

● 临床报道 ●

引用:姚衡,姚德蛟. 血府逐瘀汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌 45 例[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(11): 57-60.

血府逐瘀汤加减联合化疗 治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌 45 例

姚 衡, 姚德蛟

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都, 610075)

[摘要] 目的:观察血府逐瘀汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法:将 90 例气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌患者随机分成治疗组和对照组,每组各 45 例。对照组给予化疗治疗,治疗组在对照组基础上加用血府逐瘀汤加减治疗。比较 2 组病灶疗效、生存质量(躯体、社会、情绪、认知、角色功能)评分及不良反应发生情况。结果:治疗组客观缓解率、疾病控制率分别为 17.78%(8/45)、64.45%(29/45),对照组分别为 13.33%(6/45)、53.33%(24/45),差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组各项生存质量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($P<0.05$)。治疗组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板降低及恶心呕吐的发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组心慌、心电图异常的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:血府逐瘀汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌在提高患者生存质量评分及降低化疗毒副作用方面具有较好的疗效,值得临床推广应用。

[关键词] 非小细胞肺癌;中晚期;气滞血瘀型;血府逐瘀汤加减;化疗

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.018

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌占比为 80%~85%,且初诊时多已是中晚期^[1-2],大多已失去根治性切除的治疗机会。此类患者仅能予以全身综合性治疗,如化疗、免疫治疗、靶向治疗等。然靶向治疗的条件十分苛刻,非小细胞肺癌患者中只有 40%左右的存在表皮生长因子突变^[3],而大多数患者不可避免地出现耐药性;免疫治疗的有效率仅为 20%~30%^[4]。因此,目前国内中晚期非小细胞肺癌患者治疗大多以化疗为主,但疗效并不理想。中医学认为,肺癌多为脏腑亏虚,痰瘀互结之证,而血府逐瘀汤主治胸中血瘀证,因此笔者采用血府逐瘀汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌 45 例,疗效颇佳,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2019 年

12 月由我院肿瘤科收治的 90 例中晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,按照随机数字表法将其分为治疗组与对照组,每组各 45 例。治疗组中,男 25 例,女 20 例;年龄 42~76 岁,平均(58.93±10.50)岁;东部肿瘤合作小组绩效状况(ECOG-PS)评分:0 分 18 例,1 分 27 例;组织病理类型:腺癌 27 例,鳞癌 18 例;TNM 分期:Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 27 例。对照组中,男 23 例,女 22 例;年龄 40~75 岁,平均(57.93±10.60)岁;ECOG-PS 评分:0 分 20 例,1 分 25 例;组织病理类型:腺癌 29 例,鳞癌 16 例;TNM 分期:Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 26 例。2 组性别、年龄等一般资料比较,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《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 2018. V1》^[5]拟定。

1)经病理细胞组织学确诊为非小细胞肺癌,且通过

第一作者:姚衡,男,医学硕士,医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤

通讯作者:姚德蛟,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤, E-mail: 1094509058@

影像学等多种检查,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期,不可行手术治疗;2)基因检测为阴性,无法行靶向治疗;3)免疫表达<50%,无法行免疫治疗。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定肺癌气滞血瘀证辨证标准。主症:胸闷气紧、胸痛有定处、痰血暗红、口唇紫暗;次症:咳嗽不畅、大便干结、神疲乏力、面色晦暗;舌苔脉象:舌质紫暗或有瘀斑、苔薄,脉弦或涩。具备以上 2 项及以上主症或兼有 2 项及以上次症,结合舌苔脉象,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;2)Karnofsky 功能状态评分>60 分,能耐化疗,预计生存期≥4 个月者;3)年龄≥18 岁,神志清楚,有自我判断能力;4)自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)伴有严重心肺功能损害、心律失常,3 个月内患有心肌梗死等危重疾患;2)伴有严重肝肾疾病、糖尿病、出血性疾病及恶病质;3)有精神病史;4)不配合完成本研究。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以 TP 化疗方案治疗。紫杉醇注射液(海口市制药厂有限公司,批准文号:国药准字 H10980170,规格:5 ml:30 mg/支),135 mg/m² 静脉滴注;d1+顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20040812,规格:2 ml:10 mg/支)75 mg/m²,静脉滴注,d1。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合血府逐瘀汤加减治疗。处方:桃仁 15 g,红花 10 g,赤芍 10 g,川芎 10 g,黄芪 50 g,沙参 15 g,牛膝 15 g,当归 15 g,生地 20 g,桔梗 15 g,枳壳 10 g,柴胡 15 g,甘草 6 g。咳嗽剧烈加紫菀、百部各 15 g;痰中带血加白茅根、侧柏叶各 15 g;干咳无痰加贝母、百合各 15 g;胸部疼痛加延胡索 15 g、川楝子 10 g;肢体麻木加伸筋草、络石藤各 15 g;恶心呕吐加半夏 15 g,代赭石、生姜各 10 g。每天 1 剂,水煎,取汁 300 ml,分 3 次服用,于首次化疗时服用,直至化疗结束。

