

## 抵当汤联合吉西他滨治疗非肌层浸润性膀胱癌术后患者的疗效评价

沈扬<sup>1</sup>, 杨明<sup>1</sup>, 芦倩<sup>2</sup>, 叶和松<sup>1\*</sup>, 袁琳<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 江苏省第二中医院, 南京 210017;

2. 南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 南京 210000)

**[摘要]** 目的:观察抵当汤联合吉西他滨膀胱灌注化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌术后患者的临床疗效。方法:选择2015年1月至2019年9月期间于江苏省第二中医院、江苏省中医院就诊的非肌层浸润性膀胱癌患者100例随机分为观察组和对照组,其中观察组50例给予抵当汤联合吉西他滨膀胱灌注治疗,对照组50例给予安慰剂联合吉西他滨膀胱灌注治疗。在治疗周期前后,检测两组患者的血生化、免疫T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)评估治疗组安全性及免疫功能变化;采用膀胱癌患者生活质量核心量表(EORTC QLQ-C30)与浅表性膀胱癌患者特异性量表(EORTC QLQ-BLS24)量化反映治疗前后患者的躯体、角色、情绪与社会等功能情况,疲劳、疼痛、恶心呕吐、气促、失眠、食欲减弱、腹泻和便秘等症状情况及治疗产生问题、未来担心、肠道症状及尿路症状等膀胱癌特异症状。结果:两组患者年龄、性别、病程和肿瘤分期等均无差异。在治疗周期内,两组均无复发病例及不良反应事件,且观察组中医疗效较对照组明显升高( $\chi^2=7.23, P=0.02$ )。相较对照组治疗后,观察组中的CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>细胞数量以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>都有明显升高( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组在角色功能、社会功能和总体健康领域均较治疗前明显升高( $P<0.05$ )。此外,观察组的治疗后疲劳、腹泻、便秘、肠道症状以及尿路症状较对照组明显降低( $P<0.05$ )。结论:抵当汤可减轻非肌层浸润性膀胱癌患者术后吉西他滨灌注化疗期间的不良临床症状,改善尿道、肠道不适反应,改善免疫功能,提高患者的生活质量。

**[关键词]** 抵当汤; 膀胱癌; 临床疗效; 免疫

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0094-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20210890

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210218.1703.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-2-18 17:28

### Clinical Efficacy of Didangtang Combined with Gemcitabine in Postoperative Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer

SHEN Yang<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1</sup>, LU Qian<sup>2</sup>, YE He-song<sup>1\*</sup>, YUAN Lin<sup>2</sup>

(1. *The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210017, China*; 2. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Didangtang combined with gemcitabine chemotherapy in postoperative patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Method:** A total of 100 patients with NMIBC in Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital and Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine from January 2015 to September 2020 were randomly divided into control group and treatment group. 50 cases in the treatment group received Didangtang combined with intravesical infusion of gemcitabine, and 50 cases in the control group received placebo

**[收稿日期]** 20201217(026)

**[基金项目]** 江苏省中医药科技发展计划项目(YB201920);江苏省第二中医院内科研课题(SEZ202013)

**[第一作者]** 沈扬, 硕士, 从事中西医结合泌尿系肿瘤研究, E-mail: dryang9483@126.com

**[通信作者]** \* 叶和松, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合泌尿系肿瘤研究, Tel: 025-82391126, E-mail: yehesong@163.com

combined with intravesical infusion of gemcitabine. Before and after the treatment cycle, the blood biochemistry, immune cell subsets( $CD3^+$ ,  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$ ) were detected to assess the safety and immune function changes in treatment group. Quality of life scale for patients with bladder cancer prepared by European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) and Specificity scale for patients with superficial bladder cancer (EORTC QLQ-BLS24) were scored to assess the changes in physical, role, emotional and social functioning of the patients, symptomatic conditions such as fatigue, pain, nausea and vomiting, shortness of breath, insomnia, loss of appetite, diarrhea and constipation, as well as bladder cancer-specific symptoms such as treatment-generated problems, future concerns, bowel symptoms and urinary tract symptoms. **Result:** There were no differences in terms of age, sex, disease duration and tumor states. During the treatment period, both groups had no recurrence or adverse events. The traditional Chinese medicine (TCM) efficacy in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $\chi^2 = 7.23, P = 0.02$ ). After treatment, the number of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  cells and the  $CD4^+/CD8^+$  ratio in the treatment group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Both groups showed significant improvements in the domains of role functioning, social functioning, and general health after treatment ( $P < 0.05$ ). In addition, fatigue, diarrhea, constipation, intestinal symptoms, and urinary tract symptoms in the treatment group were significantly better than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Didangtang can reduce adverse clinical symptoms during postoperative gemcitabine infusion chemotherapy in patients with NMIBC, reduce urethral and intestinal discomfort reactions, improve immune function and enhance quality of life for patients.

