

化痰散瘀法联合化疗治疗中晚期食管癌 30 例临床观察

马纯政¹ 王 蓉¹ 张明智^{2*} 黄 莉¹ 刘培民¹ 王怀璋³

1. 河南省中医院肿瘤科, 河南省郑州市东风路 6 号, 450002;

2. 郑州大学第一附属医院; 3. 河南省肿瘤医院

基金项目: 河南省教育厅自然科学研究计划项目(2009A360011)

* 通讯作者: mingzhi_zhang@126.com, 13838565629

[摘要] 目的 观察化痰散瘀法联合化疗治疗中晚期食管癌的临床疗效。方法 将 60 例中晚期食管癌患者随机分为治疗组和对照组各 30 例; 治疗组采用化疗加化痰散瘀法基本方加减, 对照组仅给予化疗, 两组均治疗 21 天为 1 个周期, 共 4 个周期, 观察两组患者治疗前后中医症状积分、KPS 评分、肿瘤疗效及骨髓抑制情况。结果 两组治疗后中医症状积分较治疗前明显下降、KPS 评分升高($P < 0.01$); 治疗后两组比较, 治疗组中医症状积分降低优于对照组($P < 0.01$), 治疗组 KPS 评分高于对照组($P < 0.05$)。治疗组肿瘤疗效缓解率为 33.33%, 稳定率为 70.00%, 对照组分别为 26.67%、43.33%, 两组比较缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗组稳定率高于对照组($P < 0.05$)。两组患者骨髓抑制情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。结论 化痰散瘀法联合化疗能改善中晚期食管癌患者临床症状, 提高肿瘤稳定率, 减轻化疗对骨髓的毒性。

[关键词] 食管癌; 化痰散瘀法; 化疗; 骨髓抑制

Clinical Observation on Phlegm-Transforming Stasis-Dissipating Therapy Combined with Chemotherapy for 30 Cases of Advanced Esophageal Cancer

MA Chunzheng¹, WANG Rong¹, ZHANG Mingzhi², HUANG Li¹, LIU Peimin¹, WANG Huaizhang³

(1. Henan Province Hospital of TCM, Henan Province 450002; 2. First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 3. Henan Tumor Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of phlegm-transforming stasis-dissipating therapy combined with chemotherapy on advanced esophageal cancer. **Methods** Sixty cases of advanced esophageal cancer were randomized into treatment group and control group, with 30 in each. The treatment group was given chemotherapy and modified phlegm-transforming stasis-dissipating formula. The control group was given chemotherapy only. Both groups were treated for 21 days as one treatment course. The treatment lasted for 4 courses. The TCM pattern score, Karnofsky performance score (KPS), tumor response and inhibition of bone marrow were observed in both groups before and after treatment. **Results** The TCM pattern scores were significantly decreased but the KPS were significantly increased in both groups after treatment ($P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The remission rate and stability rate of tumor response in the treatment group was 33.33% and 70.00% respectively. The remission rate and stability rate of tumor response in the control group was 26.67% and 43.33% respectively. There was no significant difference between groups in the remission rate ($P > 0.05$). The stability rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The inhibition of bone marrow in the treatment group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The phlegm-transforming stasis-dissipating therapy can relieve the symptoms of advanced esophageal cancer, increase tumor stabilization rate and decrease the toxicity of chemotherapy on bone marrow.

Keywords esophageal cancer; phlegm-transforming stasis-dissipating therapy; chemotherapy; inhibition of bone marrow

为了探讨化痰散瘀法提高临床常见的中晚期食管癌化疗效果的机理, 我们对中晚期食管癌采取中药化痰散瘀方联合全身化疗进行临床观察, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规

范标准》^[1]。食管癌 TNM 分期参照文献^[2]有关标准。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]及《中医内科学》^[4]中痰瘀互结证, 主症: 吞咽困难或梗塞疼痛; 颈部或腋下硬结; 舌质青紫或伴瘀斑瘀点。次症: 食入易吐, 黏痰较多; 大便燥结, 状如羊屎; 肌肤甲错或枯槁; 脉细或细涩。同时具备 2 个主

