

祛瘀汤联合 GP 化疗治疗阴虚内热型 晚期肺癌的疗效观察

孙 琮 王士汉 张阳阳 杨兴媛

(安徽省六安市中医院肺病科, 六安, 237006)

摘要 目的:探讨祛瘀汤联合 GP 化疗治疗阴虚内热型晚期肺癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物的影响。方法:选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月六安市中医院收治的晚期肺癌患者 78 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 39 例,对照组应用 GP 化疗方案进行治疗,观察组应用祛瘀汤联合 GP 化疗方案进行治疗。分别对 2 组患者的临床疗效、肿瘤标志物、血小板指标、凝血功能、纤溶系统以及中医症候积分等相关指标进行客观比较。结果:观察组疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组肿瘤标志物水平明显低于对照组($P < 0.05$);观察组血小板指标水平变化与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组凝血功能指标水平变化与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组纤溶系统指标改善情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);另外,2 组间治疗前后的中医症候积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中以观察组治疗后的改善程度最为显著。结论:在针对阴虚内热型晚期肺癌的治疗过程当中,采用祛瘀汤联合 GP 化疗方案治疗的效果理想,且可以有效缓解患者的中医症候,临床上应当进一步推广应用。

关键词 祛瘀汤;GP 化疗;阴虚内热;晚期肺癌;肿瘤标志物

Observation on Therapeutic Effect of Quyu Decoction Combined with GP Chemotherapy in Treatment of Advanced Lung Cancer with Yin Deficiency and Endogenous Heat

Sun Zong, Wang Shihan, Zhang Yangyang, Yang Xingyi

(Department of Pulmonary Disease, Traditional Chinese Hospital of Luan, Luan 237001, China)

Abstract Objective: To explore the therapeutic effects of Quyu Decoction combined with GP chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer with yin deficiency and endogenous heat and its effect on serum tumor markers in patients. **Methods:** A total of 78 patients with advanced lung cancer admitted to Traditional Chinese Hospital of Luan from March 2016 to March 2018 were selected, and the enrolled patients were divided into a control group and an observation group with 39 patients in each group according to the random number table method. The control group was treated with GP chemotherapy regimen, and the observation group was treated with Quyu Decoction combined with GP chemotherapy regimen. The clinical efficacy, tumor markers, platelet index, coagulation function, fibrinolytic system and TCM syndrome score of the 2 groups were compared objectively. **Results:** The therapeutic effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The level of tumor markers in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in platelet index level between the observation group and the control group ($P > 0.05$). There was no significant statistic difference in coagulation function between the observation group and the control group. The improvement of fibrinolytic system indicators in the observation group was significantly better than that in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$); In addition, there were significant statistical differences in TCM syndrome scores between the 2 groups before and after treatment ($P < 0.05$) in which the observation group showed the most significant improvement after treatment. **Conclusion:** Quyu Decoction combined with GP chemotherapy is effective in the treatment of advanced lung cancer with yin deficiency and endogenous heat.

Key Words Quyu Decoction; GP chemotherapy; Yin deficiency and endogenous heat; Advanced lung cancer; Tumor marker

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.035

对于肺癌晚期患者的治疗主要目的就是延长患者的生命周期,通过化疗对晚期癌症患者进行治疗时目前最为常用的治疗手段^[1]。研究显示,晚期肺癌患者大多存在凝血功能障碍,这使得患者患病期

间出现血栓的概率大大增加,所以在临床应用中多使用抗凝药物进行治疗,进一步保证患者的预后情况,提高患者的生命质量^[2]。中医认为,肺之气阴最易耗伤,当其受邪,临床会表现为气阴不足的证候,

基金项目:安徽中医药大学科研项目(2014mzfjys004)

作者简介:孙琮(1982.06—),男,研究生,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail:4030005@qq.com

通信作者:杨兴媛(1990.04—),男,硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail:yiyang_njutc@sina.cn

