

胰腺癌中西医结合治疗研究进展

郑戴波¹ 陈培丰^{2*}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 浙江 杭州 310006)

摘要:回顾近15年有关中西医结合治疗胰腺癌的病因病机、临床研究及实验研究。脾胃受损, 湿热毒邪外侵是其总的病因病机。然对该病的中医辨证分型尚无统一标准, 大致可分为热毒蕴结型、肝胆湿热、脾虚湿阻型、肝阴亏虚型。治疗上以中西医结合为主, 中药的运用可显著减轻西医疗法的不良反应, 提高疗效, 然仍存在的问题, 如缺乏大样本的临床研究等。但中医药联合西医在未来胰腺癌的综合治疗中发挥的协同作用, 尤其是中药多靶点调节机体免疫从而发挥抗癌作用值得关注和研究。

关键词:胰腺癌; 中西医结合疗法; 综述

中图分类号: R 735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2016)03-0110-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2016.03.041

胰腺癌是一种临床表现隐匿、进展迅速、预后不良的消化系统肿瘤, 其死亡率与发病率几乎相等^[1]。近年来, 其发病率在全球范围内有增加趋势。在美国, 胰腺癌死亡率已占有恶性肿瘤第4位, 而我国胰腺癌发病率也呈上升趋势。由于该病早期症状隐匿, 缺乏特异性表现, 特别是胰体尾部的肿瘤, 确诊时大多已处于晚期^[2], 可手术者仅占不到20%, 而根治性手术后5年生存率也仅不到25%, 且对传统的治疗如放化疗不敏感, 而免疫、内分泌治疗疗效又尚不确切, 故该病5年生存率不到5%, 所以是预后最差的肿瘤之一。近年来, 中医药治疗在中晚期胰腺癌中发挥的独特的优势, 可以减轻放化疗的毒副作用, 改善患者生活质量, 延长生存期, 中西医结合在胰腺癌的综合治疗中有较好的疗效, 值得关注。

1 中医对胰腺癌的认识

古代中医并无胰腺癌这一确切的疾病名称, 根据历代文献记载, 中医的“伏梁”、“积聚”、“癥瘕”、“黄疸”则与胰腺癌的临床表现相类似。《伤寒论》里的“结胸”、“膈痛”、“心痛”之类疾病的论述与胰腺癌的腹部包块、腹痛、黄疸、腹水、消瘦及

恶液质相似, 都可能包括胰腺癌的病变。其他如《难经·五十六难》谓:“心之积名曰伏梁, 起脐上, 大如臂, 上至心下, 久不愈。”《素问·腹中论》中记载:“病有少腹盛, 上下左右皆有根, 此为何病……病名曰伏梁……裹大脓血, 居肠胃之外。”《圣济总录》中谓:“积气在腹中, 久不瘥, 牢固推之不移, 有痕也……按之其状如杯盘牢结, 久不已, 令人瘦而腹大……至死不治。”《外台秘要》描述:“心腹积聚, 日久癥瘕, 块大如杯碗, 黄疸, 宿食朝起呕吐, 支满上气, 时时腹痛, 心下坚结, 上来抢心, 傍攻两胁, 彻背连胸。”《灵枢·百病始生》中记载“其着于膂筋在肠后者, 饥则积见, 饱则积不见, 按之不得”。

2 病因病机

历代医家认为, 胰腺癌的病因病机主要分为内、外两个方面, 内因包括七情失调, 肝气郁结, 气机不畅, 以及寒温失调、饮食不节, 脾胃受损, 生湿化热。外因为湿热毒邪侵袭机体, 内、外因互结共同, 积聚成块, 发为胰腺癌。

不同的医家对胰腺癌的病因病机又有不同的观点。孙桂枝^[3]认为胰腺癌本质上属于“脾胃病”

* 通讯作者: 陈培丰(1962-), 男, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗癌症的临床和实验研究。E-mail: CPF12345@163.com

范畴,为脾胃损伤,癌毒侵犯所致,脾胃亏虚,加之癌毒阻滞气血,凝结为痰,气血、痰瘀积聚而为肿瘤。邱佳信^[4]认为脾虚是胰腺癌的根本病机,尽管有毒热、湿阻、痰凝、气滞、血瘀等表现,但都以脾虚为主,在此基础上发展而来。顾缨^[5]认为胰腺癌与肝脾二脏失调关系最密切,并且中焦脾虚是最根本的原因。刘鲁明^[6]认为胰腺癌的临床表现均与湿热毒邪相关,湿热毒邪内蕴是本病首要病机和发病的内在条件。

