

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.21.013

养阴散结法和化痰祛瘀法辅助化疗治疗胃癌 60 例临床观察

卫蓉*, 杨柱, 刘华蓉, 李鑫, 张书国

(贵阳中医学院第一附属医院, 贵州省贵阳市宝山北路 71 号, 550001)

基金项目: 贵阳市科技计划资助项目 甌科合同 (2011103) 31 号

摘要 目的 观察养阴散结法、化痰祛瘀法辅助化疗分别治疗胃癌阴虚、痰瘀互结证的临床疗效。方法 将 60 例胃癌患者根据中医辨证分为阴虚组 (给予化疗及养阴散结方加减) 及痰瘀交阻组 (给予化疗及化痰祛瘀方加减), 每组 30 例, 化疗每 28 天为 1 个周期, 共治疗两个周期, 中药每个疗程 21 天, 共治疗 4 个疗程。观察两组患者治疗前后卡氏评分判定临床疗效, 记录体重增减情况判定体重疗效, 检测 T 细胞亚群, NK 细胞, 肿瘤标志物 CA199、CA724、CA125, 癌胚抗原 (CEA) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平的变化。结果 两组患者临床疗效比较, 阴虚组总有效率 78.33%, 痰瘀交阻组总有效率 76.67%; 两组患者体重疗效比较, 阴虚组体重增加及稳定率 80.00%, 痰瘀交阻组体重增加及稳定率 83.33%, 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及 NK 细胞均较治疗前明显增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), $CD8^+$ 较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后肿瘤标志物 CA199、CA724、CA125、CEA 及 VEGF 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后阴虚组 $CD4^+$ 、CA125 及 VEGF 较痰瘀交阻组升高 (均 $P < 0.05$), 其余指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 养阴散结法、化痰祛瘀法辅助化疗分别治疗胃癌证属中医阴虚、痰瘀互结者均有确切疗效。

关键词 胃癌; 养阴散结; 化痰祛瘀; 肿瘤标志物

胃癌是常见的恶性肿瘤, 同时也是我国最常见的四大恶性肿瘤之一^[1-2]。临床上 70% 以上的患者早期无明显症状, 到中晚期才会出现上腹部疼痛、乏力、食欲不振、身体消瘦、恶心呕吐、消化道出血、穿孔、代谢障碍及肿瘤扩散转移而引起的相应症状^[3], 因此大部分患者诊断时已经发展为中晚期胃癌。我们应用养阴散结、化痰祛瘀法辅助治疗胃癌 60 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照中国抗癌协会编制的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[4] 中有关胃癌的诊断标准。

中医辨证标准参照国家技术监督局发布的《中医临床诊疗术语·证候部分》^[5]、《中药新药临床研究指导原则》^[6] 以及《中医诊断学》^[7] 中脏腑辨证内容。阴虚证: 胃内灼热, 胃脘嘈杂, 食后脘

痛, 口干欲饮, 饥不欲食, 纳差食少, 五心烦热, 大便干结, 舌红或红绛, 少苔或光剥苔, 脉细数。痰瘀交阻证: 脘腹痞闷胀痛, 呕吐痰涎, 饥不欲食, 或进食不畅, 甚至反食夹有多量黏液, 舌淡苔白腻或白滑, 脉滑或缓或细缓; 或胃脘刺痛, 痛有定处, 痛处拒按, 可及肿块质硬, 吐血, 便黑, 口唇爪甲紫暗, 面色黎黑, 舌紫暗或见瘀斑瘀点, 脉细涩或涩。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准和中医辨证标准; 卡氏评分 (Karnofsky)^[8] ≥ 50 分, 预计生存 3 个月以上者; 年龄 18~85 岁; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并心脑血管、肝、肾等重要器官严重的器质性疾病或 (及) 功能衰竭, 以及造血系统严重原发性疾病者; 精神病患者; 依从性差, 不能按临床试验方案用药和接受观测者; 过敏体质或对试验药物过敏者。

* 通讯作者: 1245453665@qq.com, 13985056738

1.4 一般资料

60 例胃癌患者来源于 1999 年 6 月至 2011 年 6 月贵州省中医院门诊及肿瘤科病房, 根据中医辨证分为阴虚组和痰瘀交阻组各 30 例, 全部病例经病理学明确诊断为胃癌。阴虚组男 18 例, 女 12 例; 年龄 34 ~ 76 岁, 平均 (54.76 ± 9.89) 岁; 病程 0.5 ~ 3 年, 平均病程 (1.85 ± 0.25) 年; TNM 分期^[8]: II 期 13 例, III_a 期 10 例, III_b 期 7 例; 分型^[9]: 低分化腺癌 9 例, 中分化腺癌 12 例, 高分化腺癌 7 例, 印戒细胞癌 2 例, 未分化癌 0 例; 行胃癌根治手术者 19 例, 胃癌部分切除术者 6 例, 带瘤生存者 5 例。痰瘀交阻组男 14 例, 女 16 例; 年龄 38 ~ 82 岁, 平均 (59.89 ± 9.68) 岁; 病程 1 ~ 2.5 年, 平均病程 (1.68 ± 0.20) 年; TNM 分期^[8]: II 期 10 例, III_a 期 11 例, III_b 期 9 例; 分型^[9]: 低分化腺癌 7 例, 中分化腺癌 13 例, 高分化腺癌 8 例, 印戒细胞癌 0 例, 未分化癌 2 例; 行胃癌根治手术者 15 例, 胃癌部分切除术者 12 例, 带瘤生存者 3 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