[Key words] Didangtang; bladder cancer; clinical efficacy; immunity

膀胱癌为泌尿系最常见恶性肿瘤之一,在中国,每年约有8万例膀胱癌新发病例,并有近3.3万例死亡病例,居男性泌尿系统恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。据最新统计报道,约80%的膀胱肿瘤初发为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)<sup>[2]</sup>。针对此类肿瘤,现如今的主要治疗方式包括:手术治疗(经尿道膀胱肿瘤电切术、经尿道膀胱肿瘤激光切除术等),术后予膀胱灌注治疗等。尽管其治疗方式日益丰富,但患者术后长期的灌注化疗可导致一系列不良反应,术后膀胱肿瘤的复发与进展仍严重影响着患者的生活质量<sup>[3]</sup>。因此,目前亟待寻找安全有效的辅助治疗方式以减轻术后化疗的不良反应,抑制膀胱癌的进展,提高患者生活质量。

随着研究的深入,现代中医认为“瘀”是肿瘤发生的基本病机之一,膀胱癌的发生亦是同理<sup>[4-5]</sup>。张亚强教授认为膀胱癌的病因主要包括湿、毒、瘀邪,瘀毒蕴结贯穿始终,素体外感风寒湿热诸邪致膀胱功能失调,正气虚损,气机不调,最终积聚成块,瘀阻脉络,乃致膀胱癌的发生<sup>[6]</sup>。既往有临床研究发现,采用“祛瘀”的中医治疗方法治疗膀胱癌患者,可显著降低膀胱癌的复发<sup>[7-8]</sup>。抵当汤作为张仲景《伤寒杂病论》中活血逐瘀代表方之一,原方中选用水蛭、大黄、牛虻、桃仁,化瘀消癥作用十分峻猛,充

分体现了对于膀胱癌当以“祛瘀”为核心的治疗理念。王庆才教授在其临床报道中称使用抵当汤治疗膀胱癌疗效明显<sup>[9]</sup>。

本课题组在前期研究中发现,抵当汤对于膀胱癌细胞有着显著的抑制作用<sup>[10]</sup>。为进一步明确其临床疗效,本研究采用抽签方式将患者随机分为对照组和观察组,两组的血生化指标、生活质量、免疫功能等项目,系统评估抵当汤联合吉西他滨膀胱灌注化疗治疗NMIBC术后患者的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会备案审批(审查号2015NL-KS07),所有患者均签署知情同意书。前期通过查阅文献,观察组有效率为90%,对照组的有效率为66%,设双侧 $\alpha = 0.05$ ,把握度为80%,计算得到各组样本量至少为43例,考虑失访及拒访的情况10%计算,最终需要观察组和对照组各47例,总计至少纳入94例研究对象。实际本研究共纳入2015年1月至2019年9月江苏省中医院泌尿外科和江苏省第二中医院泌尿外科收治的NMIBC术后患者共计100例,并将患者以抽签的方式随机分为观察组与对照组,每组50例。观察组男性43例,女性7例,平均年龄(68.31±9.37)岁,对照组男性39例,女性11例,平均年龄

(70.96±8.99)岁。试验期间两组均未出现脱落数据,两组患者在性别、年龄、病程以及病理分期方面差异无统计学意义,具有可比性,且两组在治疗周期内均未出现肿瘤术后复发。见表1。

表1 两组患者的一般资料(n=50)

Table 1 Characteristics of two groups (n=50)

| 组别 | 性别/例 |    | 年龄( $\bar{x}\pm s$ )<br>/岁 | 病程( $\bar{x}\pm s$ )<br>/月 | 病理分级/例 |     | 病理分期/例 |                |
|----|------|----|----------------------------|----------------------------|--------|-----|--------|----------------|
|    | 男    | 女  |                            |                            | 低级别    | 高级别 | Ta     | T <sub>1</sub> |
| 观察 | 43   | 7  | 68.31±9.37                 | 16.10±4.96                 | 35     | 15  | 20     | 30             |
| 对照 | 39   | 11 | 70.96±8.99                 | 17.94±7.18                 | 38     | 12  | 29     | 21             |

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参考2014年《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册》<sup>[11]</sup>中膀胱癌诊断标准:进行膀胱镜检查发现膀胱内新生物,术后病理诊断为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,且CT检查未发现明显转移。

