

桃红四物汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型肺癌

张毓升*

(甘肃省肿瘤医院, 兰州 730050)

[摘要] **目的:**观察桃红四物汤加减方联合化疗治疗晚期气滞血瘀型肺癌的临床疗效。**方法:**将 60 例晚期气滞血瘀型肺癌患者随机分为对照组和治疗组各 30 例。对照组仅采用西医方案化疗,治疗组在对照组的基础上同时给予中药桃红四物汤加减方配合治疗。连续治疗 3 个月后,观察对照组和治疗组患者治疗前后近期疗效、生活质量改善、体质量变化、外周血象、免疫功能改善以及不良反应发生情况。**结果:**治疗组和对照组总有效率分别为 90.0%, 70.0%, 治疗组近期疗效明显优于对照组,呈显著性差异($P < 0.05$);治疗组和对照组患者生活质量提高率分别为 60%, 40.0%, 治疗组明显优于对照组,呈显著性差异($P < 0.05$);治疗前后治疗组和对照组的体质量变化好转率分别为 16.67%, 16.67%, 无统计学意义;治疗组出现外周血象异常情况明显低于对照组,具有显著性差异($P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前后比较,CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞活性等免疫指标均呈现不同程度的显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组免疫力明显得到提高;与对照组比较,治疗组不良反应发生率明显低于对照组,呈现显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**桃红四物汤加减方联合化疗药物治疗气滞血瘀型晚期肺癌能有效缓解患者临床症状,提高机体免疫力,减少毒副反应,提高生活质量,两者起到协同增效减毒效果,值得临床推广和应用。

[关键词] 桃红四物汤加减; 化疗; 气滞血瘀; 肺癌; 临床疗效

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0310-05

[doi] 10.11653/zgsyfjxzz2013070310

Treatment of Qizhi Xueyu Type Lung Cancer based on Taohong Siwu Soup Plus and Minus Combined with Chemotherapy

ZHANG Yu-sheng*

(Gansu Province Tumor Hospital, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of treatment on the Qizhi Xueyu type lung cancer of Taohong Siwu soup plus and minus combined with chemotherapy. **Method:** The 60 cases of Qizhi Xueyu type lung cancer in middle and late period were randomly grouped to control group and treatment group, each group for 30 cases. The control groups were only used western medicine chemotherapy scheme, and the treatment groups were cured together with Taohong Siwu soup based on the treatment of control group. After 3 months' treatment continuously, to observe the short term curative effect, the improvement of life quality, the changes of body weight, the improvement of peripheral blood and immune function, and the occurrence of adverse reaction and the survival rates of patients after 1, 3 and 5 years' treatment. **Result:** The total effectiveness of control group and treatment group were respectively 90.0% and 70.0%, the short term curative effect of treatment group was better than the control group, and there was significant difference ($P < 0.05$); the improvement rate of life quality was respectively 60.0% and 40.0%, the treatment group was better than the control group, and there was significant difference ($P < 0.05$); the improvement rate of body weight was respectively 16.67% and 16.67%, and there was no significant difference; the peripheral blood abnormality rates of treatment group were obviously lower than the control group, and there was significant difference ($P < 0.05$); the treatment and control group were

[收稿日期] 20120626(013)

[通讯作者] * 张毓升, 副主任医师, 从事肿瘤研究, Tel: 13573775395, E-mail: huangwei986@126.com

compared before and after treatment, the immune indexes ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ and the activity of NK cell) all presented significant difference of different degree ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), and the immunity of treatment group was obviously improved; compared with control group, the occurrence rate of adverse reaction of treatment group was obviously lower than control group, and there was significant difference ($P < 0.05$). The survival rates of patients after 1, 3 and 5 years' treatment was better than the control group, and there was significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Qizhi Xueyu type lung cancer was cured with Taohong Siwu soup plus and minus combined with chemotherapy, and it could effectively relieve the clinical symptoms, improve the immunity, reduce the occurrence of adverse reaction, and improve the life quality, and the TCM combined with chemotherapy had the efficacy improved and toxicity lowered, and it was worthy popularized and applied in clinic.

