

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

中药辅助紫杉醇-顺铂方案经导管动脉灌注化疗治疗不可切除非小细胞肺癌的临床研究

黄坤林, 张秀美, 宋伟祥, 刘玉金

【摘要】 目的 评价中药辅助紫杉醇-顺铂(TP)方案经导管动脉灌注化疗(TAI)治疗不可切除非小细胞肺癌(NSCLC)的临床价值。**方法** 随访连续 103 例 NSCLC 患者,按治疗方法不同分为接受 TAI 治疗的西医组和接受中药辅助 TAI 治疗的中西医结合组。**结果** 103 例肺癌患者西医组 71 例,中西医结合组 32 例。西医组的平均生存期为 10.5 个月,中西医结合组的平均生存期为 15.5 个月;西医组的中位生存期为 7.0 个月,中西医结合组的中位生存期为 12.0 个月。西医组的 6 个月、1 年、2 年生存率分别为 64.8%、26.8%、8.5%,中西医结合组分别为 71.9%、43.8%、18.8%。中西医结合组的总生存期、平均生存期、中位生存期及生存率(6 个月、1 年和 2 年生存率)均高于西医组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中药辅助 TAI 治疗能延长不可切除 NSCLC 患者的生存期,提高患者的生存率,改善患者的生存质量,并降低患者的介入化疗后的不良反应,是一种安全有效的肺癌治疗模式。

【关键词】 非小细胞肺癌; 清肺消积方; 动脉灌注化疗; 生存期

中图分类号:R734 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-02-0136-04

Transcatheter arterial infusion chemotherapy by using traditional Chinese medicine-assisted TP regimen for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer: a clinical study HUANG Kunlin, ZHANG Xiumei, SONG Weixiang, LIU Yujin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Corresponding author: LIU Yujin, E-mail: yjliu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of transcatheter arterial infusion chemotherapy (TAI) by using traditional Chinese medicine-assisted(TCM-assisted) paclitaxel-cisplatin(TP) regimen in treating inoperable non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of consecutive 103 patients with inoperable NSCLC, who received TAI, were enrolled in this study. According to the therapeutic scheme, the patients were divided into Western medicine group ($n=71$) and TCM-assisted TP group ($n=32$). **Results** In Western medicine group and TCM-assisted TP group, the mean survival time was 10.5 months and 15.5 months respectively, the median survival time was 7.0 months and 12.0 months respectively. The 6-month, one-year and 2-year survival rates in Western medicine group were 64.8%, 26.8% and 8.5% respectively, which were 71.9%, 43.8% and 18.8% respectively in TCM-assisted TP group. All the overall survival time, mean survival time, median survival time, the 6-month, one-year and 2-year survival rates in TCM-assisted TP group were higher than those in Western medicine group, the differences between the two groups were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of patients with inoperable NSCLC, TAI by using TCM-assisted TP can prolong survival time, improve survival rate and quality of life, and reduce the adverse reactions after interventional chemotherapy. Therefore, it is a safe and effective therapeutic method for inoperable NSCLC. (J Intervent Radiol, 2021, 30; 136-139)

【Key words】 non-small cell lung cancer; Qingfeixiaoji prescription; transcatheter arterial infusion; survival time

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.02.007

基金项目:上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Y11913900)

作者单位:200437 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤介入科(黄坤林、宋伟祥、刘玉金);上海市第四人民医院(张秀美)

通信作者:刘玉金 E-mail: yjliu@bjmu.edu.cn

我国肺癌发病率和死亡率高居各癌症的首位^[1]。外科手术切除是非小细胞肺癌(NSCLC)患者的首选治疗模式,但约 60%肺癌患者初次诊断即为进展期,手术切除率不及半数^[2]。近年来,微创治疗技术经动脉灌注化疗(TAI)对不可切除肺癌发挥了重要作用,文献报道逐渐增多^[3-4]。越来越多的研究证实以支气管动脉灌注化疗为主的 TAI 对晚期肺癌患者取得了满意的临床疗效^[5-6]。诸多研究表明,中医药具有提高自身免疫及抑制肿瘤的作用,其在延长肺癌患者生存期、改善生存质量、控制肿瘤进展及减少肿瘤转移等方面均有疗效^[7-9]。本研究旨在评价中药辅助 TAI 治疗不可切除 NSCLC 的临床价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例来源 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院住院的 NSCLC 患者。

1.1.2 入组标准 ①细胞病理学确诊的 NSCLC 患者;②影像学评估不可切除或拒绝手术、静脉化疗、放疗、局部消融、粒子植入、分子靶向治疗者等治疗者;③经 TAI 治疗或经清肺消积方辅助 TAI 治疗者;④中医证型为“脾虚痰湿型”者;⑤未接受其他特殊治疗者;⑥临床病历相关资料记录完善;⑦性别年龄不限,卡氏评分(KPS)评分 ≥ 60 分。

