

己椒蒴黄丸辅助治疗肺癌伴胸腔积液的临床分析

张蕾, 任中海*, 薛永飞, 袁小笋

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**探讨己椒蒴黄丸辅助治疗肺癌伴胸腔积液(PE)的疗效以及对免疫功能的影响。**方法:**将 110 例肺癌伴 PE 患者按治疗方法不同分为治疗组和对照组各 55 例;所有患者均给予中心静脉导管引流;对照组采取奈达铂 $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 金葡素注射液 4 mL 和地塞米松 10 mg, 均采用 0.9% 氯化钠稀释注入治疗, 1 次/2 周;治疗组在对照组治疗的基础上采用己椒蒴黄丸治疗, 1 剂/d, 常规水煎煮 2 次, 分早晚 2 次内服。两组疗程均为 6 周。观察两组患者治疗前后主要临床症状、胸水以及卡氏(KPS)评分变化, 检测两组患者 PE 中 T 淋巴细胞亚群变化。**结果:**治疗组治疗后主要临床症状评分均明显低于对照组 ($P < 0.01$);治疗组临床疗效总有效率为 87.27%, 对照组为 69.09%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$);治疗组 KPS 评分有效率为 92.73%, 对照组有效率为 72.73%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后治疗组 CD3^+ , CD4^+ 和 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均高于对照组, 而 CD8^+ 低于对照组, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论:**在西医临床治疗的基础上, 己椒蒴黄丸辅助治疗肺癌伴 PE 可明显改善临床症状, 控制 PE, 改善生活质量, 提高患者免疫功能。

[关键词] 己椒蒴黄丸; 肺癌; 胸腔积液; 免疫功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0174-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030174

Clinical Analysis of Jijiao Lihuang Wan as Adjunctive Therapy for Lung Cancer Accompanied by Pleural Effusion

ZHANG Lei, REN Zhong-hai*, XUE Yong-fei, YUAN Xiao-sun

(Nanyang Center Hospital, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative effect of Jijiao Lihuang Wan as an additional treatment for lung cancer accompanied by pleural effusion (PE) and effect on immunologic function. **Method:** One hundred and ten patients of lung cancer accompanied by PE were randomly divided into control group and treatment group in accordance with different treatment methods 55 cases. The drainage by central venous catheters was applied to all patients. Patients of control group were treated with nedaplatin $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, Agglutinative Staphylococin injection 4 mL and dexamethasone 10 mg, all of which were diluted by 0.9% sodium chloride and then injected intravenously, 1 time/2 weeks. Based on the treatment of control group, the patients in treatment group were also treated with Jijiao Lihuang Wan (1 dose/d, decocted twice by oral taking) as the basic prescription. The treatment course was 6 weeks for both groups. The main clinical symptoms, hydrothorax and Karnofsky performance score (KPS) were observed for both groups before and after treatment. The changes in subgroups of T lymph cells were detected in PE of two groups. **Result:** Scores of main clinical symptoms were significantly lower in treatment group than those in control group after treatment ($P < 0.01$). The total effective rate was 87.27% in treatment group, higher than 69.09% in control group, with statistical difference ($P < 0.05$). The effective rate of KPS scores was 92.73% in treatment group, higher than 72.73% in control group, with statistical difference ($P < 0.05$). After

[收稿日期] 20150615(184)

[基金项目] 河南省科学技术计划项目(2012225018)

[第一作者] 张蕾, 主治医师, 从事肿瘤内科方面的研究, Tel: 15893583636, E-mail: zhanglei200805@126.com

[通讯作者] *任中海, 硕士, 主任医师, 从事肿瘤内科方面的研究, Tel: 15893583636 E-mail: jmxjxf@163.com

treatment, levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in treatment group were higher than those in control group, while level of CD8⁺ was lower in treatment group, with statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on clinical treatment of Western medicine, Jijiao Lihuang Wan as an adjunctive therapy for lung cancer accompanied by PE could improve clinical symptoms obviously, control the occurrence of PE, improve quality of life and increase immunologic function of the patients.

