

中西医结合在肺癌治疗中的应用进展

王冬滨*(天津市天津医院心胸外科,天津 300211)

中图分类号 R734 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3310-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.48

摘要 目的:了解中西医结合在肺癌治疗中的应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对肺癌的病因机制和中西医结合治疗的研究进展进行归纳和总结。结果:现代医学理论认为肺癌与基因突变、不良生活习惯和职业暴露等多因素有关;现代中医学理论认为肺癌的病理机制包括邪毒留滞、情志劳倦和饮食内伤等。肺癌的西医治疗以外科手术切除病灶作为首选,但不适合中晚期肺癌患者,且化疗、放疗毒副作用较多;中医药治疗疗效缓慢;中西医结合疗法主要为中药与手术、化疗、放疗和分子靶向疗法的联合治疗,中药减轻了手术、放疗和化疗等引起的机体损害,对病灶的转移有着较好的预防效果。结论:中西医结合治疗肺癌取得了一定进展,但有关肺癌的辨证分型尚不规范,中医药治疗机制并不明确,缺乏大规模、多中心、随机、双盲的对照研究。

关键词 肺癌;中西医结合疗法;中医药

随着全球环境污染的加剧,肺癌发病率呈不断上升趋势。2012年,全球约有1 410万新发癌症病例,其中肺癌病例约为180万(占12.8%)。2013年,我国肺癌发病率和病死率在恶性肿瘤排名中均居首位,成为威胁我国居民生命健康的主要疾病^[1]。肺癌早期缺乏特异性症状,临床确诊时多属晚期。早期肺癌多采取手术治疗,但可根治患者不足30%。放疗和化疗虽有一定效果,但相应的毒副作用大,且复发率较高;免疫治疗对肺癌的疗效仍有待进一步探讨。近年来,中医药在肺癌治疗中的疗效逐步得以肯定,具有减轻药品不良反应和延长患者生存期的优势,中西医结合疗法逐渐成为肺癌的主要治疗方式^[2-3]。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就中西医结合治疗肺癌的研究进展作一综述。

1 肺癌的病因机制

1.1 现代医学理论

肺癌的发生可能与多种因素有关,如基因突变、不良生活习惯和职业暴露等。从肿瘤分子生物学方面分析,肺癌的发生是多基因损伤变异的结果,是一个多步骤、多基因参与的病理过程,包括原癌基因的活化和抑癌基因的失活等多基因的突变。与肺癌相关的癌基因主要有MYC基因家族(包括C-myc、N-myc和L-myc)、RAS基因家族(包括Kras、H-ms和N-ms)、B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)和人表皮生长因子受体2(Her2/neu)等,这些基因的突变可启动细胞增殖信号而使细胞增殖和凋亡调控出现异常,从而引发肿瘤。吸烟是肺癌的高危致病因素,烟草中的化合物有强致癌性,亚硝胺和芳烃类化合物可激活癌基因,导致细胞癌变^[4-6];长期暴露于砷、镍和煤焦油等职业环境的人群的肺癌发生率明显高于普通人群;重工业城市的空气污染致居民每日吸入空气中苯并芘含量超过20支烟燃烧后的苯并芘含量,空气中苯并芘含量每增加1%,居民肺癌的死亡率上升1%~15%;电离辐射也可致肺癌,射线可导致基因突变。

1.2 中医学理论

肺癌属于中医学“肺岩”“息贲”“咯血”“胸痛”等范畴,痰、虚、瘀、毒是其4项致病因素,贯穿整个发病过程,其主要病理

机制为肺气阴虚、邪毒蕴郁、痰毒互结和瘀积成块。现代中医学理论认为,肺癌的病理机制包括邪毒留滞、情志劳倦和饮食内伤等。

2 西医治疗

目前,肺癌的西医治疗仍以外科手术切除病灶作为首选,尤其是完全性切除手术标准的实施,其通过对淋巴结清扫个数和组数进行限制,可对淋巴结进行彻底、系统地清扫,减少淋巴结的假阴性率,提高肺癌患者的生存率^[7]。但外科手术主要适合早、中期肺癌,而80%的肺癌经病理确诊时已为中、晚期,患者已失去手术最佳时机。

放、化疗均可抑制癌细胞的增殖和转移,并促使癌细胞凋亡。放、化疗为非小细胞肺癌的主要治疗手段。晚期非小细胞肺癌常采用铂类与第三代细胞毒性药物的联合化疗方案。小细胞肺癌对化疗药物敏感,故常使用依托泊苷和顺铂(EP)方案作为初始联合化疗方案,基于其在局限期疾病中的疗效和不良反应方面的优势,该方案取代了烷化剂/蒽环类为基础的方案。EP同步胸部放疗推荐用于治疗局限期小细胞肺癌。但是,化疗不良反应发生率高,对骨髓造血功能的抑制作用和对机体自身组织的伤害均较大,在清除、缩小肿瘤细胞的同时给正常细胞也带来了极大损伤,故常因其毒副反应而中断治疗^[8-9]。