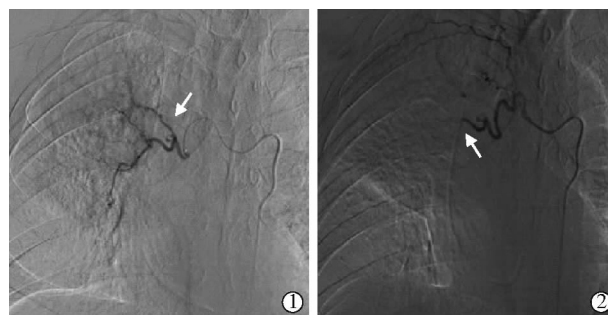
1.1.3 排除标准 ①有心、肝、肾等严重疾病患者,及其功能严重障碍者、精神病患者;②有第 2 种原发性肿瘤患者;③非肺部原发性肿瘤患者;④凝血功能障碍、活动性感染、活动性出血不能纠正者;⑤骨髓抑制严重及其他化疗相关禁忌者。

1.1.4 诊断标准 肺癌按照 2018 年中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2018 版)中原发性 NSCLC 的病理学诊断标准。分期采用国际抗癌联盟(UICC)2017 年第 8 版分期标准。中医证型根据 2014 年《恶性肿瘤中医诊疗指南》(林洪生主编,人民卫生出版社)拟定肺癌脾虚痰湿型,主症为咳嗽,神倦易疲,乏力气短;次症为痰白质清,较多,纳呆懒言,胸闷,面色恍白,大便溏稀。舌质淡,舌体胖,边有齿痕,苔白滑,脉濡缓或滑。以上主症必备,兼有 2 项次症在合并舌脉即为脾虚痰湿证。

1.2 方法

1.2.1 西医组疗法 接受 TAI 治疗,采用紫杉醇 135 mg/m^2 与顺铂 75 mg/m^2 方案,每 3 周 1 疗程。TAI 治疗一般选择股动脉穿刺入路,少数经桡动脉

入路。灌注化疗后,在透视下缓慢地漂注混合对比剂的明胶海绵栓塞颗粒(规格 $150 \sim 350 \mu\text{m}$,杭州爱立康公司)栓塞肿瘤供血动脉(图 1)。TAI 每 3 周重复,直到肿瘤进展或因体力状态等原因无法继续。



①为微导管超选择插管至右支气管动脉动脉箭头 DSA,行 TAI 和栓塞;②TAI 及栓塞后 DSA,显示右支气管动脉末梢栓塞良好(箭头)

图 1 TAI 方法

1.2.2 中西医组疗法 在接受 TAI 治疗的同时,还接受中药治疗,治疗以清肺消积方为基本方辨证加减。党参 15 g,黄芪 30 g,陈皮 10 g,半夏 6 g,炒白术 15 g,茯苓 12 g,鱼腥草 30 g,金荞麦 15 g,望江南 30 g,石上柏 15 g,浙贝母 9 g,夏枯草 15 g,甘草 6 g 组成。中药由上海中医药大学附属岳阳医院中药房提供,水煎服,每天 1 剂,分早晚 2 次服,每次约 200 mL,共约 400 mL,服用 3 周为 1 周期。

1.2.3 疗效观察

1.2.3.1 远期疗效评价:随访并记录所有入选患者的疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从第一次治疗到首次检查显示肿瘤进展(PD)的时间长度。那些从未稳定过的患者被定义为有 0 个月的 PFS。生存期(overall survival, OS)的定义是从第一次治疗到患者死亡的时间长度。如截止至最后一次随访时间患者尚未死亡,则在研究中视为截尾数据,以 PFS 和 OS 评价两种治疗方式的远期疗效。

1.2.3.2 近期客观疗效评价:依据 CT、MRI、PET-CT 等影像学检查,评估肺癌患者治疗前后的肿瘤控制情况,参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 标准,于患者治疗前后收集数据,评价两种治疗方式的近期疗效。客观缓解率=(CR + PR)/总例数 $\times 100\%$;临床获益率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3.3 化疗不良反应:参照世界卫生组织《抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准》进行评价,分为 0~IV 度,以 0 度为无反应,Ⅰ度为轻度反应,Ⅱ度为中度反应,Ⅲ度以上视为严重反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 版本统计软件进行数据分析。运用 χ^2 检验肺癌患者的基线分布, $P>0.05$ 被认为差异无统计学意义。采用 Kaplan-Meier 乘积极限法进行单因素生存分析, 计算各组 OS 和 PFS 以及两组 6 个月、1 年、2 年生存率, 通过 log-rank 检验绘制生存率曲线进行比较。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据资料

