进展[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(1): 19-21.
- [6] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 33-34.
- [7] 李旭, 张翠翠, 谭红叶, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 91-93.
- [8] 牛朝霞, 李宁宁, 梁芳. 紫杉醇化疗联合参一胶囊对晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1265-1267.
- [9] 彭东旭, 方晓娟, 杜均详, 等. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7): 1306-1309.
- [10] 陈汉锐, 田华琴, 陈志明, 等. 康艾注射液联合单药化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 316-319.
- [11] 王允. 多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(6): 1000-1002.
- [12] 李阳. 替吉奥、多西他赛联合奥沙利铂治疗进展性胃癌临床观察[J]. 承德医学院学报, 2014, 31(6): 482-484.
- [13] 唐建清, 徐敏杰. 香砂六君子汤加减对晚期胃癌应用替吉奥胶囊化疗后 24 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(5): 59-60.
- [14] 刘云云, 王保军, 孙琪坤. 六君子汤加减治疗对肺脾气虚型非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 18(12): 49-51.
- [15] 李德辉, 孙春霞, 范焕芳, 六君子汤加减辅助晚期非小细胞肺癌化疗的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 36(5): 5068-5071.

(2019-04-23 收稿 责任编辑: 芮莉莉)