

加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸对中晚期食管癌化疗后肠内营养状态、应激反应及血清 TK-1、Bcl-2 和 miR-451 的影响[△]

孙善动*, 王鹏飞, 张继承, 田 静, 甘小双(宿州市中医医院全科医疗科, 安徽 宿州 234000)

中图分类号 R932;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0569-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.014



摘要 目的:观察加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸对中晚期食管癌化疗后肠内营养状态、应激反应及血清微小 RNA-451(miR-451)、胸苷激酶-1(TK-1)和 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)的影响。方法:选择 2020 年 1 月至 2021 年 6 月该院收治的 100 例中晚期食管癌患者,以随机数字表法分组,50 例对照组患者给予 TP 化疗方案(紫杉醇注射液+奥沙利铂注射液)及肠内营养治疗,50 例研究组患者在对照组的基础上给予加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸治疗。治疗前后检测两组患者 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、转铁蛋白、前白蛋白、肿瘤相关细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、C 反应蛋白(CRP)、一氧化氮(NO)、皮质醇(Cor)、超氧化物歧化酶(SOD)、食管癌相关基因 4(ECRG4)、细胞周期蛋白 D1(CCND1)、10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)、TK-1、Bcl-2 和 miR-451 水平,比较两组患者的临床疗效及不良反应。结果:治疗后,研究组患者 CD4⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,Cor、CRP 水平较对照组低,SOD、NO 水平较对照组高,CCND1 水平低于对照组,ECRG4、PTEN 水平高于对照组,Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平低于对照组,CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者的疾病控制率为 96.00%(48/50),高于对照组的 86.00%(43/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者恶心、呕吐、腕闷、骨髓抑制和脱发等不良反应发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸用于中晚期食管癌化疗患者,可改善其免疫及营养状态,减少生理应激反应,降低 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平,提高抑癌基因水平,降低原癌基因、肿瘤标志物水平,提高临床疗效,减少不良反应。

关键词 加味橘皮竹茹汤;隔姜灸;食管癌化疗;免疫及营养状态;生理应激反应;不良反应

Effects of Modified Jupí Zhuru Decoction Combined with Ginger-Isolated Moxibustion on Enteral Nutritional Status, Stress Response and Serum TK-1, Bcl-2 and miR-451 After Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer[△]

SUN Shandong, WANG Pengfei, ZHANG Jicheng, TIAN Jing, GAN Xiaoshuang (Dept. of General Medicine, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Suzhou 234000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of modified Jupí Zhuru decoction combined with ginger-isolated moxibustion on enteral nutritional status, stress response and serum microrna-451 (miR-451), thymidine kinase-1 (TK-1) and B-cell lymphoma (Bcl-2) after chemotherapy for advanced esophageal cancer. **METHODS:** Totally 100 patients with advanced esophageal cancer admitted into Jan. 2020 to Jun. 2021 were extracted. According to the random number table, 50 patients in the control group were given TP chemotherapy regimen (paclitaxel injection + oxaliplatin injection) and enteral treatment, and 50 patients in the study group were given modified Jupí Zhuru decoction combined with ginger-isolated moxibustion on the basis of the control group. T lymphocyte subsets CD4⁺, CD8⁺, transferrin, prealbumin, tumor associated cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), C-reactive protein (CRP), nitric oxide (NO), cortisol (Cor), superoxide dismutase (SOD), esophageal cancer associated gene 4 (ECRG4), cyclin levels of D1 (CCND1), phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), TK-1, Bcl-2 and miR-451 before and after treatment were detected in two groups. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the levels of CD4⁺, transferrin and prealbumin in the study group were higher than those in the control group, the

△ 基金项目:安徽省卫生健康软科学研究项目(No. AHWJ2020a026)

* 副主任医师。研究方向:中医肿瘤学的临床诊治。E-mail:shandong812@126.com

levels of CD8⁺ were lower than those in the control group, the levels of Cor and CRP were lower than those in the control group, the levels of SOD and NO were higher than those in the control group, the levels of CCND1 were lower than those in the control group, the levels of ECRG4 and PTEN were higher than those in the control group, the levels of Bcl-2, miR-451 and TK-1 were lower than those of the control group, and the levels of CYFRA21-1 and SCC-Ag were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The disease control rate of the study group was 96.00% (48/50), higher than 86.00% (43/50) of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of nausea, vomiting, epigastric distension and depression, bone marrow suppression and alopecia in the study group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Modified Jupí Zhuru decoction combined with ginger-isolated moxibustion in the treatment of patients with advanced esophageal cancer can improve the immune and nutritional status of patients, reduce physiological stress response, decrease the levels of Bcl-2, miR-451 and TK-1, improve the level of tumor suppressor genes, reduce the level of proto-oncogenes and tumor markers, improve clinical efficacy and decrease adverse reactions.

