

· 临床 ·

香砂六君子汤加减敷贴防治消化道肿瘤中、高致吐性化疗后副反应的临床观察

苏菲, 娄彦妮, 李利亚, 程志强*

(中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 目的:探索香砂六君子汤加减贴剂防治消化道肿瘤患者中、高性致吐化疗方案后消化道反应、免疫机能及生存质量的改善情况。**方法:**纳入2018年1月至2021年5月中日友好医院中西医结合肿瘤内科确诊消化道恶性肿瘤并行中、高性致吐化疗方案的住院患者140例,参照药物临床试验质量管理规范(GCP)按1:1随机分为观察组(70例)和对照组(70例),入组者化疗前20 min均给予常规止吐处理1次(托烷司琼5 mg+地塞米松5 mg或甲泼尼龙40 mg),观察组患者在此基础上化疗后第2天加用香砂六君贴疗法1周(选穴为中脘、内关、足三里,每日6 h,每日更换敷贴),观察组患者同时贴敷安慰贴剂,观察化疗后两组患者治疗前及治疗后1周消化道反应分级情况、淋巴细胞亚群浓度及患者生存质量评分等数据,并进行统计分析。**结果:**治疗后,与本组治疗前比较,两组患者化疗相关消化道反应分级均明显下降($P<0.05$);与对照组治疗后相比较,观察组患者消化道反应分级下降更明显($P<0.05$)。观察组总有效率为81.43%(57/70),明显高于对照组的62.86%(44/70),差异有统计学意义($\chi^2=9.73, P<0.05$)。对观察组进行分层分析,与本组治疗前比较,不同种类肿瘤中食管癌和结直肠癌患者治疗后消化道反应分级明显下降($P<0.05$);不同性别患者治疗后消化道反应分级明显均下降($P<0.05$)。免疫功能结果显示,与本组治疗前比较,对照组患者CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK细胞亚群浓度差异均无统计学意义,观察组患者CD3⁺, CD4⁺, NK细胞亚群明显升高,且优于对照组($P<0.05$)。与对照组比较,香砂六君贴观察组的生存质量Karnofsky评分明显升高,生存质量改善($P<0.05$)。**结论:**香砂六君贴可降低消化道肿瘤患者中、高性致吐化疗方案后消化道反应分级、改善患者免疫机能及提高生存质量;中医外治穴位贴敷疗法值得临床推广应用。

[关键词] 香砂六君子汤; 消化道肿瘤; 中医外治; 化疗; 消化道反应

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R246.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0104-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212394

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211018.1657.009.html>

[网络出版日期] 2021/10/19 10:27

Clinical Observation of Effects of Modified Xiangsha Liujunzi Tang Application on Adverse Reaction of Moderately/Highly Emetogenic Chemotherapy for Gastrointestinal Tumors

SU Fei, LOU Yan-ni, LI Li-ya, CHENG Zhi-qiang*

(China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of external application of modified Xiangsha Liujunzi Tang in improving gastrointestinal reaction, immune function, and quality of life in patients with gastrointestinal tumors after moderately/highly emetogenic chemotherapy. **Method:** A total of 140 inpatients (from January 2018 to May 2021) with gastrointestinal malignancies diagnosed by the Oncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of China-Japan Friendship Hospital and treated with moderately/highly emetogenic chemotherapy were randomly divided into an experimental group ($n=70$) and a control group

[收稿日期] 20210813(004)

[基金项目] 北京市自然科学基金面上项目(7212194)