基础化疗方案: PFL 方案^[11], 顺铂 (PDD, 河南省国药医药有限公司生产, 国药准字 H20045501) 33 mg/m² 静脉点滴; 5-氟尿嘧啶 (5-FU, 山西亚宝药业集团股份有限公司, 批号 070502) 500 mg/m² 静脉点滴; 亚叶酸钙 (Lv, 广东岭南制药有限公司, 国药准字 H20040396) 300 mg/m² 静脉点滴。用药时间均为第 1 天、第 8 天、第 15 天, 每 28 天为 1 个周期, 共治疗两个周期。Lv 一般需在 5-FU 前应用, 根据患者情况适当调整。

阴虚组: 给予养阴散结方: 醋鳖甲 20 g (先煎), 莪术 10 g, 冬凌草 20 g, 猫爪草 20 g, 北沙参 20 g, 天冬 20 g, 麦冬 20 g, 五味子 6 g, 百合 20 g, 薏苡仁 20 g 等, 每日 1 剂, 分 3 次口服。痰瘀交阻组: 给予化痰祛瘀方: 醋鳖甲 20 g (先煎), 莪术 10 g, 冬凌草 20 g, 猫爪草 20 g, 瓜蒌皮 20 g, 法半夏 10 g, 黄连片 6 g, 百合 20 g, 桃仁 20 g 等, 每日 1 剂, 分 3 次口服。

两组肾虚重者加用生地黄 20 g、熟地黄 20 g、山萸肉 20 g、巴戟天 20 g、续断 20 g、狗脊 20 g 或六味地黄丸加減; 气虚明显者多加用炙黄芪 20 g

或玉屏风散加減; 痰湿较重, 舌苔厚腻者, 可加用胆南星 10 g、浙贝母 10 g 等; 瘀血重者可加用丹参 10 g、川芎 10 g、益母草 20 g 等; 纳呆明显者加用益智仁 10 g、木瓜 10 g。

两组口服中药均 21 天为 1 个疗程, 连续观察 4 个疗程。

2.2 观察指标及方法

观察两组患者治疗前后卡氏评分^[8]、体重增减情况, T 细胞亚群, NK 细胞, 肿瘤标志物 CA199、CA724、CA125, 癌胚抗原 (CEA), 血管内皮生长因子 (VEGF) 水平的变化及血常规、肝功能、肾功能变化。

2.3 疗效判定标准

临床疗效标准: 参照文献^[8] 采用卡氏评分进行判定: 治疗后卡氏评分上升 ≥ 20 分为显效, 上升 < 20 分为有效, 无升高或者较治疗前降低者为无效。

体重疗效标准^[12]: 体重较治疗前增加或减少 2 kg 者为上升或下降, 增加或减少未超过 2 kg 者为稳定。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 计量资料用 t 检测, 用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 率的比较采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

阴虚组 30 例, 显效 4 例, 有效 18 例, 无效 8 例, 总有效率 78.33%。痰瘀交阻组 30 例, 显效 5 例, 有效 18 例, 无效 7 例, 总有效率 76.67%。两组临床疗效总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者体重疗效比较

阴虚组 30 例, 体重上升 9 例, 稳定 15 例, 下降 6 例, 增加及稳定率 80.00%。痰瘀交阻组 30 例, 体重上升 10 例, 稳定 15 例, 下降 5 例, 增加及稳定率 83.33%。两组体重增加及稳定率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 T 细胞亚群、NK 细胞比较

表 1 示, 两组患者治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞均较治疗前明显增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), CD8⁺ 较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后阴虚组 CD4⁺ 较痰瘀交阻组升高 ($P < 0.05$), 其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组胃癌患者治疗前后 T 细胞亚群、NK 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD8 ⁺ (%)	NK
阴虚组	治疗前	30	28.26 ± 5.02	1.02 ± 0.22	27.64 ± 2.25	21.68 ± 3.34
	治疗后	30	43.42 ± 5.58 ^{**△}	1.76 ± 0.34 [*]	23.88 ± 3.18 [*]	24.85 ± 3.58 [*]
痰瘀交阻组	治疗前	30	21.00 ± 4.79	0.82 ± 0.12	28.50 ± 5.27	19.46 ± 3.82
	治疗后	30	35.43 ± 4.56 ^{**}	1.50 ± 0.26 [*]	24.80 ± 4.24 [*]	22.81 ± 4.67 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; △ $P < 0.05$