[Key words] Taohong Siwu soup; chemotherapy; Qizhi Xueyu type; lung cancer; clinical efficacy

肺癌一般指的是肺实质部的癌症,通常不包含其他,早期常有刺激性咳嗽、痰中带血等呼吸道症状,病情进展速度与细胞的生物特性有关^[1]。目前西医治疗肺癌的主要手段是手术、化疗和放疗,由于化疗药物对癌细胞的选择性差,对癌及正常细胞均有毒性作用,由此带来了一系列的毒副作用,主要表现为胃肠消化功能障碍、骨髓抑制、肝功能损害、神经毒性反应等,使病人难以耐受甚至被迫中断治疗,从而使得单纯使用药物进行化疗有效率低。近年来,中医药在肿瘤治疗中的地位越发突出,大量研究证明,化疗过程中配合中医药治疗既能减轻各种不良反应,又能扶助正气,保护脾胃功能,提高患者的生活质量和生存期。另外,中药在控制肿瘤增殖、防止肿瘤转移和复发方面也发挥着重要作用。笔者在多年治疗肺癌的经验基础上,依据中医辨证施治和中药组方配伍规律,采用桃红四物汤加减方联合化疗治疗气滞血瘀型晚期肺癌患者,取得满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择甘肃省肿瘤医院 2009 年 3 月-2011 年 8 月收治的中晚期肺癌患者 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 25~75 岁,平均 55 岁。随机将患者分为对照组和治疗组,各 30 例,按照国际抗癌联盟肺癌分期标准进行分期,Ⅲb 期为 10 例,Ⅳ期为 50 例;肺鳞癌 6 例,腺癌和细支气管肺泡癌 38 例,大细胞癌 5 例,小细胞未分化癌 11 例。两组间年龄、性别分布、病情程度及治疗前肝肾功能等检查结果无显著性差异,具有可比性。

1.2 临床诊断标准 原发性支气管肺癌诊断及分期标准,按中国抗癌协会编著的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[2];中医辨证分型按《中药新药临床指导原则》^[3]标准。

1.2.1 纳入标准 ①所有患者经病理学或痰脱落细胞学确诊为肺癌;②年龄在 25~75 岁,中医辨证

为气滞血瘀型肺癌患者;③预计生存期均 > 3 个月;④健康状况评分均 > 70 分;⑤治疗前 2 个月内未针对肿瘤进行治疗;⑥治疗前后均查肝功能、肾功能、血常规、骨髓造血功能、心电图及肺部 CT 等主要器官功能正常;⑦上述所有病例均有客观可测量的病灶;⑧签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①年龄 < 25 岁或 > 75 岁者,中医辨证为其他证型的肺癌患者;②健康状况评分 < 70 分;③有不可测量的病灶,如胸腔积液、肺癌性淋巴管炎、骨转移;④严重不可控制的感染;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥主要器官功能衰竭或合并有未治愈的第 2 个原发肿瘤;⑦未控制及无自知力的脑或脑膜转移。

1.2.3 辨证分型 根据《中药新药临床研究指导原则》标准临床表现及证候,辨证为气滞血瘀型,临床主要表现为:咳嗽不畅,胸闷气憋,痛有定处,或者胸闷气急,或痰血暗红,便秘口干,口唇紫暗,舌暗红或紫暗,有瘀斑、瘀点等,舌苔薄,脉细涩或弦细。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 化疗方案:鳞癌选用 CAP 方案(环磷酰胺 $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉推注,第 1 天;阿霉素 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 推注,第 1 天;顺铂 $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1 天。腺癌和小细胞肺癌采用 EP 方案(鬼白乙叉苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1~3 天;顺铂 $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1 天)。每隔 3~4 周重复,用 4 个疗程。

1.3.2 治疗组 在对照组化疗基础上应用中药桃红四物汤加减方进行治疗。

基本方:桃仁 15 g,红花 6 g,熟地黄 15 g,白芍 15 g,白术 15 g,党参 15 g,茯苓 10 g,牡丹皮 10 g,川芎 15 g,当归 10 g,枳壳 15 g,丹参 10 g,制甘草 10 g。中药每日 1 剂,分 2 次煎服,连用 3 个月。随证加减:口干舌燥加沙参、天花粉、生地黄、玄参、知母