总共采集合格病例 103 例, 其中西医组病例 71 例, 中西医结合组病例 32 例。两组患者性别、年龄分布经 χ^2 检验 $P>0.05$, 无统计学意义, 说明两组性别分布均衡, 具有可比性(表 1)。

表 1 基线数据

参数	西医组	中西医结合组	合计	χ^2 值	P 值
合格病例数/例	71	32	103		
性别/例				1.236	0.266
男	48	18	66		
女	23	14	37		
年龄/例				4.464	0.216
<60 岁	7	7	14		
60~69 岁	33	9	42		
70~79 岁	17	8	25		
≥80 岁	14	8	22		
年龄均值/岁	69.9±9.0	69.8±11.5	69.8±9.8		
年龄范围/岁	50~87	49~89	49~89		

2.2 远期疗效

西医组的平均生存期为(10.5±1.1)个月, 中西医结合组为(15.5±2.4)个月; 西医组的中位生存期为(7.0±0.5)个月, 中西医结合组为(12.0±2.0)个月。西医组的 6 个月生存率为 64.8%, 中西医结合组为 71.9%; 西医组的 1 年生存率为 26.8%, 中西医结合组为 43.8%; 西医组的 2 年生存率为 8.5%, 中西医结合组为 18.8%。两组的生存期、平均生存期、中位生存期及生存率(6 个月、1 年

和 2 年生存率)中西医结合组均高于西医组, 经 Log-rank 检验, $\chi^2=4.453$, $P=0.035$, 差异有统计学意义(图 2)。

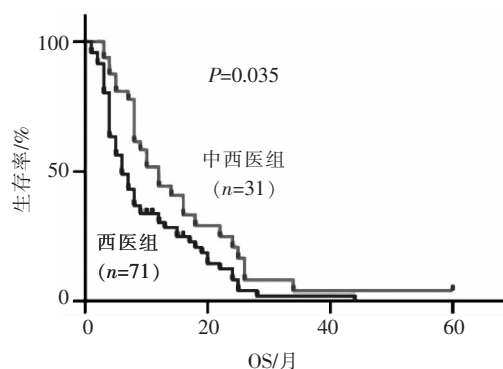


图 2 两组生存曲线图-总生存期

西医组平均 PFS 为(7.8±1.0)个月, 中西医结合组为(12.6±2.2)个月; 西医组中位 PFS 为(5.0±0.6)个月, 中西医结合组为(9.0±1.6)个月。中西医结合的平均 PFS 和中位 PFS 均高于西医组, 经 Log rank 检验, $\chi^2=4.997$, $P=0.025$, 差异有统计学意义(图 3)。

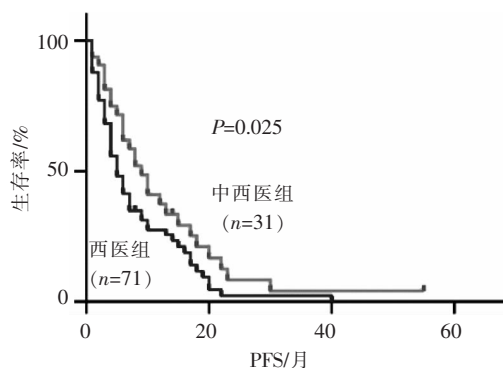


图 3 两组 PFS 生存曲线图-无疾病进展期

2.3 近期实体瘤客观疗效比较

中西医结合组的客观缓解率和临床获益率均比西医组高, $P>0.05$, 两者差异无统计学意义。表明对于 NSCLC 患者, TAI 治疗仍起主要作用, 加用中药没有明显提高近期实体瘤客观缓解的作用。见表 2。

表 2 两组治疗后实体瘤控制情况

组别	肿瘤缓解情况				客观缓解率		临床获益率	P 值
	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD		
西医组(n=71)	1(1.4)	33(46.5)	24(33.8)	13(18.3)	34(47.9)	58(81.7)		
中西医结合组(n=32)	1(3.1)	16(50.0)	11(34.4)	4(12.5)	17(53.1)	28(87.5)		0.839

两组治疗后实体瘤控制情况经 χ^2 检验, $\chi^2=0.845$, $P=0.839$, 差异无统计学意义

2.4 化疗不良反应比较

见表 3。西医组的不良反应总发生率是 80.1%, 中西医结合组的不良反应总发生率是 46.9%; 西医组的

中度、重度不良反应发生率分别为 29.6%、16.9%; 中西医结合组的中度、重度不良反应发生率分别为 9.4%、3.1%, $P<0.05$, 提示中西医治疗方式在减少不良反

表 3 两组治疗后不良反应比较

组别	不良反应				χ^2	P 值
	无	轻度	中度	重度		
西医组(n=71)	17	24	21	12	15.362	0.002
中西医组(n=32)	17	11	3	1		

