

扶正抗癌方联合化疗治疗肝胃不和型胃癌效应观察

王小龙¹ 徐彬¹ 周雷¹ 马俊杰^{1,2} 李智强¹ 徐增柏¹

(1 南京中医药大学教学医院,江苏省沭阳县中医院肿瘤科,宿迁,223600; 2 南京中医药大学基础医学院,南京,210046)

摘要 目的:观察扶正抗癌方联合西药治疗肝胃不和型胃癌的疗效及机制。方法:将41例胃癌患者随机分为治疗组和对照组,均给予多西他赛40 mg/m²,第1,8天,静脉滴注1 h,并常规给予抗过敏预处理;奥沙利铂75 mg/m²,第1天,静脉滴注2 h;21 d为1个周期,共化疗2个周期。对照组21例在此基础上加服安慰剂;治疗组20例在上述治疗的基础上加用扶正抗癌方,治疗1个疗程(40 d)。疗程结束后,判定疗效,观测临床症状、症状积分、不良反应及免疫指标等。结果:治疗组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),免疫功能相关指标优于对照组($P < 0.05$),KPS评分(卡氏生活质量评分)显著优于对照组($P < 0.05$)。结论:扶正抗癌方联合西药治疗肝胃不和型胃癌疗效满意,无严重不良反应,可显著改善免疫功能及生存状况,值得推广应用。

关键词 扶正抗癌方;中医药;化疗;肝胃不和;胃癌

Clinical Effect and Mechanism of of Healthy qi Reinforcing and Anti-cancer Decoction in Treatment of Stomach Cancer with Liver-stomach disharmony syndrome

Wang Xiaolong¹, Xu Bin¹, Zhou Lei¹, Ma Junjie^{1,2}, Li Zhiqiang¹, Xu Zengbo¹

(1 The Teaching School of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Oncology of Shuyang Hospital of TCM, Suqian 223600, China; 2 School of Basic Medical Sciences of Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China)

Abstract Objective: To explore the clinical curative effect and mechanism of Healthy qi Reinforcing and Anti-cancer Decoction in the treatment of stomach cancer in liver-stomach disharmony syndrome. **Methods:** Total 41 cases of patients with stomach cancer were randomly divided into treatment group and control group, both groups were given intravenous drip Docetaxel with 40 mg/m² for 1 hour at 1 st and 8th days' treatment, with an allergy conventional pretreatment; Oxaliplatin 75 mg/m², intravenous drip for 2 hour at the first day; the chemotherapy lasted for 2 session, each session lasted for 21 d. The 21 cases in the control group received placebo on the base of the treatment; The 20 cases in treatment group also received Healthy qi Reinforcing and Anti-cancer Decoction for 1 session (40 d). The curative effect, clinical symptoms, symptom integral, adverse reactions, and immune index were observed. **Results:** The total effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$), the related parameters of immune function were better than control group ($P < 0.05$), KPS score (carr's quality of life score) was significantly better than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The results of the Healthy qi Reinforcing and Anti-cancer Decoction combined western medicine therapy is satisfied in the treatment of stomach cancer with liver-stomach disharmony syndrome, with no serious adverse reactions, and can significantly improve the immune function and survival condition, which is worthy of popularization and application.

Key Words Healthy qi Reinforcing and Anti-cancer Decoction; Chinese medicine; Chemotherapy; Liver-stomach disharmony syndrome; Stomach cancer

中图分类号:R273;R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.017

胃癌的病发率及死亡率均很高^[1],目前多联合采用手术、化疗等方案治疗^[2]。手术创伤、术后化疗均可抑制患者免疫功能,对患者的生活质量有严重不利影响^[3]。

肝胃不和型胃癌临床常表现为一类上消化道征候群,包括上腹痛、早饱、腹胀、嗝气、反酸等,特别是化疗患者发病率高^[4]。临床常予抑酸剂及胃肠动力

药应用,总体效果不尽如人意。我们临床研究发现应用扶正抗癌方联合化疗对肝胃不和型胃癌患者具有良好的协调效应。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年10月至2016年2月期间本院收治的50例中、晚期胃癌患者,均经胃镜、病理及影像学检查确诊,符合NCCN胃癌临床实践