[第一作者] 苏菲, 博士, 主治医师, 从事中西医结合临床研究, E-mail: sufe705@sina.com

[通信作者] *程志强, 博士, 主任医师, 从事中西医结合防治肿瘤性疾病研究, E-mail: Zhiqiangcheng@163.com

($n=70$) according to the Good Clinical Practice (GCP). Participants were given routine antiemetic treatment once 20 minutes before chemotherapy (tropisetron 5 mg + dexamethasone 5 mg or methylprednisolone 40 mg). On this basis, the patients in the experimental group were treated with external application of modified Xiangsha Liu junzi Tang for 1 week on the second day after chemotherapy (the selected points were Zhongwan, Neiguan and Zusanli, 6 hours a day, and the application was changed every day), and the patients in the control group were applied with comfort patch at the same time. The gastrointestinal reaction grade, subset concentration of lymphocytes, and Karnofsky score in two groups before and one week after chemotherapy were recorded, and all data were analyzed by SPSS 19.0 statistical software. **Result:** The grades of chemotherapy-related gastrointestinal reaction in two groups after treatment decreased as compared with that before treatment ($P<0.05$). The experimental group was superior to the control group after treatment in terms of grade decrease ($P<0.05$). The total response rate of the experimental group was 81.43% (57/70), higher than 62.86% (44/70) in the control group ($\chi^2=9.73$, $P<0.05$). Stratified analysis was performed on the experimental group. Compared with the conditions before treatment, the grade of gastrointestinal reaction in patients with esophageal cancer and colorectal cancer of the experimental group decreased after treatment ($P<0.05$), and that in patients of different genders decreased after treatment ($P<0.05$). The results of immune function showed that there was no significant difference in the concentrations of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and NK cell subsets of the control group before and after treatment, while the concentrations of CD3⁺, CD4⁺, and NK cell subsets of the experimental group were higher than those before treatment and even superior to those in the control group ($P<0.05$). The Karnofsky score of quality of life in the experimental group was higher than that in the control group, with quality of life improved ($P<0.05$). **Conclusion:** External application of modified Xiangsha Liu junzi can improve the gastrointestinal reaction, immune function, and quality of life of patients with gastrointestinal tumors after moderately/highly emetogenic chemotherapy.

[Keywords] Xiangsha Liu junzi Tang; gastrointestinal tumor; external treatment of traditional Chinese medicine; chemotherapy; gastrointestinal reaction

消化道肿瘤的发病率占恶性肿瘤的第4位,且呈逐年升高模式^[1]。2020年全球食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌的粗发病率分别为7.8/10万,14.0/10万,24.8/10万和11.6/10万,以上4种消化道肿瘤发病率中国均居世界前列^[2]。放化疗依然是消化道肿瘤治疗的基石,不容忽视的是放化疗不良反应干扰了治疗连续性,影响患者的生存质量^[3]。化疗相关性呕吐(CINV)是最常见的化疗副反应^[4],CINV是在肿瘤内科治疗中伴随着细胞毒性化疗药物而发生的非血液学毒性,据统计高达70%~80%的化疗患者会出现相关副反应,CINV的产生可明显降低肿瘤患者整个治疗周期的生活质量,并可能导致化疗剂量减少或治疗中断,严重干扰抗肿瘤药物的临床疗效^[5]。

临床应对消化道肿瘤患者中、高致吐性化疗方案不良反应依据相关指南规范及专家共识,不同的止吐药物联合使用效果更优,对于高致吐性化疗方案,指南推荐三联疗法即5-羟色胺受体拮抗剂(5-HT₃RA,如托烷司琼、昂丹司琼)联合地塞米松

(或甲泼尼龙)及神经激肽-1拮抗剂(NK-1 RA,如阿瑞匹坦)^[6]。但是即便进行三联疗法处理后仍存在较多恶心、腹胀等症状及止吐药后便秘等副反应。

中医防治CINV分内治法和外治法,内治法主要以中成药或汤药干预,外治法主要以针刺、灸法、穴位贴敷、耳穴压豆等为主,其临床应用在肿瘤内科化疗相关副反应防治中逐渐突出其特色。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)及中国临床肿瘤学会(CSCO)指南推荐临床防治CINV多采用联合用药的方法,近年来采用经典方剂外用防治CINV的研究逐渐增多,因此中西医结合治疗可以起到锦上添花的作用^[7]。香砂六君子汤为益气健脾代表经典方剂,穴位贴敷疗法为中医外治方法,通过药物的透皮经络传导作用及刺激体表相应腧穴,调理经络气血运行,脏腑和顺、三焦调达,可明显改善化疗相关胃肠道副反应^[8]。