表 2 两组胃癌患者治疗前后肿瘤标志物、CEA 及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CA199 (U/ml)	CA724 (U/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (ng/ml)	VEGF (ng/L)
阴虚组	治疗前	30	70.91 ± 18.24	23.47 ± 10.2	68.25 ± 16.94	9.48 ± 6.72	559.04 ± 76.35
	治疗后	30	25.47 ± 12.35 ^{**}	6.3 ± 2.5 ^{**}	35.16 ± 9.7 ^{**△}	4.25 ± 2.72 [*]	397.24 ± 87.63 ^{**△△}
痰瘀交阻组	治疗前	30	64.21 ± 16.37	21.64 ± 11.7	72.24 ± 8.6	10.98 ± 5.46	496.53 ± 121.13
	治疗后	30	28.83 ± 16.81 [*]	6.64 ± 3.9 ^{**}	23.38 ± 10.94 ^{**}	4.56 ± 2.89 [*]	290.64 ± 97.38 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

3.4 两组患者治疗前后肿瘤标志物、CEA 及 VEGF 比较

表 2 示, 两组患者治疗后肿瘤标志物 CA199、CA724、CA125、CEA 及 VEGF 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后阴虚组 CA125 及 VEGF 较痰瘀交阻组升高($P < 0.05$), 而 CA199、CA124、CEA 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.5 安全性观察

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能无明显变化。

4 讨论

脾胃居于中焦, 为上下升降之枢纽。《叶天士医案》曰“脾宜升则健, 胃宜降则和。太阴湿土, 得阳始运, 阳明燥土, 得阴始安。”脾胃处于中焦, 中焦如枢, 升降有常, 纳运有度, 使诸邪无所生。现代人由于生活节奏加快, 生存压力增大, 情志怫郁, 易耗气伤津, 胃阴受损。加之现代治疗手段尤其是化学治疗、放射治疗易产生阴毒邪火, 从而损伤人体阴精, 导致胃阴不足; 由于手术中失血、失津, 更加耗伤人体的气血津液; 大病后阴伤不复, 阴虚证迭见, 产生系列阴虚的临床表现, 因此, 对胃癌的治疗提出了养阴散结之大法。另外, 胃居中州, 属腑以通为用, 气滞浊阻血瘀是肿瘤形成的重要因素, 故治疗上选用化痰祛瘀大法。

养阴散结方中君药为醋鳖甲、莪术、冬凌草、猫爪草, 这四味中药是我们在临床上最常用的治疗肿瘤的药对, 现代医学认为其具有抗肿瘤、增强机体的免疫力等作用^[3], 臣药为北沙参、天冬、麦冬、五味子, 养阴生津, 益气扶正, 佐以百合、薏苡仁, 既能养阴又能除湿, 相辅相承; 共奏养阴散

结、扶正固本之功。化痰祛瘀方中君药同样为鳖甲、莪术、冬凌草、猫爪草四味中药, 臣药为瓜蒌皮、法半夏、黄连, 清热化痰, 宽胸理气散结, 佐以百合、桃仁养阴活血, 祛瘀止痛; 共奏化痰祛瘀、散结消肿之效。

随着肿瘤标志物在临床应用的不断增多, 发现了一些对胃癌敏感性较高的肿瘤标志物^[4]。CA199 亦称胃肠癌相关抗原, 是一种与腺癌有关的抗原物质, 对消化道恶性肿瘤有较高的诊断价值^[5]; CA724 是一种新发现的相对高分子量黏蛋白类癌胚抗原性质的肿瘤标志物, 在消化系统恶性肿瘤患者血清中多升高, 尤其是对胃癌具有较高的特异性和敏感性, 故成为近年来筛查消化系统肿瘤的指标之一^[6]。胃癌组织的破坏使微循环发生障碍, 从而导致胃对 CA125 抗原处理能力下降, 引起血中 CA125 的增加^[7]。CEA 是血清糖蛋白, 对腺癌的诊断价值较大, 一般被看作是消化道肿瘤特别是肠癌的标志物, 临床上诊断胃癌的敏感性在 20% ~ 30%^[8]。

肿瘤的生长、侵袭和转移与肿瘤新生血管的形成密切相关, 新生血管的形成是肿瘤进一步发展的基础^[9]。VEGF 是目前已知活性最强的血管内皮生成因子, 在肿瘤生长的各环节起重要作用^[10]。胃癌患者血清 VEGF 水平升高, 与胃癌恶性进展有关, 可作为胃癌诊断的辅助标志物, 也是胃癌预后不良的潜在指标。