应方面更具有优势。

3 讨论

中医药治疗肺癌已经有两千多年的历史,是我国肿瘤学领域的特色疗法。中医药在预防癌前病变,降低化疗后不良反应等方面有明显的优势。研究显示,中药联合化疗治疗肺癌不仅能刺激食欲、增加体重、改善生活质量,而且可提高免疫功能,减轻化疗后毒副反应,且无明显不良作用^[10]。

肺癌属于中医学的“肺积”、“痞癖”、“咳嗽”、“咯血”、“胸痛”等范畴。其病因病机主要是肺之气阴耗伤,加之秽浊邪毒之气侵袭,致肺失宣降,邪气滞留于肺,郁而化痰而发病,属本虚标实之证。因此,肺癌患者多见脾虚痰湿型,治宜健脾化痰,清肺消积。自拟清肺消积方中重用党参补中益气,养血生津;佐以黄芪、白术益气健脾,固表止汗,起到表里兼顾的作用;茯苓健脾渗湿,健脾以助化痰之力,健脾以杜生痰之源;望江南、石上柏有清热解毒抗癌之效;夏枯草消肿散结;金荞麦清热解毒、祛痰利咽;鱼腥草清热解毒;陈皮、半夏理气燥湿化痰,浙贝母解毒散结,化痰止咳;甘草健脾和中,调和诸药,合而成方,共奏益气化痰,解毒抗癌之功。

血管生成对于肿瘤的生长至关重要,也是经血管进行区域性治疗的解剖基础。目前越来越多的学者接受肺癌的供血动脉主要是支气管动脉、肋间动脉、胸廓内动脉、膈动脉等体循环动脉的观点。

TAI 是将抗肿瘤药物直接注入到局部肿瘤病灶中,所以一般只需要全身静脉化疗的一半药物剂量^[11]。然而其在肿瘤局部的抗肿瘤效果,却是同等剂量药物的静脉化疗的 2~6 倍^[12]。因此,TAI 可以通过使用相对少量的化学药物来达到肿瘤区域较高的有效浓度^[12]。而降低全身不良反应。这也是 TAI 能以较低的毒性达到良好疗效的原因。所以不仅加大了对肿瘤的杀伤,还减少了化疗药物对患者的不良作用,提高了肿瘤的治疗效率和患者的生存质量^[12]。另外,在保证安全的前提下给予适当栓塞阻断肿瘤血供也是获益的重要保障。

本研究显示中药辅助 TAI 治疗不可切除 NSCLC,提高了临床疗效及安全性。不仅改善了肺

癌患者的生活质量,还减轻了化疗后不良反应,大大延长了患者的 OS。

综上,本研究表明中药辅助 TAI 治疗能延长 NSCLC 患者的生存期,提高患者的生存率,改善患者的生存质量,以及降低患者的介入化疗后的不良反应,是一种安全有效的肺癌治疗模式。因回顾性研究有其局限性,结果可能存在偏倚,有待进一步大样本随机对照研究。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [2] Moutzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P, et al. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2016, 4: 161.
- [3] Zeng Y, Yin M, Zhao Y, et al. Combination of bronchial arterial infusion chemotherapy plus drug-eluting embolic transarterial chemoembolization for treatment of advanced lung cancer: a retrospective analysis of 23 patients[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1645-1653.
- [4] 赵真真, 王忠敏, 茅爱武. 非小细胞肺癌的介入治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23:272-276.
- [5] Bie ZX, Li YM, Bin L, et al. The efficacy of drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization loaded with gemcitabine for treatment of non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10: 1770-1778.
- [6] 黄坤林, 刘玉金. 紫杉醇-顺铂方案经导管动脉灌注化疗治疗不可切除非小细胞肺癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:612-616.
- [7] Wan LQ, Tan Y, Jiang M, et al. The prognostic impact of traditional Chinese medicine monomers on tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17: 729-737.
- [8] Wang CY, Huang HS, Ye S, et al. Conventional treatment integrated with Chinese herbal medicine improves the survival rate of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Complement Ther Med, 2018, 40: 29-36.
- [9] 宋伟祥, 刘玉金, 李浏博. “清肺消积方”配合介入化疗治疗老年晚期肺癌 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50:34-37.
- [10] 陆 烨, 王晨洁, 余 蓉. 生脉饮加味联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29:1400-1402.
- [11] Yang NN, Xiong F, He Q, et al. Achievable complete remission of advanced non-small-cell lung cancer: case report and review of the literature[J]. World J Clin Cases, 2018, 6: 150-155.
- [12] Fu YF, Li Y, Wei N, et al. Transcatheter arterial chemical infusion for advanced non-small-cell lung cancer: long-term outcome and predictor of survival[J]. Radiol Med, 2016, 121: 605-610.

(收稿日期:2020-10-21)

(本文编辑:俞瑞纲)