

临床研究

温中和胃法改善乳腺癌化疗后迟发性恶心、呕吐的临床观察

郭智涛 李雪真 路艳星

(广东省第二中医院乳腺科, 广东省广州市恒福路 60 号, 510095)

摘要 目的:探讨温中和胃法对乳腺癌化疗后迟发性呕吐的疗效和安全性。方法:采用随机对照的方法将 100 例患者分为治疗组(温中和胃法组)50 例,对照组(昂丹司琼组)50 例,分别在化疗后使用。观察治疗前后患者临床症状及心肝肾功能等。结果:迟发性恶心呕吐,治疗组总有效率为 90%;对照组总有效率为 72%。2 组比较有显著性差异, $P < 0.05$;卡氏评分指数显示,治疗组治疗后分值高于对照组,但无统计学意义, $P > 0.05$ 。结论:以附子理中丸加味为代表的温中和胃法治疗化疗后迟发性恶心呕吐,取得了良好的效果,与西药昂丹司琼口服对比,具有疗效确切、治疗费用低廉、副反应少等优点,值得临床推广。

关键词 迟发性呕吐/中医药疗法;温中和胃;附子理中汤

Clinical Observation of Middle Warming Stomach Harmonizing on Vomit in Breast Cancer Patient following Chemotherapy

Guo Zhitao, Li Xuezheng, Lu Yanxing

(Breast Disease Department of Second TCM hospital of Guangdong, Add.: No. 60 Hengfu Road, Guangzhou, Guangdong Province, Post code: 510095)

Abstract Objective: To investigate efficacy and safety of middle warming stomach harmonizing method for breast cancer patient, who present vomiting following chemotherapy. **Methods:** This is a randomized study; 50 TCM method treated patients and 50 Ondansetron Hydrochloride Tablets treated patients, in terms of symptoms and heart, liver, kidney functions. **Results:** Effective rate for the treatment group was 90%, in comparison to that of control group 72% ($P < 0.05$). Treatment group scored higher in KPS, not statistically significant. **Conclusion:** middle warming stomach harmonizing method, representing by Fuzi Middle harmonizing Decoction, has confirmed effect and safety for vomiting following chemotherapy in patient with breast cancer.

Key Words Vomiting / Chinese Medical Therapy; Middle Warming Stomach Harmonizing; Fuzi Middle harmonizing Decoction

近年来,乳腺癌的发病率呈不断上升趋势,并逐步成为危及女性健康的头号杀手。无论是新发乳腺癌还是复发转移患者,化疗仍然是有效的治疗手段。然而,因为化疗带来的严重的恶心呕吐,大大影响了患者的治疗信心,并使得相当一部分乳腺癌患者不能如期完成化疗疗程。化疗后恶心、呕吐按出现时间的不同分急性、迟发性和预期性 3 类^[1]。迟发性恶心、呕吐,是指使用化疗药物 24h 后出现的,其中 40%~50% 发生于化疗后 24~48h^[2]。此类型持续时间较长,对患者的治疗、营养状况及生活质量影响较大。我科以附子理中汤加味治疗乳腺癌化疗后迟发性恶心呕吐者 50 例,并对比西药昂丹司琼组 50 例,取得了较好的疗效,特报道如下。

1 临床资料

1.1 病例选择 100 例均为 2006-2009 年在广东省第二中医院乳腺科住院的化疗患者。纳入标准:经病理确诊的初发乳腺癌患者;年龄小于 70 岁;临床分期在 II-III 期且行乳腺癌根治术后(包括标准根治术、改良根治术、保乳根治术);Karnofsky 氏评分标准在 80 分以上;愿意接受化疗者。排除标准:有胃肠道梗阻症状;化疗前 24h 出现恶心呕吐症状或使用止吐药物;合

并有心脑血管等重要脏器功能损害;胃神经症、癔病者。

1.2 化疗方案 根据患者的临床分期、病理分期、病理类型、免疫组化等结果,评估其危险分层,结合年龄、心脏功能、基础病等,分别选择标准的 AC(吡柔比星 50~60mg/s + 环磷酰胺 0.6g/s)、CAF(吡柔比星 50mg/s + 环磷酰胺 0.6g/s + 氟尿嘧啶 500mg/s)、TAC 方案(吡柔比星 50mg/s + 环磷酰胺 0.6g/s + 艾素 75mg/s),所有的化疗药物在第 1 天内使用,每 21 天重复疗程。不同化疗方案组内采用随机数字法将入选者随机分为中药组(治疗组)、西药组(对照组)。其中治疗组入组 50 例,对照组入组 50 例。

