

麻黄附子细辛汤加减治疗晚期肿瘤发热的疗效及部分机制

雷臻¹ 石慧¹ 梁晓彦²

(1 内蒙古自治区巴彦淖尔市人民医院, 巴彦淖尔, 015200; 2 河南省登封市人民医院神经内科, 登封, 452470)

摘要 目的:探讨麻黄附子细辛汤加减治疗晚期肿瘤发热的疗效,同时探讨该药物实现降温作用的可能机制。方法:选取2014年8月至2018年1月巴彦淖尔市人民医院收治放化疗的晚期胃癌患者119例为研究对象,回顾性分析其治疗方案并进一步分为对照组($n=61$)和观察组($n=58$),对照组患者接受常规降温治疗,观察组患者接受麻黄附子细辛汤加减联合常规降温治疗,均持续治疗7 d。评估2组患者的治疗后降温效果并检测血清中炎症反应指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]的水平以及外周血中T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞)的分布水平。结果:治疗7 d后,观察组患者的治疗有效率高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者血清中TNF- α 、CRP、IL-6的水平低于对照组患者;外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T细胞分布比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值高于对照组患者, $CD8^+$ T细胞分布比例低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:晚期肿瘤发热患者接受麻黄附子细辛汤加减辅助治疗,可显著提高降温效果,其具体作用机制可能与抗炎、免疫调节相关。

关键词 晚期肿瘤发热;麻黄附子细辛汤;炎症反应;T淋巴细胞亚群;放射疗法;化学疗法;免疫调节

Observation on Efficacy of Modified Mahuang Fuzi Xixin Decoction on Advanced Tumor Fever and Study on Partial Mechanism

Lei Zhen¹, Shi Hui¹, Liang Xiaoyan²

(1 Bayannur People's Hospital in Inner Mongolia Autonomous Region, Bayannur 015200, China; 2 Neurology Department, Dengfeng People's Hospital in Henan Province, Dengfeng 452470, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy of modified Mahuang Fuzi Xixin Decoction on advanced tumor fever and its possible mechanism of reducing fever. **Methods:** A total of 119 cases of patients with advanced gastric cancer admitted in Bayannur People's Hospital during August 2014 to January 2018 were selected as research subjects. After their treatment methods were retrospectively analyzed, they were divided into control group ($n=61$, underwent routine cooling treatment) and observation group ($n=58$, underwent modified Mahuang Fuzi Xixin Decoction plus routine cooling treatment), with the treatment lasting for 7 d. Cooling effects of the 2 groups were evaluated and serum content of each inflammatory response index [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] and distribution levels of T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ T cells) in peripheral blood were measured. **Results:** After the 7 d treatment, therapeutic effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$); the serum content of TNF- α , CRP and IL-6 in the observation group was lower than that in the control group; the distribution proportion of $CD3^+$ and $CD4^+$ T cells in peripheral blood and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, while the distribution proportion of $CD8^+$ T cells was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Mahuang Fuzi Xixin Decoction can improve the cooling effects in patients with advanced tumor fever, and the specific mechanism may be related to the anti-inflammation and immunoregulation.

Key Words Advanced tumor fever; Mahuang Fuzi Xixin Decoction; Inflammatory reaction; T lymphocyte subsets; Radiotherapy; Chemical therapy; Immunoregulation