2 组治疗均以 21 d 为 1 个周期,共治疗 4 个周期。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)病灶疗效。2)生存质量评定。采用欧洲癌症研究与治疗组织生命治疗核心量表

(QLQ-C30)^[7]对患者的生活质量进行评分(包括躯体、社会、情绪、认知、角色功能 5 项内容),分值与生存质量成正比例关系。3)不良反应。参照 WHO 统一制定的标准评定^[8],所有病例均于化疗过程中每周复查血常规、肝肾功能、心电图,以最严重的一次不良反应为最后评价(包括血液系统毒性、消化系统毒性、心血管及周围神经系统毒性)。

3.2 疗效标准 参照《临床肿瘤内科手册》^[8]中的有关标准评定。完全缓解(CR):全部病灶完全消失,至少维持 4 周;部分缓解(PR):病灶缩小≥50%,至少维持 4 周;稳定(SD):介于 PR 和疾病进展(PD)之间;PD:病灶增加>25%,或出现新病灶。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

3.3 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 21.0 进行数据分析处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者采用 *t* 检验,不符合正态分布则以非参数检验比较。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组病灶疗效比较 治疗组 ORR、DCR 分别为 17.78%、64.45%,对照组分别为 13.33%、53.33%,两两比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。(见表 1)

表 1 2 组病灶疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
治疗组	45	0	8(17.78)	21(46.67)	16(35.55)	8(17.78)	29(64.45)
对照组	45	0	6(13.33)	18(40.00)	21(46.67)	6(13.33)	24(53.33)
χ^2 值					1.192	0.338	1.147
<i>P</i> 值					0.551	0.561	0.284

3.4.2 2 组治疗前后生存质量评分比较 治疗后,治疗组躯体、社会、情绪、认知、角色功能评分均高于治疗前,且治疗组评分高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),但对照组各评分治疗前后组内比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	躯体功能	社会功能	情绪功能	认知功能	角色功能
治疗组	45	治疗前	34.18±0.68	11.55±4.86	16.33±0.94	34.11±0.68	21.00±18.63
		治疗后	73.00±5.09 ^{ab}	62.22±8.74 ^{ab}	71.00±2.94 ^{ab}	65.55±4.15 ^{ab}	91.00±6.68 ^{ab}
对照组	45	治疗前	37.44±4.68	9.88±7.14	18.66±1.24	34.77±1.59	35.44±11.12
		治疗后	52.00±3.26	12.72±3.33	37.78±5.15	41.11±6.02	48.33±2.35

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。

3.4.3.2 组治疗后不良反应发生情况比较 治疗组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板降低及恶心呕吐的发生率均低于对照组,差异均有统计学意

义($P < 0.05$);2 组心慌、心电图异常的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表 3)

表 3 2 组治疗后不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	血液系统				消化系统	心血管及周围神经系统	
		白细胞降低	中性粒细胞降低	血红蛋白降低	血小板降低	恶心呕吐	心慌、心电图异常	肢体麻木
治疗组	45	12(26.67)	5(11.11)	2(4.44)	1(2.22)	22(48.89)	4(8.89)	0
对照组	45	21(46.67)	15(33.33)	8(17.78)	8(17.78)	32(71.11)	6(13.33)	0
χ^2 值		3.876	6.429	4.050	6.049	4.630	0.450	-
P 值		0.049	0.011	0.044	0.014	0.031	0.502	-

4 讨 论

目前,化疗是中晚期肿瘤不可手术治疗的主要手段之一,然而化疗药物在杀死肿瘤细胞、延长患者生存期的同时也杀死了正常细胞组织,尤其是血液、淋巴细胞等^[9]。因此,化疗药物常给患者带来各种毒副作用,包括血液系统毒性、消化系统毒性、心血管及周围神经系统毒性,从而加速了肿瘤的进展,影响化疗预后。对于化疗毒副作用,目前现代医学并无有效的防治方案,因此中医药成为了其防治的重要手段。

