

论著·临床研究

消岩汤对减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应时效关系的临床研究^{*}

贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 张莹, 张蕴超, 黄敏娜, 包芳芳

摘要 [目的] 观察消岩汤对减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应时效关系的临床疗效。[方法] 60例非小细胞肺癌患者随机分为提前7d应用消岩汤加化疗组、提前3d应用消岩汤加化疗组、消岩汤加化疗组、单纯化疗组。比较4组患者骨髓抑制、肝肾功能、消化道等毒副反应及生活质量之间的差异。[结果] 与单纯化疗比较, 消岩汤配合化疗使用对改善白细胞毒性、消化道恶心呕吐症状、提高患者生活质量方面疗效显著, 其中于化疗前7d应用消岩汤效果最佳。而对于中性粒细胞(NE)、血红蛋白(HGB)及血小板计数(PLT)降低、口腔炎、腹泻及便秘症状, 肝脏毒性, 泌尿系统毒性方面无显著疗效。[结论] 消岩汤在减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应方面具有良好效果。

关键词 消岩汤 非小细胞肺癌 化疗 给药时间

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1673-9043(2010)04-0183-03

Research on time-effect relationship of adverse reaction of Xiao Yan Tang in treating patients with non-small cell lung cancer with Qi deficiency and toxic stasis

JIA Ying-jie, LI Xiao-jiang, YANG Pei-ying, et al

(The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 3001093, China)

Abstract: [Objective] To observe the clinical therapeutic effect of the time-effect relationship of Xiao Yan Tang in treating patients with non-small cell lung cancer with Qi deficiency and blood stasis. [Methods] 60 patients with non-small cell lung cancer were randomly divided into a chemotherapy group with 7 days ahead of giving, group with 3 days ahead of using of Xiao Yan Tang combined with chemotherapy, chemotherapy group combined with Xiao Yan Tang and group with chemotherapy only. The myelosuppression, liver and kidney function, adverse effect on gastrointestinal tract and the quality of life were compared between these four groups. [Results] Compared with the group of chemotherapy only, Xiao Yan Tang could significantly improve the toxicity on white blood cell, ameliorate the gastrointestinal symptoms of nausea and vomiting, increase the quality of life of patients. The best therapy could be seen at 7 days ahead of using of Xiao Yan Tang. There was no, however, significant effect on decreasing of NE, HGB and PLT, stomatitis, symptoms of diarrhea and constipation, liver toxicity, urinary system toxicity. [Conclusion] Xiao Yan Tang has good effect on relieving the chemotherapy side effects in patients with non-small cell lung cancer with Qi deficiency and blood.

Key words: Xiao Yan tang; non-small cell lung cancer; chemotherapy; dosing time

近年来,肺癌发病率明显上升,已居各种恶性肿瘤首位,其中非小细胞肺癌(NSCLC)发病率占

80%左右^[1]。众所周知,化疗是NSCLC常用的治疗方法。目前以含铂类药物联合化疗为主,其中长春瑞滨与顺铂组成的NP方案成为目前应用最广的NSCLC联合化疗方案之一^[2]。抗癌药物对机体正常组织的损伤是影响化疗效果的关键因素,在临床上许多患者正是由于忍受不了这些毒副反应而不得不中途放弃治疗。大量的临床研究显示中医药治疗肺癌具有缓解症状、改善生存质量、延长生存期及

^{*} 基金项目 天津市科技支撑计划重点项目(07ZCGYSF00900)。

作者单位 300193 天津中医药大学第一附属医院(贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 张莹, 张蕴超, 黄敏娜)

300193 天津中医药大学(包芳芳)

作者简介 贾英杰(1960-),男,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,从事中医肿瘤内科研究。

配合放化疗减毒增效的作用。

化疗引起的毒副反应在时间上有明显的规律可循,不同化疗药物使用以后,白细胞、血小板的降低和复生都有明显的时间曲线。如何针对化疗药物引起毒副反应的固有特征,适当改变中药的给药时间,以达最佳疗效的研究,目前几乎尚未开展。

