

· 临床药学 ·

吉非替尼联合中医辨证论治疗对晚期肺腺癌患者EGFR、BRAF的影响

呼改凤, 呼朝, 杨劲 (安阳市人民医院, 安阳 455000)

摘要 目的: 探讨吉非替尼联合中医辨证论治疗对晚期肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)、B型原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)的影响。方法: 选取2016年1月至2018年1月本院晚期肺腺癌患者100例, 依据随机数字表分为吉中组和吉尼组, 每组50例, 吉尼组给予吉非替尼治疗, 吉中组在此基础上给予中医辨证论治疗, 比较两组肿瘤标志物(EGFR、BRAF)、治疗疗效、不良反应、生存情况。结果: 吉中组和吉尼组治疗后EGFR、BRAF明显低于治疗前, 吉中组治疗后EGFR、BRAF明显低于吉尼组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 吉中组治疗有效率明显高于吉尼组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 吉中组和吉尼组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 随访12个月后, 吉中组生存率明显高于吉尼组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 吉非替尼联合中医辨证论治疗可有效降低晚期肺腺癌患者EGFR、BRAF水平, 有利于提高临床疗效及生存预后, 且安全性好, 值得临床推广。

关键词: 吉非替尼; 中医辨证论; 晚期肺腺癌; 表皮生长因子受体; B型原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)07-0840-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.018

The Effect of Gefitinib Combined with Syndrome Differentiation of Traditional Chinese Medicine on EGFR, BRAF in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

Hu Gaifeng, Hu Zhao, Yang Jin (Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China)

Abstract Objective: To discuss the effect of gefitinib combined with syndrome differentiation of traditional Chinese medicine on the epidermal growth factor receptor (EGFR), B proto-oncogene serine/threonine protein kinase (BRAF) in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** 100 patients with advanced lung adenocarcinoma in our hospital from January 2016 to January 2018 were selected, and they were divided into Jizhong group and gefitinib group at random according to the number table with 50 cases in each group. Gefitinib group was treated with gefitinib, Jizhong group was treated with syndrome differentiation of traditional Chinese medicine on the basis of the gefitinib group. EGFR, BRAF, the therapeutic effects, adverse reactions and the survival situations of the two groups were compared. **Results:** EGFR and BRAF in Jizhong group and gefitinib group after treatment were found significantly lower than those before treatment, EGFR and BRAF in Jizhong group after treatment were found significantly lower than those in gefitinib group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate of treatment in Jizhong group was

significantly higher than that in gefitinib group with a statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between Jizhong group and gefitinib group ($P > 0.05$). After 12 months of follow-up, the survival rate of Jizhong group was significantly higher than that of gefitinib group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of gefitinib combined with syndrome differentiation of traditional Chinese medicine can effectively reduce EGFR and BRAF levels in patients with advanced lung adenocarcinoma and will improve the therapeutic efficacy and survival prognosis. Besides, it is safe and worthy of further clinical promotion.

Keywords: gefitinib; syndrome differentiation of traditional Chinese medicine; advanced lung adenocarcinoma; epidermal growth factor receptor; B proto-oncogene serine/threonine protein kinase

肺腺癌是临床上常见的呼吸系统癌症之一，好发于中老年人群，因早期无特异性症状或体征，多数患者被确诊时已处于晚期阶段，根治性手术疗效欠佳^[1]。而化疗是晚期肺腺癌患者的主要疗法之一，其中吉非替尼是临床常用的药物，可通过抑制表皮生长因子受体（EGFR）而改善患者病情，但仍有部分患者疗效欠佳，故如何有效提高患者的疗效是人们关注的热点^[2]。而中医疗法已逐渐被应用于肺癌治疗中，且积累了丰富的经验，通过中医辨证施治有助于提高患者的治疗疗效，但关于其联合吉非替尼在晚期肺腺癌治疗中的应用报道相对较少^[3]。此外，B型原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（BRAF）是具有调节细胞分裂、增殖作用的因子，在肺腺癌增殖、转移中具有重要的作用^[4]。对此，本研究通过给予晚期肺腺癌患者吉非替尼联合中医辨证论治疗，探讨其对患者EGFR、BRAF及疗

