临床研究 文章编号:0253-3626(2011)03-0356-03

放化疗后中药维持治疗广泛期小细胞肺癌的临床研究

冉文华[1],黄朝森[2],王恩元[3],任必勇[1],黄小平[1],莫运波[4],张 军[1]
(重庆三峡中心医院 1. 肿瘤科;2. 超声科;3. 中医科;4. 儿童分院,万州 404000)

【摘 要】目的:探讨常规化放疗后用中药维持治疗广泛期小细胞肺癌能否提高生存率。方法:88 例未经手术治疗的广泛期小细胞肺癌病例随机分为化放疗组(对照组)和化放疗后+中药维持治疗组(研究组),每组分别为 44 例。对照组与研究组的化放疗方案均相同,研究组于化放疗治疗结束后加服中药喜丹汤治疗。结果:对照组与研究组中位生存期分别为 7.6 个月、11.1 个月,两组 1 年生存率为 18.2%和 38.6%(χ^2=4.53,P<0.05),2 年生存率为 4.5%和 18.1%(χ^2=4.06,P<0.05),3 年生存率为 2.3%和 13.6%(χ^2=3.88,P<0.05),5 年生存率为 2.3%和 6.8%(χ^2=1.05,P>0.05)。结论:常规化放疗后加用中药维持治疗能提高广泛期小细胞肺癌患者的生存率,延长其生存期。

【关键词】广泛期小细胞肺癌;放化疗后;中药后续治疗;中西医结合治疗
【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-10-19

Clinical research of extensive stage small cell lung cancer treated by Chinese medicine after chemoradiotherapy

RAN Wen-hua, et al
(*Department of Oncology, Chongqing Three Gorges Center Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To observe whether Chinese traditional medicine improves survival rate of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients after conventional chemoradiotherapy. *Methods*: Eighty-eight patients with ES-SCLC treated without surgery were divided randomly into the control group (chemoradiotherapy) and the experimental group (chemoradiotherapy plus traditional Chinese medicine treatment), with forty-four patients in each group. The treatment in the two groups was the same except that XIDAN soup was given in the experimental group after chemoradiotherapy. *Results*: The median survivals for the control group and experimental group were 7.6 months and 11.1 months respectively. The overall 1-year survival rates of ES-SCLC patients in the two groups were 18.2% and 38.6% (χ^2=4.53, P<0.05); 2-year survival rates were 4.5% and 18.1% (χ^2=4.06, P<0.05); 3-year survival rates were 2.3% and 13.6% (χ^2=3.88, P<0.05), and 5-year survival rates were 2.3% and 6.8% (χ^2=1.05, P>0.05) respectively. *Conclusion*: Chinese medicine treatment after conventional chemoradiotherapy can improve the survival rate and prolong the life time of ES-SCLC patients.

【Key words】extensive stage small cell lung cancer; post-chemoradiotherapy; follow-up treatment by traditional Chinese medicine; combination of Chinese and Western medicine treatment

按照国际肺癌研究会(IASLC)1989 年第三届小细胞肺癌专题会议临床分期标准[1]602,小细胞肺癌(Small cell lung cancer,SCLC)分为 2 期:局限期(Limited,LD)和广泛期(Extensive,ED)。广泛期小细胞肺癌(Extensive small cell lung cancer,ED-SCLC)约占全部小细胞肺癌的 60%~70%,广泛期小细胞肺癌以化疗为主,根据具体情况辅以局部放疗,近期疗效好,但转移率高,生存期短,病死率高,因此如何更进一步提高广泛期小细胞肺癌患者生存率的研究显得尤为重要。重庆三峡中心医院肿瘤防治研究所自 2000 年 1 月至 2005 年 1 月,对确诊为广泛期小细胞肺癌的 88 例患者经常规化放疗治疗后,用中药后续抗癌治疗,进行随机分组研究,研究其生存率及急性毒副作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2000 年 1 月至 2005 年 1 月收治广泛期小细胞肺癌 88 例,均经病理学及细胞学检查明确诊断,按就诊先后顺序,随机分为 2 组:研究组,常规化放疗治疗后,继续口服中药抗癌治疗;对照组,常规化放疗治疗。研究组 44 例,男 31 例,女13 例,年龄 38~72 岁,平均(62.06±9.03)岁;对照组 44 例,男