**1.2.2 中医诊断标准** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>中医瘀血内阻证诊断标准:主证为尿血时多时少,小便疼痛不显,小腹疼痛隐作。次证为小便不畅,排尿无力,面色、甲唇淡白,舌苔淡薄,舌质紫暗或见有瘀点、瘀斑,脉弦涩等。

## 1.3 纳入与排除标准

**1.3.1 纳入标准** ①符合西医膀胱癌诊断标准;②符合中医瘀血内阻证辨证标准;③术前血常规及生化常规等无明显异常;④无脏器衰竭及其他严重合并症者;⑤年龄45~80岁;⑥本人在知情后同意参加研究,签署知情同意书。

**1.3.2 排除标准** ①处于妊娠或哺乳期的患者;②中药过敏体质或者对观察药过敏的患者;③有严重的其他躯体性疾病,生活不能自理的患者;④无法正常行膀胱灌注治疗的患者;⑤有其他肿瘤病史或诊断为膀胱原位癌(Tis)的患者。

## 1.4 治疗方法

**1.4.1 对照组** 对照组治疗参考2014年《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册》<sup>[11]</sup>进行。术后8周每周予以吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,0.2 g冻干粉,批号H20030105),生理盐水50 mL配置成质量浓度为2.0 g·L<sup>-1</sup>的药液,经尿道行膀胱灌注化疗1次;后改为每两周1次,维持8次。治疗期间,第1年内每3个月住院复查1次,往后每半年住院复查1次。

**1.4.2 观察组** 在对照组膀胱灌注化疗的基础上,

同步术后予原中药抵当汤施治,方药如下:水蛭5 g,制大黄5 g,牛虻3 g,桃仁10 g。中药材由江苏省中医院及江苏省第二中医院集采,并由江苏省中医院庞会明副主任中药师与江苏省第二中医院王杨中药师鉴定,采用YJ13-GL/YJ20-GL型全自动煎药包装一体机(北京东华原医疗设备有限责任公司)煎煮,每剂中药浓煎为100 mL药液分装2袋,每日1剂,于早、晚饭后30 min内服用。

此外,对照组给予中药抵当汤的安慰剂,该安慰剂由10%原中药抵当汤方与稀释剂、矫味剂(食用级,南京纳满生物科技有限公司,批号:20180321,20161219)组成。保证在口感颜色上与中药方保持一致。安慰剂均由江苏省中医院药剂科统一调配。治疗持续3个月后,视患者病情调整为隔日服1次或间断服用,每次50 mL药液,早饭或晚饭后服。两组治疗时间均为6个月。

## 1.5 观察指标

**1.5.1 主要疗效指标** ①肿瘤复发:患者每次入院复查时,予行膀胱镜检查,直视下观察膀胱内壁恢复情况及有无新生肿物,如出现新生肿物予以切除;②生存质量评分:运用欧洲癌症研究与观察组织(EORTC)研究的癌症患者生命质量核心量表(EORTC QLQ-C30)<sup>[6]</sup>,其中包含30个条目,15个领域,可通过量化标准反映患者的心理、躯体、情绪、社会能力等方面;同时,进行NMIBC患者特定量表(EORTC QLQ-BLS24)<sup>[6]</sup>资料收集,其中24个条目(囊括了尿路、肠道以及治疗相关症状)针对NMIBC患者普遍会出现的症状,可以充分反映患者的生命质量及治疗效果,于每次患者出院前进行评估。

**1.5.2 次要疗效指标** 免疫功能:于每次患者复查入院时检测免疫细胞(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)指标,CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>细胞试剂盒(Biolegend公司,批号分别为300306, 300514, 344706),Epics XL型流式细胞仪(Beckman公司),评估患者治疗期间的免疫功能情况。

**1.6 观察节点** 患者行膀胱肿瘤切除术后各项检查指标及问卷资料为治疗前结果。自患者术后出院起,收集患者每次入院复查时各项检查指标与问卷评分,取末次复查结果为治疗后结果并记录病程。

**1.7 疗效评价标准** 采用《中药新药临床研究原则》<sup>[12]</sup>中血瘀证的临床研究指导原则进行判定。①临床痊愈:主要症状、体征整体改善≥95%,无肉眼血尿、尿路刺激症状;②显效:主要症状、体征整体改善≥70%,无肉眼血尿,偶有轻微尿路刺激症状;③有

效:主要症状、体征整体改善 $\geq 30\%$ ,无肉眼血尿,时有尿路刺激症状;④无效:主要症状、体征整体无改善,或加重,伴有肉眼血尿、尿路刺激症状。

**1.8 安全性评价** 于每次患者入院时进行血常规、肝肾生化等理化检查,并记录两组患者在治疗过程中的不良反应(呕吐、皮疹、严重过敏等),以评估治疗期间安全性。

**1.9 统计学方法** 所有数据通过EpiData软件进行录入,采用SPSS 24.0软件进行数据整理,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用t检验,不符合正态分布的计量资料、等级资料以中位数(Q1, Q3)表示,采用秩和检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效** 与对照组治疗后相比,观察组的中医证候疗效明显升高( $\chi^2 = 7.23, P = 0.02$ )。见表2。