指南诊断标准。

采用分层随机对照的方法将入选病例随机分为对照组 21 例和治疗组 20 例。分层随机方法如下:由统计人员借助 SAS 统计软件,并结合年龄、性别、诊断、冠脉病变等因素,产生 50 例受试者的分层随机分组码,即编号 01~50 号的分层随机分组(A 组和 B 组),并由制剂室将安慰剂和冠介灵随机命名为 A 号或 B 号制剂,将 2 种制剂分别运用于对应字母组,临床研究者及受试者均不知具体用药分配。

研究中脱落病例为 9 例,其中对照组 4 例,治疗组 5 例(揭盲时知晓)。随机分组的不确定性及其研究内容已和患者及(或)其直系亲属沟通并取得知情同意,同时由南京中医药大学教学沭阳县中医院伦理委员会批准,符合伦理规范。

其中治疗组 20 例:男 13 例,女 7 例,年龄 34~72 岁,平均年龄(44.3±6.7)岁,病程 1~10 个月,平均病程(5.1±2.7)个月。TNM 分期:Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 5 例;病理类型:管状腺癌 11 例,乳头状腺癌 3 例,黏液腺癌 5 例,低分化腺癌 1 例。Karnofsky 评分平均(72.1±9.29)分。

对照组 21 例:男 16 例,女 5 例,年龄 38~71 岁,平均年龄(45.2±6.9)岁,病程 1~13 个月,平均病程(5.2±1.4)个月。TNM 分期:Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 7 例;病理类型:管状腺癌 9 例,乳头状腺癌 4 例,黏液腺癌 6 例,低分化腺癌 2 例。Karnofsky 评分平均(71.5±10.09)分。

2 组平均年龄、性别、KPS 评分、TNM 分期等一般资料均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 诊断标准 参见《常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]中有关胃癌的诊断标准,并经过病理学或细胞学检查证实为胃腺癌,TNM 分期为Ⅲ期或Ⅳ期。

肝胃不和证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6],主症:胃脘胀满或者胀痛,胸闷喜太息,常因情志因素而加重;次症:胃脘攻窜作痛,痛引两胁,恶心嗝气,大便不爽,苔薄白,脉弦。

1.2.2 纳入标准 1)符合诊断标准;2)年龄不超过 70 周岁;3)健康状况评分(Karnofsky 标准)≥60 分,预计生存时间不少于 3 个月;4)无合并其他重要脏器严重疾患。

1.2.3 排除标准 排除<18 岁,>70 岁的患者,排除合并肝肾疾病、心脑血管疾病、造血系统疾病及精神病患者,排除药物过敏体质患者、妊娠或哺乳期患者。排除既往采取过免疫或生物治疗的患者。

1.3 制剂工艺 扶正抗癌方是在继承孙喜才、陈光伟教授名老中医经验的基础上,结合我们自身临床实践而设定,其药物组成及制作工艺:醋柴胡 12 份,白芍 10 份,茯苓 12 份,陈皮 12 份,清半夏 10 份,川芎 10 份,枳壳 12 份,女贞子 15 份,灵芝 15 份,炒麦芽 15 份,炒谷芽 15 份,蚤休 15 份,半枝莲 15 份,白花蛇舌草 15 份,炙甘草 6 份。由本院制剂科按固定制剂工艺将上述配伍比例的中药煎煮成生药含量 0.588 g/mL 的制剂,真空包装,200 mL/袋;

安慰剂的制作工艺为:大米(微炒黄)200 份,原药总份数的 1/20^[7],采用相同的煎煮工艺,煎煮成上述成分含量 0.159 g/mL 的制剂,真空包装,200 mL/袋。

药液或安慰剂皆保存于 5℃ 冰箱,每次服用前用 37℃ 温水浸泡温化,药剂科每周按照临床需要量统一制作一批次制剂。

1.4 治疗方法 2 组均给予多西他赛 40 mg/m²,第 1,8 天,静脉滴注 1 h,并常规给予抗过敏预处理;治疗前一天开始服用地塞米松片,6 mg/次,2 次/d,连服 3 d;当日用药前 0.5 h 用非那根 25 mg,肌肉注射。奥沙利铂 75 mg/m²,第 1 天,静脉滴注 2 h;21 d 为 1 个周期,共化疗 2 个周期。

