

· 临床研究 ·

基于气血水并调理论探讨宣肺利水逐饮方对肺癌并发MPE疗效的影响

刘青青 蔡超 王福英 王静敏

摘要 目的:分析肺癌并发恶性胸腔积液(MPE)患者应用基于“气血水并调”理论自拟宣肺利水逐饮方的临床疗效。方法:选取119例肺癌并发MPE患者为研究对象,并随机分组。对照组59例予顺铂胸腔内注射封闭治疗,观察组60例在对照组的基础上加用自拟宣肺利水逐饮方。两组均治疗4 w,对比两组患者临床疗效、免疫学指标、血清相关因子水平。结果:观察组临床疗效高于对照组($P < 0.05$);观察组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平的降低幅度均小于对照组($P < 0.05$);观察组血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、非小细胞肺癌相关抗原(Cyfra21-1)、糖类抗原15-3(CA15-3)水平的降低幅度均大于对照组($P < 0.05$)。结论:基于“气血水并调”理论的自拟宣肺利水逐饮方能够有效提高肺癌并发MPE患者的疗效,改善免疫功能,下调血清相关因子水平。

关键词 气血水并调;恶性胸腔积液;血管内皮生长因子

恶性胸腔积液(Malignant Pleural Effusion, MPE)指恶性肿瘤细胞侵犯胸膜,导致胸膜腔内液体过多聚集的现象,是晚期恶性肿瘤患者常见的并发症。其临床多表现为呼吸系统症状,如呼吸困难、咳嗽气喘、胸闷胸痛等。胸腔穿刺引流后注入化疗药物是西医治疗MPE的主要手段,能够缓解肺部压迫,改善临床症状,但积液再生速度较快,需多次抽液,增加了患者气胸、血胸及感染的风险,且化疗药物不良反应较大,效果欠佳。中医学认为,气血水与肺癌并发MPE病理关系密切,肺主气,司呼吸,肺气不利,津血失运,则为痰饮瘀浊。病理过程多以气病为先,渐至血、水,最终气血水同病,发为MPE^[1]。本研究基于“气血水并调”理论自拟宣肺利水逐饮方治疗肺癌并发MPE患者,观察临床疗效及免疫学指标、血清相关因子水平的变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2018年8月—2020年8月就诊于鹤壁市人民医院中医康复医学科的119例肺癌并发MPE患者作为研究对象,以摸球法随机分为观察组(60例)和对照组(59例)。观察组中男性33例,女性27例;年龄51~81岁,平均年龄(64.29±7.19)岁;TNM分期:Ⅲb期28例、Ⅳ期32例。对照组中男性34例,女性25例;年龄52~80岁,平均年龄(64.90±7.52)岁;

TNM分期:Ⅲb期26例、Ⅳ期33例。两组患者一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《2015美国国家综合癌症网络(NCCN)指南:肺癌的全身治疗》中肺癌的诊断标准^[2]。

1.2.2 中医辨证标准 参照《上海市中医病证诊疗常规》^[3]中痰浊阻肺型肺积的辨证标准。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准,且经胸部CT、胸腔积液细胞学检查发现胸腔存在大量积液;②预计生存期>3个月;③病历资料完整、齐全;④年龄为50~85岁,性别不限;⑤TNM分期为Ⅲb期~Ⅳ期;⑥患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并肝、肾功能异常者;②对中药组方存在过敏反应者;③合并免疫、血液系统疾病者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予常规化疗、营养支持、吸氧等基础治疗。

对照组予顺铂胸腔内注射封闭治疗。操作方法:行B超定位,胸腔穿刺置入中心静脉导管,完成后1~3 d将胸腔积水放尽,经引流管注入40 mg/m²顺铂注射液(生产企业:云南植物药业有限公司,国药准字H53021740,规格:10 mg)+50 mL生理盐水,在这期间以止吐、补液进行治疗,每周治疗1次,共治疗4 w。

