化疗对晚期非小细胞肺腺癌患者中医证候的影响

吕振选[1]　田国防[1]　李春青[1]　吕朝凤[1]　张清琴[2]

（1 新乡市中心医院肿瘤内科，新乡，453000；2 新乡医学院第一附属医院肿瘤科，新乡，453100）

摘要　目的：探讨培美曲塞联合顺铂（PP）化疗方案对原发性晚期非小细胞肺腺癌患者中医证候的影响。方法：选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月新乡市中心医院肿瘤内科收治的经病理学检查明确确诊的晚期原发性非小细胞肺腺癌患者 112 例，进行 PP 化疗方案治疗，于化疗前 8 d 和化疗后第 8 天、16 天分别观察患者的中医证型、舌象以及脉象。结果：化疗后第 8 天脾虚痰湿证患者（12.50%）明显少于化疗前 8 d 脾虚痰湿证患者（40.08%），差异有统计学意义（$P<0.05$）；化疗后第 8 天气阴两虚证（27.68%）和气滞血瘀证（25.00%）患者明显多于化疗前 8 d 气阴两虚证（9.82%）和气滞血瘀证（7.14%）患者（$P<0.05$）；化疗后 8 d 淡红舌（25.89%）、腻舌（11.61%）患者明显少于化疗前第 8 天淡红舌（36.61%）、腻舌（25.00%）患者（$P<0.05$）；化疗后 8 d 红舌（33.93%）、紫暗舌（19.64%）、光剥苔（44.64%）患者明显多于化疗前第 8 天红舌（22.32%）、紫暗舌（5.36%）、光剥苔（21.43%）患者；化疗后 8 d 细脉（28.57%）、滑脉（9.82%）患者患者明显少于化疗前第 8 天细脉（37.50%）、滑脉（25.89%）患者患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）；化疗后 8 d 细数脉（22.32%）、弦脉（25.00%）患者明显多于化疗前第 8 天细数脉（9.82%）、弦脉（7.14%）患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结论：原发性晚期非小细胞肺腺癌患者行 PP 方案前后中医证候变化有规律可循，化疗后气阴两虚证、气滞血瘀证，可在化疗前增加相应中医药干预治疗。

关键词　培美曲塞；顺铂；化疗；原发性晚期非小细胞肺腺癌；中医证候

Effect of Chemotherapy on Traditional Chinese Medicine Syndromes in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Adenocarcinoma

Lyu Zhenxuan[1], Tian Guofang[1], Li Chunqing[1], Lyu Chaofeng[1], Zhang Qingqin[2]

(1 *Department of Oncology*, *Xinxiang Central Hospital*, *Xinxiang* 453000, *China*; 2 *Department of Oncology*, *The First Affiliated Hospital of Xingxiang Medical University*, *Xinxiang* 453100, *China*)

Abstract　**Objective**: To investigate the effect of pemetrexed combined with cisplatin (PP) chemotherapy on TCM syndrome of patients with advanced non-small cell lung adenocarcinoma. **Methods**: A total of 112 patients with advanced primary non-small cell lung adenocarcinoma who were confirmed by pathology in our hospital from January 2015 to January 2017 were treated with PP chemotherapy. The TCM syndromes, tongue images and pulse conditions were observed 8 days before chemotherapy and 8 and 16 days after chemotherapy respectively. **Results**: The number of patients with spleen deficiency and phlegm dampness syndrome (12.50%) on the 8th day after chemotherapy was significantly smaller than those with spleen deficiency and phlegm dampness syndrome (40.08%) on the 8th day before chemotherapy ($P<0.05$); On the 8th day after chemotherapy, the number of patients with qi and yin deficiency (27.68%) and stagnation of qi and blood stasis syndrome (25.00%) was significantly larger than those with qi and yin deficiency (9.82%) and stagnation of qi and blood stasis syndrome (7.14%) before chemotherapy ($P<0.05$). The number of patients with pale red tongue (25.89%) and greasy tongue (11.61%) on the 8th day after chemotherapy was significantly smaller than those with pale red tongue (36.61%) and greasy tongue (25.00%) on the 8th day before chemotherapy ($P<0.05$). The number of patients with red tongue (33.93%), dark purple tongue (19.64%), and light peeled tongue (44.64%) was significantly larger than those with red tongue (22.32%), dark purple tongue (5.36%) and light peeled tongue (21.43%) on the 8th day after chemotherapy. The number of patients with fine pulse (28.57%) and slippery pulse (9.82%) on the 8th day after chemotherapy was significantly smaller than those with fine pulse (37.50%) and slippery pulse (25.89%) on the 8th day before chemotherapy ($P<0.05$). The number of patients with fine and rapid pulse (22.32%) and stringed pulse (25.00%) on the 8th day after chemotherapy was significantly larger than those with fine and rapid pulse (9.82%) and stringed pulse (7.14%) on the 8th day before chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion**: There are regular changes of TCM syndromes before and after PP regimen in patients with advanced non-small cell lung adenocarcinoma. For patients with PP regimen chemotherapy, the methods of invigorating qi, nourishing yin, regulating qi and removing blood stasis can be used for early intervention.

