

· 临床研究 ·

疏肝健脾化痰汤对肝郁脾虚型中晚期食管癌患者疗效及免疫水平的影响

蔡 超 马俊华 牛红卫

摘要 目的:探究以自拟疏肝健脾化痰汤对肝郁脾虚型中晚期食管癌患者的疗效及免疫水平的影响。**方法:**选取 2019 年 6 月—2021 年 3 月河南省鹤壁市人民医院肿瘤内科治疗的 113 例肝郁脾虚型中晚期食管癌患者作为研究对象,采用随机数字表法进行分组,对照组 56 例给予化疗,观察组 57 例在此基础上结合疏肝健脾化痰汤治疗,对比两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物、免疫指标及血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、转化生长因子-β1(Transforming growth factor-β1, TGF-β1)水平。**结果:**治疗 2 个周期后,观察组患者免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A(Immunoglobulin A, IgA)及免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M, IgM)水平均高于对照组($P < 0.05$),血清鳞状细胞癌相关抗原(Squamous cell carcinoma associated antigen, SCC-Ag)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen CEA)及糖类抗原 199(Carbohydrate antigen 199, CA199)、NGAL、TGF-β1 水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组临床疗效高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**化疗联合疏肝健脾化痰汤治疗肝郁脾虚中晚期食管癌患者效果明显,能明显改善患者免疫功能,降低肿瘤标志物水平,延缓病情进展,提高疗效。

关键词 中晚期食管癌;疏肝健脾化痰汤;免疫水平;NGAL;TGF-β1

食管癌是我国常见的消化道肿瘤之一,其发病原因尚不明确,临床认为与不良饮食习惯、霉菌、遗传等因素相关^[1]。患者早期多表现为胸骨后不适或食物通过缓慢,由于早期症状多不明显,导致患者确诊时已处于中晚期,预后较差。临床治疗以化疗为主,虽能在一定程度上延缓病情发展,但化疗药物在清除癌细胞的同时,也会对免疫功能产生抑制作用,影响患者预后^[2]。在中医学中,食管癌可归入“噎膈”范畴。食管癌虽病位在上,但其根本病机在于脾胃和肝肾功能失衡引起的食道气血津液失调,故治疗时应从肝脾、气血入手进行辨证施治^[3-4]。笔者临床治疗本病常用的自拟方疏肝健脾化痰汤由茯苓、柴胡等配伍而成,具有疏肝理气,健脾化痰的效果。本研究旨在观察疏肝健脾化痰汤对肝郁脾虚型中晚期食管癌患者的疗效及对免疫水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月—2021 年 3 月河南省鹤壁市人民医院肿瘤内科治疗的 113 例肝郁脾虚型中晚期食管癌患者作为研究对象,采用随机数字表

法分成两组。对照组 56 例,其中男、女分别为 31 例、25 例;年龄 49~75 岁,平均(56.23±5.14)岁;扩散转移情况中,肺转移 13 例,纵隔淋巴结转移 25 例,肝转移 9 例,锁骨上淋巴结转移 9 例。观察组 57 例,其中男、女分别为 29 例、28 例;年龄 48~77 岁,平均(57.02±5.22)岁;扩散转移情况中,肺转移 9 例,纵隔淋巴结转移 26 例,肝转移 11 例,锁骨上淋巴结转移 11 例。两组患者一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$),在治疗过程中均无脱落现象,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《食管癌和胃癌治疗指南》^[5]中食管癌的诊断标准。

1.2.2 中医证型诊断标准 参照《中医内科学》^[6]中肝郁脾虚型“噎膈”的诊断标准。

1.3 纳入标准 ①符合中、西医诊断标准;②患者知情并签定知情同意书;③非手术适应症的患者。

1.4 排除标准 ①预计生存时间<3 个月的患者;②伴有免疫系统障碍的患者;③合并精神疾病的患者。

1.5 治疗方法 对照组采用替吉奥+顺铂化疗,具体方案为:治疗周期的第 1 d 予顺铂【齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字:H20073652,规格 10 mg】静脉滴注,用量为 30 mg/m²;治疗周期的第 1~5 d 口服替吉

· 作者单位 河南省鹤壁市人民医院(河南 鹤壁 458030)

奥(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20100135,规格20 mg),若体表面积<1.25 m²,用量为40 mg/次,若1.25 m²≤体表面积<1.5 m²,用量为50 mg/次,若体表面积≥1.5 m²,用量为60mg/次,每日服用2次。3 w为1个治疗周期,共化疗2个周期。

