

· 中医药 · 中西医结合 ·

三黄煎剂改善乳腺癌患者围手术期炎症反应的研究

许岩磊, 叶小舟, 唐甜, 王聪, 冯泽宇, 张媿, 顾铭, 姚昶

南京中医药大学附属医院乳腺病科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 观察三黄煎剂改善乳腺癌围手术期患者炎症反应临床功效, 探讨其降低肿瘤复发转移的相关关系。**方法** 将 2015 年 4 月至 12 月在江苏省中医院乳腺外科住院治疗的 30 例乳腺癌患者, 随机分为治疗组与对照组, 每组各 15 例。对照组予以基础治疗, 实验组在基础治疗同时于术前 1 日起至术后第 7 天, 每日口服三黄煎剂一剂, 分早晚各服 1 次, 两组分别于手术当日和术后第 1 天、第 3 天、第 7 天评估中医症状与炎症症状积分, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定血清炎症相关指标白介素 (IL)-2R、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗组中医症状积分与炎症积分于术后第 3 天显著改善, 与对照组相比, 有统计学差异 ($P < 0.05$)。两组血清中炎症指标术后第 1 天均显著上升, 治疗组术后第 3 天即显著下降, 第 7 天恢复至术前水平, 对照组术后 7 天仍显著高于术前, 术后第 3 天、第 7 天治疗组血清炎症指标显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** 三黄煎剂可有效改善术后中医临床症状与炎症表现, 显著降低乳腺癌围手术期患者血清炎症水平, 有利于降低复发转移的风险。

关键词: 乳腺癌; 围手术期; 三黄煎剂; 炎症状态; 中医症状积分; 炎症症状积分

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0259-04

乳腺癌是妇女罹患的恶性肿瘤中最常见的一种, 其发病率在西方发达国家及我国沿海发达地区已居妇女恶性肿瘤中的首位, 且仍有不断上升的趋势, 对女性健康造成严重威胁^[1]。手术是治疗乳腺癌的主要手段, 然而手术必然会对机体产生一定的损伤, 现代研究发现在机体受到外界损伤侵袭时, 由免疫细胞和炎性细胞产生的炎症性细胞因子可导致机体产生各种反应^[2]。手术后炎症状态下, 机体会释放一系列炎症细胞因子, 如白介素 (IL)-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 等。在对人类多种癌症的研究中, 已有研究证实炎症反应与肿瘤转移之间存在着一定的关系。浸润性肿瘤转移灶的前沿中炎症细胞更为丰富。炎症微环境由炎症细胞分泌的细胞因子和趋化因子所组成, 在肿瘤转移过程中上皮间质转换的关键步骤是通过炎症因子, 如 TNF、IL-6 等诱导炎症通路激活介导的^[3]。现代研究发现炎症参与了恶性肿瘤的发生发展转移的全过程, 被称为是恶性肿瘤的第七大生物学特征, 引发了“炎-癌转化”的研究, 认为这是一个量变到质变的过程^[4]。

如何良性调控患者围手术期炎症反应并控制乳腺癌复发转移, 已成为现代医学与中医学的研究热点

与挑战^[5]。中医药多靶点、多层次全身调控, 具有独特的优势^[6]。郭建辉等^[7]在周仲瑛的“癌毒”基础上, 将“炎-癌转化”与中医理论相结合, 提出了气血阴阳因炎症刺激而失调而致肿瘤形成的理论。我们前期研究发现, 三黄煎剂在乳腺癌患者围手术期中可以改善其全身应激状态的临床症状, 抑制 VEGF 的表达, 提高患者生活质量^[7-11]; 基础研究发现, 三黄煎剂可以降低乳腺癌细胞的活性氧, 抑制乳腺癌细胞的增殖, 其机制可能是通过调控炎症因子及 AURORA 激酶通路介导。本研究将通过三黄煎剂改善局部与患者全身炎症变化, 进一步探讨三黄煎剂的作用与特色优势。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取来源于 2015 年 4 月至 12 月在江苏省中医院乳腺外科住院治疗的乳腺癌患者 30 例。纳入标准: 年龄 18 ~ 70 岁, 行乳腺癌改良根治术, 中医临床症状符合气虚血瘀证。排除标准: 其他恶性肿瘤患病史, 使用类固醇激素等药物抑制炎症反应者, 合作欠佳, 既往有精神病史者, 正在参加其他药物临床试验者。

1.2 病例分组 病例为随机单盲对照分组。采用区组随机化方法。借助 SPSS 统计分析系统对患者分组进行随机安排。其中治疗组 15 例, 对照组 15 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采取基础治疗, 手术前 30 min 静脉

