

固本化积方治疗气虚毒瘀型胰腺癌 30 例临床观察

李成丽¹, 刘 华², 伍梦思¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[摘要] 目的: 观察固本化积方治疗Ⅲ、Ⅳ期气虚毒瘀型胰腺癌的临床疗效。方法: 将 60 例气虚毒瘀型胰腺癌患者随机分为 2 组各 30 例, 治疗组采用固本化积方加西医常规疗法治疗, 对照组单用西医常规疗法治疗。比较 2 组治疗前后的 KPS 评分、中医证候评分及血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平。结果: 2 组 KPS 评分、中医证候评分及 CRP、IL-6 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 固本化积方能提高Ⅲ、Ⅳ期气虚毒瘀型胰腺癌患者生活质量, 改善局部炎症微环境。

[关键词] 胰腺癌; 气虚毒瘀型; 中西医结合疗法; 固本化积方

[中图分类号] R273.59 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.025

胰腺癌是一种潜伏期长、进展快、预后差的恶性肿瘤。受其解剖特点和复杂内环境的影响, 使之对放化疗抵抗, 治疗效果欠佳, 5 年生存率仅约 4%^[1]。研究发现, 胰腺癌的生长不仅受肿瘤细胞自身遗传学和生物学的调控, 并且与胰腺癌炎症微环境密不可分^[2], 而 CRP 和 IL-6 通过上调炎症通路, 进而抵抗细胞凋亡, 促进细胞异常增殖、肿瘤新生血管生成及肿瘤细胞转移^[3], 是诱导炎症微环境

发生变化的重要影响因素。笔者采用固本化积方加西医常规疗法治疗气虚毒瘀型胰腺癌患者 30 例, 收到较好疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 2 月在湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科门诊及住院部治疗的Ⅲ、Ⅳ期气虚毒瘀型胰腺癌患者 60 例, 按随机数字表法随机分为 2 组各 30 例。治疗组中,

健脾胃”, 现代药理学证明山药提取物可以呈剂量依赖性地降低血清胃泌素水平, 有抗胃溃疡作用^[7]; 粳米“补脾气, 益五脏, 壮气力”^[8]; 薏苡仁“利水渗湿, 清热健脾”; 白扁豆“性温而色黄, 与脾性最和”^[9]; 荷叶“升发清阳, 裨助脾胃”^[10]; 大枣补中益气, 归脾、胃经。全方共奏补气健脾、清热祛湿之功。张锡纯云“食粥则借其黏稠留滞之力, 可以略存胃腑, 以待药力之施行”。一则顾护胃气, 二则防药性速去。健脾祛湿粥以粥方的形式增加了药物停留在溃疡面的时间, 有利于药效的长时间释放, 且易于吸收, 从而加速了溃疡面的愈合。健脾祛湿粥易于吸收且口感好, 可长期食用。

本观察结果表明, 健脾祛湿粥不但能补脾气祛湿热, 促进胃溃疡患者症状的改善, 而且服用方便, 口感好, 易于被患者所接受, 临床疗效也明显优于单纯应用西药治疗, 值得在临床进一步推广。

参考文献

- [1] 唐承薇, 张澍田. 内科学: 消化内科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 82.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 392.
- [3] 萧树东, 房静远. 解读和评述: 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 513-515.
- [4] 刘中宏, 王秀江, 马香华. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2002, 9(2): 111-112.
- [5] 马一茜, 罗斌阳, 王一平, 等. 长期应用质子泵抑制剂的不良反应[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 32(25): 141-144.
- [6] 王鹏, 任顺成, 王国良. 常见食用豆类的营养特点及功能特性[J]. 食品研究与开发, 2009, 30(12): 171-174.
- [7] 丁国胜. 张锡纯应用山药的经验初探[J]. 安徽医学, 1985(3): 44.
- [8] 翁维键. 中医饮食营养学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 30.
- [9] 沈雁英. 秋后常吃扁豆好[J]. 祝您健康, 2011(11): 34.
- [10] 姜兴俊. 荷叶(含荷蒂、荷梗)古今应用概说[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(6): 374-375.

