

芪参生津方防治深部热疗不良反应临床研究

叶慧青, 杨劲松, 周艳芳

广州中医药大学附属新会中医院, 广东 新会 529100

[摘要] 目的: 观察芪参生津方防治深部热疗不良反应的临床效果。方法: 将 54 例恶性肿瘤气阴亏虚证患者随机分为 2 组各 27 例。对照组单纯采用深部热疗治疗, 观察组采用芪参生津方内服联合深部热疗治疗。2 组疗程均为 3 周。治疗前及治疗 3 周后评定 Karnofsky 功能状态 (KPS) 评分、中医证候积分, 检测血小板计数 (BPC), 比较 2 组患者在改善功能状态及中医证候方面的疗效。结果: 治疗 3 周后, 观察组功能状态改善疗效及中医证候疗效均优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。观察组 BPC 水平较治疗前升高, 并高于对照组治疗后的 BPC 水平, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 将芪参生津方用以防治热疗过程中出现的不良反应, 能使患者积极配合完成热疗疗程, 达到有效改善症状、提高生活质量的目的。

[关键词] 恶性肿瘤; 深部热疗; 气阴亏虚证; 芪参生津方; 不良反应; 生活质量; 血小板

[中图分类号] R730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 02-0123-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.030

Clinical Study on Qishen Shengjin Prescription in Preventing and Treating Adverse Reactions Caused by Deep Hyperthermia

YE Huiqing, YANG Jinsong, ZHOU Yanfang

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Qishen Shengjin Prescription preventing and treating adverse reactions caused by deep hyperthermia. **Methods:** A total of 54 cases of patients with malignant tumors with dual deficiency of qi and yin syndrome were randomly divided into two groups, with 27 cases in each group. The control group was simply treated with deep hyperthermia, and the observation group was given oral administration of Qishen Shengjin Prescription combined with deep hyperthermia. Both groups were treated for 3 weeks. Before treatment and after 3 weeks of treatment, the scores of Karnofsky Performance Score(KPS) and traditional Chinese medicine(TCM) syndromes were measured. The blood platelet count(BPC) was detected. The curative effects in improving functional status and TCM syndromes in the two groups were compared. **Results:** After three-week treatment, the curative effects in improving functional status and TCM syndromes in the observation group were better than those in the control group, differences being significant($P < 0.05$, $P < 0.01$). The BPC level in the observation group was increased when compared with that before treatment, and higher than that in the control group after treatment, differences being significant($P < 0.01$). **Conclusion:** Qishen Shengjin Prescription for preventing and treating the adverse reactions in the process of deep hyperthermia enables patients to actively cooperate in completing the course of deep hyperthermia, so as to effectively improve the symptoms and quality of life.

Keywords: Malignant tumors; Deep hyperthermia; Dual deficiency of qi and yin syndrome; Qishen Shengjin Prescription; Adverse reactions; Quality of life; Platelets

[收稿日期] 2022-08-12
[修回日期] 2022-10-14
[基金项目] 江门市科技局立项课题 (江科2020YLH013)
[作者简介] 叶慧青 (1981-), 女, 医学硕士, 副主任中医师, E-mail: yehq2324@126.com。

深部热疗是继手术、放射治疗、化学药物治疗和免疫疗法之后的第五大疗法,是一种绿色治疗手段,能改变实体肿瘤内部的微循环结构,进而抑制癌细胞的生长与迁移。作用原理主要为两方面:一方面,肿瘤微环境中的血管仅由单层内皮细胞构成,在高热、高压的条件下容易直接受损;另一方面,通过作用于血管内皮生长因子及其下游产物从而抑制血管生成^[1]。广州中医药大学附属新会中医院开展深部热疗项目已有6年多,发现深部热疗配合放射治疗、化学药物治疗疗效显著,但患者普遍反映在热疗过程中及热疗后会出现口干、汗多,甚至头晕的不适症状,因此,有部分患者拒绝继续接受热疗,使治疗效果大打折扣。从中医学角度分析,晚期肿瘤患者多表现出气阴两伤、津液亏虚等证候,热疗性热,易伤津耗气,使热盛津伤。针对患者热盛耗气、津伤化燥的病机,笔者近年来尝试结合四君子汤及生脉饮,自拟芪参生津方,取其益气生津、清热除烦之效,用以防治患者在热疗过程中出现的口干、汗多、头晕等不适症状,取得了满意疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 实体瘤诊断和分期标准均参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]中的相关标准。

