

◆肿瘤研究◆

沙参麦冬汤辅助吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌气阴两虚证临床研究

陆巧芳¹, 傅松维¹, 徐嫣苓¹, 田义洲²

1. 舟山市中医院检验科, 浙江 舟山 316099; 2. 舟山市中医院肿瘤科, 浙江 舟山 316099

[摘要] 目的: 观察沙参麦冬汤辅助吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)气阴两虚证的临床疗效及对凝血功能的影响。方法: 采用随机数字表法将82例老年晚期表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性NSCLC患者分为对照组与观察组各41例。对照组给予吉非替尼治疗, 观察组给予吉非替尼联合沙参麦冬汤治疗。比较2组治疗前后中医证候评分、凝血功能指标, 并评估2组临床疗效及安全性。结果: 观察组客观缓解率为82.93%, 高于对照组58.54% ($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分较治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组中医证候评分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)较治疗前增加 ($P<0.05$), 部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)减少 ($P<0.05$); 观察组治疗后PT、FIB、D-D低于对照组 ($P<0.05$), APTT、TT高于对照组 ($P<0.05$)。观察组恶心呕吐发生率低于对照组 ($P<0.05$), 血小板减少、白细胞减少、腹泻、周围神经毒性发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 沙参麦冬汤辅助吉非替尼治疗老年晚期NSCLC气阴两虚证疗效确切, 能够减轻患者因吉非替尼治疗所致的凝血功能异常, 安全性较高。

[关键词] 非小细胞肺癌; 老年; 气阴两虚证; 沙参麦冬汤; 吉非替尼; 凝血功能

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 13-0129-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.024

Clinical Study on Shashen Maidong Decoction Assisting Gefitinib for Senile Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Dual Deficiency of Qi and Yin Syndrome

LU Qiaofang¹, FU Songwei¹, XU Yanling¹, TIAN Yizhou²

1. Department of Laboratory, Zhoushan City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhoushan Zhejiang 316099, China; 2. Department of Oncology, Zhoushan City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhoushan Zhejiang 316099, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Shashen Maidong Decoction assisting Gefitinib for senile patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with dual deficiency of qi and yin syndrome, and its effect on coagulation function. **Methods:** A total of 82 cases of senile patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated NSCLC were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 41 cases in each group. The control group was treated with Gefitinib, and the observation group was treated with Gefitinib combined with Shashen Maidong Decoction. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and coagulation function indexes were compared between the two groups before and after treatment. The clinical effects

[收稿日期] 2022-04-19

[修回日期] 2023-04-26

[作者简介] 陆巧芳 (1993-), 女, 检验技师, E-mail: zjlukiaof@163.com。

[通信作者] 田义洲 (1964-), 男, 主任医师, E-mail: tyzhou1349@163.com。

and safety in the two groups were evaluated. **Results:** The objective response rate was 82.93% in the observation group, higher than that of 58.54% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome scores in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), and D-dimer (D-D) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) were shortened ($P < 0.05$); the indexes of PT, FIB, and D-D in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and APTT and TT were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of thrombocytopenia, leukopenia, diarrhoea, and peripheral neurotoxicity was lower than that in the control group, but the difference showed no significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Shashen Maidong Decoction assisting Gefitinib for senile patients with NSCLC with dual deficiency of qi and yin syndrome has a definite curative effect, and can reduce the abnormal coagulation function caused by Gefitinib, with high safety.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Senile; Dual deficiency of qi and yin syndrome; Shashen Maidong Decoction; Gefitinib; Coagulation function

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的常见分型,临床症状隐匿,多数患者确诊时即为晚期,丧失最佳治疗时机,死亡率高^[1]。临床主要治疗手段为化疗,但疗效不理想,药物存在较多不良反应^[2]。吉非替尼为酪氨酸激酶抑制剂类分子靶向药物,是表皮生长因子受体(EGFR)基因突变 NSCLC 患者的一线干预药物,但较多患者在服药 10~12 个月后,容易产生耐药反应,降低疗效^[3-4]。大量临床研究发现靶向药物联合中医药治疗晚期 NSCLC 有减毒增疗的效果^[5-6]。中医认为 NSCLC 患者在晚期阶段正气亏虚,加之癌毒久稽,使阴液内耗,临床多见气阴亏虚证^[7]。沙参麦冬汤有甘寒生津、清养肺胃之功效。本研究在吉非替尼治疗基础上联用沙参麦冬汤治疗,取得较好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[8]中 NSCLC 的诊断标准。患者有咳嗽、咳血、胸痛、肺部炎症、呼吸困难、上腔静脉综合征等临床症状;常规胸片或 CT 显示有毛刺、分叶、密度不均等;痰液检查、支气管镜检查提示有异型细胞;正电子发射断层-X 线计算机断层组合系统(PET-CT)检查提示有异常代谢增高区域,同时结