效的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2018年1月本院晚期肺腺癌患者100例，依据随机数字表分为吉中组和吉尼组，每组50例，纳入标准：①病理学检查为肺腺癌且TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期；②治疗前1个月无免疫、放疗、化疗、手术等治疗史；③年龄>18岁、无精神病史；④签署知情同意书。排除标准：①有肺炎、肺结核、肺纤维化等其他肺疾病；②Kamofsky生存质量评估<50分、预计生存期<3个月；③有心、肝、肾等严重性疾病，④妊娠期、哺乳期女性或有其他恶性肿瘤。本研究经伦理委员会审批通过，吉中组和吉尼组性别、TNM分期、年龄、体质指数、癌灶直径比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	TNM分期(Ⅲ/Ⅳ)	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)	癌灶直径/cm
吉尼组	50	28/22	26/24	57.21 ± 7.28	22.84 ± 2.67	4.79 ± 0.82
吉中组	50	32/18	30/20	57.93 ± 7.22	22.61 ± 2.56	4.88 ± 0.88
χ^2		0.667	0.649	0.497	0.440	0.529
<i>P</i>		0.414	0.420	0.620	0.661	0.598

1.2 方法

吉尼组给予吉非替尼（0.25 g × 10片，国药准字J20180014，日本Kagamiishi Plant, Nipro Pharma Corporation）治疗，于晨起空腹口服，1次/天，250 mg/次，持续用药至病情进展或不耐受或死亡时；吉中组在吉尼组基础上给予中医辨证论治疗^[5-6]，肾阳亏虚者予金匱肾气丸，阴虚内热者予润肺解毒

汤，气阴两虚者予沙参麦冬汤，气滞血瘀者予桃红四物汤，痰湿蕴肺者予二陈汤，脾虚痰湿者予健脾祛湿汤，水煎至300 mL，分早晚各1次口服，每次150 mL，每天1剂，治疗期间每月进行1次中医相关病症评估并依此调整治疗方案，疗程同吉尼组。

1.3 观察指标

比较两组患者的肿瘤标志物、治疗效果、不

不良反应、生存情况：①肿瘤标志物：于治疗前、治疗4周后，分别抽取外周静脉血3 mL，并分离血清（3000 r/min、10 min）后采用酶联免疫吸附法检测EGFR、BRAF蛋白水平；②治疗疗效：参考《实体瘤疗效评价标准》^[7]，肿瘤完全消失、无新病灶出现持续 ≥ 4 周为完全缓解（CR），肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 并持续 ≥ 4 周为部分缓解（PR），肿瘤体积缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$ 为稳定（SD），肿瘤体积增大 $> 25\%$ 为进展（PD），其中CR、PR为治疗有效；③不良反应：记录皮疹、白细胞计数（WBC）下降、呕吐、肝功损害等；④生存情况：通过电话、复诊等方式随访12个月并记录生存情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件，计数资料以（%）表示，采用 χ^2 检验，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用独立

样本 t 检验，同组时间差异采用配对 t 检验， $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组EGFR、BRAF比较

吉中组和吉尼组治疗前EGFR、BRAF比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），吉中组和吉尼组治疗后EGFR、BRAF明显低于治疗前，吉中组治疗后EGFR、BRAF明显低于吉尼组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.2 两组疗效比较

吉中组治疗有效率明显高于吉尼组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.3 两组不良反应比较

吉中组和吉尼组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表4。

表2 两组EGFR、BRAF比较

组别	n	EGFR/ ($\mu\text{g/L}$)				BRAF/ ($\mu\text{g/L}$)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
吉尼组	50	25.37 \pm 3.06	16.27 \pm 2.04	17.497	< 0.001	12.05 \pm 1.52	8.34 \pm 1.04	14.244	< 0.001
吉中组	50	25.51 \pm 3.11	12.25 \pm 1.58	26.879	< 0.001	12.18 \pm 1.57	7.06 \pm 0.92	19.896	< 0.001
t		0.227	11.016			0.421	6.518		
P		0.821	< 0.001			0.675	< 0.001		

表3 两组疗效比较

组别	n	PD (n%)	SD (n%)	PR (n%)	CR (n%)	有效率(n%)
吉非组	50	10 (20.00)	20 (40.00)	20 (40.00)	0 (0.00)	20 (40.00)
中吉组	50	6 (12.00)	12 (24.00)	30 (60.00)	2 (4.00)	32 (62.00)
χ^2						5.769
P						0.016