中图分类号: R289.4; R730 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.049

肿瘤发热是指患者在除外感染及抗生素治疗无效等因素后出现的与癌症直接相关的非感染性发热,也包括患者在疾病进展过程中因治疗等因素而

引起的发热^[1]。肿瘤发热患者即使处于高热状态一般也无血液学检查结果异常,且发热呈长时间、波动性,严重影响患者的主观舒适度甚至降低其治疗依

从性^[2]。西医治疗肿瘤发热以物理降温以及解热镇痛药等对症处理为主,可短时间内降低患者体温但在抑制患者再次体温升高方面的作用不甚理想。中医认为肿瘤发热属于“内伤发热”范畴,是机体正气与邪争的实性表现,选择可清热散瘀解毒的中药方剂有望从根本上缓解肿瘤发热^[3]。麻黄附子细辛汤是具有温经解表作用的中药汤剂,目前关于麻黄附子细辛汤与西医联合治疗晚期肿瘤发热的研究开展不多。现将麻黄附子细辛汤用于晚期胃癌肿瘤发热患者的辅助治疗,评估治疗效果并探讨其实现降温效果的可能机制,为后续晚期肿瘤发热患者的治疗提供实践参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月至 2018 年 1 月间巴彦淖尔市人民医院接受放化疗的晚期胃癌患者 119 例作为研究对象,均存在肿瘤发热。回顾治疗方案并将入组患者分为对照组($n=61$,接受常规降温治疗),观察组($n=58$,接受麻黄附子细辛汤加减联合常规降温治疗)。对照组中男 32 例,女 29 例,年龄 31~77 岁,平均年龄(58.34 ± 16.18)岁,晚期胃癌病程 3 个月至 2 年,平均病程(8.32 ± 1.95)个月,入院至发热间隔时间 1~3 个月,平均时间(1.32 ± 0.41)个月;观察组中男 30 例,女 28 例,年龄 33~78 岁,平均年龄(58.19 ± 13.27)岁,晚期胃癌病程 2 个月至 2 年,平均病程(8.19 ± 1.78)个月,入院至发热间隔时间 1~4 个月,平均时间(1.37 ± 0.39)个月。2 组患者的性别、年龄、晚期胃癌病程、入院至发热间隔时间等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。本研究计划书经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 1)晚期肿瘤首次确诊及接受治疗,既往无手术及外院保守治疗史;2)血液检查除外病原菌感染所致发热;3)发热持续时间可达数周甚至更长;4)患者或家属了解研究过程并签署知情同意书者。

1.3 排除标准 1)治疗期间应用糖皮质激素;2)合并其他原发恶性肿瘤性疾病;3)合并基础性严重自身免疫性疾病。

1.4 脱落与剔除标准 1)治疗期间出现麻黄附子细辛汤严重过敏反应;2)自主中断或者放弃治疗。

1.5 治疗方法 对照组患者接受常规物理降温以及解热镇痛药物治疗。观察组患者在对照组降温方案基础上加入麻黄附子细辛汤加减治疗,具体如下:麻黄、桂枝、藿香各 10 g,附子 8 g,细辛、柴胡各 6 g,

炙甘草、白芍各 15 g,党参 15 g。加水煎煮至 300 mL 左右,50~100 mL/次,温水送服,3~6 次/d,持续治疗 7 d。

1.6 观察指标 治疗前后采集 2 组患者的空腹外周血标本并分装至 2 个无菌 EP 管中,其中 1 管分离血清后参照酶联免疫试剂盒操作说明、检测其中炎症反应指标的水平,具体包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6),酶联免疫试剂盒购自 Gibico 公司,货号分别为 JH-091、LD-465、KE-118;另一管直接经流式细胞仪检测其中 T 淋巴细胞亚群分布情况,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值,流式细胞仪产自美国 Becton Dickinson 公司、型号 FACSCalibur。

1.7 疗效判定标准 根据患者治疗前后体温变化情况评估其治疗效果,包括显效:患者体温基本恢复正常,且持续 1 周及以上;有效:日最高体温较治疗前下降,但仍高于正常值;无效:日体温最高值与治疗前相比无明显下降甚至上升者。治疗有效率=显效率+有效率。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件处理所得数据。治疗效果分级采用频数表示,采用 Z 检验,计数资料以百分数表示、采用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示、采用 t 检验。检验水平 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者降温效果比较 治疗 7 d 后,2 组患者的降温效果有差异,观察组患者治疗有效率高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者的降温效果比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
对照组($n=61$)	25	25	11	81.97
观察组($n=58$)	35	20	3	94.83
Z/ χ^2 值	Z=6.722		$\chi^2=4.737$	
P 值	0.035		0.030	

表 2 2 组患者炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
对照组($n=61$)			
治疗前	43.27 $\pm$ 5.91	9.12 $\pm$ 1.65	18.36 $\pm$ 2.51
治疗后	29.18 $\pm$ 3.54 ^{*Δ}	5.07 $\pm$ 0.62 ^{*Δ}	12.29 $\pm$ 1.54 ^{*Δ}
观察组($n=58$)			
治疗前	43.09 $\pm$ 5.73	9.08 $\pm$ 1.43	18.21 $\pm$ 2.40
治疗后	20.77 $\pm$ 2.63 [*]	3.18 $\pm$ 0.45 [*]	8.43 $\pm$ 0.91 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^{Δ} $P<0.05$

