

蠲饮汤联合胸腔化疗及射频热疗治疗恶性胸腔积液 36 例临床观察

王 景 良

菏泽市中医医院肿瘤科, 山东省菏泽市丹阳路 1036 号, 274035

通讯方式: wangjingliang0816@126.com, 13583006819

[摘要] 目的 观察蠲饮汤联合胸腔化疗及射频热疗治疗恶性胸腔积液的临床疗效。方法 105 例患者随机分为胸腔化疗组(于治疗第 1、8、15 天胸腔注射顺铂 40 mg)34 例、胸腔化疗+热疗组(胸腔化疗同时联合射频热疗, 每周 2 次)35 例、胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组(胸腔化疗联合热疗同时口服中药蠲饮汤, 每日 1 剂)36 例。各组均治疗 3 周, 治疗后评价各组患者胸水疗效、生活质量疗效, 于治疗前后检测 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤(NK)细胞, 同时观察不良反应。结果 胸腔化疗组胸水疗效总有效率为 38.24%、临床获益率为 61.76%、生活质量疗效总有效率为 32.35%; 胸腔化疗+热疗组分别为 65.71%、74.29%、57.14%; 胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组分别为 66.69%、94.44%、80.56%, 胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组临床获益率和生活质量总有效率均高于其他两组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。胸腔化疗组 T 细胞亚群及 NK 细胞治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组 T 细胞亚群及 NK 细胞与其他两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 蠲饮汤联合胸腔化疗及热疗对恶性胸腔积液患者胸水控制、生活质量和免疫功能改善均有显著疗效, 三者联合有协同或叠加的治疗优势。

[关键词] 蠲饮汤; 胸腔化疗; 射频热疗; 恶性胸腔积液; 胸水; 生活质量; 免疫功能

Clinical Observation on Juanyin Decoction Combined with Pleural Chemotherapy and Radiofrequency Hyperthermia for 36 Cases of Malignant Pleural Effusion

WANG Jingliang

(TCM Hospital of Heze City, Shandong Province 274035)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of Juanyin Decoction (decoction to eliminate rheum) combined with pleural chemotherapy and radiofrequency hyperthermia on malignant pleural effusion. **Methods** Totally 105 patients were randomized into the pleural chemotherapy group of 34 cases, pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia group of 35 cases and pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia + Juanyin Decoction group of 36 cases. The pleural chemotherapy group was given pleural injection of 40 mg cisplatin on the 1st, 8th and 15th day of treatment. The pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia group was given pleural chemotherapy and radiofrequency hyperthermia twice weekly. The pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia + Juanyin Decoction group was given pleural chemotherapy, radiofrequency hyperthermia and Juanyin Decoction one dose daily. The treatment lasted for 3 weeks. The efficacy of pleural effusion and quality of life (QOL) were evaluated. The T lymphocyte subsets and natural killer (NK) cells were detected and the related adverse reactions were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate, clinical benefit rate and QOL efficacy in the pleural chemotherapy group was 38.24%, 61.76% and 32.35% respectively. The total effective rate, clinical benefit rate and QOL efficacy in the pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia group was 65.71%, 74.29% and 57.14% respectively. The total effective rate, clinical benefit rate and QOL efficacy in the pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia + Juanyin Decoction group was 66.69%, 94.44% and 80.56% respectively. The clinical benefit rate and QOL efficacy in the pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia + Juanyin Decoction group was significantly higher than those in other two groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells were significantly decreased but the $CD8^+$ level was significantly increased in the pleural chemotherapy group after treatment ($P<0.05$). There were significant differences between the pleural chemotherapy + radiofrequency hyperthermia + Juanyin Decoction group and other two groups in the levels of T lymphocyte subsets and NK cells after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Juanyin Decoction combined with pleural chemotherapy and radiofrequency hyperthermia can obviously control pleural effusion and improve QOL and immune function. The combo therapy has a synergistic and superimposed therapeutic advantage.