KEYWORDS Modified Jupí Zhuru decoction; Ginger-isolated moxibustion; Esophageal cancer chemotherapy; Immune and nutritional status; Physiological stress response; Toxic side effects

食管癌为消化道肿瘤,发生于食管上皮细胞,大多数为鳞状细胞癌,全球每年患食管癌的人数约有 50 万人,其中我国食管癌患者占比>50%,在我国全部肿瘤中食管癌的病死率居第 4 位^[1-2]。食管癌发病的高危因素为吸烟、重度饮酒、亚硝酸胺暴露和维生素缺乏等,男性患病率较女性高,农村人群患病率高,临床表现为进行性吞咽困难,开始仅为干性食物难以下咽,继而是半流质食物,随后唾液和水也无法下咽,严重影响患者生活质量^[3]。食管癌发病初期无特殊临床症状,确诊时多进展为中晚期,该阶段患者已错失手术治疗时机,化疗是其主要治疗方式之一,可延缓疾病进展,但化疗常伴随较多不良反应,患者难以耐受^[4]。中药在增效减毒方面效果较好,食管癌化疗患者多伴随气血亏虚、脾胃不和、阳微等现象^[5]。橘皮竹茹汤出自《金匱要略》,具有益气健脾和胃、升阳和复脉固脱的功效,全方寒温并用,补行兼施,清补降逆,清而不寒,补而不滞,药性和平;能改善消化吸收功能,增强机体免疫功能,具有抗炎、镇吐、解痉和镇痛的作用。隔姜灸具有活血通络、调理气血,调节机体免疫功能,促进机体新陈代谢,促进血液循环,调节脏腑功能等功效。橘皮竹茹汤与隔姜灸联合,在调理患者气血的同时,也改善患者脾胃、调和阴阳,调节身体机能,改善内环境的平衡。本研究旨在观察加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸对中晚期食管癌化疗后肠内营养状态的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于我院治疗的 100 例中晚期食管癌患者。纳入标准:食管癌的诊断符合《食管癌诊疗规范(2018 年版)》^[6]中的诊断标准,经病理检查确诊;临床分期为Ⅲ—Ⅳ期;中医辨证参照《中医病证诊断疗效标准》^[7],分型为气虚阳微证;年龄 40~75 岁;预计生存期>6 个月;卡诺夫斯凯积分>80 分;符合化疗及肠内营养指征;患者及家属签署知情同意书。排除标准:无法耐受化疗者;合并其他恶性肿瘤、造血系统疾病、免疫系统疾病、代谢系统疾病、脏腑功能不全和传染病者;精神障碍者;哺乳期或妊娠期妇女;行手术治

疗者;有肠内营养禁忌证者;对本研究所用药物过敏者。

以随机数字表法将患者分为研究组和对照组。研究组 50 例患者中,女性 21 例,男性 29 例;年龄 41~74 岁,平均(58.31±3.25)岁;临床分期:Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 28 例。对照组 50 例患者中,女性 20 例,男性 30 例;年龄 40~73 岁,平均(58.25±3.41)岁;临床分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 27 例。两组患者的一般资料具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:202000688)。

1.2 方法

(1) 对照组患者给予肠内营养剂(TPF-T)(规格:500 mL/瓶)30~40 mL(167~209 kJ/kg),第 1 日的速度约为 20 mL/h,以后逐日增加 20 mL/h,最大滴速为 100 mL/h,采用泵调整输注速度,连续支持 3 周。同时给予患者 TP 化疗方案,紫杉醇注射液(规格:5 mL:30 mg)135 mg/m²,静脉滴注 30 min,第 1 日;奥沙利铂注射液(规格:20 mL:40 mg)130 mg/m²,静脉滴注,第 2—3 日;3 周为 1 个治疗周期,连续治疗 2 个周期。