观察组在对照组基础上增加自拟宣肺利水逐饮方。药物组成:黄芪15 g,党参15 g,茯苓15 g,瓜蒌

· 作者单位 河南省鹤壁市人民医院(河南 鹤壁 458030)

15 g, 百部 15 g, 赤芍 15 g, 桔梗 15 g, 清半夏 10 g, 陈皮 10 g, 炒白术 10 g, 炒杏仁 10 g, 前胡 10 g, 炙甘草 6 g。日 1 剂, 水煎, 早晚分服, 连续用药 4 w。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 参考《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)》^[4]有关内容拟定。完全缓解: 胸部积水消失 $\geq 80\%$, 且维持 4 周; 部分缓解: $50\% \leq$ 胸部积水消失 $< 80\%$, 且维持 4 周; 稳定: 胸部积水消失 $< 50\%$, 无增加; 进展: 胸部积水增加或无减少。总缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 免疫学指标 于治疗前 1 d、治疗 4 w 末, 采集两组患者静脉血 5 mL, 采用全自动生化分析仪(生产企业: 北京普朗新技术有限公司, 型号: PUZS-600A)检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平。

1.6.3 血清相关因子水平 于治疗前 1 d、治疗 4 w 末, 采集两组患者静脉血 5 mL, 以酶联免疫吸附法检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、非小细胞肺癌相关抗原(Cyfra21-1)、糖类抗原 15-3(CA15-3)水平。

1.7 统计学分析 数据以 SPSS 23.0 处理, 计数资料以 n(%) 表示, 采用 χ^2 检验进行组间对比, 等级资料采用秩和检验; 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据分析采用 t 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 对照组总缓解率为 50.85%, 观察组为 70.00%。两组临床疗效比较, 观察组高于对照组, 具有显著性差异(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 稳定 | 进展 | 总缓解 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 对照组 | 59 | 6(10.17) | 24(40.68) | 14(23.73) | 15(25.42) | 30(50.85) |
| 观察组 | 60 | 19(31.67) | 23(38.33) | 10(16.67) | 8(13.33) | 42(70.00)* |

注: 与对照组比较, *P<0.05

2.2 免疫学指标 治疗前两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较均无显著性差异(P>0.05)。治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平均降低, 且观察组降低幅度小于对照组, 具有显著性差异(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CD3 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ (%) | | CD8 ⁺ (%) | |
|-----|----|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 59 | 69.90 \pm 7.18 | 62.15 \pm 6.30 [#] | 47.19 \pm 5.63 | 37.24 \pm 5.20 [#] | 25.84 \pm 4.13 | 21.08 \pm 3.70 [#] |
| 观察组 | 60 | 69.54 \pm 7.63 | 64.94 \pm 6.52 ^{**} | 46.74 \pm 5.84 | 42.04 \pm 5.13 ^{**} | 26.09 \pm 4.26 | 23.41 \pm 3.84 ^{**} |

注: 与本组治疗前比较, [#]P<0.05; 与对照组治疗后比较, *P<0.05

2.3 血清相关因子水平 治疗前两组患者 VEGF、CEA、Cyfra21-1、CA15-3 水平均无显著性差异(P>0.05)。治疗后两组患者 VEGF、CEA、Cyfra21-1、

CA15-3 水平均降低, 且观察组降低幅度大于对照组, 具有显著性差异(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者血清相关因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | VEGF(pg/mL) | | CEA(ng/mL) | | Cyfra21-1(ng/mL) | | CA15-3(U/mL) | |
|-----|----|--------------------|---------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 59 | 323.54 \pm 48.63 | 135.09 \pm 25.32 [#] | 35.38 \pm 5.81 | 28.36 \pm 5.06 [#] | 15.29 \pm 5.14 | 9.76 \pm 2.14 [#] | 25.08 \pm 4.17 | 22.71 \pm 3.12 [#] |
| 观察组 | 60 | 317.25 \pm 50.79 | 92.23 \pm 17.56 ^{**} | 35.19 \pm 6.07 | 20.15 \pm 5.13 ^{**} | 15.14 \pm 5.23 | 7.83 \pm 2.05 ^{**} | 25.36 \pm 4.51 | 19.23 \pm 2.50 ^{**} |