选自《古今名医方论》的香砂六君子汤加减后主要组成为木香、砂仁、党参、茯苓、白术、炙甘草、陈皮、半夏、细辛、血竭面、白芥子等,前期临床研究

已证实可减轻腹胀、恶心、呕吐等消化道副反应,其机制为外用活血通络补气药物起到健脾和胃、活血化瘀、温经散寒、降逆止呕的作用^[9]。本文初步探讨中医外治法香砂六君贴对消化道肿瘤患者中、高性化疗方案副反应的临床疗效,为中医经典名方临床应用拓展应用提供证据支持。

1 资料

1.1 临床资料 选取2018年1月至2021年5月中日友好医院中西医结合肿瘤内科确诊消化道恶性肿瘤并行中、高性致吐化疗方案的住院患者140例,随机分为观察组和对照组各70例,入组患者主要为消化道肿瘤(食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌)且TNM分期Ⅱ期以后并且需要进行中、高性致吐方案化疗的患者。样本量计算公式为:

$$n = 2 \left(\frac{\pi_T + \pi_C}{2} \right) \left(1 - \frac{\pi_T + \pi_C}{2} \right) \left(\frac{\pi_{1-\alpha} + \pi_{1-\beta}}{\pi_T - \pi_C} \right)^2$$

注: n 为试验所需样本量, α, β 为指检验水准和检验效能, π 为所对应的 π 值; T 为疾病相关治疗有效率, C 为疾病脱落率。

查阅文献得知,西医常规处理化疗相关性呕吐治疗有效率30.5%~70.6%。令 $\alpha=0.05, \beta=0.1$,采用双侧检验,计算得 n 为32~87例,考虑临床适用性及可及性最终两组各取60例,考虑15%~20%的失访和退出率,则总样本量为140例,即共纳入患者140例,观察组和对照组各纳入70例。参照药物临床试验质量管理规范(GCP)1:1随机分为观察组和对照组,SAS 8.0软件编程产生随机序列,由独立的编盲人员将试验药与安慰剂分别编成A,B两种,并按随机结果排序编号后将盲底封存。

本研究已经中日友好医院伦理委员会批准(批件号2018-82-K57-1),符合伦理学要求。

1.2 诊断标准 恶性肿瘤的诊断标准:根据《常见恶性肿瘤诊治规范》及国际抗癌联盟(UICC)的TNM分期标准^[10],病理或细胞学诊断为恶性肿瘤,和(或)有影像学证实。食管癌是从下咽到食管胃结合部之间食管上皮来源的癌,主要有食管鳞癌和腺癌两大类;食管鳞癌是食管鳞状细胞分化的恶性上皮性肿瘤,食管腺癌主要起源于食管下1/3 Barrett黏膜的腺管状分化的恶性上皮性肿瘤。胃癌指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,主要是胃腺癌。大肠癌是源于大肠腺上皮的恶性肿瘤,又称结直肠癌。肝癌是指来源于肝细胞和肝胆管细胞的恶性肿瘤,分为原发性和继发性两大类。

中医辨证诊断标准:参照国家中医药管理局发

布的中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》^[11]。

化疗后消化道反应分级:按WHO制定的抗癌药急性亚急性毒副反应的表现和分级标准评价。根据WHO分级标准,制定本研究疗效评定标准为消化道反应分级下降3级及以上为完全缓解;消化道反应分级下降2级为显效;消化道反应分级下降1级及以上为有效;分级无下降甚至增高为无效^[12]。

中、高性致吐化疗方案:含蒽环类、环磷酰胺的联合方案(AC方案),卡铂血药浓度-时间曲线下面积(AUC) ≥ 4 ,顺铂、伊立替康、洛铂、奥沙利铂、替莫唑胺、表柔比星、多柔比星、环磷酰胺单药或联合用药化疗^[13]。

1.3 纳入标准 ①年龄为18~80岁;②病理或细胞学诊断为恶性肿瘤;和(或)有影像学证实;③接受中、高性致吐方案化疗;④既往未使用过同类外用中药治疗,入组后也未进行其他外用中药治疗;⑤预期寿命至少为6个月;⑥美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 2 分;⑦主要器官功能正常;⑧受试者自愿加入本研究,并签署知情同意书,依从性好,配合随访。