表 3 2 组患者的 T 淋巴细胞亚群分布比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> = 61)				
治疗前	0.50 ± 0.08	0.37 ± 0.05	0.31 ± 0.04	1.19 ± 0.24
治疗后	0.57 ± 0.07 * [△]	0.42 ± 0.06 * [△]	0.26 ± 0.03 * [△]	1.54 ± 0.26 * [△]
对照组 (<i>n</i> = 58)				
治疗前	0.49 ± 0.07	0.36 ± 0.04	0.30 ± 0.04	1.20 ± 0.23
治疗后	0.64 ± 0.09 *	0.49 ± 0.07 *	0.22 ± 0.03 *	1.97 ± 0.28 *

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

2.2 2 组患者炎症反应指标比较 治疗前,2 组患者血清中炎症反应指标比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后,2 组血清中 TNF-α、CRP、IL-6 的水平均较治疗前降低;且观察组血清中上述指标降低更为显著,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组患者的 T 淋巴细胞亚群分布比较 治疗前,2 组患者外周血中 T 淋巴细胞亚群分布比例的差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后,2 组患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺T 细胞分布比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前增加,CD8⁺T 细胞分布比例较治疗前降低;且观察组外周血中上述指标变化更为显著,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

3 讨论

肿瘤发热属于中医学“内伤发热”范畴,可分为虚实两类,实者由气滞、血瘀阻滞经络而热毒内结所致,虚者由气血阴阳亏虚、脏腑功能失调所致,临床肿瘤发热患者以虚实夹杂多见^[4]。徐巍龙^[5]的研究则认为肿瘤发热有 4 个方面因素:1)癌肿属于有形之邪、阻碍气血运行并导致气机郁滞并发热;2)癌肿阻碍气血津液运行,产生痰湿、瘀血而化热;3)患者情志改变所致七情内伤、气机逆乱而化热;4)放化疗等损伤机体正气并产生气血阴阳虚衰,引起虚性发热。以上观点与现代医学对肿瘤发热的解读基本吻合。西医多采用非甾体解热镇痛药物进行对症降温治疗,除了患者体温反复之外还可能对患者血糖、血压等内环境稳态产生一定影响,而研究指出中药辨证退热在降温同时有助于改善患者体质^[6],故较多学者目前较推崇将中西医降温方案联合用于晚期肿瘤发热患者中,以期最大程度优化患者病情并为良好治疗结局的获得奠定基础。

麻黄附子细辛汤首见于《注解伤寒论》中“反发热,脉沉者,麻黄附子细辛汤主之”。该方剂由麻黄、附子、细辛 3 味中药为主,麻黄发汗解表、利水消肿;附子温补肾阳、逐风寒湿邪;细辛解表散寒、祛风

止痛,可佐麻黄、附子之功效,兼有表里两治之功^[7]。上述 3 药联用,共奏扶正祛邪、温经解表之功效。高冲等^[8]的研究已经证实麻黄附子细辛汤可用于外感发热的治疗,将该方剂应用于本院晚期胃癌发热患者中并发现,观察组患者经麻黄附子细辛汤加减联合常规西医治疗后,降温总有效率达 94.83%,显著高于对照组患者的 81.97%,说明麻黄附子细辛汤加减辅助治疗可更为有效控制晚期肿瘤发热患者的体温、实现积极降温效果。关于麻黄附子细辛汤实现以上肿瘤发热降温效果的具体机制目前尚未有文献明确报道,现从炎症反应及免疫反应 2 个方面具体展开以期阐明其可能机制。

肿瘤发热与肿瘤细胞本身产生内源性致热因子密切相关,在肿瘤细胞迅速生长过程中由于组织相对缺血、缺氧可引起细胞坏死,直接大量释放 TNF-α^[9-10]。TNF-α 作为多活性蛋白质具有一定致热性,具体可能通过前列腺素 E₂ (PGE₂) 而发挥作用^[11]。TNF-α 可进一步诱导 CRP、IL-6 等典型炎症反应递质产生,其均属于内源性致热原,共同引起机体发热^[12-13]。2 组患者治疗后血清中 TNF-α、CRP、IL-6 等炎症反应递质的水平均呈下降趋势,其中经麻黄附子细辛汤加减辅助治疗的观察组患者上述指标水平下降更为显著,说明麻黄附子细辛汤加减治疗可进一步抑制晚期胃癌发热患者的全身炎症反应。唐锋等^[14]的研究从药物化学及药理学层面阐述了麻黄附子细辛汤的抗炎作用,认为方剂中所含有效成分甲基伪麻黄碱、苯甲酰乌头原碱是实现炎症抑制作用的直接原因。而我们也进一步推测,麻黄附子细辛汤的积极抗炎作用是导致晚期胃癌发热患者体温得到控制的重要机制之一。