观察组在对照组的基础上增加疏肝健脾化痰汤,药用:茯苓15 g,柴胡12 g,水飞蓟12 g,三七12 g,半夏9 g,炒白术12 g,香附9 g,郁金15 g,厚朴12 g,砂仁12 g。将以上药材加水煎煮,每日1剂,早晚分服,3 w为1个治疗周期,共治疗2个周期。

1.6 观察指标

1.6.1 免疫指标 于治疗前及治疗2个周期后抽取患者静脉血3 mL,检测患者血清免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)水平。

1.6.2 血清肿瘤标志物 分别在治疗前及治疗2个周期后,抽取患者静脉血5 mL,采用化学发光法检测患者血清鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原199(CA199)及癌胚抗原(CEA)水平。

1.6.3 TGF-β1、NGAL水平 在治疗前和治疗2个

周期后抽取患者静脉血5 mL,检测患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平及转化生长因子-β1(TGF-β1)水平。

1.6.4 临床疗效标准 治疗2个周期后采用中医证候积分评估两组患者疗效,疗效评定标准参照《食管癌诊疗规范(2018版)》^[3]。食管癌症状好转,症状积分较治疗前下降≥70%为显效;食管癌症状减轻,症状积分较治疗前下降30%~69%为有效;食管癌症状轻微减轻,症状积分较治疗前下降<30%为无效。(显效例数+有效例数)/总例数×100%=总有效率。

1.7 统计学工具 使用SPSS26.0软件进行数据分析。以%表示计数资料,采用χ²检验;以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者免疫指标比较 治疗2个周期后,对照组患者IgG、IgM及IgA水平均较治疗前降低,而观察组IgG、IgM及IgA水平均较治疗前升高;治疗后观察组免疫指标水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组患者治疗前后免疫指标比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	n	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	1.33±0.31	0.83±0.24*	8.28±1.59	6.62±1.49*	1.92±0.94	0.74±0.31*
观察组	57	1.34±0.32	2.23±0.32**	8.31±1.55	10.37±1.28**	1.93±0.91	2.29±0.76**

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同期比较,**P<0.05

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 治疗2个周期后,两组患者SCC-Ag及CEA水平均较治疗前降低,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后观察组SCC-Ag及CEA水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/ml)		SCC-Ag(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	19.53±3.42	15.18±3.05*	1.97±0.23	1.77±0.17*
观察组	57	19.61±3.39	12.08±2.71**	1.95±0.26	1.65±0.21**

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同期比较,**P<0.05

2.3 两组患者TGF-β1、NGAL水平比较 治疗2个周期后,两组患者NGAL及TGF-β1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。

2.4 两组患者临床疗效比较 治疗2个周期后,观

表3 两组患者治疗前后TGF-β1、NGAL水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL(μg/L)		TGF-β1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	10.42±2.38	7.02±1.78*	12.92±2.77	9.03±1.25*
观察组	57	10.51±2.42	4.83±1.25**	12.87±2.69	6.35±1.12**

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同期比较,**P<0.05

察组总有效率为61.40%,对照组总有效率为41.07%。与对照组比较,观察组临床疗效较高(P<0.05)。见表4。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	56	8(14.29)	15(26.79)	33(59.93)	23(41.07)
观察组	57	15(26.32)	20(35.09)	22(38.60)	35(61.40)*

注:与对照组比较,*P<0.05

3 讨论

中医药诊疗技术已在多种肿瘤疾病的治疗过程

中积累较多经验,如《医学津梁·噎膈》中记载“噎者,咽喉噎塞不通,饮易入,食难入也;膈者,胃口隔截而不受,饮食暂下,少顷复吐也”。中医认为该病是以饮食不下,食入即出为主要表现的病症,有形之邪积聚于食道,病属胃所主,根本在于脾,其病机与脾、肝、胃功能失调相关^[7],可以疏肝健脾、理血为法对食管癌进行论治^[8]。相关研究指出,中晚期食管癌患者的治疗应以疏肝健脾化痰法为主^[9]。疏肝健脾化痰汤以茯苓为君药,具有健脾利湿的功效;柴胡、白术为臣药,可疏肝、健脾、益气;佐以郁金、香附疏肝解郁、行气活血,半夏消痞散结、降逆止呕、燥湿化痰,厚朴下气除满、燥湿祛痰,与半夏、茯苓合用,取半夏厚朴汤降逆化痰、行气散结之意;使药三七活血化瘀,砂仁温脾理气、化湿开胃。诸药合用共奏疏肝健脾、活血化瘀之效。