Keywords Juanyin Decoction; pleural chemotherapy; radiofrequency hyperthermia; malignant pleural effusion; pleural effusion; quality of life; immune function

非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液(癌性胸水)患者,若能够有效地局部控制胸腔积液,对于恢复肺的舒张通气功能、改善生活质量、延长生存期有着极其重要的意义。胸腔内注射化疗药物(胸腔化疗)对于控制恶性胸腔积液疗效确切,但对部分患者疗效欠佳,且化疗相关不良反应降低了患者的用药依从性^[1]。近年来,射频热疗在恶性肿瘤综合治疗中的作用倍受关注,其具有局部疗效好,毒副反应小的治疗优势^[2]。中医药治疗恶性肿瘤具有扶正抑瘤、减毒增效的作用^[3]。我们将 3 种治疗措施分组联合,观察其临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

中医诊断标准参照《临床中医肿瘤学》^[4]中“肺癌”及《中医病证诊断疗效标准》^[5]中“悬饮(饮停胸胁,肺脾气虚证)”的诊断标准。

西医诊断标准符合《肺癌》^[6]原发性支气管肺癌诊断标准;胸片或 CT 检查证实合并胸腔积液;胸水细胞学查见癌细胞,证实为癌性胸腔积液。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准;原发性肺癌和胸水性经组织学或细胞学病理诊断;影像学显示胸水量为中、大量(直立位液面遮盖整个膈面以上)^[7];KPS 评分^[8]≥60 分;预计生存时间>3 个月;年龄 30~75 岁,性别不限;2 个月内未接受过其他治疗;无化疗、热疗禁忌症;患者及家属知情同意,并且签署知情同意书。

1.3 排除标准

恶液质患者;存在肝、脑、骨等远处转移者;依从性差者;妊娠期或哺乳期妇女;合并严重的心脑血管等疾病或精神障碍类疾病者。

1.4 一般资料

105 例均为菏泽市中医医院肿瘤科 2011 年 7 月至 2012 年 12 月的住院患者,按照随机数字表法分为胸腔化疗组、胸腔化疗+热疗组、胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组。其中胸腔化疗组 34 例,男 17 例,女 17 例;年龄 36~75 岁,平均(57.20±3.48)岁;病程 1~18 个月,平均(4.95±1.88)个月;鳞癌 14 例,腺癌 17 例,腺鳞癌 2 例,其他 1 例。胸腔化疗+热疗组 35 例,男 18 例,女 17 例;年龄 38~74 岁,平均(58.31±4.22)岁;病程 1~19 个月,平均(4.78±2.03)个月;鳞癌 15 例,腺癌 17 例,腺鳞癌 2 例,其他 1 例。胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组 36 例,男 19

例,女 17 例;年龄 37~74 岁,平均(58.44±3.73)岁;病程 1~18 个月,平均(4.86±1.94)个月;鳞癌 15 例,腺癌 18 例,腺鳞癌 2 例,其他 1 例。各组患者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

所有患者均在 B 超定位下,行胸腔闭式引流,外接一次性引流袋,每日引流量<1000 ml,待积液基本排尽后,于治疗第 1、8、15 天开始胸腔注射顺铂(齐鲁制药有限公司,批号 107015cf)40 mg(直接溶于 500 ml 生理盐水),注药完毕后,嘱患者变换体位,使药物在胸腔内充分弥散,适当补充液体量及应用止吐药托烷司琼注射液(海南灵康制药有限公司,每支 5 mg,批号 1212011)5 mg,静脉推注,以减轻顺铂的毒副反应。

胸腔化疗+热疗组:于胸腔化疗当天开始对局部胸水侧进行热疗,热疗设备采用南京恒埔伟业科技股份有限公司生产的 HY7000 型射频肿瘤热疗机,工作频率 40.68 MHz,电容式加热,电极板直径 300 mm,治疗入射功率控制在 500~800 W,反射功率控制在 3%以内,依据胸片、CT 等影像诊断资料,将电极板辐射区域完全涵盖肿瘤病灶范围,电极板与皮肤之间用冷水袋降温及耦合,每次加热 1 h,加热温度以患者耐受为度,输出温度在 39~42℃,每周 2 次。

