

顺铂导致化疗相关恶心呕吐反应的中药防治

芦殿荣¹, 芦殿香², 殷玉琨¹, 何生奇^{1*}, 于建华¹, 柏大鹏³, 王芳¹, 高音¹, 杜艳林¹, 王宁军¹, 冯利¹
(1. 中国中医科学院望京医院 肿瘤科, 北京 100102; 2. 青海大学医学院高原医学研究中心, 西宁 810001;
3. 北京中医药大学, 北京 100029)

摘要: 中医认为顺铂(化疗)导致相关恶心呕吐反应(CINV)的病因病机为药物毒邪伤正致脾胃虚弱, 脾不运湿, 湿浊内生, 胃失和降, 胃气上逆所致, 证属本虚标实。临床分为实证、虚证、虚实夹杂证。实证多分为痰湿中阻、肝郁气滞、脾胃湿热等型; 虚证常分为脾胃虚寒、胃阴不足、脾胃气虚等型。治法多为化痰、益气、健脾、降逆、温中、逐瘀。常用方剂, 以化痰为主者如小半夏汤、小半夏加茯苓汤、温胆汤、苓桂术甘汤; 以益气为主者如香砂六君子汤、柴芍六君子汤、四君子汤、参苓白术散; 以降逆为主者如旋覆代赭汤等。临证采用中西医结合疗法, 能取长补短, 提高止吐效果, 减少不良反应, 改善患者生活质量, 提高化疗依从性。

关键词: 顺铂; 恶心呕吐反应(CINV); 病因病机; 中医药防治

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2014)04-0645-03

TCM treatment on chemotherapy induced nausea and vomiting

LU Dianrong¹, LU Dianxiang², YIN Yukun¹, HE Shengqi^{1*}, YU Jianhua¹, BAI Dapeng³,
WANG Fang¹, GAO Yin¹, DU Yanlin¹, WANG Ningjun¹, FENG Li¹

(1. Oncology Department of Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;
2. Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China;
3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: According to traditional Chinese medicine, the pathogenesis of chemotherapy induced nausea and vomiting caused by cisplatin is the weakness in the spleen and stomach caused by drug toxin as spleen do not transport and digest wet causing endogenous dampness and stomach qi upward reverse causing the disorder of the stomach qi, which is syndrome of deficiency ben and excessive biao. In clinic, its syndrome could be divided into three kinds: excess syndrome, deficiency syndrome and intermingled deficiency and excess syndrome. Syndrome of excess is usually divided into retention of phlegmatic dampness, stagnation of liver Qi, and spleen stomach damp heat, etc and syndrome of excess usually spleen deficiency, stomach yin deficiency, and deficiency of spleen qi and stomach qi, etc. Therefore, the commonly used treatment methods are reducing phlegm, tonifying qi, strengthening spleen, calming the adverse-rising energy, warming the spleen and stomach or removing stasis, etc. To reduce phlegm, formula like small pinelliae decoction is used, which includes small pinelliae poria together with fuling decoction, Wendantang decoction, poria & cassia combo decoction. To tonify qi, prescriptions like Xiangsha decoction of six noble drugs, Chaishao decoction of six noble drugs, decoction of four mild drugs and Shenlingbaizhu powder are used. To calm the adverse-rising energy, Xuanfu-Daizhe decoction is used. In clinic treatment, the therapy combining traditional Chinese medicine and western medicine, which is a complement to each other, could improve the antiemetic effect, reduce adverse reaction and better the

[基金项目] 中国中医科学院院级资助临床自由探索项目“穴位注射对含顺铂化疗患者 CINV 影响的临床研究”(ZZ0708089)。

[作者简介] 芦殿荣(1978-), 女, 博士, 副主任医师。研究方向: 中医药抗肿瘤临床及基础研究。

* [通信作者] 何生奇, 男, 硕士, 主治医师, 电话: 010-84739132, 电子邮箱: heshengqi@sina.com。

life quality of patients ,hence enhance patients' chemotherapy compliance.