在此基础上对照组于第 1 天加服安慰剂,治疗组在上述化疗的基础上给予扶正抗癌方治疗,1 个疗程为 40 d,安慰剂或扶正抗癌方皆为口服,2.5 mL/kg 每次,3 次/d,统一处理每袋多余的制剂。

所有病例至少接受 1 个疗程的治疗,方可进入疗效评估。

1.5 疗效判断标准

1.5.1 肿瘤疗效评定标准 参照 WHO 实体瘤疗效评价标准进行判定。完全缓解(CR):肿瘤完全消失超过 1 个月。部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达 50%,其他病变无增大,持续超过 1 个月。病变稳定(SD):病变两径乘积缩小不超过 50%,增大不超过 25%,持续超过 1 个月。病变进展(PD):病变两径乘积增大超过 25% 或出现新的病灶。

1.5.2 不良反应 按 NCI(美国国立癌研究所)毒性分级标准评定,分为 0~Ⅳ度。

1.5.3 生活质量疗效标准 按照 1989 年我国卫生部颁布的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》第九分册《肿瘤诊治常用统计指标和统计方法》中 Karnofsky 评分标准分别在治疗前后予以评定,KPS 评分治疗后较治疗前增加增加 10 分者为改善,无增加者为稳

定,减少 > 10 分者为下降。

1.5.4 疗效参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年)制定。无效:患者临床症候表现总积分比治疗前几分降低达到 < 1/3 以下。有效:患者临床症候表现总积分比治疗前积分减少达到 1/3 以上。显效:患者临床症候表现总积分比治疗前积分减少达到 2/3 以上。

1.5.5 免疫功能指标 T 淋巴细胞亚群: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, 以及 TNF-α。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 计量软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 差异在 *P* < 0.05 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 客观疗效 根据 WHO 对实体瘤的近期疗效标准进行评定, 结果见表 1。2 组疗效比较观察组临床疗效 92.50%, 明显高于对照组 70.00%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)
对照组	21	3	6	6	6	42.9
治疗组	20	5	7	5	3	60.0 [△]

注: 与对照组比较, [△]*P* < 0.05, 有统计学意义。

2.2 中医证候疗效 2 组患者中医证候按积分比法进行疗效判定。见表 2。

表 2 2 组主要症状积分比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	21	2	10	9	57.1
治疗组	20	6	10	4	80.0 [△]

注: 与对照组比较, [△]*P* < 0.05, 有统计学意义。

2.3 生活质量的改善 2 组患者经治疗前后生活质量的变化, 采用卡氏计分的方式, 2 组治疗前后 Karnofsky 评分比较。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 Karnofsky 评分情况比较

组别	例数	好转	稳定	进展	好转率 (%)
治疗组	20	9	7	4	45.0 [△]
对照组	21	6	6	9	28.6

注: 与对照组相比, [△]*P* < 0.05。

2.4 不良反应 遵循 WHO 标准按 0 ~ IV 度进行评价^[8], 主要包括白细胞、血小板、血红蛋白下降及消化道反应、腹泻、手足综合征等。以上指标要求患者至少完成 2 个疗程化疗后进行评价。见表 4。

2.5 2 组治疗前后免疫功能比较 治疗组治疗后 NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前有明显提高 (*P* <

0.05), 对照组治疗后较治疗前的免疫指标对比无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗组治疗后较对照组 NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 均有所改善, 2 组比较有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 4 2 组患者治疗后不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	骨髓抑制	恶心呕吐	腹泻	乏力	肝功能损害
对照组	21	7	4	2	6	5
治疗组	20	9	16	3	12	8 [△]

注: 与对照组比较, [△]*P* < 0.05。

表 5 治疗前后 T 细胞亚群测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	TNF-α
对照组	21	治疗前	30.8 ± 4.9	23.7 ± 3.6	4.32 ± 0.57	4.32 ± 1.45
		治疗后	28.5 ± 4.3 [△]	21.5 ± 4.2 [△]	4.47 ± 0.98 [△]	4.47 ± 1.98 [△]
治疗组	20	治疗前	31.2 ± 4.1	24.1 ± 4.2	4.41 ± 0.45	4.41 ± 1.45
		治疗后	35.8 ± 6.3* [▲]	23.5 ± 3.8* [▲]	5.16 ± 0.79* [▲]	7.16 ± 1.79* [▲]