1.4 排除标准 ①非肿瘤患者或未行化疗;②入组前已出现化疗无关性消化道不良反应,如慢性消化道疾病导致的恶心、腹胀、腹痛、呕吐、腹泻等;③对中药类成分过敏;④增加参加研究或研究药物相关的风险,并且根据研究者的判断,可导致患者不适合入选研究的其他情况。

2 方法

2.1 研究内容 入选患者均填写病例报告表(CRF表)并专人管理,保证数据质量及准确性。CRF表包括以下几方面①一般情况:姓名、性别、年龄、肿瘤病理类型、分期、转移灶情况、身高、体质量、体表面积及ECOG评分等;②既往史:肿瘤家族史、其他慢性病家族史;③化疗方案:入组患者均进行中、高性致吐方案化疗,药物最终根据体表面积计算后得出;④测量指标:香砂六君贴治疗前、治疗后1周消化道反应分级、淋巴细胞亚群等免疫功能、生存质量Karnofsky评分。

2.2 治疗方法 观察组:标准化疗(含铂双药方案)+止吐常规治疗(托烷司琼+地塞米松/甲泼尼龙)+香砂六君贴;对照组:标准化疗+止吐常规治疗+安慰贴。入组患者均进行中、高性致吐方案化疗,化疗前20 min均给予常规西医止吐治疗:托烷司琼5 mg(西南药业股份有限公司,批号201105)+

地塞米松 5 mg(天津金耀药业有限公司,批号 2006121)/甲泼尼龙 40 mg (Pfizer 公司,批号 DD3924),化疗前静脉点滴或静脉推注止吐处理 1 次。

观察组化疗结束后第 2 天上午 8 时加用香砂六君贴 1 周(选穴为中脘、内关、足三里,每日贴敷 6 h,每日更换,疗程 1 周,如出现皮肤过敏反应则停止使用)。对照组化疗结束后第 2 天上午 8 时加用安慰贴外用贴敷,使用方法同实验组。

香砂六君贴药物组成为木香 9 g,砂仁 9 g,党参 15 g,茯苓 15 g,白术 15 g,炙甘草 6 g,陈皮 9 g,半夏 9 g,细辛 3 g,血竭面 10 g,白芥子 10 g,药品购自国药集团北京华邈药业有限公司,经药学部柳芳药师鉴定符合 2020 年版《中华人民共和国药典》相关规定,香砂六君贴及安慰贴由中日友好医院药学部参照《北京市中药饮片炮制规范》2008 年版制作。香砂六君每贴约含生药 15 g,批号分别为 XFB211(2018),XFB212(2019),XFB213(2020)。安慰贴外观、性状与香砂六君贴一致,批号分别为 201802111,201902111,202002111。两组药物包装一致,统一标签均有药物名称、组成、功能主治、用法用量、规格、批号、储藏、使用期限等。

2.3 观察指标 香砂六君贴穴位贴敷前、穴位贴敷 1 周后观察组和对照组的消化道反应分级情况(根据 WHO 分级标准:消化道反应分级下降 3 级及以上为完全缓解;消化道反应分级下降 2 级为显效;消化道反应分级下降 1 级为有效;分级无下降甚至增高为无效)。总有效率=(完全缓解例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

淋巴细胞亚群等免疫功能指标 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, 自然杀伤(NK)细胞亚群浓度(NAV20S 型流式细胞仪,美国 Beckman Coulter 公司)。

生存质量 Karnofsky 评分(功能状态评分标准:得分越高,健康状况越好,80 分及以上为非依赖级,50~70 分为半依赖级,生活半自理,50 分以下为依赖级,生活需要别人帮助)等数据并进行记录。

2.4 统计学方法 Epidata 软件进行数据录入与管理,双人录入校对后数据库进行锁定。原始数据用 Excel 表格记录,计数资料组间比较采用卡方检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组数据先予方差齐性检验,若方差齐同采用配对 *t* 检验,若方差不齐采用 Mann-Whitney Test 进行检验;SPSS 19.0 软件统计分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较 本研究共成功纳入患者 140 例,两组患者年龄,性别,ECOG 评分,肿瘤病理类型,家族史,TNM 分期及转移灶情况比较均差异无统计学意义,资料具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n	性别 /男/女	年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁	ECOG 评分 ($\bar{x}\pm s$)/分	肿瘤家 族史/例	转移灶/例		
						II 期	III 期	IV 期
观察	70	40/30	54.23±13.14	1.59±0.53	12	24	24	46
对照	70	36/34	51.34±12.04	1.62±0.59	9	23	29	49

