

沙参麦冬汤联合吉非替尼在EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌患者治疗中的应用

张双妹, 夏国安, 章友君

(池州市第二人民医院 肿瘤科, 安徽 池州 247000)

【摘要】目的 分析沙参麦冬汤联合吉非替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性晚期非小细胞肺癌的效果。**方法** 将2017年12月至2020年12月池州市第二人民医院接治的80例晚期非小细胞肺癌患者,依据单盲随机原则分为对照组和观察组,各40例。对照组实施吉非替尼治疗,观察组在对照组基础上接受沙参麦冬汤治疗,连续治疗3个疗程。比较两组临床疗效、中医证候积分;记录两组不良反应及随访1年的生存情况。**结果** 两组客观缓解率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗3个疗程时,两组各中医证候积分均较治疗前降低,且两组各中医证候积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组其他不良反应,组间比较差异无意义($P > 0.05$);观察组1年生存率90.00%(36/40),对照组1年生存率70.00%(28/40),经Log-rank检验,两组生存时间分布的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 沙参麦冬汤联合吉非替尼可更加有效控制EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌的病情,降低中医证候积分,改善症状,延长患者生存时间,且用药安全性良好。

【关键词】 非小细胞肺癌;晚期;吉非替尼;沙参麦冬汤;疗效;不良反应

中图分类号: R734.2

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)04-0414-04

原发性肺癌是发病率和病死率均居于首位的肿瘤,2015年我国新发肺癌病例约为57.26/10万,病死率约为45.87/10万,其中约有80%的患者属于非小细胞肺癌^[1]。晚期非小细胞肺癌在临床治疗过程中已失去手术机会,放化疗是其主要治疗方案,联合治疗虽能有效控制病情,但药物不良反应大,长期用药难以耐受,远期生存率较低^[2]。近年,分子靶向治疗成为非小细胞肺癌研究中的重点与热点,临床研究发现,表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)外显子19突变在非小细胞肺癌中最为常见,与肿瘤发生、发展密切相关,特提出以EGFR酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼治疗EGFR突变型非小细胞肺癌,具有靶向性的特点,可选择性的抑制肿瘤细胞,且不影响正常组织,已取得良好疗效^[3]。中医治疗肿瘤疾病在临床上已被广大患者所接受,传统医学作为肺癌治疗指南中的有效辅助治疗手段,具有独特的优势,在恶性肿瘤中的应用得到普遍重视^[4]。据中医学对肺癌的研究和症候分类分析,其主要包括瘀阻肺络证、痰湿蕴肺证、阴虚毒热证和气阴两虚证等4个证型,其中

中晚期患者以气阴两虚为主^[5]。沙参麦冬汤是益气养阴方中的典型方剂之一,有清养脾胃、润燥生津之功效,且已有研究指出,对于晚期非小细胞肺癌患者而言,沙参麦冬汤具有一定的增效、减毒作用^[6]。因此为探讨沙参麦冬汤联合EGFR突变阳性靶向药物吉非替尼是否较单纯EGFR突变阳性靶向药物吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌更具有优势,我们选取了我院80例气阴两虚型晚期非小细胞肺癌患者进行疗效分析,并取得满意的结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2017年12月至2020年12月池州市第二人民医院接治的80例晚期非小细胞肺癌患者为受试者,按照单盲随机原则将受试者分为对照组和观察组,各40例。受试者详细情况见表1。统计检验年龄、性别、体力状况(performance status, PS)评分等资料,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者及家属已签署知情同意书。

收稿日期:2022-02-15;修回日期:2022-07-15

基金项目:2020年度安徽省自然科学基金项目(2008085QH383)

第一作者:张双妹(1982-),女,硕士,主治医师。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail:zsm1231982@163.com

表1 两组一般资料比较

分组	n	性别(例)		年龄(岁)	病理分型(例)			吸烟史 (例)	合并基础疾病(例)		PS评分(分)
		男	女		腺癌	鳞癌	腺鳞癌		糖尿病	高血压	
观察组	40	27	13	64.50(56.50,74.25)	19	15	6	32	8	21	2.00(1.00,2.00)
对照组	40	25	15	68.50(56.50,77.00)	19	16	6	33	10	20	2.00(1.00,3.00)
统计值	-	0.220		0.627	0.059			0.082	0.287	0.050	0.828
P	-	0.639		0.531	0.971			0.775	0.592	0.823	0.408