作者介绍:冉文华(1967-),男,副主任医师,
研究方向:小细胞肺癌。

基金项目:重庆市卫生局科研项目资助(编号:2009-2-056)。

32 例，女 12 例，年龄 35～74 岁，平均（59.32±8.64）岁。所有病例按健康状况评分（Karnofsky）≥50 分，估计能存活 3 个月以上，无严重心、脑、肝、肾等器官原发性疾病、精神病，血象、肝肾功能在正常范围内，未经手术治疗。2 组临床资料相近，见表 1。

表 1 随机分组病例情况

分组	男女比例	年龄分布范围（岁）	平均年龄（岁）
化放疗（对照组）	31/13（2.38:1）	35～74	59.32
化放疗后中药维持治疗（研究组）	32/12（2.67:1）	38～72	62.06

1.2 治疗方法

研究组、对照组 2 组病例均用常规化疗＋放疗治疗，具体方法如下。化疗方案均选为 PE 方案：顺铂（DDP）＋足叶乙甙（VP-16）×4 周期，DDP 60 mg/m^2 d_1+VP-16 120 mg/m^2 $d_{1,2,3}$，每 21 d 为 1 周期×4 次。放疗：不是常规治疗方法，当病人有局部并发症时考虑姑息性放疗，根据病人的一般情况，病变累及的范围，以及对全身化疗的反应，选择性地给予胸部放疗或转移部位的姑息性放疗，如脑转移、骨转移等。胸部放疗：照射野为肿瘤边缘外放 1.5 cm，同侧肺门、纵隔从胸廓入口至隆突下区，不做对侧肺门和双侧锁骨上区预防照射；照射剂量及时间为 DT 40～46 Gy/20～23 次/4～5 周。脑转移的姑息性放疗：全脑放疗，照射剂量及时间为 DT 40 Gy/20 次 /4 周。骨转移的姑息性放疗：照射野为肿瘤转移灶边缘外放 1.5 cm，照射剂量及时间为 DT 40 Gy/20 次/4 周。均选用德国西门子直线加速器（RRIMUS-M 型）6MV-X 射线照射。

研究组按上述化放疗治疗结束后，加服喜丹汤，主方组成：喜树果 10 g，山豆根 6 g，川芎 9 g，丹参 10 g，灵芝 15 g，茯苓 15 g，白茅 12 g，生黄芪 30 g，甘草 5 g。使用北京东华原医疗设备有限公司生产的密闭煎药机及自动包装机（PE+PET 产品专用塑料包装卷）包装。取上药 20 剂量，装入专用药品布袋内，加水 11 L，浸泡 20 min，煎沸至 117 ℃，30 min 后，打开阀门，药液自动输入包装机内，压榨得药液 7.8 L，再煮沸消毒，分装 60 袋，每袋 130 ml。具体用法：①强化阶段，即化疗、放疗、结束后前 3 个月，每次服 1 袋，每日 3 次，餐前 0.5 h 服用，连续服用 3 个月；②巩固阶段，即强化阶段治疗结束后第 1 年，每次服 1 袋，每日 3 次，餐前 0.5 h 服用，每个月连续服用 15 d，其余时间休息；③维持阶段，即巩固阶段治疗结束后不少于 2 年为维持阶段，每次服 1 袋，每日 3 次，餐前 0.5 h 服用，每个月连续服用 7 d，其余时间休息。

对照组化放疗治疗结束后随访观察，不加服喜丹汤治疗。

1.3 随诊

随诊日期截止到 2010 年 3 月 31 日，随访最短为 5 年 2 个月，失访 3 例，失访病例以死亡论，随诊率为 95.8%。

1.4 统计方法

采用 SAS8.2 统计软件包进行数据处理，生存分析采用 Kaplan-Meier 法计算生存率，采用 Logrank 检验 2 个组差异性。

2 结 果

2.1 中位生存期及 1、2、3、5 年生存率

中位生存期：对照组为 7.6 月，研究组为 11.1 月。2 组 1、2、3 年生存率比较差异有统计学意义（$P<0.05$），2 组 5 年生存率比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。2 组生存曲线的统计描述，见图 1 。

表 2 2 组生存率情况

项目	对照组	研究组	P 值
中位生存期（月）	7.6	11.1	-
1 年生存率	8（18.2%）	17（38.6%）	<0.05
2 年生存率	2（4.5%）	8（18.1%）	<0.05
3 年生存率	1（2.3%）	6（13.6%）	<0.05
5 年生存率	1（2.3%）	3（6.8%）	>0.05