表4 两组不良反应比较

组别	n	皮疹 (n%)	WBC下降(n%)	呕吐 (n%)	肝功损害(n%)	发生率 (n%)
吉非组	50	1 (2.00)	2 (4.00)	3 (6.00)	2 (4.00)	8 (16.00)
中吉组	50	2 (4.00)	1 (2.00)	5 (10.00)	2 (4.00)	10 (20.00)
χ^2						0.271
P						0.603

2.4 两组生存率比较

随访12个月后，吉中组生存率为48.00%

(24/50)，明显高于吉尼组的24.00% (12/50)，差异有统计学意义 ($\chi^2=6.250, P=0.012$)，见图1。

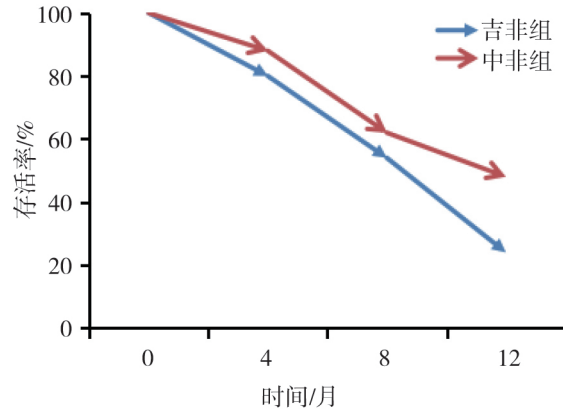


图1 两组生存率比较

3 讨论

肺腺癌是一种恶性程度高、发病率和死亡率高的恶性肿瘤，好发于中老年人群，早期无明显症状或特异性症状，多数患者确诊时病情已进展至晚期，失去最佳的手术治疗时机^[6-7]。

目前，晚期肺腺癌主要采用吉非替尼等化疗药物进行靶向治疗，吉非替尼可通过靶向抑制酪氨酸激酶活性而抑制EGFR活性，有助于抑制癌细胞的增殖生长，从而达到治疗的作用^[8-9]。近年来，相关研究报道，在吉非替尼治疗肺癌过程中，易受个体差异影响，且单一用药易产生耐药性，导致部分患者疗效欠佳^[10-11]。而祖国医学认为，晚期肺腺癌属“肺积、肺胀、肺痿”等范畴，为本虚标实之证，虚为发病基础，正气不足、体虚乏力而后毒邪内侵、邪气踞之，痰、瘀、毒交结于胸而成有形积块，依气虚血瘀之症可分为肾阳亏虚、阴虚内热、气阴两虚、气滞血瘀、痰湿蕴肺、脾虚痰湿等证型，通过中医证型辨证施治，可起良好的疗效^[12-13]。此外，EGFR是酪氨酸激酶I型受体家族的成员，具有调节细胞的增殖、凋亡、迁移、存活等作用；BRAF为RAF家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，该蛋白可通过调节MAPK/ERK信号通路而促进细胞的增殖、分化；EGFR、BRAF已被证实与肺腺癌的发生发展密切相关，可作为评估患者病情的肿瘤标志物^[14-15]。

本研究结果显示，吉中组和吉尼组治疗后EGFR、BRAF明显低于治疗前，吉中组治疗后

EGFR、BRAF明显低于吉尼组，吉中组治疗有效率明显高于吉尼组，表明吉非替尼联合中医辨证论治可有效降低晚期肺腺癌患者EGFR、BRAF水平，有利于提高患者的疗效。这可能是由于在吉非替尼治疗中，其能够通过靶向抑制酪氨酸激酶活性而抑制EGFR活性，阻碍了晚期肺腺癌患者癌细胞增殖生长的信号通路，影响了EGFR、BRAF水平，从而抑制了肺腺癌的生长而达到治疗的作用；但可能由于部分患者病情严重，且吉非替尼疗效单一，导致疗效欠佳。本研究对晚期肺腺癌患者进行中医证型辨证并依此实施对应的治疗，如肾阳亏虚者注重温阳滋阴，则给予金匱肾气丸以保肾养阴、温阳益气；阴虚内热者注重滋阴润燥，则给予润肺解毒汤，以清热润肺、滋阴解毒；气滞血瘀者注重行气化瘀，则给予桃红四物汤，以通络行气、活血化瘀；气阴两虚者注重养气养阴，则给予沙参麦冬汤以益气活血、滋阴补肺；痰湿蕴肺者注重理气化痰散结，则给予二陈汤以理气散结、化痰祛湿；脾虚痰湿者注重健脾燥湿，则给予健脾祛湿汤以健脾润肺、清热祛湿^[12-13]；因此，中医辨证论治能够有效补益晚期肺腺癌患者肺内之正气及祛除胸中郁结之邪、痰、瘀、毒，使体内正气足而邪气散^[10-11]，尤其是可能有效抑制EGFR、BRAF等因子的合成和分泌，有助于进一步抑制肺腺癌细胞的增殖分化，从而提高了临床疗效。此外，本研究随访12个月后，吉中组生存率明显高于吉尼组，此结果与Fujita Y、董晶等^[1-2]研究相似，进一步说明了吉非