1.2 诊断标准及病例选择

西医诊断标准:参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[7]中相关内容,存在以下情况:(1)经胸部X线检查发现有“S形倒影”;(2)CT检查存在分叶征、毛刺征等征象;(3)病理活检明确有癌细胞存在。

中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中相关内容,经辨证为气阴两虚证,主证:咳嗽,咳声低落,痰少,稀而黏,或痰中带血,神疲乏力,口燥咽干。次证:自汗或盗汗,心烦,口干少饮。舌质红或淡红,有齿印,脉细弱或细数。

纳入标准:(1)符合中西医诊断标准;(2)恶性肿瘤国际临床分期(tumor lymph node metastasis, TNM)^[9]为Ⅳ期,为非小细胞肺癌;(3)EGFR突变阳性;(4)预计生存时间>3个月;(5)患者意识清晰,可配合研究。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)伴随精神障碍、认知障碍;(3)伴随严重且为控制的器质性疾病;(4)既往有放化疗史、靶向治疗史等;(5)药物过敏史;(6)合并血液、感染等系统疾病。

剔除脱落标准:(1)主动要求退出;(2)依从性差,无法配合完成随访研究;(3)研究期内因重度不

良反应需终止治疗;(4)其他原因脱落。

1.3 治疗方法

对照组采用EGFR突变靶向药物吉非替尼治疗,观察组在此基础上加用沙参麦冬汤治疗。

1.3.1 EGFR突变靶向药物治疗方法 参照《实用肿瘤内科治疗》^[10],口服吉非替尼(中科本草科技,国药准字H20163465,规格:0.25g)250mg/次,1次/d,以治疗28d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3.2 沙参麦冬汤 组方包括北沙参15g、麦冬15g、玉竹10g、天花粉10g、桑叶10g、扁豆10g、生甘草6g。全部中药材均需清水浸泡30min,使用小火煎煮约30min,再转为大火煎煮约40min,最后转为小火装碗300mL,分早晚2次服用,1剂/d,以治疗28d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.4 观察指标与效果评价

共选取4个观察指标,包括临床疗效、中医症候积分、不良反应和随访1年的生存情况。

1.4.1 临床疗效 依据实体瘤疗效评价标准(RE-CIST)^[11]1.1标准评估疗效(见表2)。客观缓解率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。疾病控制率=(PR例数+SD例数)/总例数×100%。

表2 疗效标准

疗效	判定标准
完全缓解(complete remission, CR)	全部目标病灶消失,未见新增病灶,且维持时间>4周
部分缓解(partial remission, PR)	瘤体体积缩小>50%,维持时间>4周
稳定(stable diseases, SD)	瘤体体积缩小<25%,未见新病灶
进展(progressive disease, PD)	瘤体增大>25%,出现新病灶

1.4.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》,据主次证中选择常见的4个症状评估中医证候积分,包括咳嗽、痰血、神疲乏力和自汗盗汗,依据无、轻、中和重度分别计为0、2、4、6分,分值越高症状越重。

1.4.3 用药安全性 于患者每个疗程结束时,检测患者的白细胞、血红蛋白和肝肾功能。记录患者出现的恶心呕吐、腹泻、皮肤瘙痒、发热、食欲不振、头

痛头晕等不良反应情况。

1.4.4 生存情况 全部患者均于治疗后随访1年,随访终末期为2021年12月31日,记录患者1年内的生存率。

1.5 统计学方法

实验数据输入SPSS 25.0软件处理,以Shapiro-Wilk行正态性检验,以示正态;以M(P25, P75)示非正态,组间用非参数Mann-Whitney U检验,组内用

Wilcoxon 符号秩检验; χ^2 检验计数资料; 生存函数采用 Kaplan-Meier 法检验; 检验水准为 $\alpha=0.05$, 差异有统计学意义以 $P<0.05$ 示。样本量计算用 PASS 软件进行。

2 结果

2.1 疗效

两组客观缓解率对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组疾病控制率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 3)。

表3 两组疗效比较 n (%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解	疾病控制
观察组	40	0	15(37.50)	20(50.00)	5(12.50)	15(37.50)	35(87.50)
对照组	40	0	13(32.50)	14(35.00)	13(32.50)	13(32.50)	27(67.50)
χ^2	-					0.220	4.588
P	-					0.639	0.032

2.2 中医证候积分

治疗前, 两组各中医证候积分, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个疗程时, 两组各

中医证候积分均较治疗前降低, 且两组各中医证候积分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 4)。