Key words: cisplatin; chemotherapy induced nausea and vomiting; etiology and pathogenesis; Chinese medicine prevention

化疗几乎贯穿恶性肿瘤治疗的各个阶段,使许多肿瘤患者生命得以延长甚至治愈,但化疗相关恶心呕吐反应(CINV)发生率高达65%~85%,其中顺铂致吐率几乎达100%^[1]。据统计^[2-3]在我国以顺铂为主的化疗方案或含顺铂的联合化疗方案占有所有化疗方案的70%~80%。顺铂具有抗癌谱广、价廉、疗效确切的特点,而影响其临床应用的最主要不良反应是恶心呕吐。严重的CINV往往使患者拒绝或推迟化疗而中断治疗,有效防治CINV是提高化疗疗效的重要手段,也是提高患者化疗依从性的重要前提。中医药防治顺铂相关CINV具有较好的临床疗效^[4-6],且毒副作用少,概述如下。

1 中医对CINV病因病机的认识

古书无化疗相关恶心呕吐的记载,根据症状,本病当属中医学“呕吐”范畴。癌症患者正气亏虚,化疗药物作为一种外邪,在杀伤癌细胞的同时也严重损伤胃肠道组织,而致脾胃虚弱,脾不运湿,湿浊内生,并且化疗期间患者多卧床,活动量少,易生内湿,脾虚则湿邪乘虚而入,内外湿邪合而困脾,脾胃运化失职,导致胃气上逆则表现为呕吐。由此可见,化疗相关恶心呕吐多属本虚标实,邪正的虚实是疾病的重点,贯穿于疾病的始终。

2 CINV中医分型及其相应治则

魏自敏^[7]将化疗相关恶心呕吐分为3型,分别为:实证、虚证以及虚实夹杂证。实证又分为3型:痰湿中阻型,治则温化痰饮,和胃降逆;肝郁气滞型,治则为舒肝解郁,理气消痞;脾胃湿热型,治则为清热化湿,理气和中;虚证分为3型:脾胃虚寒型,治则为温中和胃降逆;胃阴不足型,治则为治以益胃养阴,和胃降逆;虚实夹杂型,治则为辛开苦降法。同样也有以虚实而论治者,并且在虚证中加胃虚有热型,治则为降逆止呃,益气清热。高丽萍^[8]将其分为4型,分别为:脾胃气虚型,脾阳虚损型,气血两虚型以及脾虚湿困型,与其相对应的治则为健脾益气,和胃降逆,温中化湿以及养血滋阴。

3 顺铂导致CINV的治疗

3.1 经方 1) 旋覆代赭汤:出自《伤寒论》,治则:降逆化痰,益气和胃。贾瑞明等^[9]对旋覆代赭汤及其加减方预防CINV,采用临床随机对照试验进行了Meta分

析,分析认为其在预防恶性肿瘤CINV方面,与对照组相比较并无治疗优势,但是其可有效预防某些止呕西药的不良反应。2) 温胆汤:出自《三因极一病证方论》,治则:化痰和胃,养心安神。孙本强等^[10]采用温胆汤加减联合盐酸格拉司琼对顺铂所致CINV进行自身交叉对照的临床试验研究方法,结果发现化疗前3d止呕有效率中药组高于格拉司琼组。3) 半夏泻心汤:方出《伤寒论》,治则:和胃健脾,辛开苦降。张新龙等^[11]报道90例化疗患者在使用中枢止吐剂枢丹基础上加用半夏泻心汤防治顺铂联合化疗所致CINV,其研究结果表明总有效率77.8%,高于对照组枢丹组(总有效率35.6%),2组比较具有统计学意义。何江进^[12]将60例胃肠肿瘤患者随机分为2组,单纯使用胃复安为对照组,半夏泻心汤联合胃复安组为治疗组,化疗第3天评价患者化疗后恶心、呕吐及腹痛的情况,结果表明治疗组化疗后恶心、呕吐控制的总有效率为96.67%,高于对照组的66.67%;治疗组化疗后腹痛控制总有效率为100%,高于对照组的83.33%。

