

● 论著 ●

# 中药结合 ET-SPACE™-I 全身热疗治疗 54 例 肺癌临床疗效观察

张沁园

(山东中医药大学 济南 250014)

**摘要:**目的:观察中药结合全身热疗对恶性肿瘤的治疗效果,以及 ET-SPACE™-I 全身热疗系统的安全性。方法:对 54 例肺癌病人进行中药结合全身热疗治疗,选择 54 例相同肿瘤类型的肺癌单纯热疗患者作为对照组。结果:中药结合全身热疗组在卡氏评分、疼痛缓解和病灶变化方面的疗效优于对照组, $P<0.05$ 。结论:全身热疗联合中药治疗恶性肿瘤的疗效优于单纯热疗,ET-SPACE™-I 是一种安全、副反应较低的全身热疗系统。

**关键词:**全身热疗;中药;恶性肿瘤;肺癌

**Abstract:** Objective: To observe the effect of whole body Hyperthermia (WBH) with Chinese herb in the treatment of lung malignant tumor, as well as the safety of ET-SPACE™-I WBH system. Methods: The 54 Patients with malignant tumor were applied WBH with Chinese herb, while the control group with the 54 patients and same spectrum of tumors were treated with WBH alone. Results: As to the indexes of Karnofsky score, pain relief and tumor size change, the WBH with Chinese herb group is better than the control group,  $P<0.05$ . Conclusion: The whole Body Hyperthermic chemotherapy with Chinese herb is more effective than WBH alone in treating malignant tumors. ET-SPACE™-I is a safe WBH appliance with relatively lower side effects.

**Key Words:** Whole Body Hyperthermia; Lung Tumor; Malignance; Chinese herb

中图分类号: R 734.2

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2006)05-0001-02

肿瘤全身热疗是指通过人为方法提高体温,利用热作用及其继发效应来治疗恶性肿瘤。目前,医学上主要采用红外线体表照射和体外循环加温的方法进行全身热疗,ET-SPACE™-I 属于红外线体表照射全身热疗系统。我协作组于 2004 年 7 月~2005 年 4 月,使用 ET-SPACE™-I 对 54 例肺癌患者进行了全身热疗+中药治疗,初步的临床疗效令人满意。现报告如下:

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 2004 年 7 月~2005 年 4 月,在我协作组所属医院住院的 54 例晚期肺癌患者,男性 36 例,女性 18 例;年龄 46~80 岁,中位年龄 59 岁。所有患者的诊断均经病理学证实。选择相同肿瘤类型患者 54 例作为对照组。

1.2 病例选择 在全身热疗治疗过程中,会引发人体一系列生理变化,因此在治疗之前有必要对病人进行选择。协作组初步拟订的入组条件为:(1)卡氏评分 $\geq 60$ 分。(2)能耐受全身麻醉。(3)无严重器质性心脏病。(4)肺通气功能测试 $\geq 60\%$ 。(5)肝脏功能正常(除外肝转移瘤、胆道梗阻引起的转氨酶升高)。(6)血色素 $\geq 70\text{g/L}$ ,血小板 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ ,白细胞 $\geq 2\times 10^9/\text{L}$ 。

## 1.3 方法

1.3.1 术前检查 治疗前应按全身麻醉要求,行各项检查。具体如下:头颅 CT、心电图、心脏超声、腹部超声、胸部 X 线摄片检查以及肝功能、肾功能、电解质及各项生化检查。行头颅 CT 主要是为了排除颅部的肿瘤或转移瘤,避免热疗过程中脑水肿和颅内高压的发生。

1.3.2 术前准备 (1)术前 3d 进行肠道准备,流质饮食。(2)治疗前晚、手术当日晨行清洁灌肠。(3)请麻醉科及相关科室进行术前讨论。

1.3.3 全身热疗 在全身麻醉下,使用 ET-SPACE™-I 全身热疗系统对患者实施全身热疗。选择食道中下段温度值作为

人体核心温度,并以此作为体温调控点。同时测量直肠温度以及双侧胸部、双侧髂前上嵴和背部皮肤温度。恒温期治疗温度为 $41.8^{\circ}\text{C}$ ,恒温期治疗时间为 120min。

术中测量血压(有创)、平均动脉压、中心静脉压、肺动脉楔压、心电监护、动脉血氧分压、血糖及血电解质变化。依据监测结果补入葡萄糖、电解质、水及胶体。维持血糖浓度不低于 $22.22\text{mol/L}$ ( $400\text{mg/dL}$ ),动脉血氧分压不低于 $33.33\text{kPa}$ ( $250\text{mmHg}$ )。