1 临床资料

1.1 研究对象 观察病例共 60 例,均为 2007 年 7 月—2009 年 4 月在天津中医药大学第一附属医院肿瘤科住院治疗的患者。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 ① 符合中华人民共和国医政司编写的《常见恶性肿瘤诊治规范》中的诊断标准,经病理或细胞学诊断的非小细胞肺癌患者。② 估计生存期超过 3 个月,一般状况 Karnofsky 评分(KPS 评分) ≥ 60 分。③ 年龄 18~75 岁。④ 各项检查指标均符合化疗适应证。⑤ 停止放、化疗 >2 个月。⑥ 中医证候为气虚毒瘀型患者。⑦ 患者愿意接受本方案治疗,能按医嘱坚持用药、依从性好者。

1.2.2 排除标准 ① 不符合纳入标准。② 妊娠期或哺乳期妇女。③ 合并严重的心脑血管疾病,或精神障碍等疾病。④ 参加其他药物临床试验者。⑤ 未按规定用药或资料不全,依从性差者。

2 分组与方法

2.1 分组 将病例按完全随机法,按 1:1:1:1 比例分成 A、B、C、D 4 组,每组 15 例。两组在性别、年龄、病理分类、TNM 分期、KPS 评分无统计学意义,具有可比性。

2.2 治疗方法 A、B、C 组分别为化疗前 7 d、3 d、0 d 应用消岩汤(姜黄、郁金、蕲蛇、夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草、黄芪、太子参等) 150 mL/次,2 次/d,每组用药均 28 d。D 组为单纯化疗组。化疗采用 NP 或 TP 方案,疗程为 21 d。

表 1 NP、TP 化疗方案

N、T	P
NP 方案 NVB 25 mg/m ² (d1, ②) DDP 75 mg/m ² (可分 3~5 d 给药,并做适当水化碱化利尿)	
TP 方案 Taxol 135 mg/m ² (d1) DDP 75 mg/m ² (可分 3~5 d 给药,并做适当水化碱化利尿)	

2.3 疗效评价

2.3.1 骨髓抑制、肝肾功能、消化道等毒副反应指标评价 按世界卫生组织(WHO)制定的抗癌药急性和亚急性毒副反应的表现和分级标准记录于观察表中,自治疗首日,每周复查 1 次血常规、尿常

规、肝肾功能等。治疗周期后综合评价 1 次。

2.3.2 生活质量评价 用 karnofsky 评分标准,治疗前后综合评价 1 次。显效:治疗后比治疗前提高 20 分以上。有效:治疗后比治疗前提高 10 分以上。稳定:治疗后比治疗前提高不足 10 分或没有变化。无效:治疗后比治疗前下降。

2.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理及分析。计量资料表示为均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),组间方差分析,计数资料的统计采用卡方分析,等级资料采用 Kruskal-Wallis H 检验。

3 治疗结果

3.1 化疗完成率情况 观察各组化疗完成率,A 组 100% (15/15),B 组 93.3% (14/15),C 组 100% (15/15),D 组 93.3% (14/15),经卡方检验比较差异无显著性($P>0.05$)。以下病例均按完成化疗的 58 例统计。B 组未完成治疗者由于未能定时服中药治疗,D 组未完成治疗者由于出现 IV 度骨髓抑制未完成化疗,故剔除。脱落病例小于 5%。

3.2 对血液毒性的影响 4 组治疗前各项指标无显著性差异,具有可比性。治疗后 A 组在改善白细胞毒性方面明显优于 D 组,而其他方面 4 组无显著差异。见表 2。