肺癌属于中医学“肺积”范畴。《素问·奇病论》载:“病胁下满气上逆……病名曰息积,此不妨于食。”《难经·论五脏积病》云:“肺之积曰息贲……久不已,令人洒淅寒热,喘咳,发肺壅。”以上这些描述与肺癌的主要临床表现有类似之处。明·张景岳《景岳全书·虚损》载:“劳嗽,声哑,声不能出或喘息气促者,此肺脏败也,必死。”此同晚期肺癌的临床表现相同,并明确指出其预后不良。本病病机属于本虚标实之证^[10]。肺为娇脏,主气、司呼吸,易感外邪。正虚外邪侵肺,其宣发肃降功能受损,一身之气不能正常运转,气机阻滞,久而耗伤本方机体精气,正不胜邪而入里,以致脏腑亏虚,痰瘀互结。正如《杂病源流犀烛》所载:“邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰,为食,为血,皆得与正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块。”故肺癌因虚而得病,因虚而致实,是一种全身属虚、局部属实的疾病。再加上化疗药物乃大寒大热之品,肿瘤患者正气本虚,药物毒性峻猛,在攻伐体内癌毒的同时,使正气更加虚弱,故中晚期肺癌治当以益气扶正、行气活血化痰为主。

桃红四物汤具有行气散瘀、活血补血之效,主治血虚兼瘀之证。在活血的同时注重养血,使瘀去

而新生;肿瘤患者本虚标实,营血虚衰,气血不畅,脏腑经络不得充养,因此治当以补血调血为要,不可过于活血而伤及根本。现代临床研究发现桃红四物汤治疗恶性肿瘤具有良好的临床疗效。如杨海燕等^[11]发现桃红四物汤配合化疗治疗恶性肿瘤的疗效优于单用化疗;姜林等^[12]发现桃红四物汤能明显抑制 Lewis 肺癌转移,下调血管内皮生长因子表达水平,降低微血管密度。肿瘤患者气机郁滞,阳气内郁,常四肢不温,此乃四逆之象,肝气郁结,肝脾不和,故治当疏肝解郁,透邪外出,和逆升清,可选用血府逐瘀汤加减治疗。该方出自清代王清任所著《医林改错》一书中,具有活血化瘀、行气止痛之效,主治胸中血瘀证。该方具备桃红四物汤及四逆散之形,再以桔梗为引经之药,载诸药上行,入肺,达病之所在。方中黄芪归肺脾之经,益气固表、匡扶正气;桃仁行气活血而润燥;红花活血化痰而止痛;赤芍、川芎活血散瘀,上行头目,中开郁结,下行血海;当归、生地黄益阴养血,和血调经,与赤芍、川芎相合,使瘀祛而新生;沙参润燥养肺;牛膝引血下行,祛瘀通脉;桔梗、枳壳一升一降,理气宽胸;柴胡疏肝解郁,透邪外出,与桔梗、枳壳同用尤擅理气行滞,共奏升清降浊之效,与生地黄、当归相合,使升散而不伤阴血;甘草调和诸药。诸药配伍,使气血和顺,瘀血得去,再根据患者实际病情,随症加减。既行血分之瘀,又解气分之郁;既行气活血,又滋阴养血,活血散瘀之时又无伤血之虑;既升达清阳,又降泻浊阴,使气机调达、气血和顺。

肿瘤组织中存在众多畸形血管,使得肿瘤组织一直处于一种缺氧、低灌注的微环境中,而这种微环境能增加肿瘤细胞生长、侵袭、转移等风险,影响患者预后^[13]。诸多研究显示,血府逐瘀汤能改善肿瘤高凝状态,抑制血小板活性,加快微循环血流速

度,抑制畸形血管生成,促进有效血管生成,从而减少乏氧、低灌注细胞。并且其所具有的活血化瘀中药能抑制肿瘤细胞相关黏附蛋白的表达,减少肿瘤细胞对基底膜及血管内皮细胞的黏附性,从而抑制其转移^[14]。同时其还能抑制并下调肿瘤细胞多药耐药基因及其蛋白的表达,从而增强其对化疗药物的敏感性^[15]。黄芪能有效激活内源性白细胞介素-2,使人体免疫力增强,其主要有效成分黄芪甲苷可以通过调节特定信号通路来抑制肿瘤进展,如PI3K/Akt 通路等;并且黄芪甲苷还能使人肺癌A549 细胞凋亡^[16]。

本研究结果显示,治疗组在控制率及缓解率上略优于对照组,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但在提高生存质量以及降低化疗毒副作用方面,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明血府逐瘀汤能降低化疗对患者带来的毒副作用,有效改善患者生活质量,值得临床推广和运用。

参考文献

[1] 李兰曼,魏玮. 肺癌流行病学和危险因素研究进展[J]. 肿瘤研究与临床,2018,30(12):875-879.