1.3.4 中药 热毒痰瘀型:治宜清热解毒,涤痰消瘀。方选五味消毒饮合千金苇茎汤及导痰汤。药物:银花,野菊花,蒲公英,紫花地丁,天葵子,芦根,冬瓜子,薏米,苏子,莱菔子,陈皮,半夏,胆南星,枳实等。气阴两虚型:治宜益气健脾,滋阴润肺。选用大补元煎合生脉散加减。药物:熟地,山萸肉,山药,远志,党参,当归,人参,麦冬,五味子等。

上 2 方均加白花舌蛇草、半枝莲、半边莲、山慈姑。热疗加中药组患者根据临床脉证,选服上方,1 日 1 剂,早晚服用。

1.3.5 观察方法 治疗后 4 周评价治疗效果,主要评估以下指标:(1)卡氏评分。(2)疼痛缓解情况:根据主诉疼痛程度分级法(VRS),观察 VRS 评分的提高。(3)病灶变化:显效:病灶直径缩小 $\geq 25\%$ 。无变化:病灶直径增大或缩小 $<25\%$ 。进展:病灶直径增大 $\geq 2.5\%$ 。

## 2 结果

2.1 卡氏评分 治疗组,66.7%(36/54);对照组,24.1%(13/54); $P<0.05$ 。

2.2 疼痛缓解情况(VRS 评分) 治疗组,68.6%(35/51);对照组,23.3%(10/43); $P<0.05$ 。

2.3 病灶变化 显效:治疗组,33.3%(18/54);对照组,11.1%(6/54); $P<0.05$ 。无变化:治疗组,40.7%(22/54);对照组,18.5%(10/54); $P<0.05$ 。进展:治疗组,25.9%(14/54);对照组,70.4%(38/54); $P<0.05$ 。详见表 1。

表 1 治疗组和对照组疗效比较 % (例 / 例)

|       | 全身热疗 + 中药    | 单纯热疗         | P 值    |
|-------|--------------|--------------|--------|
| 卡氏评分  | 66.7 (36/54) | 24.1 (13/54) | < 0.05 |
| 疼痛缓解率 | 68.6 (35/51) | 23.3 (10/43) | < 0.05 |
| 显效    | 33.3 (18/54) | 11.1 (6/54)  | < 0.05 |
| 无变化   | 40.7 (22/54) | 18.5 (10/54) | < 0.05 |
| 进展    | 25.9 (14/54) | 70.4 (38/54) | < 0.05 |

3 讨论

综合性治疗是肿瘤治疗学的发展趋势。热疗已成为继手术、放疗、化疗和中药治疗之后又一重要的肿瘤治疗手段。在十九世纪 80 年代以前，人们往往偏重肿瘤局部或区域性热疗的应用研究。这一方面是由于当时更注重肿瘤的局部控制与杀灭——局部或区域热疗可以使肿瘤瘤体温度升高到 43℃ 以上，能在较短的时间内杀灭肿瘤细胞；另一方面是因为缺乏安全和精确的全身加温设备，使肿瘤全身热疗的发展受到了限制。随着对热疗治疗肿瘤机理研究的不断深入，人们逐渐能从分子生物学和基因水平了解热作用对癌细胞结构、功能和生长代谢所造成的影响。热作用不但能引起肿瘤细胞坏死，而且能诱发肿瘤细胞的凋亡<sup>[1]</sup>。全身热疗具有抑制肿瘤血管生长和转移倾向、增强免疫功能和骨髓保护作用。目前医学上主要采用红外线体表照射和体外循环加热两种方法对人体进行全身加温。体外循环加温，又名全身热灌注热疗，是将循环血引导出体外，通过热交换器把血液加温到一定温度 (43~45℃) 后再输回体内，来升高体温。体外循环加温系统的原型源于血液透析装置。它的主要优点是升温过程相对较短 (约 60min)；缺点是它属于侵入性治疗，需要全身抗凝，治疗成本相对红外线加温高，治疗过程对患者心脏和肾脏等器官的功能水平要求更高。因此，国际全身热疗权威人士已不再使用体外循环全身热疗系统进行相关的临床研究<sup>[2]</sup>。

红外线体表照射全身热疗，是使用红外线作为热源，利用红外线具有一定穿透能力，可以穿透表皮到达皮下组织及皮下毛细血管网，主要加热皮下毛细血管网中的血液，再通过血液的循环将热能传递给人体，逐渐升高患者整体体温。经体表红外线加温方法的优点是它属于非侵入性治疗，对全身主要脏器功能影响较小，治疗费用相对较低。全身热疗往往被用于治疗一些常规方法治疗无效的病例，有效性已经被临床实验所证实<sup>[3-6]</sup>。近来发现，肺癌切除术后能诱发患者血清 VEGF 水平升高<sup>[7]</sup>。而热疗具有抑制肿瘤细胞 VEGF 和 I 型基质金属蛋白酶基因表达和蛋白质合成、降低患者血清 VEGF 等作用<sup>[8-9]</sup>。因此提示，可以利用全身热疗抑制肿瘤转移、瘤的血管形成和转移倾向，来预防肿瘤复发。