等;咳嗽痰多加桔梗、瓜蒌皮、葶苈子、杏仁、紫苑等;痰中带血加藕节、白茅根、旱莲草、三七粉、白及粉、云南白药等;高热不退加大青叶、生石膏、水牛角、安宫牛黄丸、柴胡针剂、清开灵注射液等;胸痛、背痛加延胡索、没药、川乌头、三七粉等;大便干结加生大黄、生地黄、玄参、火麻仁、郁李仁等;颈部淋巴结肿大加猫爪草、山慈菇、夏枯草、生蛤壳、穿山甲、白僵蚕、牛黄醒消丸等;悬饮胸胁满闷加葶苈子、商陆、车前草等。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 近期疗效在治疗结束后 4 周内以 X 射片、CT 片及体检等评价,结果按卫生部《中国常见恶性肿瘤诊治规范》分为:①完全缓解(CR):经 X 射线片或(和)纤支镜检查,病灶全部吸收者;②部分缓解(PR):病灶缩小 $\geq 50\%$;③轻度缓解(MR):病灶缩小不到 50%;④稳定(SO):病灶缩小不到 5%或扩大不足 25%;⑤进展(PD):病灶较治疗前扩大 25%以上。

总有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 轻度缓解率

1.4.2 生活质量 依据 KPS 评分法^[4],治疗前后计分增加 ≥ 10 分为提高,降低 ≥ 10 分为下降,变化在 10 分内为稳定。

1.4.3 体质量变化 除外体腔积液、浮肿等因素引起的体质量变化。好转:体质量增加 > 2 kg,并维持 4 周以上;稳定:体质量增加或减少 ≤ 2 kg;恶化:体质量减少 2 kg,持续 4 周以上。

1.4.4 外周血象 观察白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)的变化。

1.4.5 免疫功能 观察 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$)以及自然杀伤细胞(NK 细胞)活性的变化。

1.4.6 全身状况及对化疗的不良反应 主要观察咳嗽、血痰、气急、胸痛、发热、神疲乏力、食欲不振、自汗或盗汗等的变化。观察化疗后患者出现恶心、呕吐、头晕、头痛、肝功能异常、肾功能异常等不良反应的发生率。

1.5 统计学方法 数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用两独立样本 t 检验;计数资料组间用卡方(χ^2)检验,等级资料用秩和(Wilcoxon)检验。采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 治疗组 30 例患者近期疗效:总有效率为 90.0% (27/30),其中完全缓解率(CR)

为 33.33% (10/30),部分缓解率(PR)为 33.33% (10/30),轻度缓解率(MR)为 23.33% (7/30),稳定率(SO)为 10.0% (3/30),进展率(PD)为 0% (0/30);对照组 30 例患者近期疗效:总有效率为 70.0% (21/30),其中完全缓解率(CR)为 13.33% (4/30),部分缓解率(PR)为 23.33% (7/30),轻度缓解率(MR)为 33.3% (10/30),稳定率(SO)为 16.67% (5/30),进展率(PD)为 13.33% (4/30)。治疗组疗效明显优于对照组,经统计学处理,与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 生活质量比较 治疗组 30 例患者生活质量总的提高率为 60% (18/30),其中提高者 18 例,稳定者 10 例,下降者 2 例;对照组 30 例患者生活质量总的提高率为 40.0% (12/30),其中提高者 12 例,稳定者 10 例,下降者 8 例。治疗组生活质量提高率明显优于对照组,经统计学处理,与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2.3 体质量变化比较 治疗组 30 例患者治疗前后的体质量变化:总的好转率为 16.67% (5/30),其中好转者 5 例,稳定者 12 例,下降者 13 例;对照组 30 例患者治疗前后的体质量变化:总的好转率为 16.67% (5/30),其中好转者 5 例,稳定者 18 例,下降者 7 例。经统计学处理,治疗组与对照组比较无显著性差异。

2.4 外周血象比较 治疗组 30 例患者治疗后, $WBC < 3.0 \times 10^9/L$ 者 6 例 (20.0%), $Hb < 80 g \cdot L^{-1}$ 者 3 例 (10.0%), $PLT < 60 \times 10^9/L$ 者 5 例 (16.67%);对照组 30 例患者治疗后, $WBC < 3.0 \times 10^9/L$ 者 15 例 (50.0%), $Hb < 80 g \cdot L^{-1}$ 者 9 例 (30.0%), $PLT < 60 \times 10^9/L$ 者 6 例 (20.0%)。治疗组出现外周血象异常情况明显低于对照组,经统计学处理,具有显著性差异($P < 0.05$),说明中药复方会降低化疗后引起的血象异常情况的发生。

2.5 免疫功能比较 对照组患者化疗后 $CD4^+$ 出现降低, $CD8^+$ 出现升高, NK 细胞活性降低,与治疗前比较,经统计学处理呈显著性差异($P < 0.05$);治疗组患者治疗后 $CD4^+$ 明显升高, $CD8^+$ 明显降低, NK 细胞活性明显升高,与治疗前比较,均呈非常显著性差异($P < 0.01$)。治疗组与对照组治疗后比较,经统计学处理, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞活性均呈现非常显著性差异。说明中药复方能明显提高患者的机体免疫力。见表 1。