基金项目：河南省医学科技攻关计划（2011020091）

作者简介：吕振选（1979.06—），男，硕士研究生，主治医师，研究方向：恶性肿瘤的中西医结合内科治疗方面，E-mail：826665119@qq.com

通信作者：张清琴（1973.08—）女，硕士研究生，副主任医师，研究方向：肿瘤的综合治疗方面，E-mail：Zhangqingqin814@163.com

Key Words Pemetrexed; Cisplatin; Chemotherapy; Primary advanced non-small cell lung adenocarcinoma; TCM syndrome
中图分类号:R734.2 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.028

肺癌(Lung Cancer)是一种来源于支气管黏膜或腺体的恶性肺部肿瘤,属于对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一[1-3]。原发性非小细胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer,NSCLC)属于肺癌中的一种类型。早期原发性非小细胞肺癌患者可采取手术切除的治疗手段,治愈几率较大,但80%的原发性非小细胞肺癌患者就诊时已是晚期。目前临床中常采用化疗的方式治疗晚期原发性非小细胞肺癌患者。有研究证实,化疗能提高原发性非小细胞肺癌患者的生存率,尤其是对肺腺癌更具有优势[4-6]。食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)于2008年9月30日批准培美曲塞联合顺铂(PP)方案作为治疗非鳞癌非小细胞肺癌的一线治疗方案[7-8]。本研究为了探讨PP化疗方案对原发性晚期非小细胞肺腺癌患者中医证型的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年1月新乡市中心医院肿瘤内科收治的经病理学检查明确确诊的晚期原发性非小细胞肺腺癌患者112例,其中男82例,女30例,年龄44~69岁,平均年龄(64.18±12.32)岁;IIIa期14例,IIIb期36例,IV期62例;34例既往有吸烟史,22例既往有饮酒史。患者均可主动配合完成调查,并取得监护人或患者本人的书面知情同意。

1.2 诊断标准 根据中华人民共和国卫生部医政司编写的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断标准进行确诊。根据国际抗癌联盟(UICC)和美国联合癌症分类委员会(AJCC)制定的原发性非小细胞肺腺癌TNM临床分期标准进行分期,所有患者均为III~IV期。

1.3 纳入标准 1)所有患者均经病理学检查明确确诊为原发性非小细胞肺腺癌;2)影像学上显示患者胸部具有可测量的病灶;3)卡氏评分(KPS)>60分,能够耐受化疗;4)预计生存期≥3个月,血常规、肝肾功能正常;5)治疗1个月前未接受过其他抗肿瘤治疗(包括手术切除、放射治疗、中医治疗及分子靶向药物治疗等)。

1.4 排除标准 1)合并严重的其他系统疾病,不能进行化疗的患者;2)治疗前1个月前接受过其他抗肿瘤治疗;3)有精神病史、脑部疾病史或智能障碍;4)存在非原发性非小细胞肺腺癌转移的第二肿瘤的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)临床资料缺失者;2)治疗依从性差,不能遵医嘱治疗。