**2.2 生命质量核心量表评分** 功能领域方面,两组患者在术后首次评分中未见明显差异,且本研究中NMIBC患者的躯体功能、角色功能、情绪功能、社会

表2 两组患者中医证候疗效(n=50)

Table 2 Comparison of Chinese medicine syndromes between two groups (n=50)

| 组别 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 |
|----|------|----|----|
| 观察 | 37   | 12 | 1  |
| 对照 | 24   | 23 | 3  |

注:两组患者无效例数均为0。

功能等项目的得分都优于EORTC<sup>[6]</sup>提供的参考数值。与治疗前相比,两组在角色功能、社会功能和总体健康领域的得分均较治疗前明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ),而躯体功能、认知功能及情绪功能这三方面均无明显变化。经治疗后,两组各项功能领域之间差异无统计学意义。

症状领域方面,与本组治疗前相比,观察组在便秘症状得分显著降低( $P < 0.01$ ),而对照组的便秘症状得分显著升高( $P < 0.01$ ),其余疲劳、疼痛、恶心呕吐、气促、失眠、食欲减弱、腹泻各项差异均无统计学意义。同时,与对照组治疗后相比,观察组患者在疲劳、腹泻以及便秘症状领域的得分明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表3~4。

表3 患者EORTC QLQ-C30量表评分(功能领域)[Med(Q1, Q3), n=50]

Table 3 EORTC QLQ-C30 scale scores of two groups (Function Term) [Med(Q1, Q3), n=50]

| 组别                | 时间  | 躯体功能              | 角色功能                             | 情绪功能               | 认知功能               | 社会功能                             | 总体健康                           |
|-------------------|-----|-------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 参考 <sup>[6]</sup> |     | 63.7              | 65.8                             | 68.3               | 82.1               | 73.0                             | 60.7                           |
| 观察                | 治疗前 | 86.7(83.3, 100.0) | 83.3(66.7, 100.0)                | 95.8(66.7, 100.0)  | 100.0(66.7, 100.0) | 83.3(66.7, 100.0)                | 58.3(56.3, 66.7)               |
|                   | 治疗后 | 86.7(86.7, 100.0) | 100.0(83.3, 100.0) <sup>2)</sup> | 100.0(66.7, 100.0) | 100.0(66.7, 100.0) | 100.0(79.2, 100.0) <sup>1)</sup> | 75.0(66.7, 83.3) <sup>2)</sup> |
| 对照                | 治疗前 | 86.7(73.3, 93.3)  | 83.3(66.7, 100.0)                | 91.7(66.7, 100.0)  | 100.0(83.3, 100.0) | 83.3(83.3, 100.0)                | 58.3(50.0, 58.3)               |
|                   | 治疗后 | 86.7(86.7, 93.3)  | 100.0(83.3, 100.0) <sup>1)</sup> | 100.0(66.7, 100.0) | 100.0(66.7, 100.0) | 100.0(66.7, 100.0) <sup>2)</sup> | 75.0(56.3, 75.0) <sup>2)</sup> |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表4~7同)。

表4 两组患者EORTC QLQ-C30量表评分(症状领域)[Med(Q1, Q3), n=50]

Table 4 EORTC QLQ-C30 scale scores of two groups (Symptom Term) [Med(Q1, Q3), n=50]

| 组别                | 时间  | 疲劳                           | 疼痛              | 恶心呕吐          | 气促             | 失眠             | 食欲减弱           | 腹泻                          | 便秘                             |
|-------------------|-----|------------------------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 参考 <sup>[6]</sup> |     | 41.8                         | 29.4            | 10.3          | 42.2           | 35.0           | 32.7           | 5.8                         | 20.8                           |
| 观察                | 治疗前 | 0.0(0.0, 22.2)               | 0.0(0.0, 20.8)  | 0.0(0.0, 0.0) | 0.0(0.0, 8.3)  | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 8.3)  | 0.0(0.0, 0.0)               | 0.0(0.0, 33.3)                 |
|                   | 治疗后 | 0.0(0.0, 13.9) <sup>4)</sup> | 0.0(0.0, 16.7)  | 0.0(0.0, 0.0) | 0.0(0.0, 0.0)  | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 0.0)  | 0.0(0.0, 0.0) <sup>3)</sup> | 0.0(0.0, 0.0) <sup>2, 4)</sup> |
| 对照                | 治疗前 | 0.0(0.0, 22.2)               | 16.7(0.0, 16.7) | 0.0(0.0, 0.0) | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 0.0)               | 0.0(0.0, 33.3)                 |
|                   | 治疗后 | 11.1(0.0, 22.2)              | 0.0(0.0, 22.2)  | 0.0(0.0, 0.0) | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 33.3) | 0.0(0.0, 8.3)  | 0.0(0.0, 0.0)               | 33.3(0.0, 33.3) <sup>2)</sup>  |

