

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.008

肺癌的中医药维持治疗思路

侯 炜^{*}, 王 兵¹, 颜琳琳²

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053; 2. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科)
基金项目: 中国中医科学院名医名家传承项目资助 (CM20121002)

摘要 随着现代化学治疗模式在肿瘤治疗领域的不断发展, 维持治疗越来越受到重视, 但也存在毒副作用较多、过度治疗、费用偏高等弊端。中医药在长期稳定瘤体, 防止复发转移, 改善远期生存率等方面具有优势。朴炳奎教授采用益气养阴清肺、化痰祛瘀散结、清热解毒通络等法, 结合肺癌的中医辨证分型及病情发展特点, 拟定了益气养阴、清热解毒为主的肺瘤平 I 号方和益气养阴、活血化瘀、解毒抗癌为主的肺瘤平 II 号方用于肺癌的维持治疗。

关键词 肺癌; 维持治疗

西医学维持治疗的定义为“经过合理的初始治疗, 病情控制以后, 进而采取的包括药物、疫苗或抗体等任何持续的治疗措施而防止疾病进展的方法”^[1]。肿瘤的维持治疗即肿瘤患者在完成标准周期治疗且疾病得到控制后再接受的延续治疗, 也可以理解为一线治疗的延伸或是提前进行的二线治疗。维持治疗的理论基础是基于 Goldie 假说^[2], 即尽早使用非交叉抑制药物, 在耐药产生前提高杀伤肿瘤细胞的效能, 最大可能优化治疗效果。维持治疗的主要目的是延缓疾病进展、预防症状恶化、维持体能状态以使患者能接受更多的治疗, 并最终延长总生存期。

目前晚期非小细胞肺癌患者维持治疗主要以化疗及靶向治疗为主, 比较常用的药物有培美曲塞、健择、多西他赛、厄洛替尼、吉非替尼等^[3]。国际多个大型临床试验表明, 化疗或者靶向维持治疗对于改善疾病进展时间、减轻毒性反应、延长中位生存期等方面更具优势^[4-7]。但是维持治疗还存在一些问题, 例如: 维持治疗的定义是否恰当; 维持治疗给药模式仍不确定, 连续性维持治疗和转换性维持治疗如何选择; 维持治疗的最佳持续时间等。此外, 在维持治疗中应该考虑多学科和个体化治疗相结合, 针对不同个体找到最合适的维持治疗药物和方案, 使患者更多获益。

1 中医药维持治疗的应用

维持治疗的主要目的是尽可能地延长疾病的有效控制时间, 这就需要患者对长时间的治疗有一定耐受性。而中医药作为肿瘤术后或者放化疗后的辅助治疗, 以良好的临床疗效、较少的毒副作用、较低的治疗费用等, 得到了广大患者的认可。

中医药维持治疗作为肿瘤晚期患者的一种有效方法正逐渐引起国内外专家的重视, 并进行了一系列的中医药维持治疗的临床观察研究。柴小姝等^[8]采用随机对照方法研究了中药消积饮维持治疗晚期非小细胞肺癌, 结果证明治疗组和对照组中位生存期分别为 193 天、98 天, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$), 疾病无进展生存期分别为 152 天、76 天, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$), 提示消积饮维持治疗可延长晚期非小细胞肺癌患者中位生存期及无进展生存期。刘志臻等^[9]采用随机对照方法观察肺泰胶囊维持治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效, 结果显示肺泰胶囊组患者的无进展生存期较对照组延长了 1.56 个月, 未发生明显不良事件和毒副反应, 并可改善临床症状, 对控制肿瘤病情也起到一定作用。姜怡等^[10]采用中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌, 结果显示, 治疗组疾病进展时间较对照组延长 23 天, 但差异无统计学意义 ($P = 0.063$), 生活质量改善明显, 说明中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌在延长疾病进展时间方面与单纯西药维持疗效相当, 在提高生活质

* 通讯作者: houwei1964@sohu.com

量方面更具优势。

中国中医科学院广安门医院朴炳奎教授在临床中十分重视中医药维持治疗在晚期肿瘤中的应用^[1], 认为恶性肿瘤的发生发展始终围绕着正气虚损与邪毒内聚两个方面进行, 肿瘤患者经过一线治疗后, 机体正气与邪毒力量发生改变, 如果正气尚能够抗邪, 则可维持疾病缓解状态, 如果正虚邪盛无力抗邪, 则会导致疾病进展或者复发。此时辨证使用中药汤剂或中成药进行维持治疗, 调节阴阳平衡, 恢复正气抗邪能力, 即所谓“适其邪正盛衰而调之”。恢复“阴平阳秘”状态, 则可达到长期稳定肿瘤, 防止复发转移, 改善远期生存率目的。