滴注溶于 250 ml 生理盐水中的五水头孢唑啉钠 2.0 g。全身麻醉下的改良根治术,分别于胸壁、腋下放置引流管。术后当日予奥美拉唑、托烷司琼抑酸止呕、维生素支持治疗,补液总量达 1 500 ml。禁食 6 h 后普通饮食。

1.3.2 治疗组 术后服用中药三黄煎剂,每日 2 次,早晚温服,每次 100 ml,共服用 7 d。余同对照组。治疗组所用三黄煎剂组成为炙黄芪 30 g,制大黄 10 g,片姜黄 10 g,由江苏省中医院制剂部制备。

1.4 实验室标本采集与储存 于术前和术后 1、3、7 d 采集肘正中静脉血,每次 3 ml,分离血清备用。将收集的引流液离心取上清液,送检验科冻存于低温冰箱(-80 ℃),统一检测。

1.5 观察项目

1.5.1 中医症状积分^[12] 结合《中医临床诊疗术语·证候部分(GB/T 16751.2-1997)》中气虚血瘀证的四诊信息,并由经德菲尔法检验的制定中医症状积分量表,评判标准:面色淡白而晦黯,身倦乏力,气短,懒言,语声低怯,自汗,心悸,失眠,头晕目眩,胸闷胸痛,局部疼痛如刺、痛处不移,皮瓣部分瘀斑,肢体麻木,舌淡紫或淡黯、有齿痕,舌有紫斑或瘀斑,脉沉细或弦涩共 16 项,阳性记为 1 分,阴性记为 0 分。

1.5.2 炎症症状评分 根据 SF-36 量表以及乳腺癌围手术期应激症状表现制定积分量表,具体如表 1。

表 1 炎症症状评分量表

| 项目 | 0 分 | 1 分 | 2 分 | 3 分 |
|--------|-----|--------------------|---------------------|--------------------|
| 切口疼痛评分 | 无 | 轻度 | 中度 | 重度 |
| 切口疼痛程度 | 无 | 偶尔 | 轻微 | 持续 |
| 皮瓣颜色 | 透明 | 微红 | 较红 | 红紫 |
| 皮瓣红紫范围 | 无 | <4 cm ² | 4~8 cm ² | >8 cm ² |
| 皮瓣肿胀程度 | 无 | 轻微 | 中度 | 严重 |
| 引流液颜色 | 淡黄 | 淡红 | 鲜红 | 红紫 |

1.5.3 血清炎症指标 血清 CRP、IL-6、IL-8、IL-2R、TNF- α 水平均由江苏省中医院检验科测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,所有试剂盒均购于北京正四柏生物科技有限公司。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,方差不齐时,采用相关样本的非参检验;计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 两组患者年龄、肿瘤分期分级、淋巴结及免疫组化分型等比较无统计学差异(P 均 > 0.05),具有可比性。见表 2。

2.2 中医症状积分 两组患者术前均表现为失眠、

身倦乏力及面色淡白等症状。两组中医症状积分术前比较无统计学差异($P > 0.05$);术后第 1 天,两组症状显著加重,积分均增加,两组比较无统计学差异($P > 0.05$);术后第 3 天起,治疗组神疲乏力、失眠、懒言、舌淡紫等显著改善,积分降低,对照组各症状无改善并有所加剧,积分升高,两组中医症状积分比较有统计学差异($P < 0.01$);术后第 7 天,治疗组主要症状仅为轻度身倦乏力,积分继续降低,显著优于术前,对照组仍以面色淡白而晦黯、乏力、懒言、失眠、舌淡紫齿痕、或瘀斑等为主要症状,仍显著重于术前,两组中医症状积分比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 炎症症状积分 术后第 1 天,两组均表现为切口中度疼痛,皮瓣颜色微红,轻至中度肿胀,部分伴皮瓣红紫,引流液呈淡红或鲜红色,两组炎症症状积分比较无统计学差异($P > 0.05$);术后第 3 天,治疗组症状显著改善,切口疼痛偶作,引流液色淡,积分降低,对照组症状无明显改善,两组炎症症状积分比较有统计学差异($P < 0.05$);术后第 7 天,治疗组皮瓣正常,引流液澄清透明,炎症症状基本消失,积分继续下降,对照组亦有所改善,表现为切口轻度疼痛、皮瓣颜色与肿胀减轻,引流液呈淡红色或淡黄色,两组炎症症状积分比较有统计学差异($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 血清炎症指标 两组各炎症指标术前比较均无统计学差异(P 均 > 0.05)。术后第 1 天,两组炎症指标均显著升高,其中以 CRP 升高最为显著,达术前近 4 倍,而 IL-2R、IL-6 及 TNF- α 亦上升,IL-8 上升缓慢,两组比较无统计学差异(P 均 > 0.05);术后第 3 天,对照组 IL-8 水平继续上升,治疗组轻度下降,治疗组显著低于对照组($P < 0.05$),其余指标均显著下降,