表 2 A 组、B 组、C 组、D 组血液毒性情况($\bar{x}\pm s$) 10^9 个/L

组别	白细胞(WBC)	中性粒细胞(NF)	血红蛋白(HGB)	血小板计数(PLT)
A 组	7.71 $\pm$ 1.90	4.35 $\pm$ 3.19	114.60 $\pm$ 17.33	240.33 $\pm$ 78.54
B 组	7.45 $\pm$ 3.50	4.49 $\pm$ 3.46	114.33 $\pm$ 13.27	225.13 $\pm$ 77.91
C 组	7.05 $\pm$ 3.66	6.05 $\pm$ 1.64	113.87 $\pm$ 20.69	250.27 $\pm$ 70.15
D 组	7.36 $\pm$ 4.09 [▼]	4.35 $\pm$ 2.09 [▼]	114.47 $\pm$ 14.78 [▼]	244.07 $\pm$ 57.41 [▼]

注 治疗前经方差分析,▼ $P>0.05$ 治疗后经秩和检验分析,* $P<0.05$,** $P<0.05$ 与 A 组比较,▲ $P<0.05$ 。

治疗后 58 例患者中均出现不同程度的血液毒性,其中 A、B、C 组均出现 I 度和 II 度白细胞降低,未出现 III、IV 度白细胞降低,D 组出现了 I 度和 II 度白细胞降低,并出现 1 例 III 度白细胞降低 (7.1%),未出现 IV 度白细胞降低,4 组比较,白细胞毒性具有显著性差异 ($P<0.05$),其中 A 组明显优于 D 组 ($P<0.05$);A、B、C 组出现 I 度和 II 度中性粒细胞降低,未出现 III、IV 度中性粒细胞降低,D 组出现了 I 度和 II 度中性粒细胞降低,并出现 1 例 III 度中性粒细胞降低 (7.1%),未出现 IV 度中性粒细胞降低,4 组比较,中性粒细胞毒性无显著性差异 ($P>0.05$);4 组均出现 I—III 度 HGB 降低,未出现 IV 度 HGB 降低,其中 A 组及 B 组仅出现 I—II 度 HGB 降低,未出现 III

-IV度 HGB 降低,4 组比较,HGB 毒性无显著性差异 ($P>0.05$) ;C 组与 D 组均出现 I 度 PLT 降低,未出现 II-IV度 PLT 降低,其中 A 组及 B 组均未出现 PLT 降低,4 组比较,PLT 毒性无显著性差异 ($P>0.05$) 。

3.3 对胃肠道影响情况 如表 3、表 4 所示,治疗前各组患者胃肠道症状方面比较无显著性差异,具有可比性 ($P>0.05$) 。治疗后 58 例患者中,A 组及 B 组仅出现 I-II 度恶心呕吐反应,C 组与 D 组均出现 I-III度恶心呕吐反应。4 组比较,具有显著性差异 ($P<0.05$) ,其中 A 组明显优于 D 组 ($P<0.05$) 。4 组其他胃肠道毒性方面比较均无显著性差异 ($P>0.05$) 。

表 3 4 组治疗前胃肠道情况比较																				例	
组别	口腔炎 [△]					恶心呕吐 [△]					腹泻 [△]					便秘 [△]					
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
A 组	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	
B 组	14	1	0	0	0	15	0	0	0	0	13	2	0	0	0	14	1	0	0	0	
C 组	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	
D 组	13	2	0	0	0	14	1	0	0	0	13	2	0	0	0	13	2	0	0	0	

注 经秩和检验分析[△] $P>0.05$ 。

表 4 4 组治疗后胃肠道情况比较																				例	
组别	口腔炎 **					恶心呕吐*					腹泻 **					便秘 **					
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
A 组	15	0	0	0	0	14	0	0	0	0	15	0	0	0	0	13	1	0	0	0	
B 组	9	5	1	0	0	7	0	2	0	0	5	6	3	1	0	3	4	5	2	0 [△]	
C 组	14	1	0	0	0	14	0	0	0	0	15	0	0	0	0	13	1	0	0	0	
D 组	10	4	1	0	0	8	1	1	0	0	7	7	1	0	0	7	4	3	0	0	