**2.3 特定量表评分** 与本组治疗前相比,对照组在治疗产生问题方面得分明显降低( $P < 0.05$ ),肠道症状得分也较前显著降低( $P < 0.01$ ),尿路症状及未来担心两个方面治疗前后差异无统计学意义。在观察组中,尿路症状与肠道症状方面症状得分明显较

治疗前显著降低( $P < 0.01$ ),治疗产生问题及未来担心两方面在治疗前后无明显变化。与治疗前后对照组相比,观察组的尿路症状与肠道症状这两方面得分有显著降低( $P < 0.01$ )。见表5。

**2.4 免疫功能评估** 与治疗前相比,观察组中

表5 两组患者EORTC QLQ-BLS24评分 [Med (Q1, Q3), n=50]

Table 5 The EORTC QLQ-BLS24 scores of two groups [Med (Q1, Q3), n=50]

分

| 组别 | 时间  | 尿路症状                            | 治疗产生问题                         | 未来担心             | 肠道症状                          |
|----|-----|---------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 38.1(23.8, 57.1)                | 41.7(33.3, 50.0)               | 66.7(66.7, 66.7) | 50.0(33.3, 50.0)              |
|    | 治疗后 | 19.1(4.8, 28.7) <sup>2,4)</sup> | 41.7(25.0, 50.0)               | 66.7(66.7, 66.7) | 0.0(0.0, 4.2) <sup>2,4)</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 38.1(28.6, 61.9)                | 41.7(25.0, 50.0)               | 66.7(66.7, 66.7) | 41.7(33.3, 50.0)              |
|    | 治疗后 | 38.1(33.3, 61.9)                | 25.0(25.0, 41.7) <sup>1)</sup> | 66.7(66.7, 66.7) | 16.7(0.0, 33.3) <sup>2)</sup> |

CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著升高(P<0.01),而对照组无明显变化。同时,与对照组治疗后患者相

比,治疗组中CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值明显升高(P<0.05),而CD8<sup>+</sup>差异无统计学意义。见表6。

表6 两组患者治疗前后T淋巴亚群水平比较 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 6 Comparison of levels of T-lymphoid subgroup in two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

| 组别 | 时间  | CD3 <sup>+</sup> /%        | CD4 <sup>+</sup> /%        | CD8 <sup>+</sup> /% | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|----|-----|----------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 60.83±6.31                 | 32.59±2.90                 | 28.73±2.90          | 1.13±0.10                          |
|    | 治疗后 | 64.63±4.55 <sup>2,3)</sup> | 36.04±3.16 <sup>2,3)</sup> | 30.09±3.78          | 1.21±0.18 <sup>2,3)</sup>          |
| 对照 | 治疗前 | 59.55±5.59                 | 33.03±3.16                 | 28.88±2.70          | 1.15±0.10                          |
|    | 治疗后 | 57.44±3.67                 | 31.94±1.82                 | 29.04±1.97          | 1.10±0.09                          |

2.5 安全性评估 研究过程中对两组患者治疗前后的血红蛋白、血肌酐、血白细胞、丙氨酸转氨酶以及天冬氨酸转氨酶等血生化指标进行评估,未出现

有明显肝肾功能损伤的病例。同时,在治疗周期内,治疗组患者未出现皮疹、呕吐等不良反应。见表7。

表7 两组患者治疗前后的血生化检查指标 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 7 Comparison of blood biochemistry indexes in two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

| 组别 | 时间  | 血红蛋白/g·L <sup>-1</sup> | 血肌酐/μmol·L <sup>-1</sup> | 白细胞(×10 <sup>9</sup> )/个/L | 天冬氨酸转氨酶/U·L <sup>-1</sup> | 丙氨酸转氨酶/U·L <sup>-1</sup> |
|----|-----|------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 127.43±9.52            | 94.02±23.30              | 5.37±1.99                  | 27.90±16.09               | 26.43±10.69              |
|    | 治疗后 | 118.79±7.23            | 89.84±23.73              | 4.82±1.19                  | 26.22±16.42               | 33.47±23.47              |
| 对照 | 治疗前 | 126.76±10.05           | 99.80±24.94              | 5.83±1.94                  | 22.76±12.06               | 26.04±8.64               |
|    | 治疗后 | 116.42±10.08           | 92.33±28.24              | 5.14±2.68                  | 27.24±20.41               | 33.60±22.02              |