2 中医药维持治疗肺癌的主要法则

肺癌经过标准一线药物治疗后达到完全缓解或者部分缓解时, 机体多处于气血、阴津耗伤状态, 而癌毒邪气也渐衰, 正邪处于势均力敌状态。临床常见的证型有阴虚内热证、痰瘀互结证、热毒灼络证等。治则主要包括益气养阴清肺以扶助正气; 化痰祛瘀散结、清热解毒通络以祛除癌邪。朴炳奎教授临证重视灵活掌握“养正积自除”和“邪祛则正安”二者之间的辨证关系, 认为应根据具体病情, 或补中有泻, 或攻中寓补, 或攻补兼施, 因人因时而异, 只有将扶正与祛邪有机地结合, 才能做到有的放矢^[2]。

2.1 益气养阴清肺

《素问·经脉别论》曰“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”。朴炳奎教授认为, 化疗药物属于中医“性烈”、“大毒”之药, 在杀伤肿瘤细胞的同时也致正气大伤, 易使脾胃功能受损, 脾胃健运失常, 水谷运化不及, 气血津液化生乏源, 脾气不能上散精微敷布肺脏, 肺之气阴呈现亏乏状态, 加之本有残留癌毒邪气未尽, 恋伏肺脏, 耗损肺津, 所以常见肺之气阴不足, 虚热内生表现。治宜益气养阴, 清肺生津, 药用黄芪、太子参、白术、山药、沙参、百合、麦冬、知母、苦杏仁、桔梗、炒栀子、黄芩、陈皮、法半夏、半枝莲、焦山楂、焦神曲、焦麦芽、甘草等。现代实验研究表明, 益气养阴清肺中药对于肺癌具有良好的疗效, 如应用中药扶正方(黄芪、白术、北沙参、天冬)治疗小鼠 Lewis 肺癌, 其能抑制肿瘤生长, 稳定病灶, 消除循环免疫复合物对 T 细胞免疫功能的抑制, 增强血清红细胞免疫黏附促进因子活性, 降低抑癌因子活性, 这对杀伤血液中的癌细

胞, 防止肺癌转移有积极作用^[3]; 益气养阴中药抗肿瘤转移的作用机制可能通过降低 Lewis 肺癌及 B16 黑色素瘤细胞合成分泌血栓素 B_2 (TXB_2) 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ ($6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$) 的含量, 促进组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 的合成、分泌, 降低肿瘤细胞的黏附能力, 同时能提高白细胞介素 2 (IL-2) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的水平来发挥调节机体免疫系统及直接抑制和杀伤肿瘤细胞效应^[4]。

2.2 化痰祛瘀散结

《难经·二十二难》曰“气主煦之, 血主濡之。”“肺为气之主”, 肺气耗伤, 宣降失职, 无以通调水道, 水津运行不畅, 凝聚成湿, 久壅成痰; 加之化疗伤脾, 中焦无以运化水液, 水津失于输布, 聚而为痰。痰浊既成, 阻痹脉络, 致使血行不利, 而机体本已气虚, 无力推动血行, 血流迟缓, 渐致瘀滞。如《医林改错》所言“元气既虚, 必不能达于血管, 血管无气, 必停留而瘀。”痰浊与瘀血相合, 胶结为患, 遂成痰瘀互结之证。治宜化痰祛瘀散结, 药用黄芪、太子参、麦冬、川贝母、瓜蒌、姜半夏、川芎、赤芍、鸡血藤、莪术、白英、山慈菇、焦山楂、焦神曲、焦麦芽、甘草等。实验研究发现, 祛瘀化痰法具有抗肺癌转移作用, 其机制可能在于影响肺癌细胞组织因子 (TF)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管内皮生长因子 (VEGF)、E 钙黏素 (E-cad)、白细胞分化抗原 44 (CD44) 的蛋白合成和基因转录两个水平的表达, 进而影响肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移和侵袭以及细胞外基质的降解和肿瘤血管的生成, 从多步骤、多环节、多靶点抑制肺癌转移^[5]。使用化痰散结方药可诱导人肺癌 SPC-A1 细胞凋亡, 其机制可能与上调凋亡相关细胞表面分子 Fas、下调其配体 FasL 以及上调细胞表面肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 表达有关^[6]。

