

## 临床研究

引用:陈晨,马海龙,成玲玲,等.柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗治疗胆热脾寒型晚期胰腺癌临床研究[J].陕西中医药大学学报,2024,47(1):76-79.

## 柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗治疗 胆热脾寒型晚期胰腺癌临床研究\*

陈晨<sup>1,2</sup> 马海龙<sup>1,2</sup> 成玲玲<sup>1,2</sup> 岳伟<sup>1,2</sup> 马霜<sup>1,2</sup> 顾银霞<sup>1,2</sup> 徐建林<sup>1,2\*\*</sup>

(1.南京中医药大学附属盐城中医院,江苏 盐城 224001;2.盐城市中医院,江苏 盐城 224001)

**摘要:**目的 观察柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗治疗胆热脾寒型晚期胰腺癌的临床疗效。方法 随机将 34 例胆热脾寒型晚期胰腺癌患者分组,化疗方案选择吉西他滨+替吉奥或替吉奥。对照组(17 例)单纯化疗,治疗组(17 例)同时配合柴胡桂枝干姜汤加味,两周期后评价疗效。观察患者近期疗效、中医临床证候积分、KPS 评分、NCI-CTCAE V4.0。结果 近期疗效、中医临床证候积分、KPS 评分:两周期治疗后,治疗组效果优于对照组,两组间相比有显著差异( $P<0.05$ );NCI-CTCAE V4.0:两周期治疗后,血液毒性、消化道反应、肝肾功能损伤的发生率,两组间相比均无明显差异( $P>0.05$ )。结论 柴胡桂枝干姜汤加味可增加胆热脾寒型晚期胰腺癌患者化疗疗效,改善中医临床症状,提高患者生活质量,且安全可靠。

**关键词:**柴胡桂枝干姜汤加味;化疗;晚期胰腺癌;胆热脾寒

中图分类号:R273

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)01-0076-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.01.015

胰腺癌发病率低,但恶性程度高。据 2022 年全球最新统计,胰腺癌位于恶性肿瘤第 12 位,肿瘤死亡第 7 位<sup>[1]</sup>,且每年病例数持续上升<sup>[2]</sup>。约 80%确诊已是晚期<sup>[3]</sup>,中位生存期仅 6 个月<sup>[4]</sup>,5 年生存率仅 9.9%<sup>[2]</sup>,其原因有:①无优势的诊断方法且胰腺位置深、活检困难,缺乏早期症状,诊断难;②高侵袭性易转移;③缺乏确定有效治疗方法,易耐药,因此晚期胰腺癌预后极差。近年来,中医药在晚期胰腺癌的治疗中发挥重要作用。胰腺癌临床症状主要表现为腹痛、黄疸、消瘦等,在中医学中相当于“癥瘕积聚”“痞块”“黄疸”“伏梁”等疾病。盐城市中医院肿瘤科市名中医徐景毅教授治疗晚期胰腺癌具有丰富经验,徐老认为临床上晚期胰腺癌辨证多属胆热脾寒型,以柴胡桂枝干姜汤为基础方加味<sup>[5]</sup>,疗效良好。我们运用

中药提高晚期胰腺癌的近期化疗效果,改善中医临床症状,提高生活质量,且安全可靠。现介绍如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例选择

**1.1.1 西医诊断标准** ①须符合中华人民共和国卫健委《中国常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[6]</sup>胰腺癌诊断标准,经细胞学或病理学证实;②TNM 分期<sup>[7]</sup>为Ⅲ~Ⅳ期。

**1.1.2 中医辨证标准** 参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[8]</sup>标准:胆热脾寒证:主症:①脘腹胀满;②畏寒肢冷。次症:①口干口苦;②恶心欲呕;③便溏;④纳呆暖气;⑤喜温;⑥乏力。舌脉:①舌质淡胖,苔薄白腻或中见黄苔;②脉弦或弦滑。主症 2 项加次症 2 项兼舌脉即可诊断。

**1.1.3 纳入标准** ①符合上述标准,局部晚期或

\* 基金项目:国家中医药管理局全国中医药创新骨干人才项目(国中医药人教函[2019]128 号);盐城市科学技术委员会科研计划项目(YK2018044)

\*\* 通讯作者:徐建林,博士,副主任医师。E-mail:233chen@163.com

转移<sup>[7]</sup>;②1 个月内未接受其他治疗;③KPS 评分  $\geq 60$  分,预计生存期 $>3$  个月;年龄 $<80$  周岁;④有可测量病变,至少 1 个病灶直径 $\geq 1$ cm;⑤无严重脏器或骨髓功能损伤;⑥本研究经医院伦理学委员会批准,所有入组患者均签知情同意书。