气虚无力推动血液运行,血行瘀滞,气虚无力布津,津聚成痰,痰瘀互结,形成肿块。另外,在我国中医学认为患者出现高凝状态与机体气滞血瘀有很大的关系,进行调节可改善患者临床症状。我们此次研究采用祛瘀汤联合 GP 化疗对晚期肺癌患者进行治疗,取得满意效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月六安市中医院收治的晚期肺癌患者 78 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 39 例,对照组中男 21 例,女 18 例,年龄 45 ~ 68 岁,平均年龄 (62.2 ± 3.2) 岁,鳞癌 18 例,腺癌 16 例,腺鳞癌 3 例,大细胞癌 2 例,癌症分期:Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 18 例,卡氏 (KPS) 评分 (KPS): (72.1 ± 7.3) 分;观察组中男 22 例,女 17 例,年龄 46 ~ 69 岁,平均年龄 (63.2 ± 3.2) 岁,鳞癌 19 例,腺癌 16 例,腺鳞癌 2 例,大细胞癌 2 例,癌症分期:Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 19 例, KPS 评分: (72.1 ± 7.3) 分,2 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。本研究经我院医学伦理委员会批准。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 1) 经临床诊断确诊为晚期肺癌;2) 入组患者均符合中医气虚血瘀的诊断标准;3) 患者不符合手术指证或不愿接受手术治疗;4) KPS 评分 > 60 分;瘀积生存时间超过 2 个月;5) 对于本次研究知情,并且在同意书上签字。

1.3 排除标准 1) 合并肺结核、支气管哮喘、支气管扩张等肺部疾病;2) 存在内分泌疾病或严重感染者;3) 对本次研究所用药物过敏者;4) 曾使用过免疫增强剂治疗的患者;5) 不愿参与本次研究者;6) 有精神疾病史。

1.4 治疗方法 对照组患者采取 GP 化疗进行治疗,治疗方法:吉西他滨 (江苏正大清江制药有限公司,国药准字 H20093920), 1.0 g/m^2 ,第 1 ~ 8 天通过静脉滴注方式给药;顺铂 (云南生物谷药业有限公司,国药准字 H20043889),化疗第 1 天开始静脉滴注给药, 80 mg/m^2 ,用药前为患者口服地塞米松,4 周为 1 个疗程,其中前 3 周化疗期,然后停药 1 周为观察期。观察组在对照组基础上增加重要汤剂祛瘀汤,药方为:黄芪 60 g、人参 12 g、三棱 12 g、白术 15 g、莪术 12 g、天冬 30 g、夏枯草 30 g、天南星 12 g、补骨脂 15 g、桔梗 12 g、生地黄 15 g、枳壳 12 g、水蛭 15 g、麦冬 30 g、瓜蒌 15 g、白花蛇舌草 30 g。对于痰

瘀内阻型可加白芥子、当归,对于气血瘀滞型可加青皮、川芎。以水煎服,每日 1 剂,2 次/d。治疗 4 周为 1 个疗程。

1.5 观察指标 对 2 组患者的疗效进行观察统计,并记录肿瘤标志物治疗前后检测结果;使用发光免疫分析法检测肿瘤标志物,使用全自动血液分析仪 (西门子 ADVIA2120 全自动血细胞分析仪) 分析血液内各成分变化,统计并记录血小板标志物治疗前后检测结果:血小板平均体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW)、血小板计数 (PLD);统计并记录凝血功能指标治疗前后检测结果:血浆凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、活化凝血酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB);统计并记录纤溶系统指标治疗前后检测结果: D 二聚体 (DD)、纤维蛋白降解物 (FDP);参照《中药新药临床研究指导原则》气虚血瘀症”诊断标准,即主症为面色晦暗、疼痛、体倦乏力和皮下瘀斑,次症为肢体麻木、头晕目眩,舌脉为舌质瘀斑,脉涩或沉弦,具备主症 2 项,次症 1 项以上,结合舌脉可诊断。

