

#### 四、乳腺癌的治疗前景

人们将继续关注慢性炎症和肿瘤生长之间的关系,以便能够充分地理解各种预防癌细胞增生的白介素的功能。固有的白介素-2 诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的成熟,导致了癌细胞的凋亡。使用白介素-21 处理的成熟细胞毒性 T 淋巴细胞成为一种辅助治疗,这些细胞具有强大的抗肿瘤特性。在乳腺癌的未来治疗中,TGF- $\beta$  也将发挥重要的作用。限制并阻碍细胞周期进程的能力是攻克肿瘤的一个重要步骤。间充质细胞的抗免疫特性对未来的乳腺癌治疗将发挥重要的作用,这是因为免疫位点通过阻止凋亡和促进细胞增生来促进癌症的发生和转移,显而易见,未来对于肿瘤研究的研究前景是非常广阔的。

#### 参考文献

- Rose AN, Pepin F, Russo C, *et al.* Osteoactivin promotes breast cancer metastasis to bone. *Molecular Cancer Research*, 2007, 5(10):1001-1014
- Moharita AL, Taborga M, Corcoran KE, *et al.* Rameshwar. SDF-1 $\alpha$  regulation in breast cancer cells contacting bone marrow stroma is critical for normal hematopoiesis. *Blood*, 2006, 108(10):3245-3252
- Rameshwar P. Implication of possible therapies targeted for the tachykinergic system with the biology of neurokinin receptors and emerging related proteins. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2007, 2(1):79-84
- Murthy RG, Greco SJ, Taborga M, *et al.* Tac1 regulation by RNA-binding protein and miRNA in bone marrow stroma: implication for hematopoietic activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22(4):442-450
- Rao G, Patel PS, Idler SP, *et al.* Facilitating role of preprotachykinin-1 gene in the integration of breast cancer cells within the stromal

compartment of the bone marrow: a model of early cancer progression. *Cancer Research*, 2004, 64(8):2874-2881

- Bandari PS, Qian J, Yehia G, *et al.* Hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type: a transmembrane protein that is similar to neurokinin 1 interacts with substance P. *Regulatory Peptides*, 2003, 111(1-3):169-178
- Patel HJ, Ramkissoon SH, Patel PS, *et al.* Transformation of breast cells by truncated neurokinin-1 receptor is secondary to activation by preprotachykinin-A peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(48):17436-17441
- Corcoran KE, Rameshwar P. Nuclear factor- $\kappa$ B accounts for the repressor effects of high stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  levels on Tac1 expression in nontumorigenic breast cells. *Molecular Cancer Research*, 2007, 5(4):373-381
- Kretschmar M. Transforming growth factor- $\beta$  and breast cancer: transforming growth factor- $\beta$ /SMAD signaling defects and cancer. *Breast Cancer Research*, 2000, 2(2):107-115
- Yang J, Song K, Krebs TL, *et al.* Rb/E2F4 and Smad2/3 link survivin to TGF- $\beta$ -induced apoptosis and tumor progression. *Oncogene*, 2008, 27(40):5326-5338
- J. Massagu'e. TGF $\beta$  in Cancer. *Cell*, 2008, 134(2):215-230
- Oh HS, Moharita A, Potian JG, *et al.* Bone marrow stroma influences transforming growth factor- $\beta$  production in breast cancer cells to regulate c-myc activation of the preprotachykinin-1 gene in breast cancer cells. *Cancer Research*, 2004, 64(17):6327-6336
- Greco SJ, Rameshwar P. MicroRNAs regulate synthesis of the neurotransmitter substance P in human mesenchymal stem cell-derived neuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(39):15484-15489
- Metz RL, Patel PS, Hameed M, *et al.* Role of human HGFIN/nmb in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2007, 9(5):1-10

(收稿:2010-01-28)

## 结直肠癌化疗不良反应的中医药防治

王建彬 杨宇飞

化疗是结直肠癌治疗的重要手段之一,在抑制或杀伤肠癌细胞的同时,也给机体带来了较大的不良反应,主要有消化道反应和骨髓抑制,以及某些药物引

起的手足综合征等,严重影响了患者的生活质量<sup>[1]</sup>。随着化疗辅助用药的广泛应用,化疗的不良反应得到一定的控制。但是这些药本身的不良反应也日益显现,比如止吐药虽然可使患者没有呕吐,但患者仍然感恶心、食欲不振、大便秘结或在化疗期间因进食量下降而消瘦;粒细胞减少时应用粒细胞集落刺激因子可能会有乏力、低热等症状<sup>[2]</sup>;西医对这些不良反应的防治主要以近期疗效为主,而对机体远期功能的恢