表 2 两组患者基线比较 ($n = 15$, 例)

| 项目 | 治疗组 | 对照组 | P 值 |
|-------------------------|------------------|------------------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 52.33 \pm 6.30 | 51.87 \pm 8.91 | 0.183 |
| TNM 分期 | | | |
| I 期 | 5 | 6 | |
| II a 期 | 9 | 7 | 0.714 |
| II b 期 | 1 | 2 | |
| 腋窝淋巴结状况 | | | |
| N0 | 13 | 11 | |
| N1 | 2 | 4 | 0.361 |
| 肿瘤分级 | | | |
| II 级 | 10 | 11 | |
| III 级 | 5 | 4 | 0.690 |
| 分子分型 | | | |
| Luminal A | 2 | 2 | |
| Luminal B | 6 | 5 | |
| Her-2 过表达 | 3 | 5 | 0.865 |
| 基底型 | 4 | 3 | |

表 3 两组中医症状积分比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后第 1 天 | 术后第 3 天 | 术后第 7 天 |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 2.80 ± 1.37 | 5.20 ± 2.48 | 3.27 ± 1.16 | 1.87 ± 0.83 |
| 对照组 | 2.60 ± 1.68 | 5.13 ± 2.83 | 6.53 ± 3.46 | 4.80 ± 3.61 |
| P 值 | 0.724 | 0.946 | 0.002 | 0.049 |

表 4 两组术后炎症症状积分比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后第 1 天 | 术后第 3 天 | 术后第 7 天 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 6.47 ± 2.33 | 3.47 ± 1.92 | 0.67 ± 0.72 |
| 对照组 | 5.73 ± 2.25 | 5.33 ± 2.23 | 3.67 ± 2.50 |
| P 值 | 0.388 | 0.020 | 0.001 |

表 5 两组术前、后血清学炎症指标比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

| 炎症指标 | 术前 | 术后第 1 天 | 术后第 3 天 | 术后第 7 天 |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| CRP (mg/L) | | | | |
| 治疗组 | 3.62 ± 1.43 | 13.68 ± 2.74 | 8.26 ± 1.67 | 3.09 ± 1.00 |
| 对照组 | 3.66 ± 1.34 | 12.83 ± 2.98 | 10.35 ± 2.48 | 8.20 ± 2.32 |
| P 值 | 0.929 | 0.426 | 0.012 | 0.001 |
| IL-6 (pg/L) | | | | |
| 治疗组 | 7.91 ± 3.78 | 12.79 ± 4.12 | 7.45 ± 2.63 | 4.26 ± 1.62 |
| 对照组 | 7.45 ± 4.12 | 15.31 ± 8.12 | 10.91 ± 5.71 | 8.05 ± 3.98 |
| P 值 | 0.749 | 0.293 | 0.042 | 0.002 |
| IL-8 (pg/L) | | | | |
| 治疗组 | 100.05 ± 40.68 | 126.11 ± 38.80 | 123.88 ± 33.21 | 79.45 ± 24.05 |
| 对照组 | 103.61 ± 45.20 | 124.29 ± 42.12 | 150.30 ± 37.09 | 112.58 ± 37.94 |
| P 值 | 0.822 | 0.903 | 0.049 | 0.008 |
| IL-2R (pg/L) | | | | |
| 治疗组 | 85.54 ± 37.56 | 160.97 ± 33.35 | 111.64 ± 27.13 | 77.96 ± 23.47 |
| 对照组 | 92.71 ± 39.36 | 166.11 ± 42.43 | 142.33 ± 37.57 | 119.89 ± 36.62 |
| P 值 | 0.614 | 0.715 | 0.017 | 0.001 |
| TNF-α (pg/L) | | | | |
| 治疗组 | 10.09 ± 6.60 | 22.07 ± 6.68 | 12.97 ± 5.12 | 7.27 ± 3.88 |
| 对照组 | 10.45 ± 7.90 | 23.66 ± 9.33 | 19.43 ± 7.84 | 15.32 ± 7.25 |
| P 值 | 0.895 | 0.597 | 0.013 | 0.001 |