(收稿日期: 2018-04-11)

第一作者: 李成丽, 女, 2016 级硕士研究生, 研究方向: 肿瘤的中西医结合防治

通讯作者: 刘华, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤的中西医结合防治, E-mail: 1050133903@qq.com

男 16 例, 女 14 例; 平均年龄 (66.5 ± 8.2) 岁; KPS 评分平均 (61.4 ± 5.3) 分; Ⅲ期 11 例, Ⅳ期 19 例。对照组中, 男 17 例, 女 13 例; 平均年龄 (68.6 ± 8.8) 岁; KPS 评分平均 (62.2 ± 6.0) 分; Ⅲ期 16 例, Ⅳ期 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。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014 年版)”^[4]制定, TNM 分期方法根据 UICC(2002, 第 6 版)中的胰腺癌分期分为Ⅲ、Ⅳ期。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]辨证为气虚毒瘀证。主症: 上腹部或腰背部疼痛, 黄疸, 形体消瘦, 神疲乏力, 纳差; 次症: 面色晦暗, 饮食减少, 食后腹胀, 恶心呕吐, 便溏, 夜寐欠佳; 舌脉: 舌质暗或有瘀点、瘀斑, 苔薄白, 脉弦细或细涩无力。

1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及分期标准; (2)中医辨证属气虚毒瘀证; (3)预计生存期在 3 个月以上; (4)未经手术、放化疗或拒绝放化疗, 或所有放化疗疗程结束后至少 3 个月以上, 已无明显不良反应; (5)自愿参加本观察, 依从性好。

1.4 排除标准 (1)严重活动性感染、骨髓抑制及严重心脑血管疾病; (2)消化道梗阻、咀嚼吞咽困难等机械性进食障碍; 拒绝服用中药汤剂; 有呕血、便血等需禁食; (3)对多种药物过敏, 妊娠、哺乳期妇女; (4)观察期间应用其他抗肿瘤治疗者或更换其他中药及中药制剂; (5)血、尿淀粉酶明显升高; (6)精神障碍等疾病, 或依从性差, 不能按规定用药。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医常规疗法治疗。营养支持及对症处理: 维持电解质平衡、止痛、止呕等。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加固本化积方治疗。处方: 红参 10g, 半枝莲 30g, 黄芪 30g, 薏苡仁 30g, 姜黄 10g, 莪术 10g, 土鳖虫 10g, 补骨脂 10g, 淫羊藿 10g, 女贞子 10g, 墨旱莲 10g, 枸杞 10g, 白术 15g, 湘曲 10g, 甘草 5g。由湖南中医药大学第一附属医院药剂科煎药机煎煮, 每天 1 剂, 分 2 次服, 早晚各 1 次。

2 组治疗时间均为 1 个月, 治疗期间禁用相关

中成药、免疫制剂、抗肿瘤药物及影响药效的其他药物。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)生活质量: 采用 KPS 评分法对生活质量进行评定; (2)中医证候积分: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5], 对治疗前后患者中医证候进行评分; (3)血清 CRP、IL-6 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定。

3.2 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组 KPS 评分及中医证候评分比较 治疗组各项评分治疗前后组内比较及治疗后与对照组比较, 差异均有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组 KPS 评分及中医证候评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	n	KPS 评分		中医证候评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	61.4 ± 5.3	65.98 ± 5.58 ^{ab}	7.75 ± 1.09	7.15 ± 1.01 ^{ab}
对照组	30	62.2 ± 6.0	62.75 ± 5.93	7.65 ± 1.15	7.60 ± 1.18

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

3.3.2 2 组血清 CRP、IL-6 比较 治疗组各项指标治疗前后组内比较及治疗后与对照组比较, 差异均有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组血清 CRP、IL-6 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	30.52 ± 10.01	19.75 ± 7.22 ^{ab}	29.26 ± 6.83	20.69 ± 4.71 ^{ab}
对照组	30	31.14 ± 8.69	32.89 ± 10.26	28.01 ± 8.24	26.85 ± 8.19

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

4 讨 论

胰腺癌属于中医学“伏梁”“积聚”“黄疸”“腹痛”“癥瘕”等范畴, 其病机关键为正气亏虚, 痰瘀毒互结, 而正气亏虚贯穿发病的全过程。现代医学认为胰腺癌从本质上是一种基因病, 在基因突变的过程中, 诱导正常细胞向肿瘤细胞转换, 与肿瘤所处微环境及其本身的生物学特性密不可分。通过研究探讨, 胰腺癌炎症微环境导致机体出现免疫抑制与免疫逃逸状态, 可相当于中医理论的正气虚损;

炎性细胞分泌大量炎症介质相当于中医学中的痰、瘀、毒相互交融、互为因果^[6]。因此,基于胰腺癌炎性微环境,发挥中医药多途径、多靶点、多环节的抗炎优势,成为了近代研究的热点。IL-6 是机体内复杂的细胞因子,当 IL-6 及其受体平衡失调时,会影响机体内环境的稳定,进而导致免疫功能紊乱,诱导肿瘤的发生发展,而 CRP 是在 IL-6、IL-1、TNF- α 等细胞因子的刺激下主要由肝细胞产生,故 IL-6、CRP 在恶性肿瘤的诊断和预后中具有重要意义^[7]。研究表明,中晚期胰腺癌患者血清 CRP、IL-6 呈现显著上升趋势,并提示预后不良^[8-9]。笔者采用固本化积方治疗Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌患者,观察血清 IL-6、CRP 水平,取得了较好的临床疗效。

