

# 启膈化痰汤治疗中晚期食管癌痰瘀互结证患者

李伟

(河南省开封市杞县中医院肿瘤内科 杞县 475200)

**摘要:**目的:探讨启膈化痰汤在中晚期食管癌痰瘀互结证患者治疗中应用的效果。方法:选取医院 2018 年 10 月至 2020 年 10 月收治的中晚期食管癌痰瘀互结证患者 72 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 36 例。对照组采用紫杉醇+顺铂(TP)方案治疗,治疗 3 个疗程;观察组在对照组基础上加用启膈化痰汤治疗,连续治疗 9 周。比较两组治疗前与治疗 9 周时的中医证候积分、卡氏(KPS)评分、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)]水平及治疗期间毒副反应发生情况。结果:治疗 9 周时,两组中医证候总积分低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 9 周时,两组 KPS 评分高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 9 周时,两组 CEA、CA125 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗期间两组毒副反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:采用启膈化痰汤治疗中晚期食管癌痰瘀互结证患者可有效缓解患者症状,减少血清肿瘤标志物含量,且不会明显增加毒副反应。

**关键词:**食管癌;痰瘀互结证;启膈化痰汤;肿瘤标志物;毒副反应

中图分类号:R735.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.019

食管癌多发于食管上皮组织,与生活环境、生活习惯等都有一定的关系,具有较高的发病率和病死率,对患者的健康状况和生命安全造成了严重的影响。早期食管癌患者常有咽下梗噎感,随着病情进一步发展会出现吞咽困难甚至无法进食的症状,此时患者已进入中晚期,错过了手术治疗的最佳时机<sup>[1]</sup>。对于中晚期食管癌患者,化疗是临床治疗的首选方案之一,能够抑制癌细胞扩散和增殖,以此缓解食管癌病情进一步恶化。但化疗药物是细胞毒性药物,在抑制癌细胞的同时对人体正常细胞也会有一定影响,毒副作用较大,对最终治疗效果易产生严重影响,需联合其他药物治疗中晚期食管癌,以达到更好的效果<sup>[2]</sup>。随着研究不断深入,临床发现中医药联合化疗可以降低癌症患者的毒副反应、提高治疗效果。中晚期食管癌归属于中医学“噎膈”范畴,正虚邪实为该病的主要病机,是由虚、痰、气、瘀相互交结,导致气滞、痰阻、血瘀而致,故治疗应以滋阴清热、理气化痰、活血化痰为主<sup>[3]</sup>。启膈化痰汤是由沙参、当归等组成,有益气滋阴、化痰润燥、破血行瘀的功效。本研究观察启膈化痰汤治疗中晚期食管癌痰瘀互结证患者的疗效。现报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经医院医学伦理委员会批准[编号:2018 审(109)号]。选取医院 2018 年 10 月至 2020 年 10 月收治的中晚期食管癌患者 72 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 36 例。对照组男 25 例,女 11 例;年龄 38~70 岁,平均年龄( $49.18\pm 5.99$ )岁;病程 4~13 个月,平均( $8.87\pm 0.54$ )个月;鳞癌 31 例,腺癌 5 例。观察组男 24 例,女 12 例;年龄 37~68 岁,平均( $48.25\pm 5.68$ )岁;病程 3~14 个月,平均( $8.27\pm 0.38$ )个月;鳞癌 32 例,腺癌 4 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可对比性。患者签署知情同意书。

**1.2 诊断、纳入及排除标准** 诊断标准:西医诊断符合《食管癌规范化诊治指南》<sup>[4]</sup>中中晚期食管癌诊断标准,且经胃镜、CT 等检查确诊。中医辨证符合《中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南》<sup>[5]</sup>中痰瘀互结证诊断标准,主症吞咽困难,胸背疼痛;次症大便燥结、小便黄赤,舌质暗红少津、苔黄白,脉细涩或细滑。纳入标准:符合上述中西医诊断标准;可耐受本研究使用药物;预计生存时间 $>3$ 个月;不满足手术治疗指征并接受化疗方案治疗;认知功能正常,可