3.2 自拟方 武百强等^[13]观察了自拟止吐汤(人参15g,生姜15g,炒白术10g,厚朴10g,枳实10g,陈皮10g,柿蒂10g,丁香10g,茯苓10g,炙甘草10g,姜半夏10g,大枣5枚)防治非小细胞肺癌化疗所致胃肠道反应的临床效果,将84例非小细胞肺癌患者随机分成治疗组及对照组,结果表明治疗组消化道不良反应比对照组少,2组比较, $P < 0.05$ 。刘南梅^[14]在常规使用止吐治疗的基础上,治疗组采用益气降逆法为治则的自拟方止吐散(天门冬20g,麦门冬20g,党参15g,白术10g,茯苓10g,竹茹10g,制半夏10g,赭石10g,炙甘草10g,砂仁6g)治疗,结果显示治疗组3~4级恶心呕吐发生率为39.47%,显著性低于对照组76.32% ($P < 0.01$)。汪代杰等^[15]观察运用自拟镇冲降逆止呕方(赭石30g,玉竹15g,炒山楂10g,神曲10g,炒麦芽10g,旋覆花10g,陈皮10g,竹茹10g,姜半夏10g,黄连8g,木香6g,紫苏6g)治疗顺铂所致CINV,张影等^[16]观察自拟扶正消瘤丸(黄芪30g,鸡内金15g,半枝莲15g,生薏苡仁15g,人参10g,鳖甲10g,砂仁10g,白术10g,茯苓10g,当归10g,焦麦芽、神仙、山楂各10g,炒谷芽10g,山慈菇6g)治疗CINV均有明显疗效。

4 结语

从近年来的文献研究看,中医对顺铂导致 CINV 的病因,可大致概括为药物毒邪伤正而致脾胃虚弱,脾不运湿,湿浊内生;其病机可概括为胃失和降,胃气上逆,证候总的表现为本虚标实,临床多将其分为实证、虚证、虚实夹杂证。实证可大致概括为痰湿中阻型、肝郁气滞型、脾胃湿热;虚证可总结为脾胃虚寒型、胃阴不足型、脾胃气虚等型。治法多为化痰、益气、健脾、降逆、温中、逐瘀,常用方剂或以化痰为主,如小半夏汤、小半夏加茯苓汤、温胆汤、苓桂术甘汤;或以益气为重,如香砂六君子汤、柴芍六君子汤、四君子汤、参苓白术散;亦有以降逆为主的,如旋覆代赭汤,自拟方亦多以上述方剂为加减。临床采用和西药止吐药物联合的方法,既达到提高止吐效果的目的,又能够有效减少西药止吐药物的不良反应^[17-23]。

笔者认为,目前中药治疗顺铂相关 CINV,仍存在以下问题:1) 中医对顺铂导致 CINV 没有统一或者相对统一的辨证分型标准和疗效评定标准,很难进行比较深入的临床科研;2) 中药治疗顺铂所致 CINV 临床报道多是中医专家在临证实践过程中对个案病例或系列病例的经验总结,缺乏严格设计的前瞻性临床试验研究,就已发表的大部分临床研究文献表明其设计质量不高,随机对照试验比例不大,样本数量较少,测量指标不明确,证候或疗效判断指标难以规范化和量化,报告的疗效可重复性低,且疗效指标多为临床症状等主观中间指标。上述问题影响了结果的可靠性,研究的科学价值很难得到广泛认可。笔者认为,今后采用随机、对照、前瞻性临床试验研究方法,合理计算样本量,以国际公认或者业内公认指标进行疗效评判,使结果科学可信;此外,可考虑引入第三方独立评估治疗的确切效果。突出中医特色,并加强中医团队的协调协作,制定统一的辨证分型标准和具有中医特色的疗效评定标准。