3 辨证论治

对于胰腺癌的中医分型论治至今尚无统一的标准,大致可分为热毒蕴结型、肝胆湿热型、脾虚湿阻型、肝阴亏虚型,分别选用大柴胡汤、茵陈蒿汤、陈夏六君子汤、一贯煎合二至丸等加减。周维顺^[7]将胰腺癌分为湿热阻遏、气滞血瘀、肝郁蕴热和气阴亏虚4型。湿热阻遏型,治以健脾利湿,化浊解毒,方用茵陈五苓散加减;气滞血瘀型,治以行气化瘀,软坚散结,方用膈下逐瘀汤加减;肝郁蕴热型,治以疏肝解郁,清热解毒,方用柴胡疏肝散加减;气阴亏虚型,治以益气养阴,扶正抗癌,方用八珍汤合生脉散加减。刘嘉湘^[8]将胰腺癌分为3型:肝郁气滞型,治以解郁理气,疏肝散结,方用柴胡疏肝散加减;湿热内蕴型,治以清胆利湿,活血消结,方用龙胆泻肝汤加减;肝肾阴虚型,治以养血柔肝,滋补肾阴,方用一贯煎合大补阴丸加减。朴炳奎^[9]认为胰腺癌可分为湿热毒邪型、瘀积气滞型、脾虚湿阻型、正虚邪实型4型,分别选用黄连解毒汤合茵陈蒿汤加减、莪术散(香附、当归、莪术、玄胡索、赤芍、枳壳、熟地等为主)加减、香砂六君子汤合排气饮(人参、白术、茯苓、半夏、陈皮、木香、砂仁、藿香、枳壳、泽泻等组成)加减以及参麦散、沙参麦冬汤加减。吴良村^[10]根据中医辨证论治原则,将胰腺癌分为4型:气滞血瘀型,治以活血祛瘀,行气止痛,方用膈下逐瘀汤加减;肝胃郁热型,治以清热利湿,行气退黄,方用茵陈蒿汤合柴胡疏肝散加减;脾虚湿阻型,治以健脾益气,行气化滞,方用异功散加减;气阴两虚型,治以益气养阴,生津润燥,方用在生脉饮和沙参麦冬汤基础上化裁而成的验方“安体优”,该方主要由北沙参、

麦冬、玉竹、太子参、白花蛇舌草、陈皮、鸡内金等组成。刘合心^[11]临床治疗30例胰腺癌病例,总结后将其分为2型:湿热毒盛和脾虚痰瘀阻,分别治以清热解毒、活血化瘀和健脾利湿。方以“青一方”为主(大青叶、白花蛇舌草、半枝莲、蒲公英、桃仁、红花、丹参、郁金、白术、云苓、薏苡仁),并随症加减。经随访,生存1~2年者18例,生存3年以上者7例,生存5年以上者5例。

4 中西医结合治疗

在临床实践中,大量文献表明中医药与西医疗法结合治疗胰腺癌,不仅能减轻手术、放化疗等的毒副反应,还能在一定程度上提高疗效。如王桐等^[12]对15例晚期胰腺癌患者进行不同方式的胆肠内引流术,术后早期用大承气汤及大柴胡汤加减,后期以十全大补汤、生脉散等加减,术后均无并发症出现,其中13例平均存活时间达11.1个月。李荣等^[13]将105例胰头癌患者按治疗方法分为3组,A组为手术+术中后区域化疗+术后中药治疗,B组为手术+术中后区域化疗,C组为单纯手术组,中药选用山甲龙葵汤加减(穿山甲、龙葵、川楝子、香附、郁金、丹参、夏枯草、陈皮等为主组成),各组1年、3年、5年生存率分别为71.4%、53.2%、14.2%,比较A与B组,B与C组,其1年、3年、5年生存率差异均有统计学意义,表明中药联合根治性手术及术中后区域化疗能延长患者的生存期。黄超^[14]将40例未接受过化疗的进展期胰腺癌患者,至少接收2周期康莱特注射液联合吉西他滨化疗,发现总疾病控制率为67.5%,疼痛缓解率达88.6%,骨髓抑制率37.5%,无化疗相关死亡,表明康莱特注射液联合吉西他滨可提高进展期胰腺癌的疾病控制率,缓解症状,改善患者生活质量,减少化疗药物不良反应。姜玉华等^[15]将37例局部晚期胰腺癌患者分为治疗组(化疗+中药)和对照组(单纯化疗),化疗方案均为健择+顺铂,治疗组化疗期间及化疗后均予中药清热理气,健脾化湿,化痰散结(方由白花蛇舌草、浙贝母、穿山甲、牡蛎、黄芩、柴胡、川楝子、白术、枳实、猪苓、茯苓、三棱、莪术、党参、黄芪、炙甘草组成,并随症加减),比较两组的临床获益率和远期疗