2.6 全身状况及对化疗的不良反应比较 与治疗组治疗前及对对照组治疗后比较,治疗组患者治疗前

表1 两组患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

%

组别	时间	CD3 ⁺ T	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	NK 细胞活性
		淋巴细胞	淋巴细胞	淋巴细胞	淋巴细胞	
对照	治疗前	65.7 ± 2.2	34.3 ± 3.0	31.1 ± 2.5	1.10 ± 0.07	85.55 ± 3.04
	治疗后	67.3 ± 4.4	31.1 ± 3.1 ¹⁾	33.3 ± 3.1 ¹⁾	1.00 ± 0.05 ¹⁾	83.65 ± 2.64 ¹⁾
治疗	治疗前	65.7 ± 3.0	34.9 ± 3.2	31.1 ± 2.2	1.11 ± 0.04	85.32 ± 3.04
	治疗后	67.6 ± 4.0 ¹⁾	42.5 ± 3.5 ^{2,3)}	25.4 ± 3.1 ^{2,3)}	1.77 ± 0.10 ^{2,3)}	91.01 ± 3.23 ^{2,3)}

注:治疗前后自身比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;治疗组与对照组治疗后比较,³⁾ $P < 0.01$ 。

出现的食欲不振、咳嗽、血痰、气急、胸痛、发热、神疲乏力、自汗或盗汗等症明显改善,均有显著性差异($P < 0.05$);治疗组不良反应发生率为43.33%,对照组不良反应发生率为86.67%,与对照组比较,治疗组不良反应发生率明显低于对照组,经统计学处理,呈现显著性差异($P < 0.05$),提示治疗组患者对化疗的耐受力优于对照组患者。见表2。

表2 两组患者不良反应发生率比较($n=30$)

组别	恶心、	头晕、	肝功	肾功	不良反应
	呕吐/例	头痛/例	异常/例	异常/例	
对照	10	12	3	1	86.67
治疗	7	5	1	0	43.33 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前临床上西医治疗肺癌一般都采用放化疗治疗。系统的化疗和放疗虽对肿瘤打击有力,但对人体正气也是一个严重损伤,虽可使少部分患者暂时缓解症状,缩小肿瘤,但对提高生存期帮助有限,且常因放化疗所至的毒副反应,如化疗后恶心呕吐、白细胞减少、周围神经炎、静脉炎、骨髓抑制、肝肾损害及放射性肺炎等而使患者生存质量严重下降^[5]。近年来随着中医药在提高癌症患者机体免疫功能、减轻临床症状、改善生活质量等方面取得了较好的疗效,化疗联合中药已成为当前肿瘤治疗的热点。

肿瘤属于中医“癥瘕”范畴。《黄帝内经》中即有“结者散之”的论述,基于肿瘤与血瘀的关系,气滞血瘀是肿瘤形成发展的主要病理机制,而且出现在各个病理阶段^[5],瘀血是肿瘤形成过程中的病理产物,二者相互为因,贯穿于疾病发展的全过程,尤其是晚期肿瘤患者,多合并瘀血症状。肿瘤病人在接受现代的放射线或化学药物治疗后,也会出现血瘀证或使血瘀加重,因此血瘀与肿瘤的发生和发展程度有着相当密切的关系。故运用活血化瘀法及其方药治疗肿瘤一直是恶性肿瘤的治疗大法之一^[6]。肺癌属于中医学“肺积”、“痞癖”、“肺岩”、“息贲”

等范畴,中医辨证分型分为气虚型、气阴两虚型、阴虚型、阴阳两虚型和气滞血瘀型。早期肺癌多以气虚为主,但随着疾病的发展,进一步耗气伤阴而出现气阴两虚以及阴阳俱虚之证,气血不足,导致气滞血瘀、痰凝毒聚。故晚期肺癌患者常出现咳嗽不畅,胸闷气憋,痛有定处,或者胸闷气急,或痰血暗红,便秘口干,口唇紫暗,舌暗红或紫暗,有瘀斑、瘀点等,舌苔薄,脉细涩或弦细等气滞血瘀型临床症状。针对出现上述症状的晚期肺癌患者,治疗上以活血化瘀为主,佐以益气养阴为基本法则。