参考文献:

[1] 崔德利,王立新,符成杰. 格拉司琼配合艾灸预防肺癌化疗所致恶心呕吐的临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(3): 390-391.
[2] 夏青,陈军. 香砂六君子汤加味合盐酸昂丹司琼注射液治疗化疗后恶心呕吐[J]. 吉林中医药, 2014, 34(2): 164-165.
[3] 余翔. 足三里穴位注射治疗肺癌化疗后顽固性呕吐 1 例[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 92-93.
[4] 芦殿荣,芦殿香,何生奇. 顺铂导致 CINV 中西医防治研究进展[C]//2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛会议论文集.

北京:首届全国中医肿瘤高峰论坛,2012.
[5] 芦殿荣,芦殿香,何生奇. 顺铂导致 CINV 中医外治研究进展[C]//2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛会议论文集. 北京:首届全国中医肿瘤高峰论坛,2012.
[6] 芦殿荣,芦殿香,何生奇. 顺铂导致 CINV 中药防治研究进展[C]//2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛会议论文集. 北京:首届全国中医肿瘤高峰论坛,2012.
[7] 魏自敏. 肿瘤患者化疗呕吐的辨证论治[J]. 中医临床研究, 2011, 13(3): 87-88.
[8] 高丽萍. 顺铂化疗后胃肠道反应的中医治疗对策[J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(11): 60-61.
[9] 贾瑞明,宋俊生. 旋覆代赭汤及其加减方预防肿瘤化疗后恶心呕吐临床随机对照试验的 Meta 分析[J]. 吉林中医药, 2010, 30(3): 218-219.
[10] 孙本强,魏正茂. 中药与格拉司琼对顺铂化疗呕吐反应临床自身交叉对照研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(11): 70-71.
[11] 张新龙,王根发. 半夏泻心汤防治顺铂联合化疗所致恶心呕吐 90 例[J]. 江西中医药, 2007, 38(10): 28.
[12] 何江进. 半夏泻心汤防治胃肠肿瘤化疗引起的胃肠道反应临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(4): 581-582.
[13] 武百强,潘琦. 止吐汤防治非小细胞肺癌化疗胃肠道反应临床观察[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(12): 819.
[14] 刘南梅. 止吐散治疗化疗呕吐证临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 130-131.
[15] 汪代杰,姚健,王顺和,等. 镇冲降逆止呕方治疗恶性肿瘤化疗迟发性呕吐临床观察[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(2): 204-205.
[16] 张影,蔡小平,罗银星,等. 扶正消瘤丸治疗恶性肿瘤化疗后胃肠道反应 100 例[J]. 中医研究, 2012, 25(1): 45-46.
[17] 芦殿荣,芦殿香,何生奇,等. 穴位刺激防治含顺铂方案化疗患者消化道副反应的临床研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2012, 10(10): 66-70.
[18] 芦殿荣,芦殿香,魏萌,等. 穴位注射对含顺铂化疗患者化疗相关恶心呕吐影响的临床试验研究[J]. 针灸临床杂志, 2013, 10(10): 33-38.
[19] 夏宁俊,田永立,章永红. 中医化痰法在胃癌治疗中的应用[J]. 吉林中医药, 2012, 32(9): 885-887.
[20] 温富春,纪凤兰,丁涛,等. 紫红参提取物抗肿瘤作用的实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 200-202.
[21] 黄朝忠,刘智,苏颖. 中医药对肿瘤化疗免疫调节作用的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 256-258.
[22] 钱超,陆清昀,张晓春. 中医药治疗乳腺癌术后[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 259-261.
[23] 姜帆,张帅. 肺癌骨转移机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 344-346. (收稿日期:2014-04-20)