3.2 两组患者消化道反应情况比较 治疗前,两组患者消化道反应分级差异无统计学意义,具有可比性。治疗后,与本组治疗前比较,两组患者反应分级均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者反应分级明显降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者消化道反应分级情况比较 ($\bar{x}\pm s, n=70$)

Table 2 Comparison of gastrointestinal reaction grades between two groups ($\bar{x}\pm s, n=70$)

组别	时间	消化道反应分级
观察	治疗前	2.39±0.63
	治疗后	0.79±0.66 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.21±0.57
	治疗后	1.28±0.49 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ 。

治疗后,观察组总有效率为 81.43%(57/70),明显高于对照组的 62.86%(44/70),差异有统计学意义($\chi^2=9.73, P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例(%)				
	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
观察	16(22.86)	21(30.00)	20(28.57)	13(18.57)	57(81.43)
对照	9(12.86)	19(27.14)	16(22.86)	26(37.14)	44(62.86) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

对观察组进行分层分析,不同种类肿瘤(食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌)治疗前,消化道反应分级

差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,食管癌和结直肠癌患者治疗后消化道反应分级明显下降($P<0.05$)。见表4。

表4 观察组不同种类肿瘤患者消化道反应分级比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of gastrointestinal reaction grades after treatment of different cancer types in experimental group ($\bar{x} \pm s$)

时间	消化道反应分级			
	食管癌 (n=12)	胃癌 (n=12)	结直肠癌 (n=42)	肝癌 (n=4)
治疗前	2.15±0.20	1.97±0.56	2.20±0.13	1.80±0.62
治疗后	1.02±0.40 ¹⁾	1.39±0.43	0.89±0.30 ¹⁾	1.69±0.57

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$ 。

不同性别患者治疗前消化道反应分级差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,男性和女性消化道反应分级均明显下降($P<0.05$);治疗后组间比较,男性和女性消化道反应分级差异无统计学意义。见表5。

表6 两组患者CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,NK细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n=70$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK
试验	治疗前	860.0±340.0	420.2±365.0	450.2±235.1	240.5±138.3
	治疗后	1 400.0±276.3 ^{1,2)}	640.3±290.5 ^{1,2)}	473.1±197.6	362.2±125.0 ^{1,2)}
对照	治疗前	849.0±166.4	463.3±220.5	423.1±210.6	262.1±181.3
	治疗后	854.0±150.3	440.2±234.0	430.2±240.1	235.4±160.2

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4 生存质量 治疗前,观察组患者Karnofsky评分为(62.0±17.0)分,对照组患者为(64.0±15.0)分,两组患者Karnofsky评分差异无统计学意义,治疗后,观察组患者Karnofsky评分为(73.0±18.0)分,对照组患者为(65.0±14.0)分,治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 不良反应发生情况 治疗期间,两组患者均未发生严重不良反应。治疗组有2例患者因贴敷时间过长及对胶布过敏导致治疗中断,外用苯海拉明霜后症状缓解,可继续用药。对照组有1例患者对胶布过敏,提前苯海拉明霜干预后未出现不良反应,以上均与用药无关。

4 讨论

消化道肿瘤患者化疗相关性不良反应发生率高达80%以上^[14]。化疗相关副反应不仅影响患者生活质量,同时导致患者治疗依从性下降;其中医病机多为脾胃虚弱、肝脾不和、气血失调。中医药

表5 观察组不同性别患者消化道反应分级比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of digestive tract reaction grades in patients of different genders in the experimental group ($\bar{x} \pm s$)