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAH11B01-03)

作者单位:100040 北京,中国中医科学院眼科医院(王建彬); 100091 北京,中国中医科学院西苑医院(杨宇飞)

复疗效欠佳。另外因为部分化疗辅助用药价格较高,导致化疗期间费用有较大增加,部分患者不能按时完成化疗计划。

中医中药在减轻或控制化疗的不良反应方面取得了较好的疗效,在化疗期间正确应用辨证论治中药,不但可以减轻化疗药本身引起的不良反应,减少化疗辅助用药,还可以减轻化疗辅助用药本身的不良反应,使机体功能尽快恢复,从而使患者较顺利地按时完成各个阶段的治疗,提高化疗患者的近、远期疗效<sup>[3]</sup>。在辨证使用中药的同时,还要结合化疗药物和化疗辅助药物的特点,针对性地预防用药,如果不能把握用药时机,则不能收到预期目的,甚至贻误病情。如何掌握中西药用药时机,进而正确地辨证治疗,是取得成功的关键<sup>[4]</sup>。对于结直肠癌,目前常用的化疗药有5-FU、奥沙利铂、卡培他滨等,常见的不良反应有消化道反应、骨髓抑制、末梢神经炎及手足综合征等,这些不良反应的出现存在一定的时间规律,根据化疗药物和化疗辅助药物的药理及患者的生理特点,把每个化疗周期分为两阶段,在辨证的同时,结合辨病进行分期治疗。

### 一、分期论治

1. 消化道反应:消化道反应是结直肠癌化疗最常见的不良反应之一,发生于化疗第1周内,此期化疗药主要损伤胃肠道黏膜,故以恶心呕吐为主要症状,多同步采用5-羟色胺受体抑制剂类止吐药<sup>[5]</sup>,此类药虽可使多数患者不呕吐或少呕吐,但仍可出现恶心、便秘、纳差或纳呆等症状,多日不可恢复,进而使患者体重下降,中医辨证属脾胃虚弱,胃气上逆,治宜和胃降逆,健脾止呕。方拟六君连苏汤加减,基本方:太子参30g、炒白术10g、淡茯苓10g、炙甘草6g、鸡内金30g、生麦芽30g、黄连3g、紫苏梗10g、姜半夏10g、广陈皮10g、香砂仁6g、广木香6g。此期因患者味觉特别敏感,药量不可过大,每次煎药应充分浸泡1~2h,水开后文火煎煮25min,煎取100~150ml,再加水,水开后文火煎煮25min,煎取100~150ml,两次药合并,药量过大可浓缩。每次服用100~150ml,一天2次,必要时分4次服用,或加10ml生姜汁兑服。中药汤剂应当在化疗开始之前就应用,因为一旦出现了呕吐,再用中药汤剂容易产生拒药。

2. 骨髓抑制:骨髓抑制多出现在化疗的第2周,第8~14天,此期化疗药物主要损伤骨髓功能,出现白细胞下降、血小板减少或者贫血等症状,患者可有神疲乏力下肢明显<sup>[6]</sup>,此期胃纳渐复,中医辨证属脾

肾气虚,治以健脾益肾为法,方拟芪君补菟汤加减,基本方:太子参30g、炒白术10g、淡茯苓10g、炙甘草6g、鸡内金30g、生麦芽30g、生黄芪30g、全当归10g、补骨脂10g、菟丝子10g、香砂仁6g、广木香6g。一半以上患者不必应用升白细胞西药。此期如出现感冒或发热症状,易致骨髓抑制期合并感染,必须马上停用上方,以防引邪入里,及时换用辛凉解表或清热解毒之品;如白细胞正常,可单纯中药处理,如白细胞明显降低,应同时应用升白细胞西药,必要时应用抗生素共同治疗。此期如正确应用中医药,可事半功倍,但如使用不当,已有发热或感冒,继续应用健脾益肾的补药,就会加重病情。