合病理学检查确诊。

1.2 辨证标准 符合《肿瘤中医诊疗指南》^[9]中气阴两虚证的辨证标准。咳嗽痰少,咳声低弱,痰中有血,神疲乏力,面色苍白,自汗盗汗,口干咽燥,舌淡红苔薄,脉细弱。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄 > 18 岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~2 分;初次进行吉非替尼治疗;卡氏功能状态(KPS)评分^[10]大于 60 分;患者及家属知情研究内容,且签署知情同意书。

1.4 排除标准 有心、肝、肾等脏器功能严重不全或其他恶性肿瘤;存在胃肠功能异常影响药物吸收或对研究药物过敏;加入本研究前 3 个月内参与其他临床试验;存在脑转移症状未获得控制。

1.5 一般资料 选取 2016 年 9 月—2021 年 9 月舟山市中医院收治的老年晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者 82 例,按随机数字表法分为对照组与观察组各 41 例。对照组男 12 例,女 29 例;年龄 56~78 岁,平均(64.81±7.62)岁;病程 35~59 d,平均(45.72±6.84)d;病理类型:腺癌 39 例,腺鳞癌 2 例;肿瘤分期:ⅢB 期 4 例,Ⅳ期 37 例;EGFR 突变:19 外显子缺失 25 例,21 外显子突变 16 例。观察组

男 14 例,女 27 例;年龄 54~79 岁,平均(64.99±7.63)岁;病程 34~58 d,平均(45.39±5.77)d;病理类型:腺癌 38 例,腺鳞癌 3 例;肿瘤分期:ⅢB 期 2 例,Ⅳ期 39 例;EGFR 突变:19 外显子缺失 27 例,21 外显子突变 14 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予吉非替尼(AstraZeneca UK Limited,批准文号 J20180014)治疗,每次 250 mg,每天 1 次。

2.2 观察组 在对照组基础上联用沙参麦冬汤治疗,处方:沙参 25 g,麦冬 20 g,生扁豆 18 g,桑叶、天花粉各 16 g,玉竹 12 g,生甘草 10 g。每天 1 剂,常规煎煮,每次 200 mL,早晚各 1 次温服。

干预 4 周作为 1 个周期,2 组连续治疗 2 个周期。若出现肿瘤进展或者无法耐受不良反应则停止治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分^[1]。评估内容有咳嗽痰少、咳声低弱、痰中有血、神疲乏力、面色苍白、自汗盗汗、口干咽燥,根据症状的无、轻、中、重程度计 0、2、4、6 分。②凝血功能指标。清晨空腹时,采集患者静脉血 4 mL,以离心半径 15 cm,3 500 r/min 条件下离心 5 min,分离血浆,采用半自动凝血仪检测 2 组治疗前后凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平;酶联免疫吸附法检测 2 组治疗前后 D-二聚体(D-D)水平。③不良反应。记录 2 组血小板减少、白细胞减少、周围神经毒性、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 运用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[12]结合胸部 X 片、CT 测量瘤体大小拟定。完全缓解(CR):病灶完全消失,未见新病灶,中医证候减分率 $\geq 90\%$,至少维持 1 个月;部分缓解(PR):瘤灶最大径之和缩小 $\geq 30\%$, $70\%\leq$ 中医证候减分率 $<90\%$,至少维持 1 个月;稳定(SD):瘤灶最大径之和缩小 $<30\%$ 或增加 $<20\%$, $30\%\leq$ 中医证候减分率 $<70\%$;疾病进展(PD):瘤灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$ 或有新病灶发生,中医证候减分率 $<30\%$ 。中医证候减分率=(治疗前中医证候评分-治疗后中医证候评分)/治疗前中医证候评分 $\times 100\%$ 。客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组客观缓解率为 82.93%,高于对照组 58.54%($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观缓解
对照组	41	0	24(58.54)	8(19.51)	9(21.95)	24(58.54)
观察组	41	0	34(82.93)	4(9.76)	3(7.32)	34(82.93) ^①