胸腔化疗+热疗+蠲饮汤组:于胸腔化疗联合热疗同时口服中药蠲饮汤,组成:黄芪 30 g,党参 15 g,白术 30 g,茯苓 30 g,薏苡仁 30 g,猪苓 15 g,桂枝 9 g,大枣 12 g,甘草 6 g。中药饮片由菏泽市中医医院药剂科提供,水煎服,每日 1 剂。

各组均治疗 3 周后评定疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 胸水疗效 参照文献^[8]中标准拟定。完全缓解(CR):胸腔积液完全消失,症状消失,X 线显示胸膜腔闭合或大部分粘连,无积液且稳定 4 周以上。部分缓解(PR):胸腔积液减少 50%以上,症状改善,X 线显示胸膜腔为纤维素包裹、分隔,残留的胸腔积液观察 4 周无增长。稳定(SD):未达到以上指标,并且持续 4 周以上。进展(PD):X 线显示胸腔积液较原来增加。总有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%,临床获益率(CBR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

2.2.2 生活质量疗效 生活质量评分参考文献[9]进行评价,治疗后较治疗前评分增加 ≥ 10 分者为升高;减少 ≥ 10 分者为降低;其他为稳定。总有效率(%)=(升高例数+稳定例数)/本组病例总数 $\times 100\%$ 。

2.2.3 免疫学指标 检测治疗前后各组患者 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞,应用美国 BD 公司生产的 FACSCalibur 型流式细胞仪进行检测,方法采用微量全血直接双标记免疫荧光染色方法^[10]。

2.2.4 不良反应 观察各组患者治疗前后血常规、肝、肾功能变化及恶心呕吐、胸闷胸痛、腹泻、发热、汗出、皮损等症状。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较应用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。

3 结果

3.1 各组患者胸水疗效比较

表 1 示,胸腔化疗+热疗+薏苡汤组、胸腔化疗+热疗组 RR 均高于胸腔化疗组($P < 0.05$);胸腔化疗+热疗+薏苡汤组与胸腔化疗+热疗组 RR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。胸腔化疗+热疗+薏苡汤组 CBR 优于胸腔化疗+热疗组和胸腔化疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),胸腔化疗+热疗组与胸腔化疗组 CBR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组患者胸水疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	RR (%)	CBR (%)
胸腔化疗组	34	5	8	8	13	38.24	61.76
胸腔化疗+热疗组	35	8	15	3	9	65.71	74.29
胸腔化疗+热疗+薏苡汤组	36	9	15	10	2	66.67	94.44

3.2 各组患者治疗前后免疫功能指标比较

表 2 示,各组治疗前 T 细胞亚群、NK 细胞比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。胸腔化疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞明显下降,CD8⁺明显升高($P < 0.05$)。胸腔化疗+热疗+薏苡汤组、胸腔化疗+热疗组治疗后各指标与治疗前比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后胸腔化疗+热疗+薏苡汤组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞高于胸腔化疗组和胸腔化疗+热疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),CD8⁺水平低于胸腔化疗组和胸腔化疗+热疗组($P < 0.05$)。

3.3 各组患者生活质量疗效比较

表 3 示,胸腔化疗+热疗组的总有效率高于胸腔化疗组($P < 0.05$);胸腔化疗+热疗+薏苡汤组的总有效率高于胸腔化疗+热疗组和胸腔化疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 各组患者生活质量疗效比较

组别	例数	升高 (例)	稳定 (例)	降低 (例)	总有效率 (%)
胸腔化疗组	34	5	6	23	32.35
胸腔化疗+热疗组	35	10	10	15	57.14
胸腔化疗+热疗+薏苡汤组	36	13	16	7	80.56