1.1.4 排除标准 妊娠妇女、精神病患者。

1.2 治疗方法

1.2.1 分组方法 分为对照组 17 例(化疗)和治疗组 17 例(化疗联合中药);采用随机对照的实验设计方法。

1.2.2 对照组 化疗方案如下:①替吉奥:按体表面积给药( $80$ 、 $100$ 、 $120\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ),d1-14 早晚分服,每 3 周重复;②吉西他滨+替吉奥:吉西他滨  $1000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,d1、8 静脉滴注,替吉奥服用方法同上,每 3 周重复,两周期后评价疗效。

1.2.3 治疗组 化疗联合中药:①化疗方案同上;②柴胡桂枝干姜汤:柴胡 12 g,桂枝 12 g,干姜 9 g,天花粉 10 g,炒黄芩 10 g,煅牡蛎 30 g,炙甘草 6 g。若口苦重者,炒黄芩加量;虚寒甚者可干姜加量或加用附子;湿气甚者,加用陈皮,苍术,厚朴;湿热甚者,加用苦杏仁,白蔻仁,薏苡仁;血瘀甚者,加用莪术,桃仁;③服用方法:中药每日 1 剂,水煎早晚温服。

1.3 观察指标及观察时间

1.3.1 主要观察指标 ①近期疗效:按照实体瘤疗效评定标准(RECIST)评价:分完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD;②中医临床证候积分:根据患者临床证候,按重,中,轻,无等级别,分别记 3,2,1,0 分。

1.3.2 次要观察指标 生活质量 KPS 评分;化疗

不良反应 NCI-CTCAE V4.0;

1.3.3 观察时间 入组治疗前,两周期治疗后。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据,以  $n(\%)$  表示计数资料,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料组间比较采用  $t$  检验;等级资料采用秩和检验;若  $P<0.05$ ,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 34 例病例均为我院 2016 年 1 月 1 日—2021 年 5 月 31 日期间胰腺癌住院或门诊患者,治疗组 17 人和对照组 17 人。其中男性共 18 人,女性共 16 人;治疗组男性 9 人(52.94%),女性 8 人(47.05%),对照组男性 9 人(52.94%),女性 8 人(47.05%)。治疗组平均年龄为( $62.06\pm 10.85$ )岁,对照组平均年龄为年龄( $60.53\pm 9.83$ )岁。性别采用 $\chi^2$ 检验,年龄采用  $t$  检验。两组一般情况对比无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别[ <i>n</i> (%)]		平均年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)
		男	女	
治疗组	17	9(52.94)	8(47.05)	62.06 $\pm$ 10.85
对照组	17	9(52.94)	8(47.05)	60.53 $\pm$ 9.83
$\chi^2/t$		$\chi^2=0.000$		$t=-0.431$
<i>P</i>		1.000		0.670

2.2 近期疗效 按照 RECIST 标准进行近期疗效评价:两周期治疗后评价两组患者的治疗效果,治疗组的治疗效果明显高于对照组( $P=0.004<0.05$ ),且疾病控制率治疗组明显高于对照组( $P=0.039<0.05$ ),见表 2。

表 2 近期疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR
治疗组	17	0(0.00)	13(76.47)	3(17.65)	1(5.88)	16(94.12)
对照组	17	0(0.00)	5(29.41)	5(29.41)	7(41.18)	10(58.82)
$Z/\chi^2$				$Z=-2.880$		$\chi^2=5.885$
<i>P</i>				0.004*		0.039*

注:\*表示与对照组相比, $P<0.05$

2.3 中医临床证候积分 治疗前两组患者胆热脾寒证中医临床证候积分比较无差异( $P=0.803>0.05$ ),两周期治疗后比较有显著差异( $P=0.040<0.05$ );两组患者治疗前后组内比较,对照组治疗前后无明显差异( $P=0.673>0.05$ ),治疗组治疗前后相

比,治疗后积分明显下降( $P=0.011<0.05$ ),见表 3。

2.4 生活质量(KPS 评分) 治疗前后测定患者 KPS 评分,估算生活质量变化,评分越低则生活质量越差。治疗前两组患者 KPS 评分比较无显著差异( $P=0.689>0.05$ ),治疗后两组患者 KPS 评分比