1.6 治疗方法 给予培美曲塞(南京先声东元制药有限公司生产,国家准字:H20090135)500 mg/m^2,第1天静脉注射,顺铂(云南植物药业有限公司生产,国家准字:H53021740),第1 d至第3 d静脉滴注,21 d为1个疗程,所以患者均至少接受2个疗程。化疗期间给予5-HT3受体拮抗剂和其他止吐药物,以减轻消化道反应,根据患者具体情况应用粒细胞集落刺激因子(北京双鹭药业有限公司生产,国家准字:S19980010)升白细胞治疗。

1.7 观察指标 于化疗前8 d和化疗后第8天、16天分别观察患者的中医证型、舌象以及脉象。舌象包括舌色和舌苔,舌色:淡红舌、红舌、紫暗舌、薄白舌、红绛舌;舌苔:光剥苔、腻舌、白腻舌、黄腻舌。

1.8 疗效判定标准 虚症参照高等院校第七版教材《中医诊断学》,结合临床实际,拟定的虚症诊断标准。实证参照中国中西医结合研究会血瘀证专业委员会制定的《血瘀证诊断标准》,结合临床实际,拟定的实证诊断标准。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。组间比较采用t检验计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;用百分比来表示计数资料,数据对比采用χ^2进行校验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证型变化情况 化疗后第8天脾虚痰湿证患者(12.50%)明显少于化疗前8 d脾虚痰湿证患者(40.08%),差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后第8天气阴两虚证(27.68%)和气滞血瘀证(25.00%)患者明显多于化疗前8 d气阴两虚证(9.82%)和气滞血瘀证(7.14%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$);其余差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 舌象变化情况 化疗后8 d淡红舌(25.89%)、腻舌(11.61%)患者明显少于化疗前第8天淡红舌(36.61%)、腻舌(25.00%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后8 d红舌(33.93%)、紫暗舌(19.64%)、光剥苔(44.64%)患

者明显多于化疗前第 8 天红舌(22.32%)、紫暗舌(5.36%)、光剥苔(21.43%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$);其余差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1　2 组患者化疗前后中医证型变化情况[例(%)]

组别	化疗前 8 d	化疗后第 8 天	化疗后第 16 天
脾虚痰湿证	45(40.08%)	14(12.50%)*	14(12.50%)
肺脾气虚证	28(25.00%)	17(15.18%)	14(12.50%)
阴虚内热证	14(12.50%)	14(12.50%)	17(15.18%)
气阴两虚证	11(9.82%)	31(27.68%)*	28(25.00%)
肾阳亏虚证	6(5.36%)	8(7.14%)	8(7.14%)
气滞血瘀证	8(7.14%)	28(25.00%)*	31(27.68%)

注:与化疗后第 8 天比较,* $P<0.05$

表 2　2 组患者化疗前后舌象变化情况[例(%)]

组别	化疗前 8 d	化疗后第 8 天
淡红舌	41(36.61%)	29(25.89%)*
红舌	25(22.32%)	38(33.93%)*
紫暗舌	6(5.36%)	22(19.64%)*
薄白舌	45(40.08%)	41(36.61%)
红绛舌	10(8.93%)	10(8.93%)
光剥苔	24(21.43%)	50(44.64%)*
腻舌	28(25.00%)	13(11.61%)*
白腻舌	6(5.36%)	6(5.36%)
黄腻舌	8(7.14%)	6(5.36%)

注:与化疗后第 8 天比较,* $P<0.05$

2.3　脉象变化情况　化疗后 8 d 细脉(28.57%)、滑脉(9.82%)患者患者明显少于化疗前第 8 天细脉(37.50%)、滑脉(25.89%)患者患者,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后 8 d 细数脉(22.32%)、弦脉(25.00%)患者明显多于化疗前第 8 天细数脉(9.82%)、弦脉(7.14%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$);其余差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3　2 组患者化疗前后脉象变化情况[例(%)]

组别	化疗前 8 d	化疗后第 8 天
细脉	42(37.50%)	32(28.57%)*
滑脉	29(25.89%)	11(9.82%)*
细数脉	18(9.82%)	25(22.32%)*
滑数脉	9(8.04%)	8(7.14%)
弦脉	8(7.14%)	28(25.00%)*
沉细脉	6(5.36%)	8(7.14%)