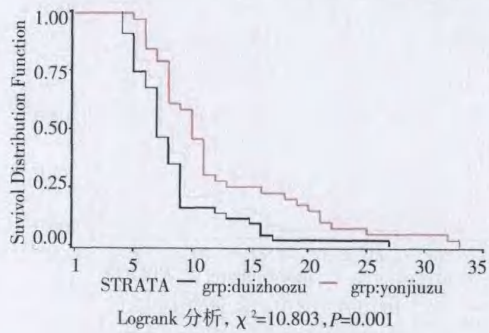


图 1 2 组 1、2、3 年生存分析图

2.2 不良反应

研究组、对照组强化阶段同期不良反应，按常用药物毒性标准 V3.0[1]1354-1356 进行比较如下：骨髓抑制，对照组表现为Ⅰ、Ⅱ级骨髓抑制 20 例（45.5%），研究组 17 例（38.6%），2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；胃肠道不良反应，对照组表现为 1 级食欲下降、恶心及呕吐 4 例（9.1%），研究组 5 例（11.4%），2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

SCLC 由于其生物学行为的特异性，具有快速分裂、增殖和早期扩散的特点，往往病情发展迅速，病程短，恶性度很高，预后差。广泛期小细胞肺癌，推荐以化疗为主的综合治疗以延长患者生存期[2]。放疗应用于广泛期小细胞肺癌主要是为了改善症状。对原发灶及纵隔淋巴结、脑转移、骨转移及严重的上腔静脉压迫症的患者，局部放疗可以起到缓解症状、改善患者生存质量的作用[3]。2003 年 Laskin 报告 British Columbia Canada 从 1990~1995 年共收治 628 例小细胞肺癌患者中，其中广泛期治疗后中位生存期为 8.4 个月，2、5 年生存率分别为 7.3%、2.3%[4]。Joss 等[5]所进行的前瞻性研究显

示，化放组病人 3 年生存率与单化组无明显差异。目前 ED-SCLC 的中位生存期仅为 7～11 个月，2 年生存率低于 5%[6]。在本研究中，对照组中位生存期为 7.6 月，1、2、3、5 年生存率分别为 18.2%、4.5%、2.3%、2.3%，与上述文献报道相近；但研究组中位生存期(11.1 月)高于对照组，1、2、3 年生存率分别为 38.6%、18.1%、13.6%，高于对照组，2 组有明显差别。其差别在于研究组除与对照组一样的常规化疗及放疗后，加用中药喜丹汤治疗。

中药治疗恶性肿瘤，根据现代药理学研究，其治疗作用可分 2 大类[7]105-106：一类是细胞毒类药物，主要含生物碱类、黄酮类，因其含有天然抗癌活性成分，通过直接抑制肿瘤细胞生长，治疗癌症。二类是具有免疫增强作用、生物反应调节剂样作用的药物，主要为多糖类、甙类，全面增强抗病能力。喜丹汤主方中的选用中药，经研究含有多种生物碱类、多糖类、黄酮类、甙类，这些天然化合物均含有抗癌活性物质，作用机理也各不相同。喜树果[7]105-106：含多种生物碱，具较强抗癌活性成分的有喜树碱、羟基喜树碱、去氧喜树碱等，喜树碱及其衍生物体内外对多种动物肿瘤均有很强的抗癌活性，对消化道肿瘤、肺癌等均有显著疗效，为活血化瘀、抗癌散结类中药。特别是近年来，从喜树果研制出来的抗癌药物伊立替康、拓扑替康等喜树碱衍生物的临床应用，SCLC 的综合治疗疗效有所提高，且骨髓抑制反应轻[8]。伊立替康是喜树碱的半合成衍生物，研究显示，伊立替康的细胞毒作用归因于 DNA 合成过程中，复制酶与拓扑异构酶Ⅰ-DNA-伊立替康（或 SN-38）三联复合物相互作用，从而引起 DNA 双链断裂，且哺乳动物细胞不能有效地修复这种 DNA 双链断裂。山豆根[8]：含有生物碱类成分，主要为苦参碱和氧化苦参碱，此外尚含有多种黄酮类化合物，抗癌活性成分为生物碱和黄酮类化合物，除直接抑制肿瘤细胞的核酸代谢外，对肿瘤血管影响也是取得显效原因之一，临床上应用于多种癌症，为清热解毒类；川芎[7]105-106：主要含生物碱类、内酯类、酚类化合物，具有抗肿瘤转移和抗癌作用，对放疗具有增敏作用，临床应用于多种恶性肿瘤；茯苓[7]105-106：含多糖类，主要为茯苓多糖，具有明显的抗肿瘤活性，能增强多种抗癌药的抗肿瘤效果，减轻化疗及放疗引起的骨髓抑制，为化痰利湿类；黄芪[7]105-106：含水溶性多糖黄芪葡聚糖等，对细胞免疫及体液免疫均有增强和调节作用，抗辐射并能对抗化学药物所致的白细胞减少，为培本扶正类。文献报道，单服喜树果、山豆根后胃肠道反应及骨髓抑制较常见[7]105-106，但配合川芎、茯苓、黄芪等后，其不良反应较轻。在恶性肿瘤的化疗中，中草药的解毒增效作用已被普遍关注，甘草为常用解毒中药，其解毒主要成份为甘草甜素，刘松梅等[9]的研究显示甘草与喜树碱配伍应用后能增强喜树碱的抗肿瘤作用并能降低其毒性。本研究中，对照组、研究组强化阶段表现为Ⅰ、Ⅱ级骨髓抑制及胃肠道反应同期比较，毒副反应较轻，患者能坚持较长时期服用。