[**Key words**] Jijiao Lihuang Wan; lung cancer; pleural effusion; immunologic function

肺癌是临床常见恶性肿瘤之一,在各种恶性肿瘤中其发病率已位居第一位^[1]。恶性胸腔积液(pleural effusion, PE)是肺癌患者晚期常见并发症,肺癌常常累及胸膜腔而形成恶性胸水。临床主要表现为呼吸困难、胸痛、咳嗽、纳差和乏力等,严重影响了患者的生存质量,如果不能及时给予控制或缓解,将危及患者的生存时间^[2]。

西医临床治疗肺癌 PE 取得一定疗效,但存在病情易反复和不良反应较多等缺点^[3];近年来中药治疗肺癌 PE 已被证实具有较好效果,且副作用小^[4]。中西医结合是提高肺癌胸积液临床疗效的重要途径,研究发现,己椒苈黄丸可促进肠管收缩,改善血液循环,增加肺和胸膜的吸收功能,对 PE 的治疗起到较好治疗效果^[5];笔者在西医临床治疗效果较好基础上加用己椒苈黄丸辅助治疗;己椒苈黄丸为《金匱要略》主治水饮停积重要方剂,功用攻逐水饮;本研究中依据肺癌患者不同证型采取己椒苈黄丸加减辨证治疗取得良好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 110 例肺癌伴 PE 患者均为南阳市中心医院肿瘤内科 2012 年 7 月—2014 年 11 月收治

病例,所有患者按治疗方法不同分为治疗组和对照组各 55 例;两组患者在性别、年龄、中医证型、病理类型、病理分期、胸水位置、胸水量以及卡氏(Karnofsky, KPS)评分系列基线资料方面比较差异均无统计学差异,见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 肺癌及其合并 PE 诊断参照《常见恶性肿瘤诊治规范》^[6]标准进行;肺癌病理分期参照《中药新药临床研究指导原则》诊断标准;所有病例均经 CT 等影像学检查,病理分期,经病理学等检查确诊;胸水量判定标准参照《恶性积液诊断与治疗》^[7]标准进行;KPS 评分参照《卡氏评分标准》^[8]进行。

1.2.2 中医证型诊断标准 气虚痰湿证、阴虚热毒证、气阴两虚证和气血瘀滞证诊断参照《中药新药临床指导原则》标准进行。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医和中医诊断标准;②年龄 20~70 岁;③入院时 KPS 评分 ≥ 60 分;④预计可存活 3 个月以上者;⑤近 1 个月未给予化疗或 PE 药物治疗者;⑥所有患者均自愿接受本治疗方案,且签署同意书。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n = 55$)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n = 55$)

项目	年龄/例			性别		中医证型/例			病理分期/例		胸水位置/例		胸水量/例		KPS/分 ($\bar{x} \pm s$)	
	40~50 岁	50~60 岁	60~70 岁	男	女	气虚痰湿证	阴虚热毒证	气阴两虚证	Ⅲ	Ⅳ	单侧	双侧	中等量	大量		
对照	4	15	36	31	24	9	14	19	13	29	26	44	11	19	36	71.59 \pm 8.28
治疗	5	13	37	29	26	10	13	18	14	30	25	42	13	21	34	72.17 \pm 8.52

1.4 排除标准 ①不符合上述病证诊断者;②孕妇或哺乳期妇女;③KPS 评分 < 50 分者;④合并其他癌症者;⑤伴有肝肾、心脑血管和造血系统等严重疾病以及精神病患者;⑥疗程期间依从性差者;⑦恶液质患者。

1.5 治疗方法 基础治疗:所有患者均给予中心静脉导管引流,采取调节夹调节和控制胸腔积液的引流速度和流量,采用间断引流,引流量为 1 000~1 500

mL·d⁻¹,以患者不出现原有症状加重为宜,再经导管注入治疗药物。

对照组以 0.9% 氯化钠 50 mL 稀释注入奈达铂(齐鲁天和惠世制药有限公司,国药准字 H20050563)80 mg·m⁻²,再用 0.9% 氯化钠 10 mL 稀释依次注入金葡素注射液(沈阳协合生物制药股份有限公司,国药准字 S19990010)4 mL 和地塞米松(广东华南药业集团有限公司,国药准字