1.6 疗效判定标准 按治疗效果将其分为显效:卡氏功能状态评分 (KPS 评分) 增加 $\geq 10\%$,且咳嗽、胸闷、发热等临床症状消失;有效:KPS 评分增加 $< 10\%$,咳嗽、胸闷、发热等临床症状减轻;无效:KPS 评分下降,临床症状无改善,甚至加重,有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料用例 (%) 表示,进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	显效	有效	无效	有效率
对照组 ($n=39$)	18 (46.15)	6 (15.38)	15 (38.46)	24 (61.54)
观察组 ($n=39$)	30 (76.92)	7 (17.95)	2 (5.13)	37 (94.87)
χ^2 值	4.214	0.215	5.353	4.241
P 值	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 2 组患者肿瘤标志物分析 治疗后 2 组患者肿瘤标志物水平平均比治疗前有所降低,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者血小板指标分析 治疗后 2 组患者血小板指标水平变化与治疗前比较,2 组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125 (U/mL)	CEA (ng/mL)	NSE (ng/mL)	CYFRA21 (ng/mL)
对照组($n=39$)				
治疗前	57.4 $\pm$ 10.3	18.3 $\pm$ 4.1	35.7 $\pm$ 14.3	5.4 $\pm$ 0.4
治疗后	53.2 $\pm$ 11.9	14.4 $\pm$ 3.6	24.4 $\pm$ 7.4	3.5 $\pm$ 0.6
观察组($n=39$)				
治疗前	57.7 $\pm$ 12.1	17.8 $\pm$ 4.4	35.6 $\pm$ 4.3	5.4 $\pm$ 0.4
治疗后	45.3 $\pm$ 10.2	10.4 $\pm$ 2.1	17.4 $\pm$ 4.4	2.5 $\pm$ 0.2

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$

表 3 2 组患者血小板指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($\times 10^9$)	MPV(fl)	PDW(%)
对照组($n=39$)			
治疗前	214.1 $\pm$ 34.1	9.1 $\pm$ 1.9	16.7 $\pm$ 1.6
治疗后	217.1 $\pm$ 34.4	9.1 $\pm$ 1.9	16.7 $\pm$ 1.7
观察组($n=39$)			
治疗前	215.8 $\pm$ 34.5	37.8 $\pm$ 1.7	16.6 $\pm$ 1.6
治疗后	213.2 $\pm$ 33.8	9.1 $\pm$ 1.8	16.8 $\pm$ 1.7

2.4 2 组患者凝血功能、纤溶系统指标比较 观察组凝血功能指标水平变化与对照组比较,除 FIB 外,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组纤溶系统指标改善情况明显优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者中医症候积分比较 2 组患者治疗前后的中医症候积分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中以观察组治疗后出现下降水平,而对照组部分指标(面色晦暗、体倦乏力、舌暗瘀斑)则呈现上升水平。见表 5。

3 讨论

肺癌是我国临床比较常见的恶行肿瘤,据数据

统计显示,近几年肺癌在我国的发生情况呈现逐年上升趋势,而且大部分的患者疾病已发展至晚期,很难通过手术进行治疗,对于此类患者通过有效的治疗措施可以使患者的生命周期延长,生命质量得到改善^[3]。目前临床对于晚期恶性肿瘤最常用的治疗手段就是化疗,对于肺癌患者的治疗公认的治疗方案就是 GP 方案,但是该治疗方案在改善患者临床症状方面取得的结果并不是很满意^[4]。研究表明,肺癌患者的血液与正常人相比凝血能力更强,使患者机体内出现凝血-抗凝-纤溶系统失衡的状态,所以肺癌患者往往会合并有肺栓塞、静脉栓塞、脑血管意外、脏器出血以及弥漫性血管内凝血等严重并发症,使患者的预后情况受到影响^[5]。

在中医学上肺癌属于“肺积”的范畴,患者出现血液高凝状态是因为体内血气瘀堵导致^[6]。本虚标实是我国中医学对于“肺积”的基本病机认识,也就是指外邪侵袭、正气亏虚,使患者肺功能因宣发速降而出现失常,因肺气瘀堵,导致津液不化,就会产生大量痰液,又因疾病影响使患者血行不畅、气虚、气滞,长时间处于此状态就会导致患者痰液与瘀毒相结合,最终导致患者肺积发病^[7]。所以对于肺积患者,2 个重要的致病因素为气虚和血瘀,为了缓解其病症,改善患者气虚和血液是关键^[8]。在中医学认为,肿瘤的产生是因为气血失常,留滞不去,使机体出现郁结壅塞,从而导致出现肿瘤^[9]。另外,亦有研究发现^[19],化疗虽然在一定程度上提高了肺癌患者的生命质量,但其亦认为化疗药物属大毒之品,会伤