2.3 清热解毒通络

肺癌化疗后出现痰瘀互结状态, 如不及时纠正, 痰瘀壅聚日久, 一方面入于络脉, 即叶天士所谓“久病入络”, 络脉痹阻, 伤津耗气, 损精败血, 导致肿瘤进展; 另一方面, 痰瘀有形之邪踞于肺脏, 肺气不能宣泄清肃, 百脉无以潮动, 经脉气血郁结不通, 阳气不得宣发, 郁而生热, 又可灼伤络脉。治疗宜遵循《黄帝内经》“热者寒之”、“结者散之”之旨, 采用清热解毒通络之法, 药用白术、山药、牡丹皮、炒栀子、连翘、虎杖、夏枯草、土茯苓、芦根、郁金、赤芍、僵蚕、金荞麦、

鱼腥草、焦山楂、焦神曲、焦麦芽、甘草等。热毒内蕴是多种肿瘤发生发展的重要病机与病理变化,而应用清热解毒法可减轻某些恶性肿瘤或其某个阶段的症状,且能在一定程度上控制肿瘤的发展。实验研究表明,清热解毒中药可通过抑制细胞增殖,诱导凋亡、分化及逆转,调节机体免疫水平,调控细胞信号通路及传导,抗突变,抑制血管生成和抗耐药等多种途径发挥抗肿瘤作用^[7];清热解毒法能降低肺癌组织基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达,上调基质金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1) 表达,从而抑制小鼠 Lewis 肺癌的转移^[8]。

由于中医药维持治疗的疗程一般比较长,朴炳奎教授根据中晚期肺癌阴虚内热、痰瘀互结、热毒灼络等病机特点,结合自己多年临床经验,拟定了以益气养阴、清热解毒为主要治法的肺癌平膏,主要药物为黄芪、党参、沙参、麦冬、川贝母、桔梗、苦杏仁、败酱草、白花蛇舌草等。经全国 10 多所三级甲等医院肿瘤科的协作观察,肺癌平膏对中晚期肺癌患者具有改善临床症状、提高免疫、增强体质、减轻化疗毒副作用、提高生存质量、稳定瘤灶、延长生存期等作用^[9],并且与化疗配合使用还可增强化疗的效果,减轻化疗对消化道、造血系统、肝肾功能的损伤^[9]。

考虑到肺癌患者较高的远处转移,朴炳奎教授研制了肺癌平 II 号,用于经过手术或者一线标准化疗之后的肺癌患者,防止其复发和转移。肺癌平 II 号以益气养阴、活血化瘀、解毒抗癌法则组方,由黄芪、西洋参、沙参、麦冬、冬虫夏草、桃仁、红花、黄精、白花蛇舌草、拳参、败酱草等药物组成。方中以黄芪、西洋参、沙参、麦冬益气养阴;以党参、白术等药物“培土生金”,健脾益肺;以桃仁、红花活血化瘀,改变全血黏度,改善肿瘤患者高凝状态,减少血行转移机会;配以白花蛇舌草、拳参、败酱草解毒抗癌。诸药合用,共奏益气养阴、活血化瘀、清热解毒抗癌之功。

3 小结

虽然化疗药物培美曲塞、吉西他滨、多西他赛等对晚期非小细胞肺癌的维持治疗取得了一定疗效,靶向药物的维持治疗也显示了积极的结果,但仍存在毒副作用较多、过度治疗、费用偏高等弊病。中医药在肿瘤维持治疗方面逐渐受到重视。朴炳奎教授综合中医理论与现代研究,坚持以扶正为主,攻邪为辅的治疗原则,提出了肺癌中医药维持治疗三个法则,具有一定借鉴意义。因此,我们还

应充分挖掘名老中医经验,寻找有效的中医药维持治疗方法,建立更加合理的临床疗效评价体系,为中医药维持治疗肺癌提供更加坚实的循证医学证据。

参考文献

- [1] Owonikoko TK, Ramalingam SS, Belani CP. Maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer: current status, controversies, and emerging consensus [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(9): 2496-2504.
- [2] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate [J]. Cancer Treat Rep, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
- [3] 李慧杰, 齐元富, 李秀荣. 中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌的可行性探讨 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21(11): 845-847.
- [4] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [5] Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial [J]. Lung Cancer, 2006, 52(2): 155-163.
- [6] Muir VJ, Dhillon S. Erlotinib: as maintenance monotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. BioDrugs, 2011, 25(3): 139-146.
- [7] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 753-760.
- [8] 柴小姝, 何春霞, 吴万垠, 等. 消积饮维持治疗晚期非小细胞肺癌对生存期的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2547-2548.
- [9] 刘志臻, 余宗阳, 欧阳学农, 等. 肺泰胶囊维持治疗对中晚期非小细胞肺癌无进展生存期的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(4): 344-346.
- [10] 姜怡, 刘苓霜, 李春杰, 等. 中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌对疾病进展时间和生活质量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 30(10): 1311-1316.
- [11] 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.
- [12] 郑红刚, 花宝金. 朴炳奎辨治肺癌学术思想与经验探析 [J]. 中医杂志, 2010, 51(4): 304-306.
- [13] 程晓东, 郭峰, 刘嘉湘, 等. 中药扶正方对小鼠 Lewis 肺癌的疗效及其免疫学机理的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 88-90.