随着分子生物学的发展,以分子靶向治疗为代表的生物治疗已成为肿瘤治疗的发展方向。表皮生长因子受体(EGFR)对于肺癌有关的血管生成以及上调血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和白细胞介素(IL)-8等血管生长因子的表达有重要作用,是肺癌发生和发展的重要因素。分子靶向性药物如吉非替尼和厄洛替尼等,将肿瘤细胞膜上或细胞内特异性表达或高表达的分子作为作用靶点,能特异性作用于肿瘤细胞,阻滞其生长、转移或诱导其凋亡,还可同时降低对正常细胞的杀伤作用。此外,抑癌基因、反义基因、免疫基因和基因敲除等从基因角度开展的治疗逐渐得以发展,但仍处于研究阶段^[10]。

3 中医药治疗

中医治疗肺癌用药遵循益气养阴、清热化痰和解毒散结的原则,常用药物为补气药、补阴药、清热解毒药和化痰药,其

*副主任医师,博士。研究方向:肺癌、食管癌、胸外伤等疾病诊治。电话:022-28332917。E-mail:1207269388@qq.com

次为利水消肿药、止咳平喘药、清热凉血药、补血药、理气药和破血消癥药。

陈焕朝等^[11]通过对体外肿瘤细胞模型的研究发现,中药复方可调节凋亡基因的表达,丹参、甘草等在抑制肿瘤细胞增殖和诱导其凋亡中有一定作用。丹参中的丹参酮Ⅱ_A可增加抑癌基因P53、促凋亡基因Bax和凋亡诱导因子Fas等基因表达,下调Bcl-2的表达;甘草可升高细胞内钙离子水平,降低线粒体跨膜电位和上调原癌基因表达等。中药可调节机体免疫功能,发挥抗肿瘤效果,如龙泉复方制剂可提高脾IL-2和干扰素 γ 表达,其组方包括黄芪、白术、党参和甘草等补气药,沙参、麦冬、天冬和百合等补阴药,白花蛇舌草、重楼和鱼腥草等清热解毒药,浙贝母、瓜蒌和半夏等化痰药,茯苓和薏苡仁等利水消肿药。寒、温、平性中药,甘、苦、辛、淡味中药及归肺、脾经的中药在肺癌治疗中较常用。目前,扶正消积方、清金化痰汤、益肺抗癌饮和百合固金方等中药方剂均被应用于肺癌治疗^[12-15]。但是,杨凯等^[16]研究认为,单用中药在肺癌治疗中的疗效并不明显,其总有效率仅为50%。

4 中西医结合疗法

4.1 中药联合手术

中医学认为,手术损伤机体气血,中药可改善肺癌术后患者的气血不足,加速体力恢复,改善临床症状,防止术后复发和转移,提高患者生存率^[17]。朱丽华等^[18]研究发现,中医药是肺癌手术的保护性因素,辅以中药治疗的患者术后生存期明显延长。研究纳入的非小细胞肺癌患者和仅接受手术治疗的肺癌患者的中位无瘤生存期分别为67.4、38.6个月,1年无瘤生存率分别为81.1%、60.8%,2年无瘤生存率分别为62.1%、32.6%,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。目前,临床常在肺癌术前辅以中药进行治疗,其用药原则为扶正健脾、益气补血,建议方选四君子汤、六君子汤、四物汤、归脾汤和六味地黄汤等,旨在补益气血、滋肝补肾、改善患者营养状态、提高耐受力等;术后配以养气补血方,如人参养荣汤、补中益气汤等,旨在加速体力恢复、防止病灶转移。梅宏等^[19]研究参芪扶正注射液对肺癌术后免疫功能的影响发现,参芪扶正注射液能提高肺癌患者术后免疫球蛋白IgG、IgA、IgM,进而缓解手术对机体组织造成的损伤。寿伟臻等^[20]研究显示,Ⅲ期非小细胞肺癌患者术后给予金宁方加味辅助化疗对复发或转移有一定抑制作用,对主要血清肿瘤标志物有相对稳定且持久的控制作用,能明显改善患者临床症状,提高其生存质量。