3. 手足综合征与周围神经炎:结直肠癌常用的化疗方案中有两种药可引起特殊的局部不良反应,一是草酸铂(奥沙利铂)引起的周围神经炎,主要表现为手足末梢麻木、感觉迟钝、由冷觉触发或加重,严重者可有感觉异常而致精细运动障碍;二是希罗达(卡培他滨)引起的手足综合征,表现为手足麻木、感觉障碍、色素沉着、皮肤红肿或红斑,严重者可有水泡、脱屑、脱皮或疼痛等。这两种不良反应早期症状不明显,不能引起足够重视,症状加重后常规治疗效果不佳,甚至持续数月不愈,严重影响患者的生活质量。二者早期均有手足麻木、感觉障碍等相似症状,属中医“麻木”、“痹证”范畴,辨证当属气血亏虚,营卫失和,瘀毒内阻,筋脉失养所致。如果早期进行辨治干预,则会得到较好的控制。临床采用中药内服与中药外洗足浴的方法,治疗结直肠癌化疗后引起的周围神经炎和手足综合征,收到了良好的效果<sup>[7-9]</sup>。

### 二、典型病例

1. 典型病例1:患者李某,男性,62岁,首诊时间:2008年2月4日。主诉:直肠癌术后10个月,肝转移术后3个月,第8周期化疗后第4天。现病史:患者因体检发现CEA增高,查肠镜提示直肠癌,病理报告:低分化腺癌,侵透外膜达脂肪组织,淋巴结10/24转移。术后予FOLFOX4化疗7周期同步放疗25次,后因CEA再次升高查PET-CT提示肝转移,行切除术,FOLFIRI化疗4周期,化疗期间恶心呕吐Ⅲ度,骨髓抑制Ⅰ度,刻下症:呕吐已止,仍有恶心、腹胀、纳差、暖气,偶有呃逆,口腔溃疡,舌黯苔白腻,脉沉细弱。证属脾胃虚弱,胃气止逆,治宜健脾和胃、降逆止呕。方药如下:姜半夏10g、广陈皮10g、太子参30g、茯苓10g、炒白术10g、炙甘草6g、鸡内金30g、焦三仙各10g、砂仁6g、木香6g、姜竹茹10g、紫苏梗10g、黄

连 6g、青黛 10g、丁香 6g、柿蒂 6g、旋复花 10g、代赭石 10g、蒲公英 10g。二诊时间:2008 年 2 月 14 日。纳食已开,腹胀暖气消失,口腔溃疡基本愈合,感神疲乏力,下肢明显,心烦口干,尿黄,唇暗,舌质暗边尖红,苔干少津,脉沉细弱,查白细胞  $3.2 \times 10^9/L$ 。治宜健脾益肾,佐以清心。方药如下:太子参 30g、炒白术 10g、茯苓 10g、炙甘草 6g、鸡内金 30g、焦三仙各 10g、砂仁 6g、木香 6g、补骨脂 10g、菟丝子 10g、女贞子 10g、旱莲草 10g、黄精 15g、淡竹叶 10g、莲子心 3g、白茅根 15g、丹参 15g、大枣 10g。三诊时间:2008 年 2 月 21 日。患者诉神疲乏力症状减轻,纳食体力可,复查白细胞  $4.6 \times 10^9/L$ ,拟行下周期化疗。嘱首诊方去青黛、丁香、柿蒂每周期化疗第 1 天开始服,二诊方去淡竹叶、莲子心每周期化疗第 8 天开始服,又坚持化疗 8 周期,消化道反应 I 度,骨髓抑制 I 度。

2. 典型病例 2:患者方某,女性,63 岁,首诊时间:2008 年 6 月 16 日。主诉:直肠癌术后 8 个月,化疗后 1 个月。现病史:患者因便血就诊于 XX 医院,肠镜提示肿物距肛口 10cm,黏液低分化腺癌,并见肠息肉。2007 年 10 月 10 日行根治术,术后病理:溃疡型低分化腺癌,部分管状腺癌,侵及浅肌层,切缘净,淋巴结 1/4。术后化疗草酸铂 + 希罗达 6 周期,期间骨髓抑制 IV 度,恶心呕吐 II 度。刻下症:神疲乏力,纳少眠差,面色少华,下肢浮肿怕冷,手足尖麻木,左足第 1 掌趾关节下及右拇趾外侧水疱溃破疼痛,大便 3~4 次/天,量少便溏,夜尿 2~3 次。舌淡暗胖大苔薄白,脉沉细。证属气血亏虚,瘀毒内阻,治宜补益气血,活血化瘀。方药如下:中药汤剂:生黄芪 30g、当归 6g、太子参 30g、茯苓 10g、苍白术各 10g、熟地 10g、生甘草 6g、肉桂 6g、川怀、牛膝各 10g、赤白芍各 10g、怀山药 15g、泽泻 6g、青陈皮各 6g、菟丝子 10g、黄精 10g、川芎 6g;中药外洗方:艾叶 30g、红花 30g、川乌 10g、桂枝 10g、透骨草 15g,水煎泡手足,每日 2 次,每次 30min。二诊时间:2008 年 7 月 7 日。刻下症:体力较前恢复,手足指尖麻木减轻,双足溃破处结痂,部分皮肤出现色素沉着,纳食增加,但食后饱胀感,大便 1~2 次/天,基本成形,夜尿 1 次。舌淡暗苔白,脉细弱。停清血颗粒及中药泡洗,上方去菟丝子、黄精,加木香 10g、炒三仙各 10g。1 个月后复诊,手足综合征愈,3 个月后复诊,手足麻木消失。