注:与化疗后第 8 天比较,* $P<0.05$

3　讨论

肺癌在我国位于恶性肿瘤死因第 1 位[9-11]。原发性非小细胞肺癌包括鳞癌、腺癌、大细胞癌,约占肺癌的 80%~85%。对于早期肺癌患者手术切除效果良好,但晚期肺癌患者一般已发生转移,同时因为癌肿的存在多数患者体质和承受能力较差,常常合并多种并发症,因此大部分原发性晚期非小细胞肺腺癌患者不可采取受手术治疗。

培美曲塞(Pemetrexeddisodium for Injection,PI)是一种结构上含有核心为吡咯嘧啶基团的抗叶酸制剂,能够破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程。顺铂(Cisplatin,DDP)是一种重金属络合物,主要作用于 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基,可抑制 DNA 的复制过程。根据国内研究结果证实,PP 方案治疗非小细胞肺癌疗效确切[12-13]。

PP 方案对于原发性晚期非小细胞肺腺癌患者确实起到了很好的作用,但化疗带来的不良反应使患者依从性以及生命质量都收到了很大的影响。目前中医在治疗癌症方面,可以起到减毒增效、提高患者生命质量以及控制复发转移的作用[14]。如果在患者化疗前就能给予针对性措施,就可进一步减轻和改善化疗所带来的不良反应,提高患者的生命质量。

中医在治疗上重视全面调整人体机能,中医证型可以反映患者疾病的发展规律,使医师可以在治疗过程中从整体入手、辨证论治。本研究中,化疗后第 8 天脾虚痰湿证患者(12.50%)明显少于化疗前 8 d 脾虚痰湿证患者(40.08%),差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后第 8 天气阴两虚证(27.68%)和气滞血瘀证(25.00%)患者明显多于化疗前 8 d 气阴两虚证(9.82%)和气滞血瘀证(7.14%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。可见化疗前脾虚痰湿证(40.08%)、肺脾气虚证(25.00%)构成比最高,而化疗后化疗后 8、16 d 显示的气阴两虚证(27.68%)(25.00%)、气滞血瘀证(25.00%)(27.68%)构成比最高。因此可以推断,PP 化疗属于外源性“热毒”,耗气伤阴,气虚日久,血行不畅,加重气滞瘀证;同时也可理解为邪毒导致淤积体内而致气滞血瘀。舌像和脉象能很大程度的反映患者体内的阴阳变化。本研究中,化疗后 8 d 淡红舌(25.89%)、腻舌(11.61%)患者明显少于化疗前第 8 天淡红舌(36.61%)、腻舌(25.00%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后 8 d 红舌(33.93%)、紫暗舌(19.64%)、光剥苔(44.64%)患者明显多于化疗前第 8 天红舌(22.32%)、紫暗舌(5.36%)、光剥苔(21.43%)患者;化疗后 8 d 细脉(28.57%)、滑脉(9.82%)患者患者明显少于化疗前第8天细脉(37.50%)、滑脉(25.89%)患者,差

(下接第 903 页)