注 经秩和检验分析 ^{**} $P>0.05$,^{*} $P<0.05$ 。与 A 组比较,[△] $P<0.05$ 。

3.4 对肝肾毒性的影响情况 如表 5-8 所示,治疗前 4 组患者各项指标比较无显著性差异,具有可比性 ($P>0.05$) 。治疗后 58 例患者中,A 组未出现肝脏毒性,其余 3 组均仅出现 I 度肝脏毒性,未出现 II-IV度肝脏毒性,4 组比较,均无显著性差异 ($P>0.05$) 。4 组泌尿系统相关毒性,比较无显著差异 ($P>0.05$) 。

3.5 KPS 评分情况 治疗后 4 组改善率 (显效+有效) 分别为 :A 组 73.3%,B 组 50%,C 组 33.3%,D 组 14.2%。4 组比较,具有显著差异 ($P<0.05$) 。其中 A 组明显优于 D 组 ($P<0.05$) 。

表 5 A 组、B 组、C 组、D 组肝脏毒性情况($\bar{x}\pm s$) IU/L			
组别	天冬氨酸氨基转移酶 (AST)	丙氨酸氨基转移酶 (ALT)	总胆红素 (TBIL)
A 组	26.53±13.86	27.51±19.30	8.10±2.97
B 组	21.70± 8.11	29.03±25.97	9.30±2.95
C 组	23.53±14.92	24.05±16.06	8.97±4.26
D 组	27.67±13.38*	21.78±17.69*	8.73±3.30*

注 :治疗前经方差分析:^{*} $P>0.05$;4 组治疗后经秩和检验分析,^{**} $P>0.05$ 。

表 6 A 组、B 组、C 组、D 组 BUN/CR 毒性情况($\bar{x}\pm s$) mol/L		
组别	尿素氮 (BUN)	肌酐 (Cr)
A 组	5.68±2.33	69.05±19.45
B 组	5.70±1.69	64.77±25.83
C 组	6.44±2.83	64.37±18.37
D 组	5.74±1.09*	61.13±15.73*

注 :治疗前经方差分析,^{*} $P>0.05$;治疗后经秩和检验分析,^{**} $P>0.05$ 。

表 7 4 组治疗前后蛋白尿、血尿比较																例					
组别	时间	蛋白尿 *					蛋白尿 *					血尿 *					血尿 *				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
A 组	治疗前	13	2	0	0	0	14	1	0	0	0	14	1	0	0	0	15	0	0	0	0
B 组	治疗后	14	1	0	0	0	13	1	0	0	0	13	2	0	0	0	13	1	0	0	0
C 组	治疗前	14	1	0	0	0	14	1	0	0	0	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0
D 组	治疗后	14	1	0	0	0	12	2	0	0	0	15	0	0	0	0	13	1	0	0	0

注:两方案治疗前、后经秩和检验分析:^{*} $P>0.05$ 。

表 8 4 组患者治疗后 KPS 评分比较 例 (%)					
组别	n	显效	有效	显效	有效
A 组	15	5 (33.3)	6 (40.0)	2 (13.3)	2 (13.3)
B 组	14	3 (21.4)	4 (28.6)	3 (21.4)	3 (28.6)
C 组	15	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (33.3)	5 (33.3)
D 组 [△]	14	1 (7.1)	1 (7.1)	6 (42.9)	6 (42.9)

注:经统计学分析,Hc=8.96, $P<0.05$;与 A 组比较,[△] $P<0.05$ 。

4 小结

通过临床观察,显示消岩汤在减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应方面具有良好效果。与单纯化疗比较,消岩汤配合化疗使用对改善白细胞毒性、消化道恶心呕吐症状、提高患者生活质量方面疗效显著,其中于化疗前 7 d 应用消岩汤效果最佳。而对于 NE、HGB 及 PLT 降低,口腔炎、腹泻及便秘症状,肝脏毒性,泌尿系统毒性方面无显著疗效。其原因可能与消岩汤对机体的预刺激时间有关,但仍需要进一步的深入研究。

(收稿日期 2010-09-28)