3.4 各组不良反应比较

所有患者治疗前血常规、肝、肾功能、心电图等检查无明显异常。胸腔化疗+热疗+薏苡汤组治疗后平均白细胞计数 $(3.08 \pm 0.63) \times 10^9/L$, 高于胸腔化疗+热疗组 $(2.58 \pm 0.71) \times 10^9/L$ 和胸腔化疗组 $(2.49 \pm 0.69) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。胸腔化疗+热疗组及胸腔化疗+热疗+薏苡汤组各有 1 例出现脂肪硬结,均耐受良好;胸腔化疗+热疗+薏苡汤组未发现与中药明显相关的不良反应。各组恶心呕吐等症状及肝、肾功能损害等毒副作用均较轻。

表 2 各组患者治疗前后 T 细胞亚群、NK 细胞比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
胸腔化疗组	治疗前	34	65.14 $\pm$ 4.22	37.18 $\pm$ 3.30	27.13 $\pm$ 2.12	1.40 $\pm$ 0.25	20.32 $\pm$ 2.19
	治疗后	34	62.81 $\pm$ 3.57* $\Delta\Delta$	33.48 $\pm$ 3.42* Δ	29.29 $\pm$ 2.06* Δ	1.15 $\pm$ 0.20* $\Delta\Delta$	16.05 $\pm$ 2.31* Δ
胸腔化疗+热疗组	治疗前	35	65.18 $\pm$ 4.31	36.71 $\pm$ 3.21	26.59 $\pm$ 1.99	1.36 $\pm$ 0.18	19.67 $\pm$ 2.87
	治疗后	35	63.25 $\pm$ 4.37 Δ	35.23 $\pm$ 2.39 Δ	28.24 $\pm$ 2.44 Δ	1.22 $\pm$ 0.25 Δ	17.43 $\pm$ 3.41 Δ
胸腔化疗+热疗+薏苡汤组	治疗前	36	66.26 $\pm$ 4.28	38.46 $\pm$ 3.54	26.26 $\pm$ 2.62	1.45 $\pm$ 0.26	20.64 $\pm$ 2.61
	治疗后	36	65.96 $\pm$ 3.59	37.82 $\pm$ 2.95	26.33 $\pm$ 2.03	1.41 $\pm$ 0.24	19.98 $\pm$ 2.68

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与胸腔化疗+热疗+薏苡汤组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 讨论

恶性胸腔积液产生的最主要原因是由于肿瘤广泛侵及胸膜,导致毛细血管渗透性增加。顺铂是治疗非小细胞肺癌的代表性药物,胸腔内注射顺铂其作用机制一方面是通过细胞毒性作用,另一方面是在胸腔内脏壁层胸膜产生化学性炎症,导致胸膜粘连、胸腔闭塞以达到控制积液的目的,其具有局部浓度高、血浆浓度低的特点,有利于提高局部疗效,减轻全身化疗的毒副反应^[2]。射频热疗近年来逐步成为恶性肿瘤综合治疗的重要手段之一^[11],其治疗原理主要是通过产生射频电磁场作用于肿瘤组织,造成肿瘤组织内的相对高温,导致肿瘤细胞膜、细胞骨架结构和功能的破坏,胞内多酶体系的损伤,蛋白质变性,DNA、RNA合成障碍,从而促使肿瘤细胞凋亡^[12]。并且热疗可以通过增加肿瘤组织内药物浓度,抑制化疗药导致的肿瘤细胞DNA损伤的修复,减少或逆转多药耐药基因的表达等多种机制发挥与化疗协同治疗的作用^[13]。

中医学认为恶性肿瘤患者的病理状态多属正虚邪实,正所谓“邪之所凑,其气必虚”,“正气存内,邪不可干”。肺癌合并胸腔积液,当属中医学“悬饮”范畴,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证治》曰:“饮后水流在胁下,咳唾引痛,谓之悬饮。”其病机多属正气亏虚,肺脾气化功能失调,脾不化饮,肺不布津,致水饮滞留胸胁。我们依据以上病机特点,自拟蠲饮汤旨在扶正祛邪,方中黄芪、党参、白术、甘草、大枣健脾益肺,化饮生津,利津精布散,薏苡仁、茯苓、猪苓健脾祛湿,能补能利,佐以桂枝取其“有病痰饮者,当以温药和之”之意,诸药合用,共奏益气扶正、蠲饮祛邪之效。现代药理研究证实,黄芪、党参等扶助正气的中药可以调控肿瘤微环境,防止肿瘤复发转移,减轻化疗毒副反应,提高生存质量^[14];白术挥发油可以直接杀伤肿瘤细胞,白术多糖可以调节免疫力^[15];茯苓多糖可激活机体的免疫监视系统和补体系统,同时也有直接的细胞毒作用,从而抑制肿瘤细胞增殖^[16];薏苡仁酯、薏苡仁油均有很强的抗肿瘤作用,能增强机体的免疫功能^[17]。