时间	消化道反应分级	
	男性(n=40)	女性(n=30)
治疗前	2.08±0.35	2.13±0.46
治疗后	0.97±0.72 ¹⁾	0.95±0.88 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,与女性组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.3 两组患者免疫功能比较 治疗前,两组患者CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,NK细胞亚群浓度差异无统计学意义,具有可比性。治疗后,与本组治疗前比较,观察组患者CD3⁺,CD4⁺,NK细胞亚群浓度明显升高($P<0.05$),CD8⁺细胞浓度差异无统计学意义;对照组患者CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,NK细胞亚群浓度与治疗前比较差异均无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组患者CD3⁺,CD4⁺,NK细胞亚群浓度明显升高($P<0.05$),CD8⁺细胞浓度差异无统计学意义。见表6。

同时多具有双向调节的作用,外治法既可以缓解腹胀、便秘等,又可治疗腹泻、呕吐等不适^[15]。穴位贴敷疗法作为传统外治方法之一,多以贴片剂形式贴敷于穴位处,药物通过穴位经络传导作用发挥疗效^[16]。本研究药物中木香、砂仁、党参、茯苓、白术理气健脾,细辛、血竭面活血祛瘀、通脉止痛,白芥子、陈皮温中散寒通络,清半夏、炙甘草可以调畅气血、通达脏腑,从而改善气血经络阻滞不通导致的恶心、腹胀、腹痛等不适^[17]。选穴主要为中脘、内关、足三里,为补益元气、调和气血之要穴^[18];以此通过体表皮肤腧穴直接吸收收入人体血脉而调达气血、通畅经络。

本临床研究显示消化道肿瘤患者中高性致吐化疗后,经香砂六君贴作用1周,其消化道反应分级下降,3级以上消化道反应明显减少,治疗有效率观察组明显提升,患者化疗耐受性明显提高,在不同癌种中分层分析,食管癌及结直肠癌患者优势明

显。临床学者有行相关研究显示外用穴位贴敷可缓解化疗后呕吐、腹胀等消化道症状,张雪丽^[19]对神门、脾、胃、皮质下等行耳穴压贴疗法穴位,可改善恶心呕吐等症状及缓解抑郁状态和睡眠障碍。廖天华等^[20]应用穴位贴敷疗法联合格拉司琼干预化疗相关呕吐也取得了很好的疗效,观察组的总有效率93.3%,明显高于对照组的76.7%。

消化道肿瘤患者多存在机体免疫系统功能紊乱,细胞免疫是机体抵抗肿瘤增殖及分化的主要方式^[21],因此对患者外周血淋巴细胞亚群水平检测可评估化疗效果、减轻化疗相关副反应^[22]。细胞免疫中主要的效应细胞为T淋巴细胞及NK细胞,CD3⁺细胞浓度体现机体总的T淋巴细胞数量及功能,CD4⁺细胞起辅助作用,NK细胞可以在没有抗原特异性预敏刺激的情况下,通过活化受体、阻断受体与配体结合而发挥抗病毒及抗肿瘤的作用^[23]。香砂六君贴干预后机体免疫功能改善,CD3⁺,CD4⁺,NK细胞亚群浓度提高,其不但可防治化疗后相关副反应,还可以增强药物抗肿瘤疗效。

提高消化道肿瘤患者生存质量可保证治疗的连贯性及增加患者的依从性^[24-25],香砂六君贴观察组的生存质量改善,两组比较生存质量Karnofsky评分具有统计学意义,患者体力、睡眠、食欲均有不同程度提高。穴位贴敷疗法疏通经络、调理气血,降低中、高性致吐化疗方案对机体的损伤,改善食欲及消化系统功能紊乱,提高患者生存质量。药理学研究表明桂枝、元胡、生姜等香砂六君贴主要药物组成的活性成分黄酮类、多糖类等可保护肝细胞、介导免疫抗炎及双向调节作用^[26]。

综上所述,中医香砂六君贴外治法可明显缓解消化道肿瘤患者化疗后副反应,减轻腹胀、恶心、呕吐等不适,并且出院后可继续使用,无明显治疗相关不良反应。中医外治法同时可提高机体免疫功能,增强体质、提高生存质量,具有一定的辅助抗肿瘤作用,是中西医结合优势的体现。临床上探索简便有效的防治恶性肿瘤治疗相关副反应可使患者生存获益,传统中医外治香砂六君贴敷有一定的临床应用价值,后续需要大规模、多中心的临床研究进一步证实和推广。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] ARNOLD M, ABNET C C, NEALE R E, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J].