### 3 讨论

NMIBC是指局限于黏膜和黏膜固有层内,尚未侵犯肌层的膀胱恶性肿瘤,由于对其发病机制尚不明确,导致现有的治疗方案对肿瘤的复发与局部进展束手无策<sup>[2]</sup>。其中治疗中所用的化疗药物常会导致膀胱刺激、肠道不适等症状,甚至加速NMIBC患者术后的病情进展<sup>[3]</sup>。为解决此类问题,有许多学者提出中医药结合术后灌注治疗膀胱癌的理念,并在临床中取得了一定的疗效<sup>[8]</sup>。

本研究结合大量临床观察,发现NMIBC患者肿瘤尚未侵及膀胱肌层,病情相对较轻,全身表现不显,素体正气未虚,病机仍以“癌毒”“血瘀”为主。因此对于NMIBC患者的治疗应从消癌解毒,活血逐瘀论治。张仲景将此类疾病归为太阳蓄血证,《伤寒论·辨太阳病脉证并治》云:“小便自利者,下血乃愈……瘀热在里故也,抵当汤主之。”抵当汤是

张仲景治疗“太阳、阳明蓄血证”的名方,方选大黄、水蛭、牛虻、桃仁4味药,其中2味虫类药,2味植物药。水蛭专入血分且破血瘀积聚,于气分丝毫无损,配伍牛虻逐瘀通经,二者结合,直入血络,破瘀拔毒;另佐以大黄荡涤邪热,导瘀下行,桃仁破血润燥,正如成无己所述:“甘缓结,苦泻热,桃仁、大黄之苦,以下热解。”四药相合,荡涤脉络,共奏消癌解毒逐瘀之功。在前期研究中也发现,抵当汤可以抑制多种肿瘤细胞的表型,其中对膀胱癌细胞也有着显著的抑制作用<sup>[10,13-14]</sup>。

本资料显示,治疗期间两组均未出现明显不良反应事件,且血生化检查均未受影响,而观察组的临床治愈率明显高于对照组,结果表明口服抵当汤治疗可改善NMIBC患者的临床症状,有着较好的综合效果,同时在临床开展中是安全可行的。

由于NMIBC患者术后需要长期进行膀胱灌注

化疗,而化疗产生的不良反应以及生活质量的降低对于患者的日常生活、工作有着极大的影响。因此,本研究还采用EORTC QLQ-C30与EORTC QLQ-BLS24量表,来具体反映患者治疗期间的各项生活质量指标。根据量表的结果反映,两组在经过治疗后总体健康结果都有不同程度的改善。同时,观察组中的腹泻、便秘等肠道方面的得分也显著降低,而对照组患者便秘的情况反较前加重。既往的研究显示,长期接受吉西他滨化疗的膀胱癌患者存在便秘、恶心、呕吐等胃肠道不适的情况<sup>[15]</sup>。吉西他滨作为膀胱癌灌注化疗的一线用药,当出现胃肠道不良反应时常采取临时对症治疗的方式,效果常常欠佳,同时目前尚缺少预防其发生的有效手段<sup>[16]</sup>。而本研究的结果提示,抵当汤可显著改善这部分患者的胃肠道反应,对于膀胱癌患者术后化疗的胃肠道具有保护作用。针对此结果,研究组认为抵当汤方中桃仁可润肠通便,大黄亦可破积通肠,两者相佐,对于便秘患者可行通便润肠之功。而化疗后出现腹泻的NMIBC患者,多因化疗药物本身的毒性,导致肠道功能的紊乱<sup>[17]</sup>,正如《金匱要略》所著“随其所得而攻之”的治疗原则,运用大黄配伍桃仁,疏利瘀毒,通因通用,以解化疗后腹泻之证。

此外,量表结果还显示,观察组患者尿路症状相较于对照组有明显改善。在膀胱癌患者临床治疗中,长期的膀胱灌注治疗会对尿道以及膀胱产生异物刺激,患者普遍反映灌注操作后会出现尿痛、尿血、尿道不适等尿路刺激症状。杨明等<sup>[18]</sup>的研究显示,中药治疗结合膀胱灌注可以大大降低灌注后膀胱刺激征的发生,并缩短尿路不适的时间。在本次研究中,类似的结果也进一步得到了证实,抵当汤可明显缓解患者的尿路症状。

