临床研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1756-03

局限期小细胞肺癌中药维持治疗临床观察

冉文华[1],黄朝森[2],王恩元[3],任必男[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局限期小细胞肺癌能否提高生存率。方法:70 例未经手术治疗的局限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 35 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喜丹汤治疗,分强化阶段、巩固阶段、维持阶段中药治疗。结果:对照组与研究组 1、2、3、5 年生存率分别为 74.3%、31.4%、14.3%、11.4%和 77.1%、40.0%、28.6%、22.9%,中位生存期分别为 16.1 个月、22.3 个月,2、3、5 年生存率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组、对照组强化阶段同期比较发生胃肠道反应及Ⅰ、Ⅱ级骨髓抑制均无明显统计学差异($P>0.05$)。结论:常规化放疗后加用中药维持治疗能提高局限期小细胞肺癌患者的生存率,延长其生存期,不增加毒副反应。

【关键词】局限期小细胞肺癌;放化疗后;中药维持治疗;中西医结合治疗
【中国图书分类法分类号】R734 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-05-06

Clinical reasearch of limited stage small cell lung cancer treated by Chinese medcine after chemoradiotherapy

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

【Abstract】*Objective*: To investigate whether Chinese traditional medcine improve survival rate of limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) patients after conventional chemoradiotherapy. *Method*: Seventy patients with LS-SCLC treated without surgery were randomized into two groups. The control group 35 examples treated by chemoradiotherapy, 35 cases of patients in the research group treated based on chemoradiotherapy plus Chinese Medicine, XIDAN soup was given by mouth during strengthen phase, consolidation phase and maintenance phase. *Result*: The overall 1-, 2-, 3-, 5-year survival rates of LS-SCLC patients in the control group and experimental group were 74.3%, 31.4%, 14.3%, 11.4% and 77.1%, 40.0%, 28.6%, 22.9% respectively, and the median survival for two groups were 16.1 months and 22.3 months respectively. The difference of survival rate at years 2, 3, 5 in two groups had statistically significance ($P<0.05$). But the difference of gastrointestinal reactions and myelosuppression at Ⅰ, Ⅱ levels during strengthen phase in two groups had no statistically significance ($P>0.05$). *Conclusion*: Chinese medcine treatment after conventional chemoradiotherapy can improve the survival rate and lengthen the survival time of LS-SCLC patients without increasing toxic side effects.

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)。

【Key word】Limited stage small cell lung cancer; Post-chemoradiotherapy; Follow up treatment by Chinaes medicine; Combination of Chinese and western medicine treatment

素的合理选用,可避免用药混乱和滥用,减少耐药菌株的产生,提高疗效,并且有助于估计预后。

纤支镜肺泡灌洗操作简单、快捷、安全、效率高,损伤小,避免了用吸痰管吸痰的盲目性和低效率,对痰液粘稠甚至痰栓形成者,通过支气管局部冲洗和注药治疗,既可充分引流管腔痰液,保持呼吸道通畅,又可有效地控制感染,提高治愈率,缩短病程,减轻患者经济负担,是一种行之有效的诊疗方法。

参 考 文 献

[1] 陈艺坛,陈志斌,潘云虎,等.支气管肺泡灌洗抢救重症肺炎并呼吸衰竭的临床研究[J].中国内镜杂志,2007,13(9):972.
[2] 周向东,兰 箭,童 瑾.机械通气气道滴灌液的优选研究[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):511.
[3] Rosell A, Xaubet A, Agusti C, et al. A new BAL fluid instillation and aspiration technique: A multicenter randomized study[J]. Respir Med, 2006, 100(3):529-535.
[4] 秦文婧,孟德荣,冯志军.支气管一肺泡灌洗术治疗肺部炎症 20 例[J]. 第四军医大学学报,2007,28(5):464.
[5] 刘昌起.呼吸疾病治疗学[M].天津:天津科学技术出版社,2000.95.
[6] 梅同华,李 娜.纤维支气管镜对癌性肺不张的诊断分析[J].重庆医科大学学报,2006,31(3):423.

(责任编辑:关蕴良)

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]，小细胞肺癌（Small cell lung cancer，SCLC）分为两期：局限期（LD）和广泛期（ED），局限期小细胞肺癌（Limited stage small cell lung cancer，LD-SCLC）约占全部小细胞肺癌的 1/3。目前局限期小细胞肺癌的治疗近期疗效好，但复发率、转移率高，生存期短，病死率高，因此如何更进一步提高局限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，对确诊为局限期小细胞肺癌的 70 例患者经常规化放疗治疗后，用中药维持治疗，进行随机分组研究，探讨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 月收治局限期小细胞肺癌 70 例，均经病理学及细胞学检查明确诊断，按就诊先后顺序，随机分为两组：对照组，常规化放疗治疗；研究组，除常规化放疗治疗外，继续口服中药治疗。研究组 35 例，男 24 例，女 11 例，年龄 38～72 岁，平均（62.06±9.03）岁；对照组 35 例，男 23 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）	24/11（2.18:1）	35～74	59.32
化放疗后中药维持治疗（研究组）	23/12（2.09:1）	38～72	62.06