Gastroenterology, 2020, 159(1):335-349.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: global cancer estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] LORUSSO V, RUSSO A, GIOTTA F, et al. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a short review on the role of Netupitant-Palonosetron (NEPA) [J]. Core Evid, 2020, 15:21-29.

[4] NAITO Y, KAI Y, ISHIKAWA T, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: a prospective cohort study [J]. Breast Cancer, 2020, 27(1):122-128.

[5] 吴文娟,李桂香. 恶性肿瘤化疗相关性恶心呕吐的防治研究[J]. 兰州大学学报:医学版, 2021, 47(3): 46-50.

[6] RAZVI Y, CHAN S, MCFARLANE T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients [J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1):87-95.

[7] 季进锋,许春明,施永杰,等. 姜夏止逆方经鼻嗅疗法联合帕洛诺司琼防治化疗所致恶心呕吐的临床研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(5):95-99.

[8] 胡中韦,黄伟,司海龙,等. 化疗相关性呕吐的中西医治疗进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10):217-221.

[9] 国文文,周天,张可睿,等. 灸法治疗化疗相关性恶心呕吐临床研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3):123-126.

[10] BASCH E, REEVE B B, MITCHELL S A, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(9):1-11.

[11] 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, 2002:332-341.

[12] WANG X D, ZHANG P T. Discussion on the hierarchical diagnostic model of TCM syndromes [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2017(32):1209-1213.

[13] HESKETH P J, KRIS M G, BASCH E, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(28):3240-3261.

[14] BEAVER C C, MAGNAN M A. Managing chemotherapy side effects: achieving reliable and equitable outcomes [J]. Clin J Oncol Nurs, 2016, 20

- (6):589-591.
- [15] 周松晶,史佳,韩平. 中药穴位贴敷联合托烷司琼治疗肿瘤化疗致临床症状的随机对照研究[J]. 湖北中医药大学学报,2021,23(2):82-85.
- [16] 王拓然,韩颖,刘兵,等. 穴位凝胶贴膏贴敷疗法治疗失眠临床观察[J]. 中国针灸,2021,41(5):505-509.
- [17] 苏菲,程志强,李利亚,等. 温经穴位贴联合止吐药防治化疗后消化道反应的单中心随机对照研究[J]. 中国新药杂志,2020,29(4):408-412.
- [18] 张雅丽. 内关、中脘、足三里穴揞针针刺减轻消化内科患者恶心呕吐症状效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(45):60-61.
- [19] 张雪丽. 耳穴贴压对化疗相关性恶心呕吐的缓解作用及对抑郁、焦虑的影响[J]. 中国中医药科技,2020,27(3):468-470.
- [20] 廖天华,胡联民,余昭胜,等. 穴位贴敷联合注射用格拉司琼防治化疗相关性恶心呕吐30例临床观察[J]. 中医药导报,2013,19(2):76-77.
- [21] 师林,黄圆圆,柯斌. 加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对Lewis肺癌小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材,2021(2):454-457.
- [22] YASUMARU C C, XAVIER J G, STREFEZZI R F, et al. Intratumoral T-lymphocyte subsets in canine oral melanoma and their association with clinical and histopathological parameters[J]. Vet Pathol, 2021, 58(3):491-502.
- [23] HOLTHOF L C, STIKVOORT A, VAN DER HORST H J, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell-mediated resistance in multiple myeloma against NK cells can be overcome by introduction of CD38-CAR or TRAIL-variant[J]. Hema Sphere, 2021, 5(5):e561.
- [24] 马继红,蒋林剑,刘翼,等. 穴位敷贴疗法对中晚期肿瘤合并失眠患者生活质量及睡眠质量的影响[J]. 广西中医药,2021,44(2):12-14.
- [25] 王玲玲,王英浩,左政,等. 中医治疗乳腺癌术后化疗引起恶心呕吐的概述[J]. 世界中医药,2019,14(8):1963-1968.
- [26] 冯慧敏,李成义,何军刚,等. 红芪化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药,2021,52(9):2831-2842.

[责任编辑 王鑫]