有研究显示,膀胱癌患者多处于免疫抑制的状态,提高患者的免疫活性有助于患者预后<sup>[19]</sup>。在本组资料中发现口服过抵当汤的患者体内的CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>细胞的比例显著增加,而CD8<sup>+</sup>细胞的比例未见升高。姜丰泽等<sup>[20]</sup>也发现,经中药结合化疗治疗的晚期膀胱癌患者,体内的CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比值会有明显升高。有研究证实抵当汤中4味中药均具有抗氧化、抗炎、调节免疫的作用,可改善患者的机体免疫功能,进而提高患者自身的免疫能力<sup>[14]</sup>。近期Cell杂志证实,多种异质性CD4<sup>+</sup>细胞参与膀胱癌的预后及免疫治疗过程,能作为未来膀胱癌治疗的方向<sup>[21]</sup>。本研究结果也提示,抵当汤可能是通过免疫调节作用发挥治疗效果,但

具体的作用机制仍需进一步实验的验证。

综上,本研究采用多中心、随机对照的研究方式,从临床症状表现、血生化检查、膀胱镜检查、生命质量评分以及T细胞亚群检测等多个方面综合评价抵当汤联合吉西他滨治疗NMIBC的效果,结果显示抵当汤治疗NMIBC安全可行,可有效减轻临床症状,并且可显著缓解患者术后吉西他滨灌注化疗期间的尿道刺激及肠道不良反应,改善患者免疫功能,极大提高患者的生活质量,有着较好的综合疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会, 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 等. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(7):516-542.
- [3] GINGRICH J R. Bladder cancer: chemohyperthermia for bladder cancer--clinically effective? [J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(8):414-416.
- [4] 张英, 侯炜, 林洪生. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考[J]. 中医杂志, 2014, 55(6):523-525.
- [5] 刘春萍, 曾星. 中医药抗膀胱癌的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5):1184-1186.
- [6] 尹学来, 刘海华, 高筱松. 张亚强治疗膀胱癌临床经验[J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(3):253-255.
- [7] 陈惠, 马超英. 近年来中西医结合治疗膀胱癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4):740-741.
- [8] 张恺, 鄢祺, 阮善明. 中药联合膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌根治术后Meta分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(7):589-595.
- [9] 王庆才. 仲景方药与肿瘤临床[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(8):344-346.
- [10] 沈扬, 芦倩, 张东健, 等. 基于网络药理学探讨抵当汤治疗膀胱癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14):200-207.
- [11] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [13] 杨运高, 华何与, 陈先明, 等. 中药抵当汤对小鼠结肠癌脾移植肝转移模型肿瘤增殖细胞核抗原的影响

- [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 579-581.
- [14] 姜波, 艾华. 抵当汤化裁方对荷瘤小鼠抑瘤作用及对T淋巴细胞亚群的影响[J]. 吉林中医药, 2008, 28(2): 147-148.
- [15] 任庆, 熊锐华, 田秀荣, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期膀胱癌的临床观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(34): 4660-4661.
- [16] 蒋远斌, 王铀, 郭宇, 等. 丹参饮对化疗后气阴两虚型膀胱癌患者胃肠道抑制及免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 191-195.
- [17] 杜梦楠, 易丹. 浅述李中梓“治泻九法”在化疗相关性腹泻中的应用[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(4): 11-14, 40.
- [18] 杨明, 叶和松, 秦远, 等. 彭培初自拟方联合吉西他滨治疗非肌层浸润性膀胱癌术后的临床观察[J]. 中成药, 2019, 41(5): 1188-1190.
- [19] JOZWICKI W, BROZYNA A A, SIEKIERA J, et al. Changes in immunogenicity during the development of urinary bladder cancer: a preliminary study[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 285.
- [20] 姜丰泽, 蒋思雄, 田丰, 等. 鸦胆子油乳联合常规化疗方案对局部晚期膀胱癌患者的疗效观察及免疫功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 24-27.
- [21] OH D Y, KWEK S S, RAJU S S, et al. Intratumoral CD4<sup>+</sup> T Cells mediate anti-tumor cytotoxicity in human bladder cancer[J]. Cell, 2020, 181(7): 1612-1625.