本研究选取60例临床中医辨证为气滞血瘀型的晚期肺癌患者,在西医方案化疗治疗的基础上,采用桃红四物汤加减方,结合患者临床症状随症加减进行治疗,取得不错的效果。桃红四物汤最早见于《医宗金鉴·删补名医方论》,是活血化瘀之经典方。组方为:桃仁、红花、当归、熟地黄、白芍、川芎。本方以祛瘀为核心,辅以养血行气。方中以强劲的破血药物桃仁、红花并入血分而逐瘀行血,瘀血行则气血得以流通;又有熟地黄、当归补血调血,川芎入血分理血中之气;芍药敛阴养血和营,瘀血去新血生,气机调畅,血脉通达;加丹参活血化瘀,党参、茯苓、枳壳、白术、制甘草为补气之品,益气又可生血,与血药合用,可达气血双补。诸药合用,共奏活血化瘀,益气养阴之效。现代药理学证明:桃红四物汤能明显抑制Lewis肺癌转移,且能明显下调肿瘤组织血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而抑制肿瘤微血管生成^[7]。当归、熟地黄对机体免疫起激活作用,并能增加T淋巴细胞比值,改善肿瘤细胞免疫功能低下状态;川芎中的川芎嗪可抑制小鼠Lewis肺癌移植瘤的生长和转移^[8],其作用机制与抑制VEGF的表达、抑制血管生成有关;作为补气药物,党参、白术有较好的增强网状内皮系统的吞噬能力,对T抑制细胞有一定的抑制作用,保护造血系统;茯苓、当归多糖有明显的抗癌活性,可促进人体免疫功能,与化疗药物联合应用,可在治疗上起协同作

用,并减轻化疗药物的毒副反应。

本研究结果发现:治疗组和对照组总有效率分别为 90.0%,70.0%,治疗组近期疗效明显优于对照组,呈显著性差异($P < 0.05$);治疗组和对照组患者生活质量提高率分别为 60%,40.0%,治疗组明显优于对照组,呈显著性差异($P < 0.05$);治疗前后治疗组和对照组的体质量变化好转率分别为 16.67%和 16.67%,无统计学意义;治疗组出现外周血象异常情况明显低于对照组,具有显著性差异($P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前后比较, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞活性等免疫指标均呈现不同程度的显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组免疫力明显得到提高;与对照组比较,治疗组不良反应发生率明显低于对照组,呈现显著性差异($P < 0.05$)。研究提示,桃红四物汤加减方联合化疗药物治疗气滞血瘀型晚期肺癌能有效缓解患者临床症状,提高机体免疫力,减少毒副反应,提高生活质量,两者起到协同增效减毒效果,值得临床推广和应用。但值得我们重视的是,国内有人发现活血化瘀药赤芍、丹参可以促进动物的肿瘤转移,提醒我们在应用活血化瘀药治疗肿瘤的过程中,必须注意其是否有可能促进肿瘤的转移^[9-10]。但到目前为止,尚未见有活血化瘀药促进肿瘤转移的临床报道。由此可见,活血化瘀中药对肿瘤转移的影响是十分复杂的,如何在临床上合理应用活血化瘀中药,掌握其适应症、用药量、给药途径等,都是值得我们进一步深入研究探讨的。

[参考文献]

- [1] 张剑,解洁,张铁翼.沙利度胺联合甲氨喋呤、羟氯喹治疗类风湿关节炎 30 例临床分析[J].临床和实验医学杂志,2009,8(2):61.
- [2] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范.第九分册.原发性支气管肺癌[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:773.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:216.
- [4] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003:47.
- [5] 吴朝泰,陈群,徐勤,等.血瘀证在肿瘤不同阶段的变化特征[J].国医论坛,2000,15(2):23.
- [6] 李攻戍,朴炳奎,李松.活血化瘀法与恶性肿瘤的转移[J].中国中医药信息杂志,1997,4(10):9.
- [7] 姜林,孔庆志,李小菊.桃红四物汤对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤自发性肺转移抑制作用的实验研究[J].湖北中医杂志,2012,34(3):24.
- [8] 冯彬彬,张建海,张继芬,等.不同配伍对川芎嗪体内药代动力学影响[J].中国中药杂志,2012,37(9):1311.
- [9] 王笑民,郁仁存,胡玉芳,等.益气活血法对癌症血瘀证影响的临床与实验研究[J].实用中西医结合杂志,1996,9(5):318.
- [10] 王禹堂,王笑民,郁仁存,等.癌症患者的血瘀证研究[J].中国医药学报,1996,11(6):57.

[责任编辑 邹晓翠]