ED-SCLC 由于病情晚，恶性程度高，死亡率高，以化疗为主，辅以局部姑息性放疗后，近期疗效好，但远期疗效差，其主要原因是局部复发、远处转移及机体免疫功能下降。患者在有效的化疗、放疗治疗疗程结束后，不能重复进行化疗及放疗，如何防止复发和转移及提高免疫功能，是提高 SCLC 患者生存率的关键。在本研究中，喜丹汤主方为多种纯天然中药，经现代药理学研究，含有多种抗癌活性物质，特别是含有很强的抗癌活性物质的多种生物碱，如从喜树果中研制开发出来的喜树碱及其衍生物，对 SCLC 疗效好，但单独使用喜树碱及其衍生物，因副作用太大，不能长时期应用，因此不能防止肿瘤的远期复发和转移。而用其纯天然中药喜树果配合其它中药如甘草，能增强抗肿瘤作用，并降低其毒性；如配合灵芝，又具有增强免疫功能的作用，且毒副作用轻，患者能较长时间服用，能达到较长时期的抑癌治癌防癌作用，及提高患者机体免疫功能作用，从而防止其复发和转移，提高生存率。

如何巩固近期疗效，如何开展维持治疗，防止复发和转移，目前国内外尚缺乏相关研究。在本研究中，研究组在化疗放疗结束后，继续开展抗癌治疗，具体采用中药喜丹汤继续抗癌治疗，分 3 个月强化阶段、1 年巩固阶段、2 年维持阶段的中药喜丹汤治疗。研究组中骨髓抑制、胃肠道不良反应均较轻，与对照组无明显差异，患者能耐受，能坚持按疗程服药。研究显示，采用中药喜丹汤维持治疗 ED-SCLC，提高了SCLC 患者的 1、2、3 年生存率，延长了其中位生存期，而不增加其毒副反应。但如何更进一步提高其生存率(包括 5 年生存率)，以及中药维持治疗 SCLC 的时间期限如何更加优化等问题，还需进一步积累和观察病例数，还需更进一步研究。

参 考 文 献

[1] 殷蔚伯，余子豪，徐国镇，等.肿瘤放射治疗学[M].第 4 版.北京：中国协和医科大学出版社，2008.602，1354-1356.

[2] 陆再英，钟南山.内科学[M].第 7 版.北京：人民卫生出版社，2008.133-134.

[3] 陈东福，纪 马，周宗枚，等.放射治疗在广泛期小细胞肺癌治疗中的影响[J].医学研究杂志，2006，35(4)：15-17.

[4] 孙 燕，赵 平.临床肿瘤学进展[M].北京：中国协和医科大学出版社，2005.268.

[5] Joss R A，Alberto P，Bleher E A，et al.Combined—modality treatment of small-cell lung cancer：Randomized comparison of three induction chemotherapies followed by maintenance chemotherapy with or without radiotherapy to the chest.Swiss group for clinical cancer research (SAKK) [J]. Ann Oncol，1994，5(10)：921-928.

[6] 于世英.肿瘤规范化诊疗指南[M].北京：华中科技大学出版社，2009.186.

[7] 李佩文.中西医临床肿瘤学[M].北京：中国协和医科大学出版社，1996.101，105-106.

[8] 李海金，董 良，李 英，等.伊立替康联合奥沙利铂治疗广泛期小细胞肺癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志，2010，17(3)：218-220.

[9] 刘松梅，刘丽华，郑春英.甘草、喜树碱配伍应用的抗肿瘤作用研究[J].黑龙江医药，2009，22(03)：271-273.

(责任编辑：冉明会)