2 治疗方法

2.1 方法 入选的 100 例患者在化疗前 30min 及化疗后 30min 均静脉内给予昂丹司琼 4mg。治疗组在化疗后第 1 天开始服用附桂理中汤 100mL,3 次/日至化疗后第 5 天;对照组在化疗后第 1 天开始服用昂丹司琼 8mg,2 次/日至化疗后第 5 天。[附子理中汤药物组成为熟附子 20g(先煎),炙甘草 6g,党参 30g,白术 20g,干姜 10g,肉桂 20g,柿蒂 2 包(约 12g 广东一方制药生产)加入上方水煎服,日 1 剂,复渣再煎,每次取煎

取浓汁 150mL]。

安全性指标:每个化疗周期前后均常规检查血细胞分析、肝肾功能、电解质、心电图情况,必要时查心脏射血分数。

2.2 疗效观察及判定 1)采用欧洲临床肿瘤会议推荐标准进行判定恶心程度。0度:无恶心;I度:有恶心,不影响进食及日常生活;II度:有恶心,影响进食及日常生活;III度:恶心想卧床。呕吐程度分4度。0度:无呕吐;I度:呕吐1~2次/日;II度:呕吐3~5次/日;III度:呕吐超过5次/日。治疗成功:完全没有呕吐,没有或仅出现轻度恶心而不影响正常生活或呕吐2次/日以下;治疗部分成功:呕吐少于4次/日;治疗失败:呕吐在4次/日以上者。2)Karnofsky氏评分,治疗前及化疗后第5天均评分1次。3)体重:化疗前及化疗后第5天各记录1次。4)副反应:包括有无头晕、头痛、乏力、便秘、腹部不适、肌张力异常、过敏反应等及其发生的程度。

2.3 统计学方法 采用SPSS V13.0软件,计量资料采用t检验,计数资料采用配对的 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 治疗组及对照组在化疗后第1天无论在年龄、体重、卡氏评分、恶心程度、呕吐程度均相当(见表1)。2组相比较,差异无统计学意义。

表1 2组化疗后第1天一般情况

组别	年龄	体重(kg)	卡氏评分	恶心程度				呕吐程度			
				0度	I度	II度	III度	0度	I度	II度	III度
治疗组	48.14±4.67	54.7±2.79	92.3±5.38	1	12	25	12	0	20	21	9
对照组	48.20±3.96	54.8±1.57	93.4±5.05	2	11	27	10	1	20	18	11

3.2 治疗至化疗后第5天,迟发性恶心呕吐,治疗组总有效率为90%;对照组总有效率为72%。2组比较有显著性差异, $P < 0.05$ (见表2)。卡氏评分指数显示,治疗组治疗后分值高于对照组,但无统计学意义, $P > 0.05$ (见表3)。体重指数,相比于对照组,治疗组治疗后体重下降不明显,但无统计学意义, $P > 0.05$ (见表4)。

表2 2组迟发性恶心呕吐比较表

组别	例数	治疗成功	治疗部分成功	治疗失败	有效率%
治疗组	50	32	13	5	90%
对照组	50	19	17	14	72%

表3 2组卡氏评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	92.3±5.38	91.3±6.28
对照组	50	93.4±5.05	89.2±7.23

表4 2组体重比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	54.7±2.79	54.5±3.28
对照组	50	54.8±1.57	54.1±2.25