较有显著差异( $P=0.018<0.05$ ),见表 4。

表 3 中医临床证候积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	17	11.47±2.18	9.29±2.52	0.011 <sup>#</sup>	
对照组	17	11.29±1.90	11.00±2.12	0.426	0.673
<i>t</i>		-0.252	2.136		
<i>P</i>		0.803	0.040 <sup>*</sup>		

注:<sup>\*</sup>表示治疗后,与对照组相比, $P<0.05$ ;<sup>#</sup>表示治疗组,与治疗前相比, $P<0.05$

表 4 两组患者 KPS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	17	86.47±7.02	81.16±10.15
对照组	17	85.88±7.95	74.12±5.07
<i>t</i>		-0.401	-2.362
<i>P</i>		0.689	0.018 <sup>*</sup>

注:<sup>\*</sup>表示与对照组相比, $P<0.05$

**2.5 两组患者化疗不良反应比较** 治疗前后测定患者血常规,消化道反应,肝肾功能,比较两组患者化疗不良反应。血液毒性,消化道反应,肝肾功能损伤发生率两组比较均无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患者化疗不良反应比较[*n*(%)]

	治疗组( <i>n</i> =17)	对照组( <i>n</i> =17)
血液学		
血红蛋白减少	4(23.53)	5(29.41)
白细胞减少	5(29.41)	6(35.29)
血小板减少	3(17.65)	4(23.53)
消化道反应		
恶心、呕吐	2(11.76)	3(17.65)
腹泻	1(5.88)	1(5.88)
肝肾功能		
ALT 升高	1(5.88)	2(11.76)
AST 升高	1(5.88)	1(5.88)
Cr 升高	0(0.00)	0(0.00)

### 3 讨论

目前胰腺癌治疗有手术、放化疗、靶向、免疫及中医药,晚期胰腺癌患者已无手术治疗机会<sup>[9-10]</sup>。立体定向放射治疗是晚期胰腺癌治疗手段,使放射剂量集中提高治疗率,减少周围组织放射毒性<sup>[11]</sup>。靶向治疗方面,因胰腺癌多由胰腺上皮内瘤变基因突变发展而来<sup>[12]</sup>,其突变基因有 KRAS、EGFR、MAPK、mTOR、VEGF、BRAC1/2 等<sup>[13-14]</sup>,代表靶向药物如厄洛替尼、奥拉帕利、阿帕替尼等,还有一些药物正在临床实验中,且随着

基因测序常规化,靶向治疗可联合其他治疗进一步提高疗效。胰腺癌化疗方面,吉西他滨联合替吉奥方案被中国专家共识一致推荐,此方案相较其他联合方案虽不能延长生存期,但毒性低<sup>[15-16]</sup>。前期我科开展化疗联合立体定向放疗治疗晚期胰腺癌的临床研究,结果显示放化疗联合能提高总有效率,但不能提高生存率,且有放射性胃肠炎风险<sup>[17]</sup>。免疫治疗是当前肿瘤治疗发展中最热最快的领域,但晚期胰腺癌尚未从中获益,可能与胰腺癌免疫抑制的“冷”肿瘤微环境相关<sup>[18]</sup>,胰腺癌通常具有较低的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden,TMB)。也有一项 I b 期临床研究<sup>[19]</sup>显示,对转移性胰腺癌患者一线治疗中使用 CD40 激动剂抗体,吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇并联合 PD-1 单抗,其客观反应率高达 58%。因此免疫治疗是未来胰腺癌治疗的努力方向。

中医药中许多单味药所含成分及复方组成被证实具有抗癌作用,能有效治疗胰腺癌疼痛、黄疸、食欲下降等症状,同时降低化疗不良反应,提高生活质量。现代药理学研究证实中药单体如大黄素、薏苡仁油、鸦胆子素、蟾毒灵、苦参碱<sup>[20]</sup>等,复方如西黄丸、清胰化积方、大黄蜜虫丸<sup>[21]</sup>等,均取得一定的效果。