1.2 辨证标准 气阴亏虚证辨证标准。主症:神疲,气短,乏力,汗出;咽干,口燥,小便短少,大便干结。舌质嫩红,舌边有齿痕,舌苔少而干,脉细无力或虚数。

1.3 纳入标准 确诊为非头颈部实体瘤;辨证属气阴亏虚证;有深部热疗适应症,可正在进行或没有进行放射治疗、化学药物治疗;预计生存期 ≥ 3 个月;具有1~2个可测量的客观性病灶指标;Karnofsky功能状态(KPS)评分 ≥ 40 分;签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并重要脏器功能障碍;预计生存期 < 3 个月;合并严重的心脑血管、肝、肾等原发性疾病;患精神疾病;过敏体质或对多种药物过敏;正在参加其他临床试验或合并使用其他试验性药物。

1.5 剔除标准 不能按疗程完成治疗者。

1.6 一般资料 选取2020年3月—2022年2月广州中医药大学附属新会中医院肿瘤专科收治的57例恶性肿瘤患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组。治疗过程中,观察组有1例、对照组有2例未

能完成治疗而被剔除,最终纳入资料分析的有54例:肺癌18例、胃癌4例、乳腺癌6例、结直肠癌13例、肝癌2例、卵巢癌4例、宫颈癌3例、食管癌2例、子宫内膜癌和前列腺癌各1例。观察组男18例,女9例;年龄40~88岁,平均 (65.6 ± 12.7) 岁。对照组男15例,女12例;年龄37~86岁,平均 (64.2 ± 11.5) 岁。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 应用HY 7000型射频热疗机(南京恒埔公司),每周治疗2次(间隔2~3天治疗1次),每次45 min,总疗程为3周。

2.2 观察组 在热疗的基础上加用芪参生津方内服。芪参生津方处方:黄芪、茯苓、地骨皮各20 g,党参、白术、麦冬、防风各10 g,陈皮6 g。统一采用广东一方制药有限公司生产的颗粒制剂。随症加减:泄泻肠鸣者加山药、葛根各15 g;口苦咽干者加淡竹叶10 g,石膏15 g。于热疗前后各30 min,加开水200 mL冲服。总疗程为3周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①KPS评分。于入组前及治疗3周后,应用KPS评分标准评判肿瘤患者的功能状态,对患者能否正常活动、病情、生活自理程度等健康状况进行评分,总分100分,得分越高,表示健康状况越好。②中医证候积分。于入组前及治疗3周后,依照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3],主症按无、轻、中、重分别计为0、2、4、6分,次症按无、轻、中、重分别计为0、1、2、3分;舌脉象符合中医证型者计1分,不符合者计0分。所有评分相加即为中医证候积分。③血小板计数(BPC)。于入组前及治疗3周后抽取患者的空腹静脉血,由广州中医药大学附属新会中医院检验室专业技术人员进行检测。

3.2 统计学方法 应用SPSS17.0软件统计数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;等级资料采用Ridit分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 功能状态疗效标准 上升:KPS评分较治疗前增加 ≥ 20 分;稳定:KPS评分较治疗前增加 ≥ 10 分;无效:KPS评分较治疗前增加 < 10 分或降低。于治疗3周后评价。

4.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]拟定。显著改善:临床症状、体征明显改善,中医证候积分减少率 $\geq 70\%$ 。部分改善:临床症状、体征均有好转,中医证候积分减少率 $> 30\%$ 。无改善:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,中医证候积分减少率 $< 30\%$ 。中医证候积分减少率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$ 。于治疗3周后评价疗效。