表4 两组中医证候积分比较[M(P25,P75), 分]

组别	n	咳嗽		痰血		神疲乏力		自汗盗汗	
		治疗前	治疗 3 个疗程时	治疗前	治疗 3 个疗程时	治疗前	治疗 3 个疗程时	治疗前	治疗 3 个疗程时
观察组	40	4.00(4.00, 6.00)	0.00(0.00, 0.00) ^a	4.00(4.00, 4.00)	0.00(0.00, 2.00) ^a	4.00(4.00, 4.00)	0.00(0.00, 2.00) ^a	4.00(4.00, 4.00)	0.00(0.00, 0.00) ^a
对照组	40	4.00(4.00, 6.00)	2.00(0.00, 2.00) ^a	4.00(4.00, 4.00)	2.00(0.00, 2.00) ^a	4.00(4.00, 6.00)	2.00(0.00, 2.00) ^a	4.00(4.00, 4.00)	2.00(0.00, 2.00) ^a
Z	-	0.823	3.385	0.189	2.697	0.299	2.911	0.341	2.754
P	-	0.411	0.001	0.850	0.007	0.765	0.004	0.733	0.006

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$

2.3 用药安全性

经对治疗期间的观察, 两组未出现白细胞、血

红蛋白及肾功能异常的情况。两组其他不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 5)。

表5 两组用药安全性比较 [n (%)]

组别	n	恶心呕吐	腹泻	皮肤瘙痒	发热	食欲不振	头痛头晕
观察组	40	10(25.00)	8(20.00)	7(17.50)	3(7.50)	9(22.50)	13(32.50)
对照组	40	12(30.00)	9(22.50)	5(12.50)	2(5.00)	11(27.50)	14(35.00)
χ^2	-	0.251	0.075	0.392	0.000 ^a	0.267	0.056
P	-	0.617	0.785	0.531	1.000 ^a	0.606	0.813

注: a. 采用连续校正 χ^2 检验

2.4 生存情况

经治疗后 1 年时间的随访, 观察组中位生存时间 12.00(12.00, 12.00) 个月, 对照组中位生存时间 12.00(9.25, 12.00) 个月。观察组 1 年生存率 90.00% (36/40), 对照组 1 年生存率 70.00% (28/40)。采用 Log-rank 检验, 两组生存时间分布的差异具有统计学意义 ($P=0.05$) (两组整体生存函数见图 1)。

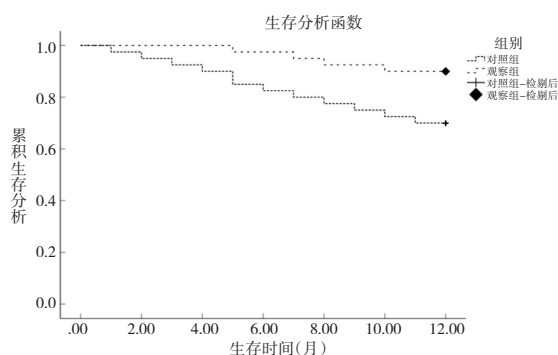


图1 两组整体生存函数

3 讨论

在我国,肺癌已成为病死率首位的恶性肿瘤,且约有30%患者存在EGFR突变。近年,靶向药物为晚期非小细胞肺癌的治疗提供了一个新方向。吉非替尼作为EGFR突变靶向治疗药物的代表药物之一,通过抑制EGFR胞内酪氨酸激酶活性区,切断肿瘤增殖的信号传导、避免新生血管的形成和加速细胞凋亡等途径,从而阻止肿瘤进展^[12]。相关研究表明,吉非替尼治疗EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床缓解率约15%,疾病控制率约为60%,证实了靶向治疗的有效性^[13]。但由上述研究可见,晚期非小细胞肺癌患者治疗后的缓解率仍不理想,为了更好的治疗晚期非小细胞肺癌,提高患者的生活质量,还需积极探索辅助治疗手段。