根据徐老治疗胰腺癌的经验,胰腺癌六经辨证属少阳太阴合病,基本病机为少阳胆热,太阴脾寒。邪入少阳,胆郁化热,伤及津液;胆郁犯脾,脾阳受损,健运失司,太阴虚寒。以柴胡桂枝干姜汤为基础方加味,疗效良好。柴胡桂枝干姜汤出自张仲景《伤寒论》,现用此方在治疗咳嗽变异型哮喘、肠易激综合症、反流性食管炎、慢性胆囊炎、肝炎肝硬化腹水等方面均有良效<sup>[22]</sup>,也用于恶性肿瘤的寒热错杂证<sup>[23]</sup>。此方柴胡和解少阳,黄芩清心热,牡蛎散结,天花粉生津助水谷运化;桂枝、干姜、甘草辛温通阳,转少阳达太阳,透热外出,启太阳气交于太阴,助中枢运化,故此方能和解少阳,畅达三焦,温脾生津。刘渡舟认为本方“主张胆热脾寒”<sup>[24]</sup>,以口苦、脉弦为病在少阳胆热,腹满、畏寒、便溏为病在太阴脾寒<sup>[25]</sup>,临证辨证选方,不必拘泥何病。

本研究结合晚期胰腺癌的治疗疗效特点及中医临床特征,观察柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗

治疗胆热脾寒型晚期胰腺癌的疗效。研究结果显示,柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗与单纯化疗相比,在近期疗效方面可以提高晚期胰腺癌的化疗疗效及疾病控制率,有增效作用;在胆热脾寒证中医临床证候积分方面,中药联合治疗后证候积分明显下降;在 KPS 评分方面,中药联合治疗后可明显减少积分下降;在化疗不良反应方面,中药联合治疗不能减少化疗不良反应,但化疗及中药均未引起肝肾功能明显改变。因此我们认为柴胡桂枝干姜汤加味可增加胆热脾寒型晚期胰腺癌患者化疗疗效,改善中医临床症状,提高患者生活质量,且安全可靠。

因此在临床观察有效的基础上,接下来我们将进行多中心多样本的临床研究及体内外实验研究,进一步深层次验证柴胡桂枝干姜汤加味联合化疗治疗胆热脾寒型晚期胰腺癌的临床疗效及作用机制,为中医药抗肿瘤治疗及经方的临床应用提供循证医学依据,也为目前肿瘤治疗领域的重要难题提供生物学内涵。

#### 参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2] Sun D, Cao M, Li H, et al. Cancer burden and trends in China: a review and comparison with Japan and South Korea[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2): 129-139.

[3] 朱鑫哲, 李浩, 虞先濬, 等. 2021 年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 1-12.

[4] Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies[J]. Ther Adv Med Oncol, 2015, 7(2): 68-84.

[5] 马金凤, 陈灵艳. 运用柴胡桂枝干姜汤治疗胰腺癌的体会[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26): 195-196.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和大学联合出版社, 1991.

[7] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.

[8] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准—中医病症诊断疗效标准(2012 版)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 214-215.

[9] 项金峰, 施思, 梁丁孔, 等. 2015 年胰腺癌研究及诊疗前沿进展[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(4): 281.

[10] Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein J C, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas[J]. Am Surg, 1999, 65(7): 618-623.

[11] 郑伟, 聂青, 康静波, 等. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(11): 995-1000.

[12] Opitz FV, Haeberle L, Daum A, et al. Tumor microenvironment in pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24): 6188.

[13] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 469-481.

[14] 周晶晶, 陆新良. 胰腺癌生物靶向药物的研究进展[J]. 肿瘤, 2016, 36(2): 220-230.

[15] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19): 1817-1825.

[16] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4): 362-364.

[17] 乐根明, 朱燕, 陈晨, 等. 化疗联合立体定向放射治疗局部晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 118-119.

[18] Rojas LA, Balachandran VP. Scaling the immune incline in PDAC[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 453-454.

[19] O'Hara M H, O'Reilly E M, Rosemarie M, et al. Abstract CT004: A Phase Ib study of CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M together with gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) with or without nivolumab (Nivo) in untreated metastatic ductal pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients[J]. Cancer Res, 2019, 79(13): 3.

[20] 杨帆, 郭晓钟. 中药单体对胰腺癌抑制作用及机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(3): 331-333.

[21] 王丽娟, 路军章. 中医药治疗胰腺癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 961-964.

[22] 李陆军, 陶永梅. 柴胡桂枝干姜汤现代临床应用[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 140-143.

[23] 孙静宜, 周天, 代岳雯, 马炳亚, 胡凯文. 胡凯文运用柴胡桂枝干姜汤治疗恶性肿瘤寒热错杂证经验[J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 411-413.

[24] 刘渡舟. 伤寒论十四讲[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1982: 107.

[25] 张保伟. 刘渡舟教授论柴胡桂枝干姜汤的内涵与应用[J]. 中医药学刊, 2002, 20(1): 9.