注: 与本组治疗前比较, [#]P<0.05; 与对照组治疗后比较, *P<0.05

3 讨论

肺癌是呼吸系统常见的疾病。肺癌早期无特异性症状, 患者确诊时多为中晚期, 随着疾病的发展, 肿瘤细胞可对患者机体造成不同程度的影响, 导致胸膜出现炎症性损伤, 造成胸腔内皮血管损伤, 毛细血管通透性增加, 加之肿瘤细胞转移, 导致淋巴管阻断, 淋巴管静脉压升高, 胸腔能力下降, 进而形成 MPE。

中医学将肺癌并发 MPE 归为“胸痛”“咳嗽”“肺积”等范畴, 其病机与气血水三者关系密切。肺司呼吸, 主宣降, 气机失调, 则百病生于气, 气病可延至血、水。肺为贮痰之器, 气机失调, 水液代谢失调, 水泛为饮, 久聚于肺, 郁结为痰热; 气为血之帅, 气病及血, 血液运行受阻, 或留脉中, 或出脉外, 化而为瘀, 血与痰阻日久化为浊毒, 气血水不归正化, 聚集于肺, 化为

MPE^[5]。针对上述病机,本研究确立治气、血、水三法,治气为调气、补气;治水为化痰、滋阴;治血为活血化痰。

自拟宣肺利水逐饮方中,黄芪为君药,兼具补益肺气、利水之效,既可补益肺气而调补肺气不足,改善肺部功能;又可补中,使中焦枢纽正常,能上通下达,调节水液代谢;且其性温善走,能益气温阳,鼓动血脉运行,改善血液循环,同治气、血、水。党参甘温,善健脾益气,茯苓甘淡而平,以利水渗湿为主,二药相配,增加益气利水之效;赤芍活血祛瘀;瓜蒌、百部理气润肺,共为臣药。桔梗气偏上行,半夏气偏下降,陈皮理气调中,共同调畅气机;白术补气、燥湿利水;前胡、炒杏仁宣发肺气,共为佐药。使以炙甘草和中缓急,调和诸药。纵观全方,以治气为主,化痰祛瘀为辅,气血水并调,复肺宣发肃降之司。研究结果显示,观察组患者总缓解率高于对照组,提示自拟宣肺利水逐饮方联合顺铂胸腔内注射封闭治疗肺癌并发 MPE 患者效果确切,并且优于顺铂胸腔内注射封闭治疗。顺铂能够产生细胞毒性作用,抑制胸腔积液生成,但多次应用后可出现耐药性,且不良反应较多,效果欠佳。

肺癌并发 MPE 患者处于疾病晚期,肿瘤已出现扩散,加之多次化疗,可造成免疫功能严重降低,加速机体功能衰竭。因此,改善患者免疫功能,对延长患者生存周期具有重要意义。本研究显示,治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均降低,但观察组降低幅度小于对照组,提示自拟宣肺利水逐饮方联合顺铂胸腔内注射封闭治疗能抑制患者免疫功能下降,优于顺铂胸腔内注射封闭治疗。顺铂为细胞毒性药物,在抑制肿瘤细胞扩散的同时可影响机体正常细胞,导致免疫功能下降。自拟宣肺利水逐饮方中,黄芪有效成分黄芪多糖能提高免疫细胞亚群、免疫球蛋白水平,增强患者免疫功能^[6];党参提取物能促使 T 淋巴细胞有丝分裂,改善机体免疫功能^[7];茯苓提取物茯苓多糖能抑制刀豆蛋白 A 诱导的淋巴细胞转化,改善患者免疫功能^[8];白术有效成分白术多糖、白术内脂能够促使外周血淋巴细胞增殖,发挥免疫调节作用^[9]。