治疗组均优于对照组 (P 均 < 0.05)；术后第 7 天，治疗组各指标均下降至低于术前水平，而对照组各指标虽然较第 3 天有所下降，仍然显著高于术前水平，两组比较均有统计学差异 (P 均 < 0.01)。见表 5。

3 讨论

中医乳腺癌发病原因乃机体失衡，正气不足，毒邪外袭，气滞血瘀，痰瘀聚络，日久岩变，居于乳络，形成乳岩。刀针术后，患者乳络损伤，气血耗损，血行不畅，瘀阻脉络，临证多现气虚血瘀证。因此本研究采用三黄煎剂，以黄芪为君药，益气生血，治疗气血不足等症，以制大黄为臣药，化瘀清热，治疗血瘀阻滞、郁而发热为主等症，以片姜黄为佐药，辅佐黄芪行气通经，血分药片姜黄和制大黄配伍，以增强活血化瘀之力，与黄芪配伍，使祛瘀不伤正，通补兼施，扶正驱邪。乳腺癌手术仍然是可手术乳腺癌的不可或缺的治疗手段，乳腺癌手术导致局部较广泛的组织切除与损伤^[13]，导致手术创面疼痛、乏力、失眠等不适及炎症

因子的大量释放^[14]。本研究将患者术后临床表现，予以量化积分，较客观的反应患者中医症状的改善程度，结果显示三黄煎剂可以显著改善患者术后不适，治疗 1 周后，患者完全恢复；同时患者术后炎症症状积分改善与之一致，说明三黄煎剂改善患者全身不适症状的同时，相应改善了患者术后炎症状态。

研究报道，炎症微环境对肿瘤复发与预后产生重要影响，机体炎症环境促进肿瘤发生、进展与转移^[15]。有研究报道，机体血清高水平 IL-6 和 CRP 与较差的总生存率密切相关^[16]。炎症因子 CRP, IL-6 及 TNF-α 刺激肿瘤细胞增殖与侵袭^[17]。IL-8, 又名 CXC 趋化因子 8 是最早发现的对中性粒细胞有趋化和激活作用的细胞因子，在炎症过程中发挥重要作用，研究显示 IL-8 升高与乳腺癌细胞的增殖、存活、运动及血管的形成密切相关，参与肿瘤的发生、发展和转移过程^[18]，近期研究发现新辅助化疗降低晚期乳腺癌患者血浆相 miR-200c、IL-2R、IL-6 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平，对晚期乳腺癌有改善作用^[19]。本研究结果显示出乳腺癌患者术后炎症相关 CRP、IL-6、IL-8、IL-2R、TNF-α 血清水平显著升高，持续 1 周以上，围手术期予以三黄煎剂炎症因子可以显著降低术后炎症相关因子升高，具有减少肿瘤侵袭、转移的潜在功效。我们前期相关研究显示三黄煎剂改善乳腺癌围手术期患者应激状态并降低 IL-6 水平表达。本研究基于患者术后中医四诊收集、临床辨证，乳腺癌术后患者多表现出乏力、气短、懒言、声低、自汗、头晕目眩、胸闷胸痛、局部疼痛、痛处不移、皮瓣、瘀斑、舌淡紫或淡黯、齿痕等症状，中医辨证属气虚血淤，脉络淤阻，以益气活血通络止痛为功效的三黄煎剂，药证合拍，显著改善患者中医症状，同时观察期改善手术后炎症反应症状积分，并增加了相关炎症因子，如 CRP、IL-8、IL-2R 等检测，体现出中医药通过辨证，改善乳腺癌术后症状的同时，可以减轻患者炎症反应，具有减少乳腺癌远期转移复发的潜在功效。

本研究观察围手术期 1 周患者炎症变化及三黄煎剂干预功效，时间短，间接反映三黄煎剂减少乳腺癌术后转移复发的潜在功效，今后需要扩大延长观察 5 年患者无病生存率变化，以获得中医药改善乳腺癌患者术后生存直接证据。

参考文献

- [1] 胡晓凤, 姜勇, 曲宸绪, 等. 中国女性乳腺癌人群归因危险估计 [J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(10): 796-800.
- [2] 陆正鑫, 姜军. 癌症全身治疗难点问题的思考及展望 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(1): 1-4.
- [3] 高洪元. 原发性肝癌患者炎性细胞因子检测的临床诊断价值