正常沟通交流。排除标准：合并心、肝、肾等严重疾病者；既往含 TP 方案化疗无效患者；合并重症肌无力患者；有幽门、十二指肠梗阻患者；既往或现存有酒精、药物依赖史患者；妊娠、哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 对照组采用“紫杉醇 + 顺铂”(Taxol+Cisplatin, TP)方案治疗,第 1 天将紫杉醇注射液(国药准字 H20053001)用 5%葡萄糖注射液稀释成 1 mg/ml 溶液,总剂量按 175 mg/m<sup>2</sup> 计算,静脉滴注 3 h;第 1~4 天静脉注射顺铂注射液(国药准字 H53021741),总剂量按 75 mg/m<sup>2</sup> 计算。3 周为一个疗程,每个疗程内 1~2 周采用药物治疗,第 3 周为间歇期,给予患者充分休息,指导患者做一些适当的运动锻炼,提高免疫力,恢复身体机能,以便更好地进行下个疗程。治疗 3 个疗程。观察组在对照组基础上加用启膈化痰汤治疗,组方:沙参、麦冬、茯苓各 15 g,郁金、砂仁、丹参、当归、浙贝母、清半夏、白术各 10 g,黄芩 9 g,黄连 6 g。每日 1 剂,由医院药房代为煎煮,取汁 200 ml,早晚 2 次温服,连续治疗 9 周。

1.4 观察指标 (1)中医证候积分:于治疗前、治疗 9 周,比较两组中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>自制评估表,将症状按轻、中、重分级,主症分别记 2、4、6 分,次症分别记 1、2、3 分,舌脉正常 0 分,异常 1 分,总分 20 分,分数越高代表中医症状越严重。(2)卡氏(Karnofsky, KPS)评分<sup>[7]</sup>:于治疗前、治疗 9 周,比较两组 KPS 评分,KPS 评分对患者的体力状况进行评估,总分为 100 分,得分越低,健康状况越差。(3)血清肿瘤标志物水平:于治疗前、治疗 9 周,采集患者静脉血 5 ml,以 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)、糖类抗原 125(Carbohydrate Antigen 125, CA125)水平,试剂盒购自上海研尊生物科技有限公司。(4)毒副反应发生情况:治疗期间,统计两组毒副反应发生情况,包括呕吐、腹泻、脱发、血小板降低。

1.5 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件处理数据。计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间检验用独立样本  $t$  检验,组内检验用配对样本  $t$  检验;计数资料用%表示,行  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分比较 治疗前,两组中医证候总积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 9 周时,两组中医证候总积分较治疗前低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

| 表 1 两组中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |          |             |             |          |          |
|-------------------------------------|----------|-------------|-------------|----------|----------|
| 组别                                  | <i>n</i> | 治疗前         | 治疗 9 周      | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 观察组                                 | 36       | 17.24± 0.57 | 10.21± 0.37 | 128.362  | 0.000    |
| 对照组                                 | 36       | 17.18± 0.55 | 13.54± 0.42 | 53.817   | 0.000    |
| <i>t</i>                            |          | 0.455       | 35.696      |          |          |
| <i>P</i>                            |          | 0.651       | 0.000       |          |          |

2.2 两组 KPS 评分比较 治疗前,两组 KPS 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 9 周,两组 KPS 评分较治疗前提高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

| 表 2 两组 KPS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |          |             |             |          |          |
|--------------------------------------|----------|-------------|-------------|----------|----------|
| 组别                                   | <i>n</i> | 治疗前         | 治疗 9 周      | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 观察组                                  | 36       | 71.26± 5.72 | 80.34± 5.38 | 10.667   | 0.000    |
| 对照组                                  | 36       | 70.39± 5.28 | 76.57± 5.19 | 8.421    | 0.000    |
| <i>t</i>                             |          | 0.671       | 3.026       |          |          |
| <i>P</i>                             |          | 0.505       | 0.004       |          |          |