祖国医学中,肺癌无准确的疾病名字,主要依据相关症状、表现将其归属于“虚劳”“肺积”“积聚”“肺胀”等范畴^[14]。古代医家对肺癌的病因病机有较为深刻和直观的认知,如《医宗必读·积聚》中记载,“正气不足,而后邪气踞之”,指出正气内虚、脏腑阴阳失调是肺癌的主要病理基础。肺癌是一种本虚标实证,因虚而得病,因虚而致实,以五脏虚损为本,痰、瘀、热为标,故以气阴两虚为多见。沙参麦冬汤首次见于清代吴鞠通的《温病条辨》中,“燥伤肺胃阴分,或热或咳者,沙参麦冬汤之”,该组方已被收录于2018年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录(第一批)》中^[15]。沙参麦冬汤由沙参、麦冬、玉竹、天花粉、桑叶、扁豆和生甘草等多种中药材组成,方中沙参、麦冬清养肺胃、生津润燥,为方中君药;玉竹、花粉甘寒生津,助君药加强清养肺胃之效,为方中的臣药;桑叶轻清宣透肺邪,白扁豆与甘草配伍扶养胃气、培土生金,三药合为方中佐药;甘草又可调和诸药,又兼为使药^[16]。纵观全方,符合扶正祛邪、攻补兼施、标本同治的中医整体治疗原则,可发挥益气养阴、润燥清养肺胃之功。

在本研究中,采用疗效、中医证候积分反映患者治疗前后的病情变化,研究发现治疗后,沙参麦冬汤联合EGFR突变靶向药物吉非替尼治疗方法的病情控制更好,中医证候积分更低,此结论与刘春燕等^[17]研究结果基本一致。这说明沙参麦冬汤与EGFR突变靶向药物吉非替尼联合治疗方案的临床疗效是确切的,具有良好的有效性。经现代药理学证实,沙参麦冬汤中沙参、麦冬具有抑制炎症反应、促进淋巴细胞增殖和增加抗体分泌等作用,可有效调

节机体免疫防御^[18]。我们认为,吉非替尼能够更精准的抑制肿瘤细胞的增殖与生长,从而阻断肿瘤的血供,进一步缩小肿瘤体积,再加上沙参麦冬汤所具备增强免疫功能的作用机制,能够有效的增强晚期非小细胞肺癌患者的机体免疫力,更有利于使疾病良好转归^[19]。此外,在用药安全性和远期疗效方面,沙参麦冬汤联合EGFR突变靶向药物吉非替尼治疗的患者都具有优势,有助于延长患者生存期。

综上所述,沙参麦冬汤联合吉非替尼治疗气阴两虚型EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌的病情控制更好,可有效的改善不适症状,延长患者生存时间,且用药安全性得到肯定,值得临床进一步推广使用。但本研究也存在一定的不足,如研究样本量较少,且均为我院患者,加上时间、患者个体差异等因素,未进行更加长期的随访研究,可能会对研究结果的外推造成一定的影响,未来还需开展更多的多中心、大样本实验进一步证实本研究结论,拓宽此联合治疗方案的应用。

参考文献

- [1]中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 39-59
- [2]刘阳. 靶向治疗联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的可行性[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(3): 42-44
- [3]Yuquan B, Hexiao T, Laiyi W, et al. Interaction between epidermal growth factor receptor and interleukin-6 receptor in NSCLC progression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1): 872-881
- [4]张曙红, 刘健, 饶智国. 非小细胞肺癌中医证型与临床客观指标相关性研究概况[J]. 中医学报, 2020, 35(2): 295-298
- [5]刘文瑞, 冯贞贞, 李建生. 基于文献的不同分期非小细胞肺癌患者中医证候, 证素分布规律研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1635-1639.
- [6]熊锐华, 诸葛金科, 余晖. 沙参麦冬汤加减联合穴位敷贴治疗老年非小细胞肺癌的疗效评价[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(3): 511-514
- [7]支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78
- [8]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-221
- [9]German A I, Wittekind C. 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors[J]. Pathologie, 2010, 31(5): 331-332
- [10]周际昌. 实用肿瘤内科治疗[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 306-313.
- [11]Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247

(下转第421页)

