

自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效

刘非¹, 杨宗宇², 蒋玥¹, 马芹³, 张振山¹, 张萌³, 王国华¹, 赵恩锋¹

1. 沧州中西医结合医院放疗科, 河北 沧州 061001; 2. 沧州中西医结合医院骨九科, 河北 沧州 061001;
3. 沧州中西医结合医院放疗科四科, 河北 沧州 061001

摘要: **目的** 探讨自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效。**方法** 选择 2015 年 5 月至 2017 年 1 月期间收治的 90 例癌性发热患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 各 45 例。对照组患者给予吲哚美辛栓治疗, 治疗组患者给予自拟清热散瘀解毒汤治疗, 两组患者均连续给予治疗 2 个疗程。比较两组患者退热疗效, 治疗后生活质量, 治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及环氧化酶-2(COX-2)水平, 及不良反应发生率。**结果** 治疗组患者治疗后退热的总有效率为 82.22%, 明显高于对照组的 55.56% ($\chi^2 = 7.465, P = 0.006$)。治疗组患者治疗前后的卡氏评分增加稳定率为 95.56%, 明显高于对照组的 82.22% ($\chi^2 = 4.050, P = 0.044$)。两组患者治疗前血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平均明显降低, 且治疗组明显低于对照组, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.01)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.155, P = 0.694$)。**结论** 自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效显著, 能够明显改善患者生活质量, 降低血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平, 且安全性较好。

关键词: 清热散瘀解毒汤; 癌性发热; 生活质量; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 环氧化酶-2

中图分类号: R 273 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1558-03

癌性发热, 又称肿瘤性发热, 是在癌症患者中出现的与恶性肿瘤直接相关的非感染性发热或肿瘤治疗中出现的发热^[1]。癌性发热是中晚期恶性肿瘤的常见并发症之一, 多见于癌症进展期, 占癌症并发症死亡人数的 70% 以上^[2]。近年来, 随着环境的污染和肿瘤发病率的增加, 癌性发热的发病率有逐年增高的趋势, 严重影响着患者的身体健康。目前, 临床治疗癌性发热主要采用非甾体类抗炎药、抗生素、激素等, 然而这些药物都有较为明显的不良反应和耐受性, 且停药后容易引起体温回升, 影响着患者的生活质量和生存率^[3]。本院自拟清热散瘀解毒汤是由水牛角、黄柏、怀牛膝、丹参、赤芍、桃仁、丹皮、黄芩、知母、甘草等多种中成药煎制而成的汤剂, 具有活血化瘀、清热解毒之功效。本研究探讨本院自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效, 研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 5 月至 2017 年 1 月我院肿瘤科收治的 90 例癌性发热患者作为研究对象,

按随机数字表法随机分为对照组和治疗组, 各 45 例。对照组男 31 例, 女 14 例; 年龄 36 ~ 80 (59.12 \pm 13.47) 岁; 卡式 (karnofsky performance status, KPS) 评分 60 ~ 90 (76.20 \pm 10.88) 分; 病程 2 ~ 31 (16.25 \pm 9.31) 月。治疗组男 30 例, 女 15 例; 年龄 37 ~ 79 (58.65 \pm 15.24) 岁; KPS 评分 57 ~ 90 (75.28 \pm 11.13) 分; 病程 3 ~ 30 (15.80 \pm 10.39) 月。两组患者性别、年龄、KPS 评分、病程等一般资料比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。所有患者均于入组后告知本研究并签署知情同意书, 另外本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准与排除标准 **纳入标准:** (1) 经细胞学和病理学检测病理组织确诊为恶性肿瘤; (2) 经中医辨证为血瘀型发热^[4]; (3) 至少每日 1 次体温发热在 37.3 $^{\circ}\text{C}$ 以上; (4) KPS 评分 ≥ 50 ; (5) 预计生存期 $>$ 半年。**排除标准:** (1) 伴有严重心肺功能不全患者; (2) 合并肝、肾等疾病患者; (3) 合并有造血系统疾病患者; (4) 合并有精神类疾病患者; (5) 妊娠或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 对照组患者给予吲哚美辛栓 (购自上海现代制药股份有限公司, 规格 100 mg/粒, 国药准字 H31020401) 治疗, 1 粒/次, 1 次/d, 塞肛, 7 d 为 1 个疗程, 连续给予治疗 2 个疗程。治疗组患者给予本院自拟清热散瘀解毒汤治疗, 自拟清热散瘀解毒

汤,包括水牛角 100 g,黄柏 35 g,怀牛膝 15 g,丹参 15 g,赤芍 12 g,桃仁 10 g,丹皮 10 g,黄芩 10 g,知母 10 g,甘草 4 g,煎服,150 ml/剂,2 剂/d,早晚各服 1 剂,7 d 为 1 个疗程,连续给予治疗 2 个疗程。