1.2 治疗方法

研究组、对照组两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/m²d1＋VP-16 120mg/m²d1、2、3，每 21 d 为 1 周期×4 次。放疗：在化疗第 2 周期开始时进行，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：DT50～56 Gy/25～28 次/5～6 周，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，白芨 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 2 例，失访病例以死亡论，随诊率为 97.1%。

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 16.1 月，研究组为 22.3 月。2 组 2、3、5 年生存率比较有显著性差异（$P<0.05$），2 组 1 年生存率比较差异性无显著性意义（$P>0.05$），见表 2。2 组生存曲线的统计描述，见图 1。

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（CTCAE）[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 15 例（42.9%），研究组 13 例（37.1%），

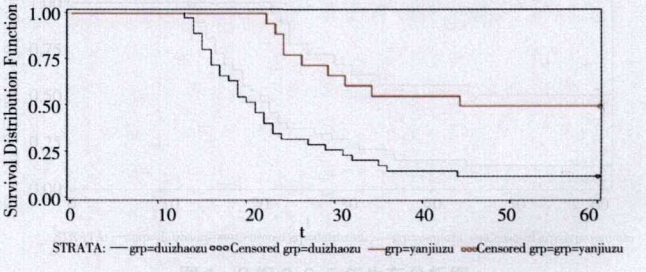


图 1 2 组 2、3、5 年生存分析图

表 2 2 组生存率情况

项目	中位生存期（月）	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率	5 年生存率
对照组	16.1	26（74.3%）	11（31.4%）	5（14.3%）	4（11.4%）
研究组	22.3	27（77.1%）	14（40.0%）	10（28.6%）	8（22.9%）
P 值	—	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

两组比较差异性无显著性意义（$P>0.05$）；胃肠道不良反应，对照组表现为 1 级食欲下降、恶心及呕吐 3 例（8.6%），研究组 4 例（11.4%），2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

小细胞肺癌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。在确诊为小细胞肺癌的患者中局限期约占 1/3，局限期小细胞肺癌因病灶较局限，有利于放疗与化疗发挥杀癌的协同作用，提高疗效，故多数学者对局限期小细胞肺癌主张化疗联合放疗。文献报道，小细胞肺癌单用化疗复发率高，5 年生存率约 7%～9%[2,3]，单纯化疗后仍有约 80%的患者局部复发[4,5]。刘占文等[6]回顾性总结 90 例局限期小细胞肺癌，放化组的 1～3 年生存率优于单化组。2003 年 Laskin 报告 British Columbia Canada 从 1990~1995 年共 628 例小细胞肺癌患者中，局限期治疗后中位生存期为 15.1 个月，2、5 年生存率分别为 32%、12%[6]。在本研究中，对照组中位生存期为 16.1 个月，1、2、3、5 年生存率分别为 74.3%、31.4%、14.3%、11.4%，与上述文献报道相近；但研究组中位生存期（22.3 月）高于对照组，2、3、5 年生存率分别为40.0%、28.6%、22.9%，亦高于对照组，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，其治疗作用可分两大类[7]：一类是细胞毒类药物，即对癌细胞具有杀伤作用，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，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、白血病等均有显著疗效，为活血化瘀、抗癌散结类中药；山豆根[7]105-106：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及白血病，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及白血病；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。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，两组均无明显差异性。总之，喜丹汤之主方具有抗癌散结、清热解毒、化痰利湿、活血化瘀、培本扶正的作用，对小细胞肺癌有明显抗癌防癌作用，能提高局限期小细胞肺癌患者的生存率，且不增加毒副反应。

局限期小细胞肺癌，由于复发率及转移率高，以化疗联合放疗治疗后，近期疗效好，但远期疗效差，其主要原因是复发和远处转移。如何巩固近期疗效，是否需要维持治疗，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维持治疗，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局限期小细胞肺癌，提高了小细胞肺癌患者的 2、3、5 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，以及小细胞肺癌中药维持治疗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.

[2] Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? a meta analysis[J]. J Clin Oncol, 1992, 10(6):890-895.

[3] Pignon J P, Arriagade R, Ihde D E, et al. Ameta analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer[J].N Engl J Med, 1992, 327(7): 1618.

[4] Perry M C, Eaton W L, Propert K J, et al.Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung[J].N Engl J Med, 1987, 316(15): 912-918.

[5] 刘占文，李国良.局限期小细胞肺癌化、放疗 90 例分析[J].中华放射肿瘤学杂志，1996，5(1)：42.

[6] 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.

[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.

（责任编辑：冉明会）