### 三、讨 论

目前,结直肠癌常用的化疗方案有 FOLFOX、FOLFIRI、XELOX 等,近期主要不良反应为胃肠道反

应和骨髓抑制,多从脾胃及脾肾等脏腑进行辨治,脾胃乃后天之本,肾乃先天之本,说明在化疗期间顾护患者正气是非常重要的,但必需根据化疗药物的特点分段论治。第一阶段健脾和胃、降逆止呕以顾胃气,护后天之本;第二阶段健脾益肾,益精填髓以顾肾气,护后天之本,不可不按此规律用药。曾有医生打乱规律用药,甚至加用解毒抗癌之品,不仅无效,还会加重患者的化疗不良反应。另外还要强调的是第一阶段要早于化疗开始应用中药,否则一旦出现呕吐再用中药,患者就会拒药,使治疗失败,患者很难在化疗期应用下阶段中药。

由奥沙利铂引起的周围神经炎和希罗达引起的手足综合征在结直肠癌化疗过程中也比较常见,均有手足麻木、感觉障碍等症状,中医认为属“痹证”、“血痹”的范畴。《素问·五脏生成》:“血凝于肤者,为痹”。病机为化疗后峻伤气血,气虚失运,血虚不荣,瘀毒阻滞,不荣四末,辨证以气血两虚为本,瘀毒内阻为标,脾气亏虚则气血乏源,故手足尖麻木,面色少华,血瘀络阻,不荣四末而见四肢末端麻木、感觉障碍;方取当归补血汤、八珍汤及苓桂术甘汤加减化裁,健脾益肾、补益气血,菟丝子、黄精,益精填髓,鼓舞肾气,全方共奏健脾益肾,补气活血之效。另外中医“内病外治”以“活血化瘀、温经通络”为法,选用艾叶、红花、川乌等中药,活血化瘀、散寒止痛,局部应用直达病所,从而提高了治疗效果。

### 参考文献

- 1 杨林,王金万,崔成旭,等. 结直肠癌患者对含奥沙利铂辅助化疗的耐受性. 肿瘤防治研究,2008,3(12):892-896
- 2 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册. 北京:人民卫生出版社,2007:288-316
- 3 宁鹤丽,林洪生. 关于肿瘤化疗辅助中药新药临床疗效指标的研究与分析. 中药新药杂志,2008,17(10):821-824
- 4 雒琳,杨宇飞. 大肠癌术后中西医结合治疗现状与展望. 癌症进展,2005,3(6):28-34
- 5 侯桂兰,芦柏震,王春雷. 化疗药物所致消化系统毒副反应的中药防治. 中华中医药学刊,2008,26(8):1799-1801
- 6 郭军. 中药防治肿瘤化疗所致骨髓抑制的临床研究. 中国中医基础医学杂志,2007,13(4):304-305
- 7 郭中宁,杨宇飞. 中药护胃愈肤汤治疗希罗达相关性手足综合征 33 例. 中国肿瘤,2005,14(9):625-627
- 8 姜彦妮,贾立群,邓海燕,等. 外用通络散治疗奥沙利铂化疗致周围神经毒性的临床研究. 北京中医药,2008,27(4):258-260
- 9 郑剑霄,吴万垠,柴小妹,等. 中药外洗治疗希罗达相关性手足综合征. 中国中医药杂志,2008,6(5):8-9

(收稿:2010-01-13)

(修回:2010-04-20)