表 4 2 组患者凝血功能、纤溶系统指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	DD(μ g/L)	FDP(mg/L)
对照组($n=39$)						
治疗前	16.2 $\pm$ 3.4	11.2 $\pm$ 1.4	31.4 $\pm$ 6.1	4.1 $\pm$ 1.1	413.3 $\pm$ 34.3	7.8 $\pm$ 1.5
治疗后	16.8 $\pm$ 3.4	12.3 $\pm$ 1.4	33.1 $\pm$ 6.4	1.9 $\pm$ 1.1*	537.4 $\pm$ 41.4*	8.9 $\pm$ 1.6*
观察组($n=39$)						
治疗前	16.2 $\pm$ 3.2	11.8 $\pm$ 1.4	31.3 $\pm$ 5.8	4.1 $\pm$ 1.1	413.3 $\pm$ 33.3	7.9 $\pm$ 1.5
治疗后	16.5 $\pm$ 3.3	12.2 $\pm$ 1.5	32.8 $\pm$ 6.5	3.1 $\pm$ 1.2* $^{\Delta}$	325.9 $\pm$ 27.4* $^{\Delta}$	5.1 $\pm$ 1.1* $^{\Delta}$

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$

表 5 中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	面色晦暗	体倦乏力	肢体麻木	舌暗瘀斑	疼痛	脉涩	总分
对照组($n=39$)							
治疗前	2.38 $\pm$ 0.47	2.90 $\pm$ 0.53	0.87 $\pm$ 0.15	2.38 $\pm$ 0.64	1.58 $\pm$ 0.37	1.00 $\pm$ 0.21	11.40 $\pm$ 3.17
治疗后	2.43 $\pm$ 0.44	2.93 $\pm$ 0.51	0.63 $\pm$ 0.10*	2.47 $\pm$ 0.79	1.55 $\pm$ 0.40	0.90 $\pm$ 0.14	10.28 $\pm$ 2.14
观察组($n=39$)							
治疗前	2.40 $\pm$ 0.48	2.89 $\pm$ 0.51	0.85 $\pm$ 0.13	2.38 $\pm$ 0.65	1.56 $\pm$ 0.39	1.01 $\pm$ 0.20	11.35 $\pm$ 3.20
治疗后	2.13 $\pm$ 0.34* $^{\Delta}$	1.50 $\pm$ 0.22* $^{\Delta}$	0.52 $\pm$ 0.08* $^{\Delta}$	1.21 $\pm$ 0.40* $^{\Delta}$	1.42 $\pm$ 0.24* $^{\Delta}$	0.82 $\pm$ 0.11* $^{\Delta}$	7.30 $\pm$ 1.40* $^{\Delta}$

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$

及患者脾胃,致气血生化乏源,脉络不畅,瘀血内停,加之易于阻滞脉络,致使瘀血不化反加重。目前,已有多项研究^[11]对如何提高肺癌的治疗效果以及改善患者血液高凝状态进行研究,其中有研究采用活血化瘀的药物(当归、五灵脂、没药、芍药、蜈蚣等)治疗中晚期非小细胞肺癌,结果发现其可以有效改善血液高凝状态和恶性肿瘤存在的内环境,有利于肿瘤治疗。而在崔珍等^[12]的研究中,其采用的补气益肺活血的药物可以发挥出益气、补血、活血化瘀等效果,有效缓解了肺癌患者的临床症状,且安全性较高。而我们此次研究中所采用益气活血的药方,为患者纠正肺积气虚症状,进而改善患者血液高凝状态,方中所用药物黄芪、白术、党参主要是起益气健脾之功效,方中君药为丹参、水蛭、红花,共同起到活血化瘀的功效,臣药为枳壳、陈皮、半夏,主要起化痰行气的功效,佐药为当归,主起补血活血的功效,然后使用黄芪、党参作为辅助,谓之气血同源,气为血之母,血为气之帅,故需行气及摄血,其为患者调节血气,使患者气滞瘀堵症状得到改善,诸药合用,共同起到化痰行气、益气活血的功效,该方与肺积气虚血瘀的病因病机相符^[10]。我们此次研究结果显示观察组患者的血液内 FBI、DD、FDP 治标水平变化均明显优于对照组($P < 0.05$),这一结果说明,祛瘀汤可有效改善患者的血液高凝状态,降低并发症的发生率,改善患者预后。