性脑卒中的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(16):1569-1571.
[2]王桂斌. 依达拉奉对缺血性脑卒中的治疗作用及机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(2):168-171.
[3]王燕,杨学青,陈晓光,等. 补肾疏肝汤治疗老年脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中国医药,2012,7(3):370-371.
[4]中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
[5]中华全国中医内科学会. 中风病诊断、疗效评定标准[J]. 陕西中医,1988,4(9):155-159.
[6]温宏峰,王瑞彤,李继来. 缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究[J]. 临床神经病学杂志,2013,26(3):180-182.
[7]Prasad V S G,Kumar A P R,Karra N,et al. Contrast adverse effect study of aspirin and clopidogrel in stroke patients using combination and individual medication[J]. International Research Journal of Pharmacy,2012,3(11):131-133.
[8]张向东,淳彩璞,阿珊. 依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗进展性缺血性脑卒中疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(6):31-33.
[9]苏万鹏,海英. 通腑法治疗中风病源流浅析[J]. 光明中医,2012,27(4):643-644.
[10]李晶,张华东,王振兴,等. 从《金匮要略·中风历节病脉证并治》论痹病发病机制[J]. 北京中医药,2013,32(6):448-449.
[11]宋大桥,曹校校,俞小芬,等. 中西医结合治疗急性脑出血的临床研究——中医中风病诊疗规范研究之二[J]. 世界中医药,2015,10(9):1358-1362.
[12]李红凯. 补阳还五汤对脑卒中后康复疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(6):657-658.
[13]谢佳宏,杨志新,韩淑丽. 补阳还五汤治疗缺血性脑卒中恢复期的系统评价[J]. 中医药导报,2015,21(20):78-82,86.
[14]Zhao Y,Chu X,Pang XB,et al. Antithrombotic effects of the effective components group of Xiaoshuantongluo formula in vivo and in vitro[J]. Chin J Nat Med,2015,13(2):99-107.
[15]Maradni A,Khoshnevisan A,Mousavi SH,et al. Role of matrix metalloproteinases(MMPs) and MMP inhibitors on intracranial aneurysms:a review article[J]. Med J Islam Repub Iran,2013,27(4):249-254.
[16]蓝艳. 补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆基质金属蛋白酶影响[J]. 福建中医药,2013,44(1):21-22.
[17]钟芳芳,吴承龙,孙新芳,等. 补阳还五汤联合依达拉奉对脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响[J]. 浙江医学,2016,38(3):192-194,204.

(2017-12-26 收稿　责任编辑:王明)

(上接第 899 页)

异有统计学意义($P<0.05$);化疗后 8 d 细数脉(22.32%)、弦脉(25.00%)患者明显多于化疗前第 8 天细数脉(9.82%)、弦脉(7.14%)患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。可见化疗可以加重患者气阴两虚和气滞血瘀,使血液处于高凝状态,相对较易发生转移。因此,可在化疗前增加中医药干预治疗,如使用益气养阴、活血化瘀的中药等,防止化疗后气阴两虚和气滞血瘀。

综上所述,原发性晚期非小细胞肺腺癌患者行 PP 方案前后中医证候变化有规律可循,化疗后气阴两虚证、气滞血瘀证,可在化疗前增加相应中医药干预治疗。

参考文献

[1]杜凤华,闵旭红,梅晓冬,等. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志,2018,23(1):168-172.
[2]王艳芳,沈广萍,霍丹,等. 肺癌患者化疗期间症状群对其生活质量的应用效果[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(18):125-127.
[3]韦云. 病友互助护理模式对肺癌化疗患者抑郁的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(连续型电子期刊),2016,9(1):73-74.
[4]刘小红,王卫珍. 康莱特注射液治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 山西医药杂志,2016,45(10):1211-1213.
[5]王胜,开金丹,徐元涛,等. 新辅助化疗对非小细胞肺癌行完全性切除术患者生存期的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2016,37(5):797-800.
[6]李慧芬. 奥沙利铂或顺铂联合化疗对非小细胞肺癌患者的疗效及生存率对比分析[J]. 黑龙江医学,2016,40(1):18-19.
[7]吴惠莲. 1 例培美曲塞联合顺铂化疗致重度胃肠道毒性反应患者的护理[J]. 当代护士(上旬刊),2017,24(8):139-141.
[8]邹三鹏,薛静. 多西他赛联合顺铂与培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌的随机对照研究[J]. 海南医学,2016,27(8):1242-1245.
[9]王君平. 肺癌发病率高,高危人群定期做 CT[J]. 人人健康,2017,35(21):54-55.
[10]郑佳彬,李冰雪,程倩雯,等. 非小细胞肺癌患者术后中医药治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复,2017,24(1):125-128.
[11]杜凤华,闵旭红,梅晓冬,等. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志,2018,23(1):168-172.
[12]陈毅鹏,陈小霞. PP 方案和 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 实用癌症杂志,2015,30(11):1633-1638.
[13]刘丽. 艾迪注射液联合 PP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 医学美学美容(旬刊),2015,21(1):7-7.
[14]陈剑峰. 扶正化痰抗癌方联合化疗治疗晚期耐药性非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2017,24(4):478-479.

(2018-02-12 收稿　责任编辑:张文婷)