- [4] 李涌健. 益气养阴防治癌转移的实验研究 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(1): 49-52.
- [5] 姜林. 祛瘀化痰法抗肺癌转移的分子机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [6] 杨勤建, 陈振发, 雷良蔚, 等. 化痰散结方对人肺癌细胞 Fas-FasL 和 TNFR1 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 183-186.
- [7] 潘磊, 陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 569-571.
- [8] 高静东, 陈嘉璐, 张蕾. 清热解毒法对小鼠 Lewis 肺癌

瘤组织 MMP-9 及 TIMP-1 表达的影响 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(10): 76-77.

- [9] 朴炳奎, 唐文秀, 张宗岐, 等. 肺癌平膏治疗晚期原发性肺癌临床观察: 附 339 例临床分析 [J]. 中医杂志, 1991, 32(4): 21-23.
- [20] 王芳, 花宝金, 李丛煌. 肺癌平膏 II 号合并化疗治疗非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(9): 53-54.

TCM Maintenance Therapy for Lung Cancer

HOU Wei¹, WANG Bing¹, YAN Linlin²

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT The maintenance therapy is valued with the development of modern chemotherapy in cancer treatment, but there are still some defects such as side effects, over-treatment and high costs. Chinese medicine has advantages in stabilizing the tumor, preventing recurrence, and improving long-term survival. Dr. PIAO Bingkui has developed *Feiliuping I Formula* and *Feiliuping II Formula* for the maintenance treatment of lung cancer with qi-supplementing yin-nourishing lung-clearing method, phlegm-transforming, stasis-dispelling and bind-dissipating method and heat-clearing, toxin-resolving and network vessels-freeing method based on traditional Chinese medicine pattern identification.

Keywords traditional Chinese medicine; lung cancer; maintenance treatment; *Feiliuping Paste*; PIAO Bingkui

(收稿日期: 2013 - 09 - 24; 修回日期: 2013 - 11 - 26)

编辑: 焦 爽

(上接第 294 页)

- [9] 邹海萍, 朱玉芬, 王德兴, 等. 肠宁方治疗脾虚湿热型晚期大肠癌 38 例观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1116-1117.
- [20] 赵群, 李勇, 杨进强, 等. 健脾益气中药对胃癌患者脾虚证与生物学行为的影响 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(35): 8148-8151.

- [21] 肖月升, 耿建芳, 杨瑞合, 等. 初论“中心辨证”: 学习于尔辛教授“肝癌的‘本’是脾虚”论点的启示 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(6): 1062-1063.
- [22] 陈梦溪, 张红. 癌症 - 专科专病名医临证实录丛书 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2011: 41-468.
- [23] 高少才, 任娟莉, 刘龙. 癌症考辨与“脾衰”是癌症发病之本初探 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1354-1355.

The Spleen-Deficiency Nature of Tumor Microenvironment

HAN Qinrui¹, FU Xiuqiong², YU Zhiling², SUN Xuegang¹

(1. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangdong Province 510515; 2 School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University)

ABSTRACT Cancer is the most serious public health problem confronting the world today. The immunity-editing theory supplements and updates the tumor cell-centered theory. The tumor microenvironment promotes tumor immune stalemate to tumor immune escape. Chronic inflammation and immune suppression are the core features and can be seen in many tumor models and tumor cases with spleen deficiency pattern. So spleen deficiency may be the core pathogenesis of tumor microenvironment. Spleen-supplementing herbs are effective for cancer, based on improving the function of tumor microenvironment-related cells and molecules and potentially reversing the tumor immune escape. Regulating the tumor microenvironment with spleen-supplementing herbs may be a new idea in preventing and treating cancer in Chinese medicine.

Keywords tumor microenvironment; immunity editing; spleen deficiency; inflammation

(收稿日期: 2013 - 10 - 22; 修回日期: 2013 - 12 - 02)

编辑: 黄 健