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后中医证候评分比较 见表 2。治疗前,2 组中医证候评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组中医证候评分较治疗前降低($P<0.05$),且观察组治疗后中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2 组治疗前后凝血功能指标比较 见表 3。治疗前,2 组凝血功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组 PT、FIB、D-D 较治疗前增加($P<0.05$),APTT、TT 较治疗前减少($P<0.05$);观察组治疗后 PT、FIB、D-D 低于对照组($P<0.05$),APTT、TT 高于对照组($P<0.05$)。

4.5 2 组不良反应发生率比较 见表 4。观察组恶心呕吐发生率低于对照组($P<0.05$),血小板减少、白细胞减少、腹泻、周围神经毒性发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

分

组别	时 间	例数	咳嗽痰少	咳声低弱	痰中有血	神疲乏力	面色苍白	自汗盗汗	口干咽燥
对照组	治疗前	41	4.90±0.64	4.87±0.72	4.79±0.66	4.69±0.53	4.99±0.69	4.44±0.58	4.83±0.60
	治疗后	41	2.41±0.42 ^①	2.34±0.57 ^①	2.29±0.48 ^①	2.25±0.52 ^①	2.40±0.49 ^①	2.33±0.37 ^①	2.21±0.34 ^①
观察组	治疗前	41	4.94±0.71	4.81±0.63	4.76±0.70	4.64±0.62	4.96±0.65	4.41±0.54	4.88±0.56
	治疗后	41	1.65±0.26 ^{①②}	1.62±0.28 ^{①②}	1.60±0.23 ^{①②}	1.59±0.15 ^{①②}	1.71±0.27 ^{①②}	1.59±0.29 ^{①②}	1.64±0.24 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表3 2组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
对照组	治疗前	41	16.44±2.67	43.09±6.51	19.30±3.50	5.30±1.06	0.59±0.05
	治疗后	41	19.03±3.44 ^①	36.03±5.84 ^①	16.04±2.45 ^①	6.93±1.63 ^①	0.79±0.10 ^①
观察组	治疗前	41	16.51±3.02	43.14±7.49	19.21±4.02	5.37±1.55	0.60±0.07
	治疗后	41	17.22±2.96 ^{①②}	38.18±6.72 ^{①②}	17.41±3.11 ^{①②}	6.14±1.59 ^{①②}	0.69±0.08 ^{①②}

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	血小板减少	白细胞减少	周围神经毒性	恶心呕吐	腹泻
对照组	41	19(46.34)	22(53.66)	17(41.46)	20(48.78)	18(43.90)
观察组	41	13(31.71)	15(36.59)	16(39.02)	12(29.27) ^①	15(36.59)

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

5 讨论

NSCLC患者多伴EGFR过度表达，吉非替尼是一种EGFR的靶向抑制剂，能够有效抑制EGFR自身磷酸化，对癌细胞的侵袭、增殖、凋亡等起到调节作用，为治疗晚期EGFR突变型NSCLC的药物之一，故本研究选择其作为对照药物。研究发现吉非替尼的长期使用会引起皮疹、腹泻等不良反应^[13-14]。中医将NSCLC归属于肺积范畴，肺开窍于鼻，外感之邪易经口鼻、皮毛而入，侵袭肺脏，导致肺脏蕴热，同时被靶向或放化疗治疗的“热毒”所伤，出现气阴两虚，进一步加剧病情，临床治疗以益气养阴、清肺润燥为主。本研究采用沙参麦冬汤辅助治疗，方中沙参、麦冬甘寒养阴、清热润燥，共为君药；玉竹养阴润燥，天花粉清热生津，两药相配可加强君药养阴生津、清热润燥之功，共为臣药；桑叶轻宣润燥，生扁豆健脾益气，以助运化，共为佐药；生甘草益气健脾、甘缓和胃、调和药性，为使药。诸药起到清养肺胃、生津润燥、健脾益气的功效。本研究结果显示，观察组客观缓解率高于对照组，中医证候评分明显低于对照组，提示吉非替尼联合沙参麦冬汤治疗晚期NSCLC气阴两虚证疗效确切，能够改善患者症状。