注: 与对照组治疗后比较, [△]*P* < 0.05, [▲]*P* > 0.05。

3 讨论

胃癌属于中医学“胃脘痛”“噎膈”“积聚”“癥瘕”等范畴。该类患者化疗时常出现胃脘胀满疼痛, 走窜不定, 暖气吞酸, 呃逆, 嘈杂, 不思饮食, 情志抑郁或烦躁易怒等胃失和降症状, 结合舌淡红苔薄腻, 脉细弦等, 总属中医“肝胃不和”之证。西医对本症的治疗主要是抑酸护胃、抗 HP、促胃肠动力等药物, 但部分患者有易复发及不易缓解等情况^[9]。

大量的临床实践证明, 中医药可明显改善肿瘤患者症状, 减轻化疗等所致的不良反应, 避免耐药性产生, 增强肿瘤治疗敏感性, 提高生活质量, 对于延长患者的生存期意义重大^[10]。中医药从整体出发, 同时注重辨证论治, 从本切入、整体调理, 优势明显。我们临床应用扶正抗癌方治疗放、化疗不良反应取得明显效果^[11-12]。中医药不仅能在治疗胃癌的过程中发挥增效减毒的作用, 同时在预防疾病复发转移、改善患者症状、提高生活质量、延长患者生存期等方面有独特优势^[13]。

以前期临床研究为基础, 针对胃癌常见的肝胃不和型患者, 在化疗中常出现的不良反应, 予以疏肝和胃、活血理气、扶正祛邪治疗。扶正抗癌方: 醋柴胡、白芍疏肝柔肝, 解郁行气为君; 茯苓、陈皮、清半夏健脾和胃; 川芎、枳壳活血行气为臣; 蚤休、半枝莲、白花蛇舌草清热解暑祛邪, 女贞子、灵芝滋阴养血扶正为佐; 麦芽、谷芽疏肝和胃, 甘草调和诸药。方中含四逆散之意, 柴胡入肝胆经, 升发阳气, 疏肝解郁, 透邪外出; 白芍敛阴养血柔肝, 与柴胡合用, 以滋补肝血, 条达肝气, 使柴胡升散而不耗伤阴血; 枳壳, 味苦、辛、酸, 性微寒, 理气宽中, 行滞消胀, 与柴

胡为伍,一升一降,调畅气机,以达升清降浊之效,与白芍为伍又可理气和血,使气血调畅。甘草补中益脾,调和药性,上药共奏透邪解郁,疏肝理脾之功效。

现代药理显示:孙喜才^[14]等人研究发现健脾益气方对小鼠 S180 实体瘤有非常明显抑制作用。柴胡、白芍配伍能够疏肝和胃,协调脾胃升降;陈皮、半夏理气化湿,和胃降逆;对化疗引起的消化道症状有较好的治疗作用^[15]。女贞子有抗非特异性炎症反应、抗肿瘤及免疫调节作用^[16]。灵芝则通过增强宿主免疫调节功能达到抗癌作用。重楼具有抗癌、镇痛等功效^[17]。枳壳^[18]所含川陈皮素具有抗肿瘤作用,对肺癌、腹膜肿瘤、胃癌、结肠癌、纤维瘤有较强的抗癌活性;体外研究表明,川陈皮素具有抗肿瘤细胞转移作用,并可抑制基质金属蛋白酶表达,抑制微管蛋白聚合;体内研究显示,川陈皮素具有抑制人胃癌细胞在严重免疫缺陷小鼠腹膜内扩散的能力。麦芽^[19]甘平,行气消食,健脾开胃,退乳消胀。炒麦芽行气消食力强。罗金强等^[20]对半枝莲、白花蛇舌草进行了体内外试验,结果示二者抗肿瘤效果确切,在诱导肿瘤细胞凋亡,增强机体免疫力、抑制端粒酶活性、抗致突变作用、抑制肿瘤细胞增殖等方面有共同作用,二者的联用并有相互协调、协同增效的作用。