[2] 迪娜·木拉力,胡昕. 远程医疗在肺癌中的应用及前景[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(6):555-557.

[3] 陈羽中,沈波. EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌的靶向治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(5):454-462.

[4] 张连民,岳东升,张真发,等. 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的应用进展[J]. 国际生物医学工程杂志,2019,42(3):239-244.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会

(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 2018. VI[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.

[6] 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,2002:109-117.

[7] H ZHAO, K KANDA. Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30[J]. Quality of life research; an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2000, 9(2): 129-137.

[8] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2016:88-117,132-140.

[9] 查晓芳. 化疗药物常见的毒副作用[J]. 医学信息,2015(12):245.

[10] 吴玉生,代兴斌,邢明远,等. 益气除痰散结法治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(2):215-221.

[11] 杨海燕,童彩玲,黄梅. 桃红四物汤配合新辅助化疗治疗瘀血内阻型乳腺癌的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(10):1327-1328.

[12] 姜林,孔庆志,李小菊. 桃红四物汤对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤自发性肺转移抑制作用的实验研究[J]. 湖北中医杂志,2012,34(3):24-25.

[13] 刘国慧,王春波,鄂明艳. 放疗联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌的机制及研究前景[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(12):847-851.

[14] 黄良文,刘建民,袁淮涛. 活血化瘀中药抗肿瘤转移作用的研究进展[J]. 中国医药科学,2014,4(6):37-39,67.

[15] 徐俊明,崔学锋,李冉冉. 血府逐瘀汤加减结合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 内蒙古中医药,2018,37(7):64-65.

[16] 张乔,张琦,李静. 黄芪甲苷抗肿瘤作用研究进展[J]. 中医药信息,2019,36(1):129-132.

(收稿日期:2021-04-12)

(上接第 53 页)主水,主纳气,肾精亏虚,则肾气不足,固摄无力,夜尿频数;舌淡白、苔厚腻乃痰湿之证,脉沉细涩为肾虚之征,舌下络脉瘀曲亦是血瘀之象。选用涤痰汤涤痰开窍,通窍活血汤活血通窍,六味地黄丸滋补肾精,紧扣病机,疗效显著。

参考文献

[1] DAVIS FG, MCCARTHY BJ. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2001, 1(3):395-401.

[2] SATHORNSUMETEE S, RICH JN, REARDON DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma[J]. Neurol Clin, 2007, 25(4):1111-1139.

[3] 张也,张艳,贾刚. 脑胶质瘤的治疗现状和进展[J]. 中国医药指南,2018,16(32):12-14.

[4] 鄧忠怡,马金雨,王悬,等. 王祥麒风、痰、瘀、毒为纲辨治脑胶质瘤术后复发[J]. 中医药临床杂志,2020,32(1):47-50.

[5] 杨炳奎,曹振铨,霍介格. 肿瘤的中医命名与分类[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(10):19-20.

[6] 王兵,赵彪,侯炜,等. 朴炳奎辨治脑瘤经验[J]. 中医杂志,2013,54(17):1455-1457.

[7] 梁冰,孙静云,叶放. 周仲瑛教授病机辨证颅内肿瘤的临床经验[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(2):195-197.

[8] 王宏蕾,赵静. 张国恩教授治疗脑胶质瘤经验总结[J]. 中国误诊学杂志,2019,14(8):378-380.

[9] 姜春风,刘鑫,贡济宇,等. 石菖蒲对血脑屏障通透性的调节作用及机制研究进展[J]. 人参研究,2018,30(1):44-45.

[10] 马岱朝,陈会生,刘辉. 基于网络药理学探讨涤痰汤治疗脑梗死作用机制[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(4):350-355.

[11] 牟艳杰,董梦久. 通窍活血汤加减治疗内伤瘀血性头痛 60 例疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报,2011,13(6):53-54.

[12] 曲靖,蔡光先,胡学军. 六味地黄丸(汤)的现代药理研究进展[J]. 湖南中医杂志,2007,23(6):78-80.

(收稿日期:2020-12-12)