随着医学模式的转变,对于晚期恶性肿瘤患者,人们愈来愈重视免疫功能和生活质量的改善,以期达到带瘤生存的目标。本研究结果提示,胸腔内化疗联合射频热疗能提高胸水控制率,改善患者生活质量,虽然免疫指标的改善差异无统计学意义,但也初步显示了其免疫保护的趋势,进一步联合中药蠲饮汤虽然胸水控制率无明显提高,但稳定病例居多,

能改善临床获益率,联合中药蠲饮汤明显改善了肿瘤患者的生活质量和免疫功能,三者联合,可以相互补充,对胸水控制、生活质量提高和免疫功能改善均有显著疗效,有着协同或叠加的治疗优势,并且联合中药蠲饮汤可以降低白细胞计数的下降幅度,未增加新的不良反应,安全有效,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1]曹军,汪志良,方捷,等.热疗联合TACE治疗中晚期肝癌的临床观察[J].肿瘤防治研究,2009,38(6):520-522.
- [2]王焱,曲卓慧,付志龙.热疗联合胸腔内化疗治疗肺癌合并胸腔积液的临床观察[J].中国实用医药,2010,5(32):104-106.
- [3]贾英杰,张蕴超,李小江,等.消岩汤联合¹²⁵I粒子及热疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J].中医杂志,2011,52(9):755-757.
- [4]周岱翰.临床中医肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2003:133-136.
- [5]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:11.
- [6]储大同.肺癌[M].北京:北京大学医学出版社,2007:132-133.
- [7]徐永前.恶性积液诊断与治疗[M].北京:中国科学技术出版社,2000:64-81.
- [8]莫伟强.恩格菲联合博莱霉素胸腔灌注治疗恶性胸腔积液临床研究[J].现代中西医结合杂志,2008,17(12):1787-1788.
- [9]耿熠,赵亚宁,刘尧,等.康艾注射液降低恶性肿瘤患者化疗不良反应的临床观察[J].现代肿瘤医学,2010,18(6):1217-1218.
- [10]黄智芬,黎汉忠,张作军,等.健脾消积汤治疗肿瘤化疗不良反应30例临床观察[J].山东中医药大学学报,2009,33(6):495-497.
- [11]郭明兴,冯玉芳.胸腔灌注化疗联合局部高频热疗用于恶性胸腔积液116例近期效果观察[J].山东医药,2011,51(31):81-82.
- [12]刘珈.肿瘤热疗技术与临床应用[M].北京:中国医药科技出版社,2009:256-258.
- [13]魏泽雄,王晓凤,胡丹.腹腔灌注化疗联合局部高频热疗治疗恶性腹水的临床分析[J].现代肿瘤医学,2009,17(6):1113-1114.
- [14]李卫东,花宝金.中医药调控肿瘤微环境“稳态”影响肿瘤复发转移的机制初探[J].中医杂志,2011,52(22):1891-1894.
- [15]向小庆,叶红.白术抗肿瘤作用的研究及应用进展[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(8):367-370.
- [16]李庆云,张艳军.茯苓多糖抗肿瘤机理研究[J].吉林中医药,2010,30(4):345-347.
- [17]胡少华,肖小年,易醒,等.薏苡仁的研究新进展[J].时珍国医国药,2009,20(5):1059-1060.

(收稿日期:2013-01-24;修回日期:2013-05-25)

[编辑:叶晨]