我们一般通过检测肿瘤标志物的水平变化来判断恶性肿瘤的发展情况,我们此次研究所检验的 CA125、CEA、NES、CYFRA21 均为临床常用肿瘤检测标志物,可以明确显示肿瘤的进展^[13]。目前已经有不少研究证明,当患者肿瘤急剧发展时,该类标志物的表达会随肿瘤发展、扩大而出现明显上升,当患者的疾病得到有效控制时,CA125、CEA、NES、CYFRA21 等肿瘤标志物的水平会出现明显下降^[14]。通过分析 2 种治疗方案对于肿瘤标志物的影响,发现,观察组患者肿瘤标志物水平与对照组相比明显下降($P < 0.05$),这一结果说明,祛瘀汤联合 GP 化疗对于控制患者肿瘤进展的效果更明显。可能是因为祛瘀汤方中的黄芪中含有黄芪多糖,该物质对于肿瘤细胞的凋亡可以起到诱发的作用,是肿瘤细胞受到阻滞而停留与 G1 期,进而发挥出抗肿瘤的效果^[15]。其中丹参中含有丹参酮 II A,对于肺癌细胞的增值起都爱抑制作用^[16]。白花蛇舌草可以有效增强机体免疫力,对于肿瘤细胞 DNA 的复制起到抑制作用,进而控制肿瘤疾病的发展。

综上所述,在针对阴虚内热型晚期肺癌的治疗过程当中,采用祛瘀汤联合 GP 化疗方案治疗的效果理想,临床上应当进一步推广应用。

参考文献

- [1] 宋晓健,周艳艳,赵莉娜. 加味八珍汤联合放化疗对中晚期宫颈瘤疗效及对患者 T 细胞亚群水平、血清肿瘤标志物表达及生存期的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,34(4):174-179.
- [2] Hirsch FR, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10048):1012-1024.
- [3] 杨静波,张娟,马纯政. 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能、血清肿瘤标志物的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 35(4):163-166.
- [4] Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, et al. Chemotherapy Use, Outcomes, and Costs for Older Persons With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence From Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 22(24):4971-4978.
- [5] 肖永成,张培明. 扶正抗癌散对中晚期直肠癌术后免疫功能的意义[J]. 中国实验方剂学杂志,1995,1(1):46-48.
- [6] 钱美芬,唐海军,张曦尧,等. 益气解毒消瘤方联合化疗治疗晚期转移性结直肠癌脾虚毒证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,15(4):185-190.
- [7] 许文忠,刘森,王峥嵘. 消瘤汤对进展期胃癌术后患者血清 VEGF 蛋白含量的影响[J]. 中药材,2016,39(2):425-427.
- [8] 韩玉文,陈广. 双氯芬酸联合活血祛瘀汤对骨折早期软组织挫伤的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016, 32(9):800-802.
- [9] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-Line Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic EGFR Mutations[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 26(15):2442-2449.
- [10] 胡玲,苏雷,张迎舟,等. 银杏叶提取物注射液对肺癌化疗患者血液高凝状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(19):194-197.
- [11] 沈迪,李崇慧. 活血化瘀法在肺癌放化疗毒副反应中的应用[J]. 中医药临床杂志,2014,26(3):309-311.
- [12] 崔珍,柳雯,殷红梅,等. 清肺祛瘀汤预防食管癌同步放化疗致放射性肺炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2016, 36(3):317-321.
- [13] 华彩红,尹山兰,郝尚辉,等. 祛瘀化痰汤对多囊卵巢综合征患者卵巢多囊样改变、内分泌及代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,36(9):179-183.
- [14] de Boer RH, Arrieta, Yang CH, et al. Vandetanib Plus Pemetrexed for the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase Iii Trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 29(8):1067-1074.
- [15] 王瑾,陈烨文,徐珊,等. 四君子汤联合肠内营养支持对胃癌术后生长激素、肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 中药材,2017, 40(4):967-969.
- [16] Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(25):2980-2987.