4.3 2组功能状态疗效比较 见表1。治疗3周后,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($U=2.31$, $P<0.05$)。

表1 2组功能状态疗效比较

例

组别	例数	上升	稳定	无效
观察组	27	13	12	2
对照组	27	7	11	9

4.4 2组中医证候疗效比较 见表2。治疗3周后,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($U=3.09$, $P<0.01$)。

表2 2组中医证候疗效比较

例

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善
观察组	27	11	15	1
对照组	27	5	10	12

4.5 2组治疗前后BPC水平比较 见表3。治疗后,观察组BPC水平较治疗前升高,并高于对照组治疗后的BPC水平,差异均有统计学意义($P<0.01$)。对照组治疗前后BPC水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后BPC水平比较($\bar{x}\pm s$) $\times 10^9/L$

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	27	98.78 $\pm$ 14.78	111.65 $\pm$ 15.59 ^②
对照组	27	96.83 $\pm$ 15.22	95.76 $\pm$ 14.85

注:①与同组治疗前比较, $P<0.01$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.01$

5 讨论

深部热疗是将一组电容场热疗源所产生的物理能量作用于人体,在人体组织中发生离子运动和偶极子的旋转运动,在振荡过程中产热,以达到治疗急性与亚急性炎症以及杀伤肿瘤细胞的目的。热疗

能够提高免疫细胞活性,还可以促进免疫因子的表达^[4]。Kushida S等^[5]研究表明,多种细胞因子如白细胞介素(IL)-2、IL-6等,能增强热疗的抗肿瘤效果,抑制肿瘤细胞向淋巴结转移。但同时这些因子中大部分是可以影响血管内皮细胞和循环免疫细胞功能的生物活性分子^[6],这些物质参与全身炎症反应及局部微血栓形成,激活凝血系统,使血液处于高凝状态,减速的血流使血小板积聚,形成血栓^[7]。另一项研究表明,热暴露直接损伤血小板,体温达41℃及以上时,血小板下降更明显^[8]。大量体外实验和临床资料显示,热疗虽然不能取代手术、化学药物治疗或放射治疗作为一种独立的肿瘤治疗方案,但它对于化学药物治疗、放射治疗和手术等肿瘤治疗手段具有明显的增效和补充作用^[9]。正因为如此,肿瘤热疗近年来发展迅速,成为继手术、化学药物治疗、放射治疗和生物治疗之后又一重要的肿瘤治疗手段。

近年来,中医药疗法被广泛应用于防治肿瘤治疗的不良反应。肿瘤患者本为虚人,加之热毒之邪蒸腾于内,易逼津外泄,阴津耗伤,最易伤津耗气。因此临床多见气阴亏虚证患者。从中医学角度分析,深部热疗属火热疗法,火热易伤津耗气,导致出现全身乏力、头昏、肢倦、胸闷、恶心、口渴、多汗等症状,甚至出现面色潮红、胸闷烦躁、皮肤干燥、呼吸急促、大量汗出、恶心呕吐或面色苍白、血压下降等症状,部分患者甚至拒绝继续接受热疗,导致治疗效果不甚理想。

针对气阴亏虚证的热疗患者,本研究所用的芪参生津方能益气生津、清热除烦,可以有效防治患者在热疗过程中出现热盛津伤等证候。此方以黄芪为君药,取其甘温之性,内补肺脾之气,外固卫表止汗;现代药理学研究表明,黄芪能增强机体的免疫功能,黄芪甲苷被证实可促进血小板的恢复^[10]。党参能补脾养胃、润肺生津、健运中气,健脾运而不燥;有研究结果表明,党参总皂苷纳米乳(TSCP-NE)能增强细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫的调节功能,可以作为免疫增强药物^[11]。白术具有燥湿利水、补脾健胃的作用;有研究表明,人体外周血活化的淋巴细胞可在白术内酯I、白术内酯III、白术颗粒和白术多糖的作用下起到增殖作用,有效调节人体免疫系统^[12]。茯苓具有利水渗湿、健脾宁心的