症加 1 个次症即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准;影像和/或病理学诊断为食管癌,并有区域淋巴结以上转移者(分期为Ⅲ—Ⅳ期);治疗前至少具有 1 个可测量病灶;上次化疗距本次治疗时间要在 6 个月以上;预计生存期在 3 个月以上;受试者体力状况尚好,KPS 评分^[5]≥60 分;血常规、肝、肾功能、心电图等无严重异常,不违反化疗适应症;年龄 30~70 岁,性别不限;自愿受试,由本人或家属签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并食管癌梗阻症状,口服药物难以下咽者;有严重肝、肾、心等主要脏器功能不全者;有精神、心理障碍,不能或不愿配合治疗者;妊娠或哺乳期妇女;对中药、化疗过敏者。

1.4 一般资料

60 例患者均来自 2010 年 1 月至 2012 年 2 月河南省中医院肿瘤科和河南省肿瘤医院中西医结合科。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 17 例,女 13 例;年龄 47~70 岁,平均(59.13±7.10)岁;Ⅲ期患者 19 例,Ⅳ期患者 11 例;病理分型属鳞癌 29 例,鳞腺癌 1 例;初治 26 例,既往化疗 1~2 个疗程者 4 例。对照组中男 18 例,女 12 例;年龄 46~70 岁,平均(58.60±6.20)岁;Ⅲ期患者 18 例,Ⅳ期患者 12 例;病理类型均属鳞癌;初治 27 例,既往化疗 1~2 个疗程者 3 例。两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

化疗方案:采用 DDP(或 NDP)-CF/5-FU(顺铂或奈达铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)、DDP(或 NDP)-PTX(顺铂或奈达铂+紫杉醇)等方案^[6],所有患者均以 21 天为 1 个周期,共进行 4 个周期以上的治疗。DDP(顺铂,南京制药厂有限公司,批号 H20030675),15~20 mg/m²,静脉滴注 1 h,连用 5 天;NDP(奈达铂,南京先声东元制药有限公司,批号 H20030384)80~100 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1 天或分 2~5 天给药;CF(亚叶酸钙,广东岭南制药有限公司,批号 H20040612),70~140 mg/m²,静脉滴注 2 h,连用 5 天;5-FU(5-氟尿嘧啶,上海旭东海普药业有限公司,批号 111012),350~400 mg/m²,

静脉滴注 2~3 h,连用 5 天;PTX(紫杉醇,太极集团四川太极制药有限公司,批号 H19994040)140~170 mg/m²,静脉滴注 3 h,第 1 天给药,或 PTX70~85 mg/m²,静脉滴注 3 h,分别在第 1、8 天给药。

治疗组在上述常规化疗基础上给予中药化痰散瘀法加减,基本方:姜半夏 9 g,桃仁 15 g,威灵仙 30 g,胆南星 9 g,黄药子 10 g,川贝母 10 g,瓜蒌 15 g,丹参 9 g,红花 15 g,茯苓 15 g,郁金 15 g,当归 15 g。随症加减:神疲乏力明显者加黄芪 30 g、白术 12 g;梗阻明显加壁虎 6 g、蜈蚣 2 条、露蜂房 18 g;胸痛明显或痛掣胸背加五灵脂 6 g;大便不通、面色苍白加何首乌 20 g、生地黄 15 g、火麻仁 10 g;若出现阳衰水泛,双下肢水肿者加猪苓 30 g、附子 6 g、桂枝 10 g;恶心加竹茹 15 g。上述复方先加水浸泡 1 h,每剂药用煎药机煎取约 400 ml,分早晚两次温服。自化疗第 1 日起服药,每日 1 剂,每个周期至少服用 14 剂,21 天为 1 个周期,共观察 4 个周期。

对照组仅给予常规化疗,化疗方案同上。两组用药期间避免使用华蟾素注射液、艾迪注射液等可能干预治疗效果的中成药。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 中医症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]及《中医内科学》^[4]统计症状积分,主要包括吞咽困难或梗塞疼痛,颈部或腋下硬结,舌质青紫或伴瘀斑瘀点,食入易吐,黏痰较多,大便燥结,状如羊屎,肌肤甲错或枯槁,脉细或细涩。治疗前后各记录 1 次。

2.2.2 行为状况 采用 KPS 评分^[5]评判,治疗前后各记录 1 次。

2.2.3 测量瘤体大小 本研究只观察原发病灶以外的可测量病灶,采用常规技术(CT、彩超)进行检测。

2.2.4 骨髓抑制情况 主要包括白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)等变化,按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[8]进行评价。