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较 治疗前,两组 CEA、CA125 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 9 周时,两组 CEA、CA125 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

| 表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |          |              |              |  |
|--------------------------------------|----------|----------|--------------|--------------|--|
| 时间                                   | 组别       | <i>n</i> | CEA (ng/ml)  | CA125 (U/ml) |  |
| 治疗前                                  | 观察组      | 36       | 20.19± 2.87  | 38.09± 2.34  |  |
|                                      | 对照组      | 36       | 21.24± 2.94  | 37.87± 2.17  |  |
|                                      | <i>t</i> |          | 1.533        | 0.414        |  |
|                                      | <i>P</i> |          | 0.130        | 0.680        |  |
| 治疗 9 周                               | 观察组      | 36       | 10.14± 1.56* | 10.21± 1.82* |  |
|                                      | 对照组      | 36       | 12.87± 1.88* | 12.04± 2.08* |  |
|                                      | <i>t</i> |          | 6.705        | 3.973        |  |
|                                      | <i>P</i> |          | 0.000        | 0.000        |  |

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

2.4 两组毒副反应发生情况比较 两组呕吐、腹泻、脱发、血小板降低发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组毒副反应发生情况比较[例(%)]

| 组别       | n  | 呕吐        | 腹泻        | 脱发        | 血小板降低     |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 36 | 30(83.33) | 14(38.89) | 24(66.67) | 12(33.33) |
| 对照组      | 36 | 33(91.67) | 11(30.56) | 25(69.44) | 14(38.89) |
| $\chi^2$ |    | 0.508     | 0.552     | 0.064     | 0.241     |
| P        |    | 0.476     | 0.458     | 0.800     | 0.624     |

3 讨论

食管癌是具有高侵袭性的难治性肿瘤，我国是食管癌发病大国，每年约有 20 万人死于该病<sup>[8]</sup>。目前中晚期食管癌主要治疗手段以化疗为主，临床多采用紫杉醇、顺铂等药物，能够抑制癌细胞的分化和增殖，改善中晚期食管癌患者病情，延长患者生存期。然而化疗引起的毒副反应往往会使患者无法耐受而影响治疗效果<sup>[9]</sup>。而在化疗期间结合中医治疗，可以提高化疗治疗效果，缓解化疗引发的毒副反应，能够提高患者生活质量，并延长生存时间<sup>[10]</sup>。

中医学认为“噎膈”与年老久病、瘀毒内阻等有关，体质虚弱、外邪入侵等导致五脏气血运行失调，水液停聚凝结成痰，其性黏滞缠绵，阻遏食管，致吞咽困难，故治疗当以滋阴清热、理气化痰、活血化痰为主<sup>[11]</sup>。启膈化痰汤自古代启膈散化裁而成，其中沙参与麦冬祛痰益气、滋阴润燥，郁金与砂仁理气化痰、和胃醒脾，浙贝母与清半夏化痰散结、清热解毒，茯苓与白术健脾益气、燥湿利水，黄芩与黄连清热燥湿、凉血解毒，丹参与当归活血化瘀、养血安神。诸药合用，共奏滋阴润燥、理气化痰、活血化痰之功效<sup>[12]</sup>。

本研究将启膈化痰汤用于治疗中晚期食管癌，结果显示，治疗 9 周观察组中医证候总积分、CEA 与 CA125 水平均低于对照组，KPS 评分高于对照组，说明启膈化痰汤治疗中晚期食管癌可以有效缓解患者症状，改善患者健康状况，降低血清肿瘤标志物含量。原因在于，丹参酮 II A 可以降低细胞迁移和侵袭能力，诱导肿瘤细胞成熟，促进细胞凋亡<sup>[13]</sup>；郁金的姜黄素可以抑制 Eca-109 食管癌细胞的增殖，增加细胞凋亡，阻滞细胞周期，姜黄素还可以减弱上皮-间质转化、减少血管生成并阻止基质金属蛋白酶降解细胞外基质，从而抑制癌细胞的转移和侵袭<sup>[14-15]</sup>；黄芩亦有抑制食管癌细胞增殖、促进细胞凋亡的作用<sup>[16]</sup>。因而，启膈化痰汤联合化疗治疗中晚期食管癌可以更有效地改善患者症状，改善患者健康状况，降低血清肿瘤标志物含量。