研究发现多数NSCLC患者伴有凝血功能障碍，血液呈高凝状态，是导致患者死亡的主要原因之一^[15]。吉非替尼靶向治疗NSCLC可损伤血管内皮细胞，加快促凝血因子的分泌，抑制纤溶系统功能，使血液长期处于高凝状态。本研究治疗结果显示，对照组采取吉非替尼治疗NSCLC后，患者PT明显

延长，APTT、TT明显缩短，FIB、D-D水平显著增加，与既往文献报道基本相似^[16]。然而，观察组治疗后PT、FIB、D-D水平低于对照组，APTT、TT高于对照组，表明在吉非替尼的治疗基础上，联用沙参麦冬汤治疗有助于减轻吉非替尼所致凝血功能异常。徐耀琳等^[17]研究发现，加减沙参麦冬汤辅助治疗能够改善患者凝血功能障碍。药理研究发现麦冬有效成分可减轻自由基对人脐静脉内皮细胞的损伤，维持内皮细胞正常生理功能，还有抗血液流变学改变及抗血栓形成作用^[18-19]。此外，观察组恶心呕吐发生率低于对照组，但血小板减少、白细胞减少、腹泻、周围神经毒性不良反应发生率与对照组比较，差异无统计学意义，提示沙参麦冬汤辅助吉非替尼治疗安全性较高，能够减少恶心呕吐不良反应发生。

综上所述，沙参麦冬汤辅助吉非替尼治疗老年晚期NSCLC气阴两虚证疗效确切，能够减轻吉非替尼所致的凝血功能异常，安全性较高。

[参考文献]

- [1] 赵越洋, 龙顺钦, 周宇姝, 等. 扶正抗癌颗粒联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌随机双盲对照试验[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1310-1314.
- [2] 张渊, 周珂玮, 王邦才. 桃红四物汤合三子养亲汤加减治疗气滞血瘀型晚期非小细胞肺癌咳嗽喘临床[J]. 新中医, 2021, 53(8): 103-106.
- [3] 刘世光, 田伶伶, 史冬梅, 等. 吉非替尼联合重组人血管内皮抑制素治疗EGFR突变非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(3): 6-9.
- [4] 顾寄树, 许春明, 陈志云, 等. 中医扶正培本联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及循环肿瘤细胞水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(11): 1304-1307.
- [5] 张俊杰, 曾祥学, 张跃强. 益气化痰解毒汤联合吉非替尼片治疗气虚痰毒型表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(3): 152-155.
- [6] 汪莉, 杜红旭, 周正国, 等. 攻癌固真汤联合吉非替尼治疗肺癌

- 气虚血瘀证疗效及对患者血流状态的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(3): 338-340.
- [7] 李伟. 益气养阴解毒汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(气阴两虚)疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(9): 11-13.
- [8] 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.
- [9] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 9-12.
- [10] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-220.
- [12] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [13] 王军, 王方源, 吴建萍. 补肺化痰汤辅助吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者临床预后及生活质量的影响分析[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1247-1252.
- [14] 梁媛, 李琳琳, 辛田, 等. 榄香烯联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2): 147-150.
- [15] 孔锐, 沈丹, 郝学军. 低分子肝素钙对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能及生存时间的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(18): 2155-2157, 2200.
- [16] 田春艳, 李馥郁, 杨晋, 等. 吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 224-226, 253.
- [17] 徐耀琳, 张国妮. 加减沙参麦冬汤联合哌拉西林/舒巴坦治疗2型糖尿病合并肺部感染的疗效分析[J]. 四川中医, 2022, 40(11): 129-133.
- [18] 周二付. 中药材麦冬的药理作用研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(9): 125-126.
- [19] 康赟, 于洁, 胡杨, 等. 麦冬有效部位对HUVEC凝血与纤溶活性物质的影响[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2008, 24(4): 242-244.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)