3.3 毒副反应 对照组出现上腹部胀闷不适,便秘,头痛,无症状性转氨酶升高,治疗组无任何毒副反应。2组均无锥体外系不良反应。

4 讨论

乳腺癌术后辅助化疗标准方案中多包含有莨菪环类或环磷酰胺,两药单独使用分别属于中致吐风险药物,但两药联合使用可使致吐风险大大提高,根据美国临床肿瘤学会(ASCO)制定的致吐药物运用指南,应当视同高致吐风险药物。本研究所采用的化疗方案中均有两药的联合使用,故临床发生急性呕吐及迟发性呕吐多见。昂丹司琼通过高选择性阻断中枢化学感受诱发区及外周神经末梢的5-羟色胺3(5-HT₃)受体而发挥作用,且无其他致吐药物的锥体外系反应及过度镇静的副反应。其对化疗后出现的急性恶心呕吐疗效确切,但对迟发性恶心呕吐则疗效较弱,且难以纠正患者纳差、口淡等临床症状。迟发性呕吐的发生机制具体尚不明确,多数学者认为与化疗药物刺激机体产生5-HT₃有关,也有学者认为可能与P物质介导的血脑屏障破坏、胃肠动力破坏及肾上腺激素分泌等多因素有关^[3],此外与心理因素及化疗药物直接损伤胃肠道黏膜上皮细胞使胃肠功能下降亦有很大关系。

我专科根据近4年来的临床经验体会,乳腺癌患者化疗后主要出现脾胃虚寒的中医症候:食入即吐或朝食暮吐或呕吐时作时止,胸脘痞闷,面色㿔白,倦怠无力,四肢不温,纳呆,口淡,口泛清涎,大便溏薄,舌质淡,脉细弱或沉迟等脾胃阳气虚弱证候。中医在辨证上认为,呕吐病位在胃,脾胃受损,和降功能失调,上逆作呕。乳癌术后患者,多先天禀赋不足,加之手术损伤,致气随血脱,故术后早期已见气血虚弱之象。化疗药物作为阴毒之品,易耗伤人体阳气,加之化疗药物毒邪直中脾胃,更损脾阳。阳虚不得温煦脾胃,脾胃虚寒,则中焦运化失常,气机升降失职,水谷停滞,寒湿中阻,三焦格拒,升降不得而引发呕吐。我科遵照辨证论治原则,选方附子理中丸加味,采用温中和胃法治疗化疗后因脾胃阳虚而致的迟发性恶心呕吐。附子理中丸出自《阎氏小儿方论》,功效为温阳祛寒、益气健脾,主治脾胃虚寒,脘腹疼痛,霍乱吐利转筋等症,寒淫所胜,平以辛热。其中熟附子、干姜为大辛大热之品,能温

(下转第21页)

与进一步活化 CD8 细胞介导的非细胞毒性抗病毒反应有关。CD8 细胞是溶细胞性 T 细胞(CTL)所主要表达的一类分子,其主要功能是溶解靶细胞,在保护性免疫中发挥重要作用。其抗病毒的效应主要包括两个方面的机制:细胞毒性作用和非细胞毒性。前者是 CTL 在特异性识别了 MHC-I 类分子呈递的病毒抗原肽后,通过释放细胞浆颗粒或表达 Fas 蛋白配体杀伤靶细胞的;后者与释放可溶性抗病毒因子有关,这些因子包括细胞因子、趋化因子和 CD8 细胞抗病毒因子(CD8 T-cell anti-viral factor, or CAF)^[10]。有研究发现,感染 HIV 后长期不进展者其较强的 CD8 细胞非细胞毒性的病毒抑制作用(CD8 cell non-cytotoxic antiviral response, CNAR)有关,不同 HIV 感染者的 CNAR 活性相差较大,与其临床状态直接相关^[11-13], CNAR 效应强但 CD4 细胞计数低的 HIV 感染者,与 CNAR 效应弱而 CD4 细胞计数高的 HIV 感染者相比,前者保持相对健康状态的时间长于后者^[14-15]。基于中医药作用的多靶点、多效性特点,在活化 CD8 细胞的非细胞毒性方面的作用不容忽视,但有待进一步研究证实。

经 24 个月长期疗效观察,艾可清胶囊可使无症状期 HIV 感染者 CD3 水平在治疗 6 个月后明显升高并保持良好稳定,使 CD4 和 CD8 水平持续稳定,CD4/CD8 虽然在治疗 12 个月后有显著下降,但长期疗效良好。综上所述,艾可清胶囊在延缓 HIV 感染者进入发病期方面作用确切,但由于中医药的特殊性与复杂性,其作用的机制并不明确,有待在细胞因子、T 细胞亚群数量及功能活化等微观机制方面做进一步研究。

参考文献

- [1] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360(18):1815-26.
- [2] Kilsztajn S, Lopes ES, do Carmo MS, et al. Improvement in survival a-

mong symptomatic AIDS patients by exposure category in Sao Paulo. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(3):342-7.