(2) 研究组患者在对照组基础上给予加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸治疗。①加味橘皮竹茹汤组方:橘皮 15 g,竹茹 15 g,人参 3 g,炙甘草 6 g,生姜 9 g,大枣 5 枚,生黄芪 30 g,黄精 15 g,枸杞子 15 g,鸡血藤 30 g;伴食少纳呆者加焦山楂 9 g、炒谷芽 12 g 和炒麦芽 12 g;湿重者酌加厚朴 9 g、薏仁 9 g 和藿香 9 g;热重者加竹茹 12 g。药物由宿州市中医医院药剂科煎制,1 日 1 剂,每次煎取 200 mL,分 3 次于餐前温服。②隔姜灸:选取三阴交穴、足三里穴、下皖穴和梁丘穴,患者取舒适体位,暴露穴位,覆盖 60~75 cm 脱脂单层纱布,取姜泥约 400 g,将姜泥均匀覆盖于穴位,厚度约 0.5~1.0 cm,将艾条点燃,置于 12 孔恒温灸具中,放于穴位处,使皮肤以温热舒适、无灼痛感为宜,灸 30 min 后,取下灸条,擦净姜绒,治疗宜在上午进行,1 日 1 次,连续治疗 6 周。

1.3 观察指标

治疗前后,抽取两组患者静脉血 5 mL,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 水平(CD4⁺ 正常值:35%~

55%; CD8⁺正常值:20%~30%);采用溴甲酚绿法(试剂盒购自浙江泰司特生物技术有限公司)检测转铁蛋白、前白蛋白水平;采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司)检测血清肿瘤相关细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、C反应蛋白(CRP)、皮质醇(Cor)和一氧化氮(NO)水平;采用硫代巴比妥酸反应物比色法(试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司)检测超氧化物歧化酶(SOD)水平;采用实时荧光聚合酶链反应检测血清食管癌相关基因4(ECRG4)、细胞周期蛋白D1(CCND1)、10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)和微小RNA-451(miR-451)水平;采用斑点杂交技术联合增强化学发光法检测胸苷激酶-1(TK-1)水平。记录治疗过程中两组患者恶心、呕吐、胸闷、骨髓抑制、脱发等发生情况。

1.4 疗效评定标准

参考实体肿瘤客观疗效评定标准(RECIST 1.1)^[8],经影像学检查,所有病灶消失,无新病灶出现,为完全缓解;与基线时相比,靶向病灶直径之和减少>30.00%,并且维持4周以上,为部分缓解;靶向病灶直径之和趋于完全缓解

与部分缓解之间,为疾病稳定;靶向病灶直径之和>20.00%,或产生新病灶,为疾病进展。疾病控制率=(完全缓解病例数+部分缓解病例数+疾病稳定病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,若符合正态分布,采用成组 t 检验检测组间数据,组内治疗前后数据采用配对 t 检验检测,不符合正态分布给予 U 检验;以率(%)表示计数资料,临床疗效给予秩和检验,不良反应采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平比较

治疗前,两组患者 CD4⁺、CD8⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 CD4⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平降低($P<0.05$),CD8⁺水平升高($P<0.05$);研究组患者 CD4⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平高于对照组($P<0.05$),CD8⁺水平低于对照组($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表1。

表1 两组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、转铁蛋白和前白蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of levels of CD4⁺, CD8⁺, transferrin and prealbumin between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		前白蛋白/(mg/L)		转铁蛋白/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	40.12±3.12	37.82±2.76 ^{ab}	23.25±1.12	25.15±1.22 ^{ab}	263.57±16.53	252.53±14.16 ^{ab}	172.65±15.15	160.61±13.38 ^{ab}
对照组($n=50$)	40.27±3.28	34.07±2.49 ^a	23.37±1.18	27.41±1.67 ^a	264.19±17.25	224.29±12.11 ^a	173.41±15.83	142.93±10.11 ^a
t	0.234	7.133	0.525	7.727	0.183	10.717	0.245	7.455
P	0.815	<0.001	0.603	<0.001	0.855	<0.001	0.807	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. the control group, ^b $P<0.05$

2.2 两组患者 Cor、SOD、CRP 和 NO 水平比较

治疗前,两组患者 Cor、SOD、CRP 和 NO 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 Cor、CRP 水平升高

($P<0.05$),SOD、NO 水平降低($P<0.05$);研究组患者 Cor、CRP 水平较对照组低($P<0.05$),SOD、NO 水平较对照组高($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表2。

表2 两组患者治疗前后 Cor、SOD、CRP 和 NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of levels of Cor, SOD, CRP, NO between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	Cor/(ng/L)		SOD/(ng/L)		CRP/(mg/L)		NO/(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=50$)	12.52±2.27	13.43±1.55 ^{ab}	65.27±1.37	63.03±1.58 ^{ab}	8.92±2.53	13.78±2.18 ^{ab}	74.59±4.25	64.01±5.17 ^{ab}
对照组($n=50$)	12.23±2.16	15.59±1.94 ^a	65.09±1.43	60.85±1.24 ^a	9.32±2.42	15.83±3.05 ^a	74.16±4.32	60.23±4.72 ^a
t	0.654	6.151	0.643	7.675	0.808	3.867	0.502	3.818
P	0.514	<0.001	0.522	<0.001	0.421	0.000	0.617	0.000