1.4 退热疗效 依照《中药新药临床研究指导原则》中关于退热疗效的标准^[5],主要分为 3 个等级。

(1) 显效:用药 2 个疗程后,体温下降 $>1.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或体温恢复正常水平,停药 3 d 内体温平衡;(2) 有效:用药 2 个疗程后,体温下降 $0.5\sim 1.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并且体温未恢复正常,停药 3 d 内体温平衡;(3) 无效:用药 2 个疗程后,体温下降 $<0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或体温上升。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 生活质量评价 依照《内科肿瘤学》中关于肿瘤患者生活质量疗效评价标准^[6],应用 KPS 评分评价患者治疗后生活质量。(1) 增加:治疗后 KPS 评分相比治疗前增加 10 分甚至 10 分以上;(2) 稳定:治疗后 KPS 评分相比治疗前增加或减少在 10 分以内;(3) 降低:治疗后 KPS 评分相比治疗前减少 10 分甚至 10 分以上。增加稳定率 = (增加例数 + 稳定例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 检测指标 所有患者均于治疗前后在空腹状态下抽取静脉血 5 ml。检测并比较两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 及环氧合酶-2 (COX-2) 水平。血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平的检测均采用双抗夹心酶联免疫 (ELISA) 检测试剂盒,所用试剂及检测试剂盒均购自齐一生物科技(上海)有限公司,所有操作均符合试剂盒说明书中的试验规程指南要求。记录并比较两组患者治疗期间腹泻、头痛、皮疹等不良反应的发生率。

1.7 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件包处理数据。计数资料以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者退热疗效比较 治疗组患者治疗后退热的总有效率为 82.22%,明显高于对照组的 55.56%,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.465, P = 0.006$)。见表 1。

2.2 两组患者卡氏评分增加稳定率比较 治疗组患者治疗前后的卡氏评分增加稳定率为 95.56%,明显高于对照组的 82.22%,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.050, P = 0.044$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2

水平比较 两组患者治疗前血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平均明显降低,且治疗组明显低于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 3。

表 1 两组患者退热疗效比较 [$n = 45$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗组	14(31.11)	23(51.11)	8(17.78)	37(82.22)
对照组	9(20.00)	16(35.56)	20(44.44)	25(55.56)
χ^2 值				7.465
P 值				0.006

表 2 两组患者卡氏评分增加稳定率比较 [$n = 45$, 例 (%)]

组别	增加	稳定	降低	增加稳定率
治疗组	30(66.67)	13(28.89)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	16(35.56)	21(46.67)	8(17.78)	37(82.22)
χ^2 值				4.050
P 值				0.044

表 3 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平比较 ($n = 45, \mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α	IL-1 β	COX-2
治疗组	治疗前	2.46 \pm 0.21	19.58 \pm 3.19	135.68 \pm 4.02
	治疗后	1.03 \pm 0.09**	7.15 \pm 1.22**	71.17 \pm 3.02**
对照组	治疗前	2.50 \pm 0.24	20.08 \pm 3.35	136.17 \pm 4.81
	治疗后	1.95 \pm 0.15*	14.37 \pm 2.01*	105.34 \pm 3.89*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗过程中不良反应发生率比较 治疗期间,两组患者均未有严重的不良反应,在接受对症治疗后,均逐渐好转。治疗组中腹泻 1 例,头痛 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 6.67%;治疗组中有腹泻 2 例,头痛 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 8.89%;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.155, P = 0.694$)。

3 讨论

现代医学研究认为,癌性发热的发病与组织缺血缺氧、溃疡坏死,肿瘤细胞过度繁殖,肿瘤细胞破坏后释放肿瘤坏死因子,肿瘤并发出血,肿瘤细胞引发体液免疫导致机体体温调节中枢发热,体温中枢功能障碍等多种因素有关,是影响癌症患者生活质量的重要原因之一^[7-8]。目前,临床治疗癌性发热主要以对症治疗为主,多采用非甾体类抗炎药和激素类等,虽能在短时间内降低患者体温,但癌性发热是一个长期的过程,需要足量持续用药,会引起眩晕、腹痛、出汗、出血、消化道溃疡等多种并发症,影响患者的生活质量,甚至危及患者生命安全^[9]。祖国传统医学认为,癌性发热属“内伤发热”范畴,主要由于机体阴阳失调、

瘀毒内聚、气血偏虚、蕴久发火所致,血瘀型癌性发热治疗应坚持辨病与辨证相结合的原则,治病关键在于“瘀”、“虚”、“毒”,治疗应以活血化瘀、清热解毒为宜^[10-11]。本院自拟清热散瘀解毒汤含有水牛角、黄柏、怀牛膝、丹参、赤芍、桃仁、丹皮、黄芩、知母、甘草等多种中成药,其中水牛角具有降热解毒、凉血清心之功效,黄柏具有泻火除蒸、疗疮解毒、清热燥湿之功效,怀牛膝具有活血、引火归元之功效,丹参具有凉血消痈、活血止痛、清心除烦之功效,赤芍和丹皮具有活血散瘀、清热凉血之功效,桃仁具体活血散瘀之功效,黄芩具有清上焦之热之功效,知母具有清肺肾之火之功效,甘草具有泻火解毒、清热燥湿之功效,诸药合用共同发挥活血化瘀、清热解毒之功效^[12-13]。本研究探讨本院自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效,以期为临床治疗血瘀型癌性发热提供一定的指导思路。