H44024469) 10 mg; 以上药物均 1 次/2 周, 患者 15 min 更换 1 次体位。治疗组在对照组治疗的基础上采用己椒蒴黄丸加减治疗, 方药组成: 汉防己, 川椒目, 葶苈子, 制大黄各 14 g。气虚痰湿证者加白术 15 g, 薏苡仁 25 g, 苍术 10 g, 阴虚热毒证者加麦冬 15 g, 金银花 15 g, 野菊花 15 g; 气阴两虚证加党参 15 g, 黄芪 15 g, 五味子 6 g, 北沙参 15 g; 气血瘀滞证者加丹参 12 g, 郁金 10 g, 延胡索 10 g; 1 剂/d, 常规水煎煮 2 次, 分早晚 2 次内服。两组疗程均为 6 周。

1.6 观察指标 ①临床症状评分, 评价指标参照肺癌合并 PE 常见症状进行, 包括呼吸困难、胸痛、咳嗽、纳差和乏力; 均按 4 级计分为无症状(0 分), 轻度(1 分), 中度(2 分)和重度(3 分)。②胸腔积液量评价, 参照《恶性积液诊断与治疗》^[7] 标准, 采取 X 射线直立位摄片检测; 大量: 胸腔积液液面的内上缘超过肺门角水平; 中量: 胸腔积液液面覆盖整个膈面以上, 达到肺门角水平; 少量: 胸腔积液位于肺底和横膈间, 少于未中等量积液水平。③生活质量评价, 参照 KPS 评分^[8] 标准进行; 改善: 治疗前后评分差值增加 >10 分以上者; 稳定: 增加或减少 ≤10 分者; 减退: 减少 ≥10 分以上者。④检测两组 T 淋巴细胞亚群的变化, 抽取所有患者胸腔积液约 40 mL,

肝素抗凝, 采用流式细胞仪(FACS Calibur 型, BD 公司)进行检测, 检测指标包括 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺; 试剂盒均由美国 Novus Biologicals 公司提供, CD3⁺ 试剂盒批号 NBP1-47336, CD4⁺ 试剂盒批号为 NBP2-27216C, CD8⁺ 试剂盒批号为 LS-C11593。

1.7 肺癌 PE 疗效标准 参照 WHO 癌性胸水疗效标准进行^[9]。完全缓解: 胸腔积液和症状均消失, 无积液维持 4 周以上; 部分缓解: 胸腔积液减少 50%, 症状缓解且维持 4 周以上; 稳定: 积液减少 < 50%, 无积液增加, 症状有所好转; 无效: 积液无减少甚至增加。

总有效率 = 完全缓解 + 部分缓解 + 稳定

1.8 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采取 *t* 检验, 计数资料以百分率表示, 组间比较采取卡方检验, 以上数据应用 SPSS 15.0 软件包分析, 以 *P* < 0.05 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后主要症状评分比较 两组治疗后呼吸困难等主要症状评分均明显下降 (*P* < 0.01); 治疗组治疗后上述主要症状评分均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组治疗前后主要症状比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	呼吸困难	胸痛	咳嗽	纳差	乏力	分 score
对照	治疗前	2.26 ± 0.62	2.31 ± 0.76	2.41 ± 0.71	2.35 ± 0.58	2.36 ± 0.52	
	治疗后	1.44 ± 0.39 ¹⁾	1.72 ± 0.40 ¹⁾	1.68 ± 0.42 ¹⁾	1.62 ± 0.37	1.35 ± 0.30 ¹⁾	
治疗	治疗前	2.33 ± 0.67	2.28 ± 0.65	2.37 ± 0.63	2.41 ± 0.64	2.32 ± 0.53	
	治疗后	0.82 ± 0.21 ^{1,2)}	0.89 ± 0.23 ^{1,2)}	0.85 ± 0.20 ^{1,2)}	0.78 ± 0.19	0.75 ± 0.33 ^{1,2)}	