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. the control group, ^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后 ECRG4、CCND1 和 PTEN 水平比较

治疗前,两组患者 ECRG4、CCND1 和 PTEN 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 CCND1 水平降低($P<0.05$),ECRG4、PTEN 水平升高($P<0.05$);研究组患者 CCND1 水平低于对照组($P<0.05$),ECRG4、PTEN 水平高于对照组($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表3。

2.4 两组患者治疗前后 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平比较

治疗前,两组患者 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平降低,研究组患者 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者治疗前后 CYFRA21-1、SCC-Ag 水平比较

治疗前,两组患者 CYFRA21-1、SCC-Ag 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 CYFRA21-1、SCC-Ag 水平降低,研究组患者 CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.6 临床疗效

研究组患者的疾病控制率(96.00%)高于对照组(86.00%),差异有统计学意义($Z=2.006, P=0.030$),见表6。

2.7 不良反应

研究组患者恶心、呕吐、胸闷、骨髓抑制及脱发等不良反应发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表7。

表3 两组患者治疗前后 ECRG4、CCND1 和 PTEN 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of levels of ECRG4, CCND1 and PTEN between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CCND1		ECRG4		PTEN	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=50)	1.04±0.19	0.62±0.07 ^{ab}	0.42±0.11	1.08±0.19 ^{ab}	0.64±0.10	0.98±0.19 ^{ab}
对照组(n=50)	1.06±0.17	0.81±0.11 ^a	0.44±0.12	0.76±0.15 ^a	0.66±0.11	0.81±0.15 ^a
t	0.555	10.304	0.869	9.347	0.951	4.966
P	0.580	<0.001	0.387	<0.001	0.344	<0.001

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05;与对照组相比,^bP<0.05Note:vs. the same group before treatment, ^aP<0.05; vs. the control group, ^bP<0.05表4 两组患者治疗前后 Bcl-2、miR-451 和 TK-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of levels of Bcl-2, miR-451 and TK-1 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	TK-1/(pmol/L)		miR-451		Bcl-2/(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=50)	6.28±1.41	3.58±0.42 ^{ab}	3.99±0.66	2.37±0.33 ^{ab}	19.05±1.48	12.28±0.95 ^{ab}
对照组(n=50)	6.53±1.45	4.16±0.71 ^a	4.03±0.71	3.11±0.49 ^a	19.01±1.45	13.61±1.02 ^a
t	0.874	4.972	0.292	8.857	0.137	6.747
P	0.384	<0.001	0.771	<0.001	0.892	<0.001

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05;与对照组相比,^bP<0.05Note:vs. the same group before treatment, ^aP<0.05; vs. the control group, ^bP<0.05表5 两组患者治疗前后 CYFRA21-1、SCC-Ag 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of levels of CYFRA21-1 and SCC-Ag between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CYFRA21-1/(μg/L)		SCC-Ag/(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=50)	4.45±0.79	2.76±0.24 ^{ab}	1.43±0.35	0.67±0.11 ^{ab}
对照组(n=50)	4.53±0.85	3.31±0.53 ^a	1.39±0.32	0.93±0.19 ^a
t	0.487	6.684	0.596	8.374
P	0.627	<0.001	0.552	<0.001

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05;与对照组相比,^bP<0.05Note:vs. the same group before treatment, ^aP<0.05; vs. the control group, ^bP<0.05

表6 两组患者临床疗效比较

Tab 6 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	疾病控制率/%
研究组(n=50)	3	24	21	2	96.00 ^b
对照组(n=50)	0	17	26	7	86.00

注:与对照组相比,^bP<0.05Note:vs. the control group, ^bP<0.05

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 7 Comparison of toxic and side effects between two groups [cases (%)]

组别	恶心	呕吐	腕闷	骨髓抑制	脱发
研究组(n=50)	8 (16.00)	6 (12.00)	5 (10.00)	2 (4.00)	1 (2.00)
对照组(n=50)	22 (44.00)	17 (34.00)	16 (32.00)	11 (22.00)	8 (16.00)
χ ²	9.333	6.832	7.294	5.659	4.396
P	0.002	0.009	0.007	0.017	0.036