替尼联合中医辨证论治疗对晚期肺腺癌患者的治疗作用,有助于改善患者的生存预后。这可能由于吉非替尼联合中医辨证论治疗能够更好地抑制EGFR、BRAF等因子对肺腺癌细胞增殖分化的促进作用,有利于更好地抑制肺腺癌生长,从而提高了患者生存率。此外,本研究的吉中组和吉尼组不良反应发生率比较无统计学差异,提示在吉非替尼治疗晚期肺腺癌时,联合中医辨证论治疗不会显著增加患者皮疹、WBC下降、呕吐、肝功损害等不良反应,其安全性好。

综上所述,吉非替尼联合中医辨证论治疗可有效降低晚期肺腺癌患者EGFR、BRAF水平,有利于提高治疗疗效及生存预后,且安全性好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Fujita Y, Yagishita S, Takeshita F, et al. Prognostic and Therapeutic Impact of RPN2-mediated Tumor Malignancy in Non Small-cell Lung Cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (5): 3335-3345.
- [2] 胡作为, 赵霞, 关江锋, 等. 吉非替尼联合DC-CIK细胞治疗晚期肺腺癌的临床疗效观察[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18 (1): 56-59.
- [3] 董晶, 施航. 黄枇杷吸入联合吉非替尼治疗晚期EGFR突变型肺腺癌31例临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25 (5): 694-695.
- [4] Jing C, Mao X, Wang Z, et al. Nextgeneration Sequencingbased Detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her2 and TP53 Mutations in Patients with Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (2): 2191-2197.
- [5] 单孟俊, 张丽媛, 游捷. 中医辨证疗法联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌患者随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38 (2): 163-167.
- [6] 赵延军, 黄丽. 中医辨证联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32 (7): 1149-1151.
- [7] Soucheray M, Capelletti M, Pulido I, et al. Intratumoral Heterogeneity in EGFR Mutant NSCLC Results in Divergent Resistance Mechanisms in Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibition[J]. *Cancer Res*, 2015, 75 (20): 4372-4383.
- [8] 曹云堡, 胡强. 培美曲塞联合固本消癥方治疗吉非替尼或二线化疗失败后老年肺腺癌的疗效及对生活质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27 (27): 3029-3032.
- [9] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel for Patients with Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer(POPLAR): A Multicentre, Open-label, Phase 2 Randomised Controlled Trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10030): 1837-1846.
- [10] 陈嘉璐, 李湧健. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中医学报*, 2017, 32 (5): 711-714.
- [11] Du L, Morgensztern D. Chemotherapy for Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer J*, 2015, 21 (5): 366-370.
- [12] 张力莘, 杜家豪, 沈丽梅, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合中医辨证论治在晚期EGFR野生型肺腺癌中的疗效观察[J]. *岭南现代临床外科*, 2019, 19 (1): 95-100.
- [13] 代忠, 田立霞, 陶丰娟, 等. 中医辨证论治联合化疗治疗肺癌的临床研究[J]. *世界中医药*, 2017, 12 (7): 1566-1568.
- [14] 程宇, 尹晓清, 程良昊, 等. 单孔电视胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的效果及对血清EGFR、VEGF水平及免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18 (4): 725-728.
- [15] Reyes R, Mayo-de-Las-Casas C, Teixidó C, et al. Clinical Benefit from BRAF/MEK Inhibition in a Double non-V600E BRAF Mutant Lung Adenocarcinoma: A Case Report[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (3): e219-e223.

(收稿日期 2019年6月18日 编辑 邹宇玲)