治疗期间观察组呕吐、脱发、血小板降低等毒副作用的发生率较对照组低，说明在常规化疗基础上用启膈化痰汤治疗中晚期食管癌可能会缓解化疗引起的毒副反应，分析可能是因为启膈化痰汤中清半夏有机酸成分可以缓解化疗患者恶心呕吐的症状<sup>[17]</sup>，茯苓多糖提高化疗疗效同时能够减少化疗带来的毒副作用。但两组毒副反应比较无显著性差异，可能是由于本研究样本数较少，观察周期较短，未对患者的远期疗效进行深入研究。今后可增加样本量并延长观察周期，以进一步探讨启膈化痰汤治疗中晚期食管癌患者的效果。综上所述，启膈化痰汤治疗中晚期食管癌可以有效缓解临床症状，提高患者健康状况，降低血清肿瘤标志物水平，不会增加毒副反应。

参考文献

[1]罗永刚,吕俊杰,赵铭,等.康莱特注射液联合多西他赛治疗晚期食管癌对老年患者肿瘤标志物、血管新生以及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2018,24(6):688-691.

[2]刘秀芳,王超博,张海,等.益气活血养阴法对中晚期食管癌患者放疗后生命质量及免疫功能的影响研究[J].世界中医药,2018,13(8):1921-1924.

[3]韩素雅,王玉强,路大鹏,等.中西医结合治疗中晚期食管癌患者疼痛并焦虑的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(3):517-519,523.

[4]中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊治指南[S].北京:中国协和医科大学出版社,2011.5-6.

[5]ZYXXH/T136-156-2008.中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南[S].2008.118.

[6]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.366-368.

[7]Mor V,Laliberte L,Morris JN,et al.The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting[J].Cancer,1984,53(9):2002-2007.

[8]赵艳莉,吴召利,千维娜.扶正散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的研究分析[J].世界中医药,2018,13(2):359-362.

[9]张晓炜,邱书瑾.培正散结通膈汤对中晚期食管癌化疗患者凝血功能、体重及生活质量的影响[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(5):501-504.

[10]邓超,祁志荣.中西医结合食管癌治疗方案专家共识(2021 年版)[J].中日友好医院学报,2021,35(1):3-7.

[11]南新记,栗广辉,王志峰.利膈散联合顺铂方案治疗食管癌效果及对患者炎症因子、生活质量和不良反应的影响[J].陕西中医,2019,40(1):58-60.

[12]许亚培,杨倩,杨静,等.启膈化痰汤治疗中晚期食管癌的疗效及其对肿瘤标志物与免疫指标的影响[J].湖南中医杂志,2020,36(8):8-10.

[13]周鹏飞,李娟.丹参酮 II A 通过调控上皮间质转化抑制食管癌 EC9706 和 KYSE70 细胞的凋亡、侵袭和迁移[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(12):1244-1250.

[14]牛树荣,孙剑经,任海玉,等.姜黄素通过抑制 Notch1 信号通路逆转人食管癌 Eca-109/VCR 细胞对长春新碱的耐药性[J].肿瘤,2018,38(6):526-534.

[15]马天鹏,李想,林丹,等.姜黄素对食管癌 Kyse-150 细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J].中成药,2021,43(6):1618-1621.

[16]刘莎莎,赵杨,申兴斌.黄芩苷对食管癌细胞增殖及凋亡影响的研究[J].河北医学,2019,25(11):1887-1891.

[17]李震,陈贞月,宋小莉,等.半夏不同炮制品在小半夏汤中防治化疗性恶心呕吐作用的对比研究[J].山东中医药大学学报,2018,42(2):175-178.