本研究结果显示,治疗组患者治疗后退热的总有效率为 82.22%,明显高于对照组的 55.56%,提示自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的退热疗效显著。这可能是由于自拟清热散瘀解毒汤对血瘀型癌性发热辨证用药,因人制宜,病证结合,标本兼治,对血瘀型癌性发热的治疗具有针对性,故疗效显著^[14]。本研究还显示,治疗组患者治疗前后的卡氏评分增加稳定率为 95.56%,明显高于对照组的 82.22%,提示自拟清热散瘀解毒汤能够明显改善血瘀型癌性发热患者的生活质量。癌性发热是引起肿瘤患者生活质量差的主要因素,自拟清热散瘀解毒汤能够明显降低患者发热,不良反应较少,有利于患者生活质量的改善^[15]。同时,治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平均明显降低,且治疗组降低较对照组更明显,提示自拟清热散瘀解毒汤能够明显降低血瘀型癌性发热患者血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平。TNF- α 是一种由免疫细胞生成的肿瘤坏死因子,对肿瘤细胞具有杀灭作用,然而 TNF- α 会诱导产生 IL-1 β 等白介素的分泌,引起人体自身发热。COX-2 是一种肿瘤的催化剂,能够引起肿瘤细胞的增殖。TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 均参与机体的发热过程,同时与肿瘤的发生和发展具有紧密的联系^[16]。本院自拟清热散瘀解毒汤可能通过下调机体 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平,来抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的致炎作用,下调 COX-2 蛋白的表达,从而发挥降低患者机体体温的作用。另外,本研究两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的不良反应较少,这可能是由

于自拟清热散瘀解毒汤避免了西药长期应用所引起的不良反应,而具有较好的安全性^[17]。

综上所述,自拟清热散瘀解毒汤治疗血瘀型癌性发热的临床疗效显著,能够明显改善患者生活质量,降低血清 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2 水平,且安全性较好。

参考文献

- [1] Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4):910-914.
- [2] Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? [J]. *Cancer*, 2012, 118(23):5823-5829.
- [3] 陈惠东, 谢红妹, 徐培培. 热毒宁注射液联合消炎痛栓剂治疗癌性发热 30 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(1):31-33.
- [4] 陈凯, 王庆才. 癌性发热辨治[J]. *江苏中医药*, 2004, 25(8):48-49.
- [5] 陆承勇. 中医药治疗癌性发热的疗效观察[J]. *微量元素与健康研究*, 2015, 32(6):29-30.
- [6] 李全志. 痰热清注射液治疗癌性发热的疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(15):276-277.
- [7] 郭利华, 陈宝财, 盛文, 等. 清热化痰法配合穴位贴敷治疗癌性发热的临床研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2012, 33(1):22-23.
- [8] Purhonen AK, Juutilainen A, Vänskä M, et al. Human plasma cell-free DNA as a predictor of infectious complications of neutropenic fever in hematological patients[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2015, 47(4):255-259.
- [9] 吴俊生. 小柴胡汤联合吡喹酮治疗中晚期原发性肝癌性发热的临床分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(20):149-150.
- [10] 张海波, 罗淑仪, 朱燕娟. 从正虚为本、癌毒为标辨治癌性发热[J]. *新中医*, 2015, 47(4):3-5.
- [11] 陈孟溪, 宋琳, 吴侠, 等. 清热散瘀解毒方治疗癌性发热(血瘀证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(9):1705-1707.
- [12] 乔小燕, 张爱萍, 宋国平, 等. 自拟癌热清汤剂治疗癌性发热的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2012, 20(3):34-35.
- [13] 王昊, 周晓艳, 饶群阳. 自拟癌热清方治疗癌性发热临床研究[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(16):9-11.
- [14] 李敏, 柳刚, 项叶萍. 补中益气汤与新癍片联合治疗癌性发热 115 例临床观察[J]. *甘肃医药*, 2013, 32(11):836-838.
- [15] He L, Zhou C, Zhao S, et al. Once-daily, oral levofloxacin monotherapy for low-risk neutropenic fever in cancer patients: a pilot study in China[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(3):359-362.
- [16] 陈孟溪, 廖敏, 宋琳, 等. 清热散瘀解毒方对发热大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 含量的影响[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(7):1108-1110.
- [17] 刘畅, 徐萌. 清热解毒类中药治疗癌性发热的 Meta 分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(40):1-5.