固本化积方是在湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科专家的经验方抗癌防移片^[10]的基础上加减化裁而来。方中红参大补元气;半枝莲清热解毒;红参配半枝莲,峻补而不助邪,清解而不伤正;黄芪健脾益气,增强红参补益之效;补骨脂、淫羊藿温补脾肾,四药合用助“阳化气”之不足,抑“阴成形”太过;薏苡仁健脾祛湿;姜黄、莪术、土鳖虫行气消癥,破血逐瘀;女贞子、墨旱莲、枸杞补益肝肾,滋阴养血;白术、湘曲健脾开胃;甘草缓急和中,调和诸药。综观全方,正气得补,痰热瘀毒得清,又兼顾脾胃、肝肾,标本同治。现代药理研究显示,人参皂苷 Rg3 能够提高机体 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,增强机体免疫力,并抑制肿瘤细胞的黏附、浸润及新生血管的生成^[11];半枝莲可抑制和清除自由基,抑制血小板凝聚及毛细血管通透性增加,降低 CRP、IL-6 的表达^[12];黄芪能增强免疫功能,抑制肿瘤细胞增殖及血管生成,逆转耐药肿瘤细胞耐药;黄芪与莪术配伍通过对 COX-2 和 NF- κ B 的调控影响 MMP-2、VEGF 的表达,从而抑制肿瘤细胞的浸润、转移^[13];淫羊藿能够降低体内脾脏浸润的 MDSCs 数量,同时使树突状细胞和巨噬细胞分化及 IL-6、IL-10、TNF- α 水平降低^[14];姜黄的提取物姜黄素是一种氧自由基清除剂和氧供体,能有效改善胰腺癌局部缺氧微环境,通过调节细胞周期及肿瘤细胞微环境,促进肿瘤细胞凋亡,并发挥放疗增敏作用^[15];墨旱莲中乙酸乙酯总提物对 T 淋巴细胞介导的细胞免疫具有一定的免疫调节作用^[16]。

补骨脂、莪术、土鳖虫等提取物均有较好的抗肿瘤、抗炎及免疫保护效应。

综上所述,固本化积方在治疗Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌中彰显出较好的临床疗效,能有效改善胰腺癌炎性微环境,降低血清 CRP、IL-6 水平,提高机体免疫防御能力,从而达到缓解患者临床症状、提高生存质量的目的。

参考文献

- [1] 梁丁孔,施思,徐近,等. 2016 年胰腺癌研究及诊疗进展[J]. 中国癌症杂志,2017,27(4):241-250.
- [2] 田同德,岳立云,田同良,等. 肿瘤炎症微环境与免疫的关系及中医药干预策略[J]. 中医杂志,2017,58(3):207-211.
- [3] 游捷. 肿瘤微环境和血管正常化在中西医结合治疗肿瘤中的作用机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(8):1127-1131.
- [4] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2014(4):358-370.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:368.
- [6] Haas SL, Jesnowski R, Steiner M, et al. Expression of tissue factor in pancreatic adenocarcinoma is associated with activation of coagulation[J]. World journal of gastroenterology, 2006, 12(30):4843.
- [7] Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2011, 9(1):18.
- [8] 汤忠祝,刘冠,郑晓,等. C 反应蛋白、白蛋白、血红蛋白与老年局部晚期胰腺癌放疗的相关性[J]. 中国老年学, 2014(19):5413-5414.
- [9] 孔维,唐瑞峰,田贵金,等. 白细胞介素 6 及其受体在胰腺癌细胞的表达及其对血管内皮生长因子 C 的调节[J]. 临床荟萃, 2013, 28(8):872-875.
- [10] 刘华,孙梅飞. 抗癌防移片配合化疗治疗中晚期大肠癌临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1):71-72.
- [11] 陈燕. 鲜人参、生晒参和红参的比较研究[J]. 海峡药学, 2006, 18(4):137-139.
- [12] 祝婷婷,卜平,孙云,等. 半枝莲总黄酮对 ApoE 基因敲除小鼠血清 PLTP、IL-6、CRP 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(5):394-396.
- [13] 师金凤,李海龙,王红蕾,等. 黄芪及其有效成分防治消化道肿瘤的文献评价[J]. 西部中医药, 2014(8):44-46.
- [14] 张季林,杨硕,徐彭. 淫羊藿活性成分抗肿瘤作用的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(5):163-165.
- [15] 袁芳,李文哲. 姜黄素在胰腺癌治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2015(18):3325-3327.
- [16] 钟显科. 墨旱莲中化学成分抗肿瘤活性以及总皂苷工艺优化研究[D]. 广州:华南理工大学, 2011.

(收稿日期:2018-05-30)