除了炎症反应,免疫功能异常也参与肿瘤发热产生。晚期肿瘤患者需接受手术或者放化疗等保守治疗,其在杀灭肿瘤细胞同时也对正常细胞及组织脏器产生损伤^[15],也就是中医所述“机体正气不足、阴液亏损、阴不制阳、虚火内生”。李景鹤^[16]的研究

认为 T 淋巴细胞是参与机体肿瘤防御免疫的重要组成部分,其研究中非小细胞肺癌患者术后化疗发热与 T 淋巴细胞亚群分布及功能异常直接相关;张亚丽等^[17]则指出,胃肠道肿瘤患者术后气虚发热与 T 淋巴细胞功能主导的细胞免疫以及免疫球蛋白主导的体液免疫功能异常均相关。2 组患者治疗后 T 淋巴细胞亚群分布均优化,具体表现为 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例的优化,其中经麻黄附子细辛汤加减治疗后晚期胃癌发热患者外周血中 CD4⁺T 细胞的分布更占优势,说明患者的细胞免疫功能得到强化。麻黄附子细辛汤中各种中药对激活机体免疫应答功能均具有一定作用,推测该方剂可能通过优化肿瘤发热患者的细胞免疫功能而实现降温效果。

由此可见,晚期胃癌发热患者接受麻黄附子细辛汤加减治疗,有助于降温效果的提升,该方剂实现降温效果的具体机制可能与其抗炎、免疫调节两大作用相关。但对麻黄附子细辛汤药物机制的研究局限于现象层面,有待后续细胞学研究进一步明确。

参考文献

- [1] Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4):910-914.
- [2] Hajek E, Krebs F, Bent R, et al. BRAF inhibitors stimulate inflammatory activation and interleukin 1 beta production in dendritic cells [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(47):28294-28308.
- [3] 段建华, 王园园. 癌性发热的中医药治疗进展[J]. *黑龙江中医药*, 2014, 43(1):67-69.
- [4] 杨慧敏. 中医辨治内伤发热验案四则[J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(4):375-376.
- [5] 徐巍龙, 杨继兵. 中西医结合处理癌性发热的探讨[J]. *光明中医*, 2012, 27(6):1076-1078.
- [6] 张俊萍, 赵一, 魏征. 赵国岑教授治疗肿瘤发热经验[J]. *中医药*

导报, 2017, 23(6):59-62.

- [7] 刘春红, 裴云芳, 侯媛媛. 麻黄附子细辛汤研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2016, 35(3):270-273.
- [8] 高冲, 蒲雪梅, 陈守强. 麻黄附子细辛汤加减治疗外感发热验案 1 则[J]. *黑龙江中医药*, 2012, 41(6):14.
- [9] Xing B, Li XK, Zhang SF, et al. Polymorphisms and haplotypes in the promoter of the TNF- α gene are associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese Han population [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(6):e0006547.
- [10] Du SH, Tan XH, Zhao R, et al. Molecular pathology of cerebral TNF- α , IL-1 β , iNOS and Nrf2 in forensic autopsy cases with special regard to deaths due to environmental hazards and intoxication[J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2017, 13(4):409-416.
- [11] Makimoto G, Miyahara N, Yoshikawa M, et al. Heerfordt's Syndrome Associated with a High Fever and Elevation of TNF- α [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70(4):273-277.
- [12] Fredeking TM, Zavala-Castro JE, González-Martínez P, et al. Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed Lower Mortality Associated to a Reduction in IL-6 and TNF Levels [J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2015, 10(1):51-58.
- [13] Prasad R, Kapoor R, Srivastava R, et al. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(1):60-65.
- [14] 唐锋, 梁少瑜, 陈飞龙, 等. 血清药物化学和血清药理学相结合的方法探讨麻黄附子细辛汤抗炎和免疫抑制的物质基础[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(10):1971-1976.
- [15] Hirabayashi K, Yanagisawa R, Saito S, et al. Feasibility and Immune Response of WT1 Peptide Vaccination in Combination with OK-432 for Paediatric Solid Tumors [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(4):2227-2234.
- [16] 李景鹤. 益气养阴汤对老年非小细胞肺癌术后化疗发热患者免疫功能的影响[J]. *中医学报*, 2017, 32(7):1144-1147.
- [17] 张亚丽, 尹晓华, 于萍, 等. 穴位贴敷联合参麦注射液对胃肠道肿瘤患者术后气虚发热及免疫功能的影响[J]. *河北中医*, 2016, 38(11):1640-1643.

(2018-10-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)