注: 与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01; 与对照组治疗后比较²⁾ *P* < 0.01 (表 5 同)。

2.2 两组治疗后 PE 疗效比较 治疗组总有效率为 87.27%, 对照组为 69.09%, 治疗组优于对照组 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组治疗后胸腔积液疗效比较

Table 3 Comparison of efficacy of malignant pleural effusion for two groups after treatment

组别	完全缓解 /例	部分缓解 /例	稳定 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	7	14	17	17	69.09
治疗	12	17	19	7	87.27 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05 (表 4 同)。

2.3 两组疗后 KPS 评分变化比较 治疗组有效率为

为 92.73%, 对照组有效率为 72.73%, 两组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 4。

表 4 两组疗后 KPS 评分变化比较

Table 4 Comparison of KPS score between two groups post treatment

组别	改善/例	稳定/例	减退/例	临床有效率/%
对照	14	26	15	72.73
治疗	24	27	4	92.73

2.5 两组治疗前后 PE 中 T 淋巴细胞亚群水平比较 治疗组治疗后患者 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高, CD8⁺ 明显下降 (*P* < 0.01), 而对

照组治疗前后比较差异不明显;治疗后治疗组 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,而

CD8⁺ 低于对照组,比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 PE 中 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 5 Comparison of T lymphocyte subpopulation in PE between both groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	54.79 ± 5.72	31.17 ± 3.64	26.24 ± 3.18	1.22 ± 0.27
	治疗后	55.69 ± 5.99	32.98 ± 3.88	24.19 ± 3.71 ¹⁾	1.26 ± 0.30
治疗	治疗前	55.81 ± 5.85	30.72 ± 3.78	26.78 ± 3.44	1.25 ± 0.29
	治疗后	63.65 ± 6.82 ^{1,2)}	37.49 ± 4.13 ^{1,2)}	22.15 ± 3.09 ^{1,2)}	1.61 ± 0.33 ^{1,2)}

3 讨论

肺癌晚期常并发 PE,大量 PE 能够导致肺不张,引起通气功能障碍、心血量循环障碍等发生;对肺癌 PE 采取针对性的措施可改善患者生存质量,对患者的疾病缓解和生存延续都很重要。奈达铂作为一种具有细胞毒性的新型铂类抗癌药,临床试验证实其对实体瘤疗效显著,对肺癌 PE 具有较好控制作用^[10]。将奈达铂联合金黄色葡萄球菌肠毒素 C 腔内灌注治疗肺癌 PE 已被证实安全、有效^[11]。本研究在中心静脉导管引流的基础上将上述两药合用治疗肺癌 PE 疗效较好,与以往临床研究报道的结果相一致。

肺癌 PE 在中医学为癌性“悬饮”、“支饮”范畴,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》记载:“饮后水流在胁下,咳唾引痛,谓之悬饮”。一般认为机体正气亏虚,邪毒内侵,肺气壅滞,脾失健运,三焦水道通条失畅,饮停胸胁,水引上迫于肺所致;该病病位虽在胸胁,但涉及肺、脾、肾。故治疗以攻逐水饮为主,兼顾肺、脾、肾三脏。己椒苈黄丸出自《金匱要略》卷中,主治各种疾病引起的水饮内停。方中葶苈子入肺、膀胱经,能泻肺降气、行水消痰;川椒目、汉防己入膀胱经以助利尿;制大黄祛瘀通腑,加强活血通络之功;诸药合用,上泻肺气之闭塞,下利膀胱之水湿,通腑导滞,使水道畅而小便利,腑气通而脉络和。

现代药理学研究表明,葶苈子有止咳平喘、强心利尿以及抗癌之功效;葶苈子的强心利尿作用,能够增加肾小球滤过量,对胸腔积液、渗出性胸膜炎等均发现较好疗效^[12]。汉防己的主要成分之一汉防己甲素对晚期肺癌具有抑制作用,且对癌性积液发挥较好治疗效果^[13]。川椒目可平喘、利尿,主治痰饮喘逆、水肿胀满等症,其主要成分椒目仁油具有抗肿瘤作用^[14]。大黄素是大黄主要活性成分,可诱导