参考文献

- [1]赵德伟,胡永成,医学会骨科分会显微修复学组及中国修复重建外科专业委.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J/CD].中华关节外科杂志:电子版,2012,6(3):89-92
- [2]Sakamoto Y, Yamamoto T, Miyake N, et al. Screening of the COL2A1 mutation in idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2017, 35(4):44-45
- [3]Li Y, Liu FX, Chao Y, et al. Association between plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and osteonecrosis of the femoral head susceptibility: a case-control study[J]. Medicine, 2017, 96(42):e7047
- [4]魏秋实,杨帆,陈晓俊,等.激素性与酒精性股骨头坏死患者骨标本坏死区域病理与显微结构特点分析[J].中国修复重建外科杂志,2018,32(7):7-9
- [5]Basal O, Atay T, Ciris BM, et al. Epidermal growth factor (EGF) promotes bone healing in surgically induced osteonecrosis of the femoral head (ONFH)[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018(4): 67-84
- [6]Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. A review of avascular necrosis of the hip and beyond[J]. Rev Med Interne, 2020, 41(1): 27-36
- [7]Betsch M, Tingart M, Driessen A, et al. Total hip replacement in avascular femoral head necrosis[J]. Orthopade, 2018, 47(9): 751-756
- [8]Daniel, Petek, Didier, et al. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment[J]. Efort Open Reviews, 2019, 24(12):12-16
- [9]Sultan AA, Mohamed N, Linsen TS, et al. Classification systems of hip osteonecrosis: an updated review[J]. Int Orthop, 2019, 43(5): 1089-1095
- [10]Meermans G, Konan S, Das R, et al. The direct anterior approach in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature[J]. Bone Joint J, 2017, 99B(6): 732-740
- [11]Moretti VM, Post ZD. Surgical approaches for total hip arthroplasty[J]. Indian J Orthop, 2017, 51(4): 368-376
- [12]Fillingham YA, Erickson BJ, Cvetanovich GL, et al. Dislocation of a total hip arthroplasty: acute management in the ED[J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(12): e1-e3
- [13]张其亮,于瑜,周健,等.不同入路全髋关节置换术治疗股骨头缺血性坏死[J/CD].中华关节外科杂志:电子版,2021, 15(2):157-162
- [14]Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update[J]. Injury, 2016, 47(6): S16-S26
- [15]Scolaro JA, Marecek G, Firoozabadi R, et al. Management and radiographic outcomes of femoral head fractures[J]. J Orthop Traumatol, 2017, 18(3): 235-241
- [16]周强,李起鸿,杨柳.糖皮质激素诱导性股骨头坏死模型的血管改变[J].中华外科杂志,2000,38(3):212-215
- [17]Pincus D, Jenkinson R, Paterson M, et al. Association between surgical approach and major surgical complications in patients undergoing total hip arthroplasty[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1070-1076
- [18]Aggarwal VK, Elbuluk A, Dundon J, et al. Surgical approach significantly affects the complication rates associated with total hip arthroplasty[J]. Bone Joint J, 2019, 101-B(6): 646-651
- [19]Seagrave KG, Troelsen A, Malchau H, et al. Acetabular cup position and risk of dislocation in primary total hip arthroplasty[J]. Acta Orthop, 2017, 88(1): 10-17
- [20]Rowan FE, Benjamin B, Pietrak JR, et al. Prevention of dislocation after total hip arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(5): 1316-1324

(上接第417页)

- [12]宋芳华,罗蒙,范宁,等.双氢青蒿素联合吉非替尼抑制肺癌细胞周期和迁移能力的体外研究[J].武警医学,2019, 30(3):228-232
- [13]黄婉兰,陈宏鹏,林春平.吉非替尼靶向治疗EGFR阳性晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者EGFR, Her-2, P-Akt和ERCC1的影响[J].海南医学,2020,31(11):1373-1376
- [14]慕晓艳,白浩然,周晓辉,等.金复康口服液联合化疗治疗气阴两虚型Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌[J].中国临床研究,2019,32(9):1271-1274
- [15]杨旭初,吕会艳,王怀璋,等.益气化痰汤合沙参麦冬汤辅助化疗对气阴两虚型肺癌患者肿瘤控制率及机体状况的影响[J].实用药物与临床,2021,24(1):38-42
- [16]黄秀萍,张荣坤,余平安.沙参麦冬汤合五味消毒饮对Ⅲ期肺癌化疗减毒增效的临床研究[J].中华中医药学刊,2019, 37(12):3053-3056
- [17]刘春燕,罗小燕,刘慧玲.沙参麦冬汤加减辅助吉非替尼对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及不良反应的响应[J].陕西中医,2020,41(2):183-186
- [18]吕培,王永军,何红彦,等.沙参麦冬汤联合卡介菌多糖核酸对肺结核患者外周血TNF- α 和T淋巴细胞影响[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(3):176-179
- [19]孙毓晗,孔婷婷,李建涛,等.沙参麦冬汤对甲状腺癌术后免疫功能的影响:随机对照研究[J].中国中西医结合杂志, 2020, 40(2):158-163