4.2 中药联合化疗

肺癌患者经化疗后易出现阴伤证候,化疗药物的毒副作用包括骨髓抑制、心脏毒性和肝肾毒性等,部分患者因无法耐受而抗拒治疗。中药对化疗的毒副作用有一定防治功效,在增效、减毒等方面发挥重要作用,能有效改善患者食欲下降、白细胞降低和骨髓抑制等反应。方志红等^[21]研究显示,中药联合化疗组患者在改善体力、免疫力和减少不良反应等方面均明显优于单纯化疗组。徐艳等^[22]的研究给予肺癌患者艾迪注射液联合化疗的方案,患者的IL-6水平得到明显提高,胃肠道不良反应明显减少,提示艾迪注射液辅助肺癌化疗方案有助于增强机体抵抗力。邱冬等^[23]研究在化疗基础上使用康艾注射液治疗肺癌,对化疗方案的疗效及患者生存质量均有提高,

且患者白细胞减少和疲劳等发生率明显降低。

中医学理论认为,化疗对机体的损伤主要涉及气血和五脏。脾胃受损以健脾胃治疗为主,同时加用养心、益肾和补气血的中药,如太子参、白术、苏叶和鸡内金等;肾受损可加用大黄和冬虫夏草等;肝受损可加柴胡疏肝散;气血不足可用归脾汤。如汪德河等^[24]的研究在化疗基础上使用参芪扶正注射液,可有效改善肺癌患者免疫功能和不适症状;齐元富等^[25]的研究在化疗基础上使用大黄廬虫丸,肺癌患者的症状、生存质量和毒副反应等均得以明显改善。

4.3 中药联合放疗

中药联合放疗主要利用中药的增敏作用,如川芎和红花等增强肺癌细胞对射线的敏感性;减少毒副反应,如沙参、天冬、麦冬、百部和百合等可减少放射性食管炎和肺炎等疾病的发生;防护作用,如枸杞子、菟丝子和补骨脂等可保护骨髓。放疗为局部治疗,中医将放疗产生的能量对组织所造成的伤害归为热毒,热毒易伤津耗液,致阴血不足。放疗的毒副作用表现为阴血受损、肺阴不足,辨证施治以养阴生津、清热解毒为主。蔡凯等^[26]研究益气养阴中药对三维适形放疗局部晚期非小细胞肺癌老年患者生存质量及免疫功能的影响,结果显示中药辅助治疗组患者急性放射性肺炎、放射性食管炎等疾病发生率明显降低,生存质量评分提高 >15 分者所占比例明显升高,且外周血常规检验、T细胞亚群变化明显优于单纯放疗组;沈晨君^[27]研究显示,贞芪扶正颗粒联合放疗可改善肺癌患者的全身症状和生存质量;屠洪斌^[5]在放疗基础上使用益气养阴方治疗肺癌,观察组患者的显效率明显高于单纯放疗组,且观察组患者口干、咽痛等症状明显减少,患者的生存质量明显提高。

4.4 中药联合分子靶向疗法

分子靶向疗法为肿瘤治疗的新手段。肺癌治疗中针对信号传导、生长因子及其受体的新型分子靶向药物,在肿瘤体积缩小及缓解率等方面具有优势。但分子靶向药物尚处于研究阶段,存在诸多问题,如使用抗血管生成治疗后,肿瘤细胞可产生耐受性,停药后肿瘤即恢复生长,且患者容易出现皮疹和腹泻等不良反应。高启龙等^[28]研究显示,益气散结方联合化疗及分子靶向治疗晚期非小细胞肺癌组患者的平均生存期为 (7.7 ± 3.2) 个月,中位生存期为 (7.9 ± 3.5) 个月,显著长于单纯化疗及分子靶向治疗组的 (5.1 ± 3.4) 和 (5.8 ± 2.8) 个月,提示益气散结方治疗经化疗及分子靶向治疗无效的晚期非小细胞肺癌患者可能有稳定病灶的作用,在延长患者带瘤生存时间等方面具有优势。

5 结语

随着对肺癌发病机制的探索,中西医结合疗法已成为肺癌治疗的趋势,具有延长患者生存期、提高治愈率的优势。肺癌为正气虚损、痰气瘀毒胶结肺部而成的疾病,通常整体属虚,局部属实,属本虚标实之证。治疗应针对疾病阶段,采取扶正与祛邪,坚持辨证施治、辨证与辨病相结合的个体化治疗原则。西医治疗肺癌的效果明显,但药品毒副作用较大;中医药治疗肺癌以辨证论治为主,对肺癌症状的改善、毒副作用的缓解和生存期的延长等有重要的临床意义,但疗效缓慢;中西医结合治疗肺癌的进展迅速,中药减轻了手术、放疗和化疗等

引起的机体损害,对病灶的转移有着较好的预防效果。目前,中西医结合治疗肺癌取得了一定的进展,但有关肺癌的辨证分型尚不规范,中医药治疗机制并不明确,且缺乏大规模、多中心、随机、双盲的对照研究。相信通过不断努力,中西医结合治疗肺癌必将取得更明显的临床效果。