效,治疗组均大于对照组,有统计学意义。表明中药联合化疗不仅可显著提高局部晚期胰腺癌患者的临床获益率,还能延长生存期。龙群^[16]将60例中晚期胰腺癌患者随机分成2组,分别予以清胰化积为主的中药及吉西他滨+奥沙利铂+顺铂+5-氟尿嘧啶方案化疗,观察生存时间及进展时间,发现两组疗效相近,但中药组生活质量明显优于化疗组,并且不良反应较轻。表明对于晚期胰腺癌患者,长期中药治疗可稳定病灶,减轻副反应,改善患者生存质量,延长生存期。刘秀芳等^[17]将106例中晚期胰腺癌患者分成两组,A组予三维适形放疗联合吉西他滨化疗,B组在A组基础上加益气活血中药(由黄芪、太子参、茯苓、白术、丹参、赤芍、三棱、鸡血藤、茜草、甘草组成),观察两组不良反应、生活质量、近期有效率及1、2年生存率,发现B组在以上几方面均显著优于A组,表明益气活血中药能减轻放、化疗的毒副反应,改善临床症状,提高生存率。康晓黎等^[18]对中药(康艾注射液)联合靶中靶放疗的42例局部晚期不可手术的胰腺癌患者进行回顾性分析,结果显示,原发灶CR28.6%,PR47.6%,总有效率76.2%。全组中位生存时间和1年总生存率分别为14.8个月和51.7%,放疗末总临床获益者31例,主要为腹痛缓解23例,表明康艾注射液联合靶中靶放疗,不良反应低,临床获益高,加同步化疗联合乌梅丸可提高生存率。朱晓燕等^[19]通过清热化积方(白花蛇舌草、半枝莲、米仁等+六神曲、麦芽、大枣)联合HAI/TACE治疗70例中晚期胰腺癌患者的Ⅱ期临床研究,发现清热化积方能降低胰腺癌患者CA199水平,缓解疼痛症状,改善生活质量,延长生存期。孙钰等^[20]分别采用榄香烯注射液和化疗灌注治疗胰腺癌各11例,无论是临床收益率、生存期还是毒副作用,榄香烯组均明显优于化疗组,且有统计学意义。李增灿等^[21]对35例胰腺癌病人行超声引导下局部注射乙醇顺铂溶液,并予“胰宝康泰胶囊”(以白术、黄芪、三棱、莪术等为主要成分)辅助治疗,其半年、1年、2年生存率及中位生存期分别为85.2%、68.6%、51.4%、10.3个月,临床疗效优于单纯手术者。

5 实验研究

关健等^[22]研究胰腺癌细胞株的Survivin、Bcl-2和P53蛋白的表达情况,顺铂、中药得力生对胰腺癌细胞株增殖和凋亡的作用,化疗药物及中药对胰腺癌细胞的联合作用,以及蛋白的表达对上述作用的影响,结果表明Survivin、p53的表达可能调节胰腺癌细胞对细胞毒药物的敏感性,顺铂和得力生均能诱导细胞凋亡,且两者具有协同效应。蔡琼等^[23]将薏苡仁油作用于人胰腺癌BxPC-3细胞,通过MTT法和ELISA法研究其抗肿瘤机制,结果显示薏苡仁油对BxPC-3细胞的增殖具有明显的抑制作用,呈浓度依赖性,并且对IL-18的蛋白表达水平具有一定的上调作用,从而发挥其抗肿瘤作用。张兴荣等^[24]用三氧化二砷与胰腺癌细胞株SW-8902共培养,实验结果表明三氧化二砷通过上调Fas及Fas-L的表达来诱导肿瘤细胞的凋亡。许青等^[25]用不同浓度的羟基喜树碱处理人胰腺癌细胞株SW1990后,用MTT法检测细胞增值情况,用AnnexinV早期凋亡检测试剂盒、流式细胞仪、bcl-2免疫细胞化学标记等检测细胞凋亡情况,结果显示羟基喜树碱可能通过诱导细胞凋亡来抑制SW1990细胞株的增殖。侯俊明等^[26]建立胰腺癌裸鼠移植瘤模型,观察电穿孔结合苦参素对胰腺癌细胞凋亡的影响,结果发现电穿孔结合苦参素能抑制胰腺癌细胞增殖,显著提高凋亡率。

6 存在问题与展望

综上所述,中医药作为综合治疗的重要手段之一,其在胰腺癌的临床治疗中已凸显出显著的疗效,尤其对于中晚期胰腺癌患者,中医药治疗更是占据巨大优势。但仍存在一定的问题,例如,胰腺癌的中医病因病机及辨证分型尚无统一定论;验方、经方的疗效尚需经大量的实践检验,目前已有的临床研究样本量不足,尚需大样本研究;中医药治疗胰腺癌的现代医学机制尚未明确等。因胰腺癌发病率日益增高,其发病隐匿,进展迅速,加之对传统的放化疗敏感性差,分子靶向及内分泌治疗效果尚需肯定,因此中医药在胰腺癌的综合治疗中将发挥越来越重要的作用。其作用不仅在于减轻放化疗及手术的不良反应,以及晚期病例