2.3 肿瘤疗效判定标准

参照文献^[9]有关标准。完全缓解(CR):肿瘤可见病灶完全消失,持续不少于 4 周;部分缓解(PR):肿瘤可见病灶治疗后缩小 50%以上,持续 4 周或 4 周以上,同时无新病灶出现;稳定(SD):肿瘤经治疗后缩小不超过 50%或增大不超过 25%;进展

(PD): 一个或多个病灶经治疗后肿块增大超过 25% 或出现新病灶。瘤体缓解率 = $[(CR + PR) / (CR + PR + SD + PD)] \times 100\%$; 瘤体稳定率 = $[(CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD)] \times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 进行数据统计, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用配对 t 检验比较组内治疗前后的差异, 用秩和检验或 t 检验比较组间差异。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 1 示, 两组治疗前中医症状积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组症状积分治疗后较治疗前均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后两组比较, 治疗组症状积分降低优于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分及 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医症状积分	KPS 评分
对照组	治疗前	30	15.30 ± 3.69	67.00 ± 6.51
	治疗后	30	11.53 ± 2.53*	70.33 ± 4.90*
治疗组	治疗前	30	16.27 ± 3.89	67.67 ± 6.79
	治疗后	30	9.70 ± 2.63*△△	73.67 ± 5.56*△

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后 KPS 评分比较

表 1 示, 治疗前两组 KPS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 KPS 评分均较治疗前升高 ($P < 0.01$); 两组治疗后比较, 治疗组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者肿瘤疗效比较

表 2 示, 两组瘤体缓解率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而瘤体稳定率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者肿瘤疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	缓解率 (%)	稳定率 (%)
对照组	30	0	8	5	17	26.67	43.33
治疗组	30	0	10	11	9	33.33	70.00

3.4 两组患者骨髓抑制情况比较

表 3 示, 两组出现骨髓抑制例数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组在保护骨髓抑制方面优于对照组。

表 3 两组患者骨髓抑制情况的比较 (例)

组别	例数	指标	I	II	III	IV
对照组	30	WBC	11	9	3	3
		Hb	13	4	2	2
		PLT	9	9	2	0
治疗组	30	WBC	18	8	3	0
		Hb	5	1	1	0
		PLT	5	2	0	0

4 讨论

食管癌属中医“噎膈”范畴。噎膈多从气、痰、瘀论治, 如徐灵胎评《临证指南医案·噎膈》说: “噎膈之证必有瘀血、顽痰、逆气, 阻膈胃气”。痰气交阻多见于食管癌的早期, 而痰瘀互结则多属于中晚期。以往研究表明, 痰气交阻、瘀血内结是食管癌的主要证候类型^[10]。

化痰散瘀法基本方中姜半夏能燥湿化痰、散结消肿、降逆止呕, 针对噎膈的总病机胃失和降、气血痰食瘀结; 桃仁破血行滞而润燥, 两者化痰散结、活血祛瘀, 共为君药。威灵仙消痰逐饮、通络止痛, 胆南星除痰下气、攻坚积、消痞肿、利胸膈, 黄药子化痰散结消癭并清热解毒, 川贝母开郁、下气、化痰, 瓜蒌清肺化痰、利气宽胸、散结滑肠, 红花活血祛瘀而止痛, 丹参活血化瘀。以上共为臣药。茯苓渗湿健脾以阻生痰之源; 当归补血活血止痛, 活血而无耗血之虑; 郁金活血止痛, 行气解郁。三味共为佐使药。诸药相伍, 共奏涤痰降逆、宽胸散结、活血消瘀之功, 这正契合中晚期食管癌的病机。活血化瘀与化痰散结药物配合应用治疗肿瘤的作用及临床意义在于: 增强消肿散结作用, 可以使癌瘤缩小或消失; 瘀去有利于痰消, 痰消有利于瘀去, 二者相辅相成。现代研究显示, 二者均有不同程度的抗癌效应, 但作用环节不同, 配伍药效互补, 发挥协同作用^[11]。因此, 痰瘀同治是一种治疗中晚期食管癌相对有效的途径, 值得我们进一步探索。

本研究结果显示, 化痰散瘀法可以明显改善患者症状、提高生活质量、提高肿瘤缓解率和稳定率、保护骨髓, 充分表明了此方法配合化疗时的增效减毒作用, 这是中医药在治疗中晚期食管癌的独特优势, 为进一步开展中医药治疗中晚期食管癌的研究提供了有益的参考。

(下转第 1307 页)