3 讨论

食管癌是食管上皮细胞异常增生产生的恶性病变,其发病与多因素密切相关,不良生活习惯是食管癌发生的“元凶”。研究结果显示,常食粗糙、霉变食物和嗜好烟酒可导致食管炎、食管增生及食管糜烂,该类疾病治疗不及时,日久诱发慢性持续性真菌性食管炎,促进致病细菌、真菌侵袭感染,食管上皮细胞逐渐被细菌、真菌破坏,进而诱发恶性肿瘤;多种细菌在化学作用下将机体中的硝酸盐转化为亚硝酸盐,且食管炎状态是亚硝酸胺合成的内环境,亚硝酸胺可作用于食管上皮细胞,刺激底层细胞,进而促进细胞增生、DNA 复制,增加致癌物质敏感性,引

起 DNA 突变,诱发食管癌;食管癌的发生还与遗传因素有关,食管癌具有家族聚集性^[19-13]。

食管癌在中医学中属于“噎膈”范畴,其病因大致为病久体弱、情志不畅、饮食失度,基本病机为痰、气瘀互结相搏,食管壅阻不通发病,噎膈化疗患者还伴随气血亏虚、脾胃不和、阳气亏损等现象,脾胃不和可导致水谷精微无以运化,水湿聚而成痰,瘀滞经络,加之患者正气虚弱、阳气亏损,无以推动血行,不利于疾病康复,化疗的同时需补脾益气、升阳和活血通络^[14-16]。加味橘皮竹茹汤中,人参大补元气,补脾益肺,生津安神,升阳,为君药。生黄芪固表止汗,补气升阳;橘皮健脾开胃,理气消食,宽中,燥湿化痰,为臣药。生姜温经止血,升阳,化痰止咳,温中止痛,解毒;竹茹化痰,除烦止呕;大枣健脾益气,养血安神,缓和药性;黄精滋肾润肺,补脾益气;枸杞子滋肾,润肺,补肝,为佐药。炙甘草健脾和胃,镇咳平喘,益气复脉,镇痛,为使药。伴食少纳呆者,加焦山楂、炒谷芽和炒麦芽,健胃消食、行气散郁;湿重者,酌加厚朴、薏仁和藿香,燥湿消痰、健胃消食、下气宽中,还可健胃止呕;热重者,加竹茹清热化痰、解毒。诸药合用,共达益气健脾、和胃止呕、升阳、活血通络之功。江苏省中医院刘沈林教授认为,食管与胃相连,以胃气为主,胃为阳主,胃气虚弱、阴阳失衡,患者可伴随胃气不得降反而上逆现象,产生食道不适,治疗需和降胃气,可宗前人经验运用橘皮竹茹汤灵活加减治疗食管癌^[17]。中日友好医院中西医结合肿瘤临床首席专家李佩文教授示以“从气论治”治疗食管癌的核心辨证思想,认为食管癌内因为正气不足,外因为痰、气互结,治疗不仅需调理气机,还需散结宽中,常用竹茹解毒抗癌,黄芪健脾益气,橘皮竹茹汤是常用临床方剂^[18]。研究结果表明,生姜中含有挥发油、多糖等有效成分,可调控肿瘤细胞基因异常表达,诱导细胞凋亡^[19]。人参中含有有机酸、氨基酸、挥发油、蛋白质和皂苷等有效成分,还含有多种微量元素、维生素等,可提升机体免疫功能,改善机体营养,还可抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,产生抗肿瘤作用;人参中有效成分对血管紧张素有抑制作用,可调节机体血压波动^[20]。隔姜灸是中

医特色疗法,在《针灸大成》中即有记载。本研究所取穴位为三阴交穴、足三里穴、下脘穴和梁丘穴;三阴交穴属于足太阴脾经,可健脾、养肝血、易精气;足三里穴属于足阳明胃经,可健脾和胃、渗湿、宁心止悸、益气补虚、通络除痹;下脘穴属于任脉,可降逆合胃、调和肝脾、补益中气、疏通水湿;梁丘属于足阳明胃经,可和胃止痛;上述穴位经隔姜灸,可借助艾条的灸热增强健脾和胃、燥湿通络、止痛止呕等功效,还可产生温经散寒、补虚助阳的作用,在改善患者脾胃状态下,利于患者进食,促进物质吸收,进而改善患者营养状态。研究结果表明,隔姜灸属于恒温灸,灸火温度稳定持久,具有穿透力强的红外线信号,对经络腧穴具有较好的刺激作用,增强调理脏腑、温补阳气、疏通经络、扶正祛邪的功效^[21]。

食管癌患者机体虚弱,化疗对患者的免疫功能有一定损伤,化疗药在杀死肿瘤细胞的同时,会对正常的免疫细胞产生不良反应,导致化疗患者的免疫功能明显降低。淋巴细胞是免疫系统的核心成分,其中含量最多的为T细胞,其是反映免疫状态的常见指标,T细胞亚群包含CD4