作用,其所含的茯苓多糖的抗肿瘤活性得到广泛认可,包括增强机体免疫力,通过刺激肠道黏膜免疫系统,活化免疫细胞,调节细胞因子分泌,从而抑制或杀死癌细胞;影响肿瘤内的信号转导途径,改变肿瘤细胞生长周期或清除氧自由基,诱导肿瘤细胞凋亡^[13]。党参、白术、茯苓三药,取其味甘,可益气健脾、止渴生津、有汗则止,共为臣药。盖肿瘤患者多有正气内虚、脏腑气血失调。黄芪、白术味甘而健脾益气,然甘者性缓,不能速达于表,故佐之以防风。东垣有言,黄芪得防风而功愈大,乃相畏而相使者也(出自吴崑《医方考》)。另佐以麦冬,取其凉金泻热、生津除烦、泽枯润燥之功,麦冬配伍党参,可清金益气,生津化水。地骨皮凉血养血,能清肾中之火以安肾。陈皮健脾行气,散诸甘药之滞,功兼佐使之用。有研究指出,5-羟基川陈皮素(5HMPF)是从陈皮中分离得到的一种结构新颖的多甲氧基黄酮类化合物,其可通过干扰多种细胞内信号通路抑制肺癌和结肠癌细胞的增殖^[14]。全方奏益气健脾、清热生津之功效。

本研究结果显示,观察组改善功能状态疗效的总有效率高于对照组,提示芪参生津方在提高生活质量方面有较好作用。观察组改善中医证候疗效的总有效率高于对照组,提示应用芪参生津方对减轻热疗过程中出现的气短、乏力、咽干、口燥、神疲等症状效果良好。在提升血小板方面,观察组BPC水平高于对照组,并且未发现明显不良反应。

综上所述,将芪参生津方用以防治热疗过程中出现的不良反应,能使患者积极配合完成热疗疗程,达到有效改善症状、提高生活质量的目的,最终达到提高疗效这一目标,值得在临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 唐劲天,郭静,阳兵,等. 热疗的发展历程与展望[J]. 科技导报, 2014, 32(30): 15-18.
- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991.
- [3] 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: 378-379, 388-389.
- [4] 王仲,周新伏,唐铁钢,等. 热化疗对晚期恶性肿瘤患者外周血CD8⁺CD28⁺T细胞表达的影响及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(12): 1405-1408.
- [5] KUSHIDA S, OHMAE H, KAMMA H, et al. Artificial cytokine storm combined with hyperthermia induces significant anti-tumor effect in mice inoculated with lewis lung carcinoma and B16 melanoma cells[J]. Int J Hyperthermia, 2006, 22(8): 699-712.
- [6] 殷惠梅,童华生. 血小板损伤与中暑发病机制的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(5): 342-344.
- [7] JACKSON S P. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly[J]. Nature Medicine, 2011, 17(11): 1423-1436.
- [8] GADER A M. Heat stroke and platelets[J]. Platelets, 1992, 3(3): 125-128.
- [9] 吴学勇,李进. 热疗联合放疗和化疗治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 中国临床肿瘤与康复, 2011, 18(4): 362-364.
- [10] 徐昊,黄小平,张伟,等. 黄芪和当归的主要活性成分配伍对骨髓抑制小鼠造血功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 5(5): 707-713.
- [11] 曹发昊,王艳萍. 党参总皂苷纳米乳对小鼠免疫功能的影响[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2019, 47(5): 125-131.
- [12] 左军,张金龙,胡晓阳. 白术化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 10(23): 6-9.
- [13] 程玥,丁泽贤,张越,等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [14] 韦金红,韦金双,吴炜邦,等. 川陈皮素抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1211-1216.

(责任编辑:吴凌)