- [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(2): 86-89.
- [4] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎性微环境与“癌毒”病机相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 14-17.
- [5] 江泽飞. 乳腺癌“围手术期”治疗的若干热点问题——《中国版 NCCN 乳腺癌临床实践指南》解读[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(8): 508-510.
- [6] 田春梅, 齐静. 乳腺癌患者围手术期的中医药治疗探讨[J]. 河北中医药学报, 2012, 27(4): 27-28.
- [7] 郭建辉. 周仲瑛教授“癌毒学说”新论[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(11): 6-8.
- [8] 许岩磊, 陈曦琰, 陈绪, 等. 三黄煎剂调节 Aurora 激酶 A 促进乳腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 469-474.
- [9] 张晓清, 卞卫和, 李琳, 等. 三黄抗氧化方抑制乳腺癌 MCF-7 细胞氧化应激与增殖的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 64-67.
- [10] 卞卫和, 姚昶, 李琳, 等. 三黄抗氧化方抑制乳腺癌患者围手术期应激状态的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(7): 590-594.
- [11] 许岩磊, 陈绪, 陈曦琰, 等. 三黄煎剂抑制 Aurora 激酶 A 增强表柔比星对乳腺癌 MCF-7 细胞药效的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(10): 2060-2068.
- [12] 韦薇. 气虚血瘀证诊断指标的德尔菲法及临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2200-2201.
- [13] 陆靖, 史铁英. 乳腺癌患者“创伤后成长”的研究进展[J]. 医学与哲学, 2014, 35(5B): 58-60, 80.
- [14] 余红敏, 罗海平, 毛哲玉, 等. 加速康复外科对乳腺癌改良根治术患者应激及炎症反应的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2015, 29(6): 523-527.
- [15] Ausoni S, Boscolo-Rizzo P, Singh B, et al. Targeting cellular and molecular drivers of head and neck squamous cell carcinoma: current options and emerging perspectives [J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(3): 413-426.
- [16] Wang Y, Wan M, Zhou Q, et al. The Prognostic Role of SOCS3 and A20 in Human Cholangiocarcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141165.
- [17] Goswami S, Sharma-Walia N. Crosstalk between osteoprotegerin (OPG), fatty acid synthase (FASN) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer: implications in carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 58953-58974.
- [18] 邹佳芮, 李墨林, 李连宏, 等. IL-8 与乳腺癌关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(3): 295-298.
- [19] 王文江. 新辅助化疗对晚期乳腺癌患者血浆 microRNA 及肿瘤相关指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(11): 1509-1511, 1515.

收稿日期: 2016-10-07 编辑: 王娜娜

· 中医药 · 中西医结合 ·

从脾胃论治肺癌化疗性呕吐

寇永锋¹, 门九章²

1. 山西中医学院中医临床学院中医内科教研室, 山西 晋中 030619;

2. 山西中医学院, 山西 晋中 030619

关键词: 肺癌; 化疗性呕吐; 脾胃; 肺脾气虚证; 脾胃阳虚证

中图分类号: R 734.2 R 223.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0262-03

在我国, 肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 肺癌的发病率及病死率已居所有恶性肿瘤之首^[1]。肺癌发病率中非小细胞肺癌约占肺癌的 85%, 小细胞肺癌约占肺癌的 15%~20%。大多数非小细胞肺癌患者在确诊时已失去手术机会, 需要化疗治疗, 而小细胞肺癌是以化疗为主的综合治疗。因此, 化疗是肺癌的主要治疗方法^[2]。然而化疗药物极易引起恶心、呕吐。恶心、呕吐可导致患者体质下降、电解质紊乱、食欲下降, 严重者还会影响癌症患者的化疗进展, 从而导致化疗失败。笔者认为肺癌化疗性呕吐当从

脾胃论治, 通过调理脾胃, 提高人体抗病能力, 恢复人体“脾升胃降”正常气机, 则能有效地预防和减少肺癌化疗性呕吐的发生, 从而提高患者生活质量, 延长患者生存率。

1 肺癌与脾胃关系

肺癌的发生与脾胃关系密切。肺癌属中医学肺积、痞癖、咳嗽等范畴。其发生主要是正气先虚, 邪毒乘虚而入, 肺脏功能失常, 肺气膈郁, 宣降失司, 气机不畅, 气滞血瘀, 阻滞络脉, 津液输布不利, 壅结为痰, 痰瘀交阻, 日久逐渐形成^[3]。肺癌因虚为病, 因虚而致实, 全身属虚, 局部属实。其病机可概括为正虚邪实。正虚以脾胃虚弱为主; 邪实以气滞、痰凝、血瘀为