中医学对于肿瘤的认识由来已久，在历代文献中，都有这方面的记载和描述，如《内经》中所述的“肠覃”“石瘕”以及《难经》中的“积聚”。《诸病源候论》中的“瘕瘕”“石癥”等等，有些都类似于西医学上的胃肠、子宫等脏器肿瘤。宋代东轩居士所著的《卫济宝书》中，就使用了“癌”这个字，并对其作了直观的描述。在历代医籍中所经常论及的“噎膈”、“反胃”很类似现代医学的食道癌和胃癌，“蜚唇”和“舌菌”则很象唇癌和舌癌。“千般灾难，不越三条”，肿瘤的病因也不外乎外因和内因两个方面：外因是癌毒侵袭，蕴结于内，内因是人体正气不足，情志抑郁，人体长期处于阴阳失调的状态下，内外合

邪，气滞血瘀，痰湿凝聚，而逐渐形成肿物。原发性支气管癌是最常见的肺部原发性恶性肿瘤，在恶性肿瘤的发病率上占第四位。本病在中医中散见于“肺积”、“肺胀”、“息贲”、“咳嗽”等病的文献中。中医认为风寒、暑湿、燥火等外因均容易损伤肺脏，日久不散，瘀毒化热可致癌肿形成，同时病人的体质禀赋薄弱，内分泌失调，免疫功能低下，外因加之环境、习惯、营养以及七情的太过和不及等内因，在肺癌的发病中也属重要因素。一般而言，在病变的早中期，正气尚支，神气尚存，应以积极攻邪为主，在疾病晚期，全身功能衰竭，应以扶人体正气固本为主，兼顾机体反应状态。辨证施治的原则，在疾病早中期以祛邪为主，晚期以扶正固本为主。热毒痰瘀型症见咳痰多而脓腥臭，胸闷气短或胸痛，痛有定处，便干溲赤，舌红苔黄腻，脉滑数。治宜清热解毒涤痰消瘀。气阴两虚型症见咳嗽，痰少或痰中带血，咳声低微，气短不足息，乏力倦怠，动则自汗，纳呆食少，面色苍白，消瘦神疲，舌红而干，舌体瘦小，脉细数。治宜益气健脾，滋阴润肺。

在本实验的所有观察指标中，治疗组 (全身热疗 + 中药) 的疗效优于对照组 (单纯热疗组)。本实验观察到的全身热疗加中药对肿瘤的疗效，往往是中药与热作用及其继发效应协同作用的结果。热疗配合中药往往疗效更加理想。

参考文献

[1]Harmon BV,Corder AU,Collins RJ,et al.Cell death induced in a murine mastocytoma by 42-47 degrees C heating in vitro:evidence that the form of deathchanges from apoptosis to necrosis above a critical heat load [J]. Int J Radiat Biol,1990, 58(5): 845-858

[2]Gerke P,Filejski W, Robins HI,et al. Nephrotoxiclcty of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia [J].J Cancer Res Clinoncol, 2000, 126(3): 173-177

[3]Westermann AM,Grosen EA, Katschinski DM,et al.Apilot study of whole body hyperthermia and carbopoaatl in platinum-resistant ovarian cancer [J]. Eur J Cancer,2001,37 (9) : 1111-1117

[4]wiedemann GJ,Robins HI,Gutsche S,et al.Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE)combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients wltin refractory sarcoma[J].Eur J cancer,1996,32A(5): 888-892

[5]Wiedemann GJ, d'Oleire F,Knop E,et al.Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C wholebody hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma [J].Cancer Res,1994,54 (20): 5346-5350

[6]Pontiggia p,Curto FC,Sabato A,et al.Is metastatic breast cancer, refractory to usual therapy,curable [J].Biomed Pharm- acother, 1995,49(2): 79-82

[7]Maniwa Y, Okada M,Ishii N,et al.Vascular endothelial growth factor increased by pulmonary surgery accelerates the growth Of micrometastases in metastatic lung cancer [J].Chest,1998,114 (6): 1 668~1 677

[8]Sawaji Y,Sato T,Takeuchi A,et al.Antiang iogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J]. Br J Cancer,2002,86(10): 1 597~1 603

[9]Sato T, Sawaji Y, Matsui N,et al.Heat shock suppresses membrane type 1-matriK metalloproteinase production and progelatinase A activation in human fibrosarcoma HT-1080 cells and thereby inhibits cellular invasion [J].Biochem Biophys Res Commun,1999,265 (1): 189-193

(收稿日期: 2006-01-27)