参考文献

- [1] 崔慧娟.张代钊教授运用中医药治疗肺癌经验的整理和挖掘[D].北京:中国中医科学院,2012.
- [2] 王江江,易鑫,刘炜.中医药治疗肺癌临床研究进展[J].亚太传统医药,2015,11(16):62.
- [3] Lew DT, Blachman K, Zaloshnja E. Chapter 10: a macro-model of smoking and lung cancer, examining aggregate trends in lung cancer rates using the CPS- I and CPS- II and two-stage clonal expansion models[J]. *Risk Anal*, 2012,32(Suppl 1):125.
- [4] Zhou J, Zhao WY, Ma X, *et al*. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2013,34(14):3 626.
- [5] 屠洪斌.益气养阴方减轻肺癌放射治疗毒副反应疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(5):86.
- [6] 谢欢,孙哲,刘根林.中医益气清毒法治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].江西医药,2013,48(8):695.
- [7] 岳东升.非小细胞肺癌的手术标准及预后分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(7):532.
- [8] Liu X, Li Y, Zeng F, *et al*. Chanyubaoyutang, the water extract of a Chinese medicine prescription, induces s-phase arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 11(4): 337.
- [9] Okuda K, Hirose T, Oki Y, *et al*. Evaluation of the safety and efficacy of combination chemotherapy with vinorelbine and platinum agents for patients with non-small cell lung cancer with interstitial lung disease[J]. *Anticancer Res*, 2012,32(12):5 475.
- [10] 寿伟臻,俞杞泉,朱正洪,等.金宁方加味对Ⅲ期非小细胞肺癌患者术后抗复发转移临床评价[J].上海中医药杂志,2014,48(8):30.
- [11] 陈焕朝,贺兰湘,高小海,等.龙泉复方制剂的抑瘤作用及其作用机制[J].肿瘤防治研究,2006,33(4): 255.
- [12] 张毓升.桃红四物汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型肺癌[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7): 310.
- [13] Kong C, Guo WJ, Zha WW, *et al*. A new index comparable to BED for evaluating the biological efficacy of hypofractionated radiotherapy schemes on early stage non-small cell lung cancer: analysis of data from the literature[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(1):7.
- [14] 李凤珍,崔廷宝.对中医药治疗肿瘤靶向药物不良反应的研究与分析[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(6):183.
- [15] 张生潭,兰新宇,陈莉,等.中西医结合治疗与单纯西医治疗肺癌疗效的Meta分析[J].中华中医药学刊,2014,32(10):2 524.
- [16] 杨凯,杨磊.中医在中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌中的作用及研究现状[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(11):157.
- [17] 尚龙华,熊汉鹏.肺癌的中西医结合治疗进展[J].江西中医药,2011,42(10):74.
- [18] 朱丽华,李和根,史美育,等.非小细胞肺癌根治术后无瘤生存期影响因素分析及中药干预效果评价[J].上海中医药杂志,2013,47(2):11.
- [19] 梅宏,陈志昌.参芪扶正注射液对肺癌患者手术后免疫功能的调节作用[J].四川大学学报:医学版,2005,36(3): 449.
- [20] 寿伟臻,俞杞泉,朱正洪,等.金宁方加味对Ⅲ期非小细胞肺癌患者术后抗复发转移临床评价[J].上海中医药杂志,2014,48(8):30.
- [21] 方志红,李雁,李天苗.扶正祛邪方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].时珍国医国药,2013,24(10): 2 433.
- [22] 徐艳,李盼盼,蒋志红,等.艾迪注射液配合化疗治疗肺癌的临床研究[J].陕西中医,2014,35(4):388.
- [23] 邱冬,李馨,姜桂林.康艾注射液联合化疗治疗肺癌的临床研究[J].贵阳中医学院学报,2014,36(4):105.
- [24] 汪德河,周连卉,常纯,等.参芪扶正注射液联合薄芝糖肽与化疗同步治疗老年肺癌的临床疗效观察[J].医学综述,2013,19(4):733.
- [25] 齐元富,李秀荣,李慧杰.大黄廬虫丸治疗肺癌的临床研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(11):115.
- [26] 蔡凯,刘俊波,黄常江,等.益气养阴中药对三维适形放疗局部晚期非小细胞肺癌老年患者生活质量及免疫功能的影响[J].西部中医药,2012,25(11):1.
- [27] 沈晨君.中药治疗肺癌用药规律分析[J].山东中医药大学学报,2011,35(2):127.
- [28] 高启龙,杨峰,刘怀民,等.益气散结攻毒方治疗化疗及靶向药物无效晚期非小细胞肺癌35例[J].中医研究,2014,27(3): 25.

(收稿日期:2016-01-13 修回日期:2016-06-24)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