本研究结果显示, 两组胃癌患者治疗后在临床疗效、体重疗效、T 细胞亚群、NK 细胞的变化及肿瘤标志物 CA199、CA724、CA125、CEA、VEGF 水平方面得到有效改善, 值得深入研究。

参考文献

- [1] 郑莹,李德禄,徐耀昌,等. 上海市胃癌发病率和死亡率的变化与预测 [J]. 外科理论与实践, 2000, 5(3): 152.
- [2] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 696.
- [3] 徐光炜. 胃癌治疗的现状及问题 [J]. 外科理论与实践, 2003, 8(1): 3.
- [4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 81-94.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 1-38.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第三辑) [S]. 1997: 78-81.
- [7] 邓铁涛,陈群,郭振球,等. 中医诊断学 [M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 114-117, 124-128.
- [8] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines [J]. J Clin Oncology, 1984, 2(3): 187-193.
- [9] 任意,付蔚华,李卫东. 胃癌第 7 版 TNM 分期的临床应用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(2): 114-116.
- [10] 张文范,张荫昌,陈峻青. 胃癌 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 76-127.
- [11] Lopez R. Weekly double biochemical modulation of cispartin, leuco2 vorin and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer (meeting ab2 stract) [J]. Proc ASCO, 2004, 27(1): 15-18.
- [12] Anderson JS, Burris HA, Caper E, et al. Development of a new system for assessing clinical benefit for patient with advanced pancreatic cancer [J]. Am Soc Clin Oncol, 1994, 25(13): 461.
- [13] 五浴生. 中药药理与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 870-875.
- [14] 张喜平,董双槐,程琪辉,等. 消化系统肿瘤及炎症反应患者血清 TSGF 的检测及临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2003, 30(2): 122-123.
- [15] 纪小龙. 诊断免疫组织化学 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1997: 110.
- [16] 张启芳,李运泽,李俊喜. 血清 CA199, CA242 和 CA724 含量对消化系统恶性肿瘤的诊断价值 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(5): 430-432.
- [17] Moloney MD, Thortnon JG, Cooper EH. Serum CA125 antigen levels and disease severity in patients with endometriosis [J]. Obstet Gynecol, 1989, 73(8): 767-769.
- [18] 孙玉萍,申红. 多种肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在胃癌诊断和病情监测中的价值 [J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(7): 703-705.
- [19] 王捷,李烈军. 血管生成素与肿瘤的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(5): 755-756.
- [20] 张小妹,虞丹丹,黄国永,等. 原发性肝癌患者血清胰岛素样生长因子 II 和血管内皮生长因子的检测及意义 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(21): 3691-3692.

Clinical Observation on Yin-Nourishing Masses-Resolving and Phlegm-Transforming Stasis-Removing Therapy Combined with Chemotherapy for 60 Cases of Gastric Cancer

WEI Rong, YANG Zhu, LIU Huarong, LI Xin, ZHANG Shuguo

(The First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guizhou Province 550001)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of yin-nourishing masses-resolving and phlegm-transforming stasis-removing therapy in treating gastric cancer with yin-deficiency and phlegm-stasis obstruction. **Methods** Totally 60 gastric cancer patients were grouped into yin-deficiency group (30 cases, chemotherapy combined with modified yin-nourishing masses-resolving formula) and phlegm-stasis obstruction group (30 cases, chemotherapy combined with modified phlegm-transforming stasis-removing formula) according to TCM syndrome differentiation. The treatment lasted for 4 courses (each course lasted for 21 days). The Karnofsky scores, weight changes, T-cell subset, NK cell, tumor marker CA199, CA724 and CA125, carcinoembryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in both groups were observed in both groups before and after treatment. The drug safety was evaluated. **Results** The total effective rate of yin-deficiency group and phlegm-stasis obstruction group was 78.33% and 76.67% respectively. The rates of weight gain and stability in yin-deficiency group and phlegm-stasis obstruction group were 80.00% and 83.33% respectively, with no significant difference between groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cell were obviously increased in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) but the level of $CD8^+$ was obviously decreased ($P < 0.05$). The levels of tumor marker CA199, CA724 and CA125 and levels of CEA and VEGF were obviously decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the levels of $CD4^+$, CA125 and VEGF in yin deficiency group was significantly higher than phlegm-stasis obstruction group ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in other indexes. **Conclusion** Yin-nourishing masses-resolving and phlegm-transforming stasis-removing therapy combined with chemotherapy has a definite therapeutic effect on gastric cancer with yin-deficiency and phlegm-stasis obstruction.

Keywords gastric cancer; nourish yin and resolve masses; transform phlegm and remove stasis; tumor marker

(收稿日期: 2014-03-18; 修回日期: 2014-05-19)

编辑: 叶 晨