肺癌并发 MPE 患者处于疾病晚期,肿瘤细胞出现扩散,可导致 VEGF、CEA、Cyfra21-1、CA15-3 水平升高。VEGF 是一种促血管生成因子,可促进内皮细胞的增生和迁移,对促进肿瘤血管增生具有特异性,还可提高胸膜细胞通透性,加速肿瘤生长,故检测其水平能有效反映癌症进展情况;Cyfra21-1 主要存在于肺部肿瘤上皮细胞的细胞质中,当胸膜上皮细胞受损

时,可进入血液,在一定程度上反映癌症进展情况;CEA、CA15-3 是反映肿瘤病变程度的常用指标。本研究显示,治疗后观察组患者 VEGF、CEA、Cyfra21-1、CA15-3 水平均低于对照组,提示自拟宣肺利水逐饮方联合顺铂胸腔内注射封闭治疗能降低血清相关因子水平,优于顺铂胸腔内注射封闭治疗。顺铂能够作用于肿瘤细胞 DNA,抑制肿瘤复制,并刺激胸膜细胞增殖,从而降低血清相关因子水平。自拟宣肺利水逐饮方中,茯苓有效成分能阻滞细胞周期,抑制 DNA 聚合酶的活性,诱导肿瘤细胞凋亡,从而降低血清相关因子水平^[10];赤芍有效成分能抑制肿瘤细胞转化,提高拮抗促凋亡基因蛋白表达,抑制肿瘤细胞转移^[11];桔梗有效成分桔梗皂苷 D 能促使肿瘤细胞线粒体膜电位下降,激活 Caspase,诱导肿瘤细胞凋亡,降低血清相关因子水平^[12]。

综上所述,基于“气血水并调”理论自拟宣肺利水逐饮方治疗肺癌并发 MPE 患者效果确切,能够提高疗效,改善免疫功能,降低血清相关因子水平。但本研究只以鹤壁市人民医院中医患者为研究对象,对于其他地域和等级医院的患者人群有待进一步研究。

参考文献

- [1]姚鹏宇,刘芳,吕翠霞.陶汉华教授基于“气血水并调”理论运用小陷胸合四君子汤加减治疗肺癌经验[J].西部中医药,2021,34(1):37-40.
- [2]美国国家综合癌症网络(NCCN).2015美国国家综合癌症网络(NCCN)指南:肺癌的全身治疗[J].中国全科医学,2015,18(18):2126.
- [3]上海市卫生局.上海市中医病证诊疗常规[M].2版.上海:上海中医药大学出版社,2003:95-96.
- [4]中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2021,101(23):1725-1757.
- [5]于盼,韩建宏,田建辉.中医药治疗肺癌恶性胸腔积液研究进展[J].西部中医药,2021,34(5):152-155.
- [6]刘东莉,高芳芳,王明明,等.黄芪多糖注射液联合吉非替尼治疗晚期肺癌疗效及对免疫功能、生活质量和毒副作用的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(36):4049-4051.
- [7]李辉,杜志刚,张学华.黄芪党参汤对肺癌术后放疗、化疗患者外周血 bel-2 表达的影响[J].河北中医,2009,31(10):1453-1455.
- [8]张超伟,张钰,苏珊,等.茯苓类药材本草学、化学成分和药理作用研究进展[J].湖北农业科学,2021,60(2):9-14,19.
- [9]林锦培,黄争荣,王泳,等.参苓白术散加味治疗老年肺癌患者癌痛的临床研究[J].老年医学与保健,2021,27(2):250-252.
- [10]游昕,熊大国,郭志斌,等.茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展[J].安徽农业科学,2015,43(2):106-109.
- [11]高晓会,张亚利,张治业,等.赤芍总苷抑制人肺癌 A549 细胞增殖、迁移与侵袭的作用机制研究[J].华西药理学杂志,2019,34(3):243-248.
- [12]李国峰,张武岗,郭莹帆,等.桔梗汤协同增强消癌平口服液抗肿瘤作用研究[J].中成药,2021,43(7):1878-1882.

(收稿日期:2021-11-20)

(本文编辑:蒋艺芬)