- [3] Centers for Disease Control. 1993 revised classification system For HIV infection and expanded Surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults[M]. *MMW R Recomm Rep*, 1992. Dec 18, 41(RR-17):1-19.
- [4] 国家中医药管理局. 中医药治疗艾滋病临床技术方案(试行)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004. 20-27.
- [5] 魏鹏, 罗士德. 对中药治疗艾滋病疗效评价体系的几点看法. *河南中医学报*, 2007, 22(129):1-2.
- [6] 马伯艳, 符林春, 陈诺捷, 等. 艾可清胶囊治疗获得性免疫缺陷综合征疗效分析. *中医杂志*, 2007, 48(12):1092-1094.
- [7] 张苗苗, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊对 HIV 感染者的疗效观察. *中华中医药学刊*, 2008, 26(10):2233-2236.
- [8] 马伯艳, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊对高效抗病毒逆转录疗法的增效减毒作用. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(8):60-63.
- [9] 岑玉文, 符林春. HIV/AIDS 患者中医证型、证型演变及其于 T 淋巴细胞活化关系的研究. 广州:广州中医药大学, 2008.
- [10] Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8 cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol*, 1997, 71(4):3120-3128.
- [11] Mackewicz CE, Ortega HW, Levy JA. CD8 cell anti-HIV activity correlates with the clinical state of the infected individual. *J Clin Invest*, 1991, 87:1462.
- [12] Barker E, Mackewicz CE, Levy JA. Effects of TH1 and TH2 cytokines on CD8+ cell response against human immunodeficiency virus: implications for long-term survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92:11135.
- [13] 袁霖, 马丽英, 徐维四, 等. 急性感染实验测定 CD8+ 细胞非细胞毒性的 HIV 抑制作用. *中国艾滋病性病*, 2008, 14(2):105-107.
- [14] Gomez AM, Smail FM, Rosenthal KL. Inhibition of HIV replication by CD8+ T cells correlates with CD4 counts and clinical stage of disease. *Clin Exp Immunol*, 1994, 97:68-75.
- [15] Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of noncytotoxic anti-HIV activity of CD8+ cells. *Immunol Today*, 1996, 17:217-224.

(2009-12-16 收稿) ⊙

(上接第 17 页)

中驱寒, 辅助脾阳, 干姜并能和胃止呕; 党参能甘温入脾, 补中益气, 培补后天之本, 气旺则阳气回复; 白术可燥湿健脾, 健运中焦; 肉桂以补肾助阳; 柿蒂颗粒冲入以降逆下气; 炙甘草能补脾益气, 调和诸药。用药上, 药少力专; 服药方法上, 采用少量频服, 避免加重胃肠道负担。本治法可祛脾胃中焦之寒, 阳气复, 中气得补, 健运有权, 中焦虚寒之证自除。现代研究还发现附子理中丸能健脾、温阳, 可抑制胃肠平滑肌痉挛性收缩, 其中附子的“温阳”作用还与提高机体免疫功能有关^[4]。总之, 附子理中丸治疗化疗后迟发性恶心呕吐, 取得了良好的效果, 与西药昂丹司琼口服对比, 具

有疗效确切, 治疗费用低廉, 副反应少等优点, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 王梅子, 许建衡. 化疗止吐药物的研究进展. *汕头大学医学院学报*, 2008, 21(2):123-124.
- [2] Dranitsaris G, Leung P, Ciotti R, et al. A multinational study to measure the value that patients with Cancer place on improved emesis control following cisplatin chemotherapy. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(9):955-967.
- [3] 邹晓瑜. 吴茱萸汤加味防治顺铂化疗所致迟发性呕吐的临床观察. *陕西中医药大学学报*, 2009, 33(6):806-807.
- [4] 邓立春. 附子理中丸防治含伊力替康方案化疗相关性腹泻 30 例. *陕西中医*, 2009, 30(9):1153-1154.

(2010-10-19 收稿) ⊙