的姑息治疗,未来的发展方向将更多地着眼于从天然中草药中提取活性抗癌成分,按中药配伍原则,多靶点调节机体免疫功能,从而诱导胰腺癌细胞分化和凋亡,相信这将会成为未来的研究热点之一。

参考文献

- [1] 徐燕立,刘鲁明,朱飞叶. 抗胰腺癌中药研究现状[A]. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文[C]. 北京:中国中西医结合学会肿瘤专业委员会,2010,229-234.
- [2] 牛杜辉,刘伟杰. 以神经根痛为首发症状并伴有糖尿病的胰腺癌1例[J]. 现代中医药,2008,28(2):25-39.
- [3] 何立丽,孙桂芝. 孙桂芝治疗胰腺癌经验[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(7):1215-1216.
- [4] 杨金祖. 邱佳信教授治疗胰腺癌的经验介绍——附16例疗效分析[J]. 陕西中医,2001,22(6):354-355.
- [5] 顾纭,金斗镇,杨金坤. 健脾为主中药治疗晚期胰腺癌临床与实验研究[J]. 中医药学刊,2005,22(11):2103-2014.
- [6] 徐燕立,刘鲁明,陈颖,等. 刘鲁明教授治疗胰腺癌的学术思想和经验特色[J]. 中华中医药学刊,2012,30(12):2628-2630.
- [7] 卢静,张峰,周微红,等. 周维顺教授治疗胰腺癌经验[J]. 陕西中医学院学报,2013,36(4):33-34.
- [8] 朱才琴,丁尧光,刘嘉湘,等. 刘嘉湘中医药治疗胰腺癌心得体会[J]. 内蒙古中医药,2013,32(33):41-42.
- [9] 朴炳奎. 中医药治疗中晚期胰腺癌68例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(2):55-57.
- [10] 王彬彬,沈敏鹤. 吴良村论治胰腺癌临床经验探析[J]. 浙江中医杂志,2010,45(6):391-392.
- [11] 刘合心,刘献周. 中医治疗胰腺癌的疗效观察(附30例)临床病例报告[J]. 中国肿瘤临床与康复,2007,3(2):77-78.
- [12] 王桐,孔棣. 中西医结合治疗晚期胰腺癌效果分析[J]. 中国中西医结合外科杂志,2000,6(3):173-174.
- [13] 李荣,李称才,何涛,等. 联合手术、术中后区域化疗、中药治疗胰腺癌临床研究[J]. 中国医药科学,2013,3(11):186-187.
- [14] 黄超. 康莱特联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(10):2297-2299.
- [15] 姜玉华,宋霆婷,蓝孝筑. 中药加化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(24):1907-1908.
- [16] 龙群. 中医药治疗中晚期胰腺癌临床体会[J]. 中国中医急症,2009,18(12):2055-2056.
- [17] 刘秀芳,尚培中,李凤玉,等. 益气活血中药对中晚期化疗疗效的影响[J]. 东南大学学报,2014,33(1):5-8.
- [18] 康晓黎,王颖杰,夏廷毅,等. 中药联合靶中靶放射治疗42例局部晚期不可手术的胰腺癌临床观察[J]. 世界中医药,2013,10(8):1202-1204.
- [19] 朱晓燕,孟志强,徐立涛,等. 清热化积方联合动脉灌注化疗/栓塞治疗中晚期胰腺癌的随机对照临床疗效分析[J]. 中国癌症杂志,2013,23(3):218-223.
- [20] 孙钰,范忠泽. 榄香烯介入治疗胰腺癌的临床研究[J]. 临床荟萃,2004,19(5):11-12.
- [21] 李增灿,侯鹏,陈频佳,等. 双介入并中药治疗胰腺癌35例[J]. 中国肿瘤临床与康复,1998,5(1):67.
- [22] 关键,杜立宏. 顺铂、得力生对胰腺癌细胞株生长和凋亡的作用[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(8):975-978.
- [23] 蔡琼,许健,沃兴德. 薏苡仁油对人胰腺癌BxPC-3细胞影响IL-18表达的体外实验研究[J]. 中医研究,2010,23(7):11-14.
- [24] 张兴荣,蔡洪培,陈岳祥. 氧化砷诱导胰腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. 胰腺病学,2002,2(1):38-40.
- [25] 许青,高勇,王军杰,等. 羟喜树碱对人胰腺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 第二军医大学学报,2000,21(8):731-734.
- [26] 侯俊明,张勇,贾勇,等. 电穿孔结合苦参素注射液对胰腺癌裸鼠BxPC-3细胞凋亡的影响[J]. 陕西中医学院学报,2009,32(4):75-77.

(收稿日期:2015-06-15 编辑:巩振东)