在上述工作基础上,本研究团队从炎症反应及免疫角度对扶正抗癌方的临床效应机制进行了深入研究,对治疗前后血清 T 细胞亚群及 TNF- α 进行检测。

T 细胞亚群介导的细胞免疫影响着肿瘤的发生、发展和预后,CD4⁺ 能够调节抗体的产生,而 CD8⁺ 能够抑制 T 细胞增生及抗体的产生,故 CD4⁺/CD8⁺ 水平的高低能反映出机体所处的免疫抑制状态^[21]。

TNF- α 参与机体的免疫调节^[22],正常水平的 TNF- α 能增强宿主免疫力,激活 LAK 细胞、NK 细胞,对肿瘤细胞产生杀伤作用。

本研究中,治疗组患者的 TNF- α 上升趋势高于对照组。T 细胞亚群 CD8⁺ 水平明显降低,而 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平则明显升高($P < 0.05$);不良反应无加重。扶正抗癌方联合化疗治疗胃癌能有效改善患者的生活质量,疗效确切,肿瘤及细胞因子改善明显,是中西医结合论治的有力方案,值得临床深入研究运用。

参考文献

- [1] Layke J C, Lopez P P. 胃癌诊断和治疗方案的选择[J]. 中国全科医学,2015,12(3):248.
- [2] 任刚,蔡嵘,陈强. 胃癌化疗的最新进展[J]. 世界华人消化杂志,2002,10(1):83.
- [3] 张自森,薛长年,吴敏,等. 老年胃癌化疗前后血清可溶性 E-钙黏连蛋白检测的意义[J]. 中国老年学杂志,2013,33(10):2247.
- [4] 谭华梁,王小娟. 舒胃汤治疗肝胃不和型功能性消化不良 30 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(9):93-94.
- [5] 中华人民共和国民政部. 常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:773.
- [6] 王益旺. 盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 广东医学院学报,2010,28(5):538-539.
- [7] 唐旭东,卞立群,高蕊,等. 中药临床试验安慰剂制作探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(7):656-658.
- [8] 魏景景,刘华一. 半夏泻心汤加减治疗寒热错杂型胃病 108 例[J]. 江西中医药,2010,41(1):33.
- [9] 焦念勇,张涵健. 中西医结合治疗反流性食管炎肝胃不和证 46 例临床观察[J]. 中医药导报,2015,21(9):88-90.
- [10] 姚庆华,郭勇,杨维泓,等. 益气养阴法干预肿瘤化疗患者气阴两虚证的临床研究[J]. 浙江中医杂志,2010,45(4):239-241.
- [11] 徐彬,李智强,王小龙,等. 扶正抗癌方对化疗患者毒副作用的影响[J]. 河北中医,2013,35(8):1137-1275.
- [12] 徐彬,李智强,王小龙,等. 中药扶正抗癌方治疗放疗副反应[J]. 中医学报,2013,28:13-14.
- [13] 梁健,刘红丹,邓鑫,等. 中医药防治胃癌的研究进展与思考[J]. 湖南中医杂志,2012,28(5):154-156.
- [14] 邱根全,王锐,南克俊,等. 扶正抑瘤饮对小鼠移植性肉瘤 180 抑瘤作用的实验研究[J]. 陕西中医,2002,23(9):858-859.
- [15] 王锐,杨晓峰,王小龙,等. 孙喜才教授扶正抗癌方治疗各种化疗副反应[J]. 陕西中医学院学报,2005,28(6):16-18.
- [16] 林志彬. 灵芝抗肿瘤活性和免疫调节作用的研究进展[J]. 北京大学学报:医学版,2002,34(5):493-498.
- [17] 石小枫,杜德极. 重楼的药理研究及应用概况[J]. 中医药学报,1991,4(8):42-44.
- [18] 枳壳的药理作用与临床应用进展[J]. 医药报道,2013,32(11):1462-1464.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:化学工业出版社,2005:1-107.
- [20] 罗金强,刘宏斌. 半枝莲、白花蛇舌草抗肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(2):481-484.
- [21] 杨杰. 化疗期间肠外营养对中晚期胃癌患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(1):32-34.
- [22] 雷章恒,雷国燕,钟红卫,等. 参益肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺组织肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 河南中医,2014,34(5):2014-2016.