[责任编辑 王鑫]

·书讯·

## 活血化瘀解郁方治疗气滞血瘀型脑卒中后抑郁 ——评《脑卒中患者的健康管理》

脑卒中后抑郁是最常见的一种脑卒中并发症, 主要指在出现脑卒中之后, 出现相关抑郁症的表现及症状; 同时还会合并出现部分躯体症状。如能及时发现患者所表现出的相关临床症状, 并给予患者实施及时有效的治疗干预, 可有效缓解临床症状, 还可促使神经功能更快更好得康复。诸多研究指出, 脑卒中后抑郁跟脑卒中患者的不良预后之间存在十分密切的关系, 既降低患者的生活质量水平, 同时还延长患者的住院时间, 增加患者的身心负担。因此, 为确保脑卒中患者的成功治疗, 降低患者脑卒中后发生并发症的风险及比率, 本文将结合《脑卒中患者的健康管理》一书探讨用活血化瘀解郁方治疗气滞血瘀型脑卒中后抑郁的疗效。

《脑卒中患者的健康管理》由任海燕编著, 于2019年6月在中国科学技术大学出版社出版发行, 其编写背景主要为在脑卒中诊疗技术发展的现状下, 对现实实际需求进行了详细叙述。本书包含对脑卒中地常见问题及全程应对, 从脑卒中科普、脑卒中患者的家庭康复、社区管理、高危因素管理、中医药防治等几方面详实的进行阐述, 为脑卒中患者适应生活、管理健康提供了实用方法及科学依据。本书内容实用且全面, 是临床脑卒中患者及家庭难得可贵的参考书, 同时也能够对实施脑卒中健康教育及筛查防控工作的医务人员提供有效的参考资料。

脑卒中患者一种最常见的并发症就是脑卒中后抑郁, 抑郁主要在脑卒中之后出现, 其既有郁证的相关特征, 同时还兼有脑卒中的相关特性。脑卒中后抑郁在临床中的表现既包括脑卒中的相关神经功能损伤体征及症状, 如言语謇涩、口眼歪斜及半身不遂等; 同时还包括相关郁证的临床体征及症状, 如夜寐不安、不思饮食、神疲乏力、胁肋胀痛、胸膈满闷、无故悲伤喜哭及心情不宁等。脑卒中在中医中属于“中风”这一疾病, 中风的病机基本为气血错乱、阴阳失调; 而郁证的基本病机为气机郁滞。目前在临床中并没有脑卒中后抑郁的相关病名, 但是很多中医学者指出, 脑卒中后抑郁属于“郁证”这一疾病, 是“郁证”跟“中风”的合病。中风的主要病理特点为瘀血阻滞。脑卒中后抑郁在中风的基础上出现, 因此同样具有瘀血阻滞这一病理特点。脑卒中后患者因思虑担忧的情绪, 会使得情志不遂、肝气郁结。肝的主要生理功能是调畅气机, 主疏泄; 其疏泄功能正常时, 则气血和调、气机调畅。若肝气郁结, 则会影响肝的疏泄功能, 导致气机郁滞, 血行障碍。而肝气郁结会使血瘀进一步加重, 两者之间相互影响、作用。同时, 肝郁还能抑脾, 无法为脾疏泄, 脾失健运, 影响气血生化之源, 情志出现异常。

活血化瘀解郁方主要源自《太平惠民和剂局方》中的逍遥散及《医林改错》中的补阳还五汤。中医临床对中风气虚血瘀证进行治疗时的一种常用方剂就是补阳还五汤; 该方以大量的补气药, 同时配上通络活血之品, 鼓动血行, 元气大振, 活血且不伤血, 从而发挥通络活血补气之效。相关动物研究实验指出, 补阳还五汤可以对血小板聚集产生抑制作用, 使得血管扩张, 脑循环得到有效改善。中医对情志异常进行调畅的一个经典方逍遥散, 其主要功效为通调肝脾、健脾助运及疏肝解郁。相关研究指出, 逍遥散可以产生抗抑郁作用, 其机制可能对脑中的5-羟色胺(5-HT)能神经系统产生影响之间存在关系。中风的重要病理特点就是瘀血阻滞。活血化瘀解郁方中大量运用黄芪, 使得气旺血行, 消瘀而不伤正; 同时跟地龙、红花、桃仁及赤芍配合使用, 以达通络化瘀活血之效。发生脑卒中后, 患者会表现出各种程度不同的神经功能缺损, 降低患者的自理生活能力, 肝气郁结, 情志不遂, 药方当中的柴胡可解郁疏肝, 调达肝气, 通畅气机; 川芎、白芍、当归柔肝养血, 行气而不伤正, 肝得以血养, 从而更好的实现其疏泄之能。方中茯苓、白术可补中健脾; 甘草调和诸药、缓肝之急; 生姜可和中温胃, 调畅气血。

基金项目: 河北省中医药管理局(2019476)

(作者谢素春<sup>1</sup>, 马欣欣<sup>2</sup>, 梁英<sup>2</sup>, 杜欣远<sup>2</sup>, 尹国强<sup>2</sup>, 赵梅萍<sup>2</sup>, 1. 邢台市人民医院, 河北 邢台 054000; 2. 井陘县中医院, 石家庄 050000)