肺癌细胞凋亡,通过泻下攻积消散胸腔积液^[15]。此外,笔者依据患者具体证型加减治疗,故能标本兼顾,抗肺癌与攻积液并举。

本组结果显示,在西医临床治疗的基础上,己椒苈黄丸加减治疗可明显改善患者临床症状,提高胸腔积液治疗效果,表明加用己椒苈黄丸加减治疗对肺癌 PE 具有更好治疗效果;此外,加用己椒苈黄丸治疗可提高患者 KPS 积分,提示对生存质量有所改善。

近年研究表明,免疫细胞功能与肺癌及其并发 PE 的发生发展密切相关。肿瘤的发生是肿瘤细胞逃避机体免疫系统监视的结果,免疫监视功能低下,使免疫系统未能及时有效清除肿瘤抗原,T 淋巴细胞亚群,即 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 在其中扮演了重要角色。研究证实,肺癌 PE 病程中 CD3⁺ 和 CD4⁺ 明显下降,而 CD8⁺ 显著上升;因此,对上述免疫指标进行检测有利于对该病的治疗及其预后进行评估^[16]。本组结果显示,单纯西医治疗 CD3⁺ 和 CD4⁺ 上升不明显;而加用己椒苈黄丸加减治疗可明显提高患者的 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺,降低 CD8⁺,比较差异均有统计学意义。

总之,在西医临床治疗基础上加用己椒苈黄丸加减治疗肺癌 PE 可减轻临床症状,提高患者生活质量和免疫功能,其胸腔积液疗效优于单纯西医治疗,值得临床借鉴。

[参考文献]

[1] Ciuleanu T, Tsai M, Tsao J, et al. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 82(8): 276-281.

[2] 李小江, 贾英杰, 陈亮, 等. 热疗联合胸腔注射香菇多糖粉剂治疗肺癌癌性胸水 30 例临床观察 [J]. 中

- 国中西医结合杂志,2011,31(8):1062-1065.
- [3] 姚扬伟,徐鸿华.中心静脉导管引流联合艾迪注射液加顺铂治疗恶性胸腔积液23例[J].浙江医学,2012,30(8):884-886.
- [4] 萧娟,王亚珍,甄严杰,等.薏苡仁注射液联合羟喜树碱治疗老年晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效及机制[J].中国老年学杂志,2011,31(21):4092-4094.
- [5] 周文荣,王新华.葶苈大枣泻肺汤合己椒苈黄丸加减治疗胸腔积液[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(1):22,39.
- [6] 中华人民共和国医政司.常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:773-774.
- [7] 徐永前.恶性积液诊断与治疗[M].北京:中国科学技术出版社,2000:64-81.
- [8] 贾英杰.中西医结合肿瘤学[M].武汉:华中科技大学出版社,2009:附篇.
- [9] 中华医学会肿瘤学会,中国抗癌协会.临床诊疗指南肿瘤分册[M].北京:人民卫生出版社,2005:136-137.
- [10] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].北京:人民卫生出版社,2011:762-785.
- [11] 宁泽,谭晓明,杨小玲.奈达铂联合高聚生灌注治疗肺癌恶性胸腔积液疗效分析[J].重庆医学,2012,41(3):298-299.
- [12] 王妍,贡济宇.葶苈子的化学成分及药理作用研究[J].长春中医药大学学报,2008,24(1):39-40.
- [13] 闫婧,王婷婷,钱晓萍,等.汉防己甲素抑制恶性胸腔积液中原代肿瘤细胞作用的观察[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(24):1865-1871.
- [14] 李卿,秦剑,欧燕.椒目化学成分及药理作用研究进展[J].中国中医急症,2012,21(5):762-764.
- [15] 童妍,金钊.大黄素甲醚的药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(4):938-940.
- [16] 杨宜娥,曲仪庆,林梅青,等.肺癌患者胸腔积液和外周血 CD4⁺D25⁺调节性 T 细胞与细胞因子表达及其意义的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(4):265-267.

[责任编辑 何希荣]