食管癌患者多因进食困难而出现营养不良的情况,同时肿瘤释放的免疫抑制因子还可降低患者免疫力,导致集体免疫机制细胞增多,加之长期的化疗进一步降低了患者的免疫功能,对疾病的发展造成了不良影响。IgA、IgM及IgG水平的变化可反映患者免疫功能及治疗效果。本研究结果显示,治疗2个周期后,对照组患者IgM、IgA及IgG水平均较治疗前降低,提示化疗虽能清除肿瘤细胞,但同时会损伤免疫功能及正常组织;而观察组患者IgM、IgA及IgG水平均较治疗前升高,提示疏肝健脾化痰方可有效提高中晚期食管癌患者的免疫功能。疏肝健脾化痰汤中包含茯苓、白术等具有健脾功效的药物,相关研究表明,茯苓所含多糖类物质具有抗肿瘤、保肝及提高免疫力等功效,可通过对小鼠脾功能的增强,提高吞噬细胞的活性,从而促进免疫细胞的合成,进而调控机体免疫功能^[10];白术可提升动物脾细胞体外培养存活率,增强机体网状内皮系统的吞噬作用,从而促进细胞免疫,此外,白术内脂可降低肿瘤细胞释放免疫抑制因子,从而抑制肿瘤生长^[11];免疫功能与中医脾虚证关系密切,脾虚小鼠多表现为体液免疫及细胞免疫功能降低,通过健脾益气类中药可改善患者免疫功能,故脾功能的健运是机体免疫功能维持正常的基础^[12]。

CEA是一种酸性糖蛋白,正常人体内含量相对较少,其水平的异常可用于肿瘤的诊断及反映治疗效果。TGF- β 1是多功能细胞因子的一种,可抑制免疫活性细胞的增殖,抑制淋巴细胞分化,其水平的异常可提示患者病情的发展。本研究中,观察组患者治疗2个周期后,SCC-Ag、CEA、CA199、TGF- β 1及NGAL

水平均较对照组低,观察组临床疗效较对照组高,提示疏肝健脾化痰汤可有效降低血清肿瘤标志物水平,提升治疗效果,有利于延缓病情进展。化疗方案中顺铂可抑制肿瘤细胞DNA的合成,阻止肿瘤细胞的增殖,破坏肿瘤细胞膜的特异性,抑制肿瘤标志物,从而发挥抗肿瘤的作用^[13]。疏肝健脾化痰汤中柴胡具有疏肝理气的作用,相关研究表明,柴胡皂苷对小鼠艾氏腹水癌的肿瘤具有抑制生长的作用,可干扰肿瘤细胞DNA合成及蛋白质代谢,抑制癌细胞的增殖,诱导癌细胞凋亡,可明显提高小鼠生存时间^[14]。但由于本研究纳入证型单一,可能会导致研究结果出现偏颇,后续应增加证型及相关指标进行深入研究。

综上所述,针对干预脾虚型中晚期食管癌患者,应用化疗联合疏肝健脾化痰汤效果良好,可有效提高患者免疫功能,降低肿瘤标志物水平,延缓病情发展,提高疗效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1]国家消化内镜专业质控中心,国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中国医师协会内镜医师分会,等.中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)[J].中华消化内镜杂志,2019,36(11):793-801.
- [2]陈茹,郑荣寿,张思维,等.2015年中国食管癌发病和死亡情况分析[J].中华预防医学杂志,2019,53(11):1094-1097.
- [3]国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(4):158-192.
- [4]兰彩虹,伍先明,廖越,等.“上病下取、下病上取”理论治疗痛症的临床探讨[J].时珍国医国药,2018,29(12):2997-2998.
- [5]英国和爱尔兰上胃肠道外科医师学会,英国胃肠病学会和英国肿瘤外科学会.食管癌和胃癌治疗指南[J].胃肠病学,2012,17(3):173-175.
- [6]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2001:213.
- [7]中国中西医结合学会.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.
- [8]段海瑞,刘培民.上病下取法论治食管癌[J].北京中医药大学学报,2021,44(2):188-192.
- [9]周超锋,郭志忠.疏肝健脾化痰法在食管癌治疗中的应用[J].中肿瘤学杂志,2020,2(3):67-70.
- [10]崔鹤蓉,王睿林,郭文博,等.茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(5):694-700.
- [11]张晓娟,左冬冬.白术化学成分及药理作用研究新进展[J].中医药信息,2018,35(6):101-106.
- [12]赵荣华,谢鸣,李聪,等.肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠的免疫功能变化[J].北京中医药大学学报,2013,36(12):821-824.
- [13]鲁为山,陈晟,方军.复方苦参注射液联合化疗对老年食管癌患者血清CEA、CA199和CA125水平及细胞免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(6):1186-1189.
- [14]颜美玲,杨柳,侯阿娇,等.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2018,35(5):103-109.

(收稿日期:2021-11-29)

(本文编辑:黄明愉)