是第一个从真菌中分离出来的核苷类抗菌素,具有抑菌、抗肿瘤、抗炎等非常广谱的生物学活性^[10]。百部润肺下气止咳为臣药,用于新久咳嗽,肺癆咳嗽;药理研究证明,百部煎剂及对叶百部酒精浸液对多种致病菌如肺炎球菌、溶血性链球菌、脑膜炎菌、金黄色葡萄球菌、结核杆菌等均有不同程度的抗菌作用^[11],百部的醇浸剂(1:80)10 min内可将H37RV人结核菌杀死^[12]。君臣共用发挥益肺滋养补肾的功效。佐以白及止血收敛,补肺生肌,治疗肺伤咯血,衄血;使以甘草泻火解毒,润肺止咳,补脾缓急,并可调和诸药。此外菠菜籽中含有大量的维生素、铁质、糖类,《本草纲目》记载其能利五脏、开胸膈、通血脉、止咳润燥。菠菜籽中提取的3种组分可缓解组胺致豚鼠支气管平滑肌的痉挛^[13]。诸药合用,有滋肺益肾、润肺止咳、止血化痰、补益虚损、消炎生肌、固本益卫的作用。

本研究结果显示,虫草抗癆胶囊具有促进结核病灶的吸收,提高初治、复治患者痰涂片转阴率,改善症状、增强机体免疫力的作用。本研究回顾分析证明:中药虫草抗癆胶囊通过辅助人体正气,增强机体免疫及在一定程度上抑制结核杆菌的生长而达到治疗目的,中药配合西药化疗,符合中医学对肺结核“虚以补其元,杀虫以绝其根”的理论,西医杀虫去邪、中医扶正,虫草抗癆胶囊配合西药治疗继发性肺结核气阴两虚证疗效优于单纯西药治疗。

参考文献

- [1] Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid; a Medical Research Council investigation[J]. Br Med J, 1950, 2(4688):1073-1085.
- [2] 夏章, 聂广. 中医药防治肺结核的研究进展[C]//全国第

2届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第1届传染病协作组会议论文汇编. 北京:中国中西医结合学会传染病专业委员会, 2008;435-439.

- [3] 卫生部疾病预防控制局, 卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009;1-2, 25-27.
- [4] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南:中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008;14-16.
- [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;4.
- [6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007;106-107.
- [7] 方士英, 姚宏伟, 李俊. 冬虫夏草抗炎免疫调节作用的研究进展[J]. 安徽医药, 2004, 8(3):163-164.
- [8] 车振明. 虫草多糖生物活性研究进展及其应用前景[J]. 食用菌, 2004(6):3-5.
- [9] 王尚洪, 余杨帆, 刑静. 虫草多糖对气虚模型大鼠血液流变学指标的影响[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(26):12919-12920.
- [10] 康冀川, 康超, 文庭池, 等. 虫草菌素药理学研究进展[J]. 菌物学报, 2011, 30(2):191-197.
- [11] Gaw HZ, Wang HP. Survey of Chinese Drugs for Presence of Antibacteria Substances [J]. Science, 1949, 110(2844):11-12.
- [12] Sakata K, Aoki K, Chang CF, et al. Stemonosporine, a new insecticidal alkaloid of stemonon japonica Miq., isolation, structure determination and activity[J]. Agric Biol Chem, 1978, 42(6):99-106.
- [13] 赵德芳, 杜宝田. 菠菜籽平喘作用的实验研究[J]. 中医药信息, 1992, 9(5):39-40.

(收稿日期:2013-03-29;修回日期:2013-05-26)

[编辑:崔京艳]

(上接第1303页)

参考文献

- [1] 张天泽, 徐光炜. 中国常见恶性肿瘤诊治规范标准[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996;2725.
- [2] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 7th edition. New York: Springer-Verlag, 2009;103-115.
- [3] 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;10-11.
- [4] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985;139-141.
- [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2004;387.
- [6] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京:人民

卫生出版社, 2004;465-466.

- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002;383-384, 221-222.
- [8] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准[J]. 癌症, 1992(3):254.
- [9] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12):881-886.
- [10] 司富春, 岳静宇. 食管鳞癌的中医证候聚类分析[J]. 中医杂志, 2012, 53(22):1944-1947.
- [11] 高继良, 沈壮虹. 涤痰化瘀法治疗中晚期食道癌30例[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(2):176.

(收稿日期:2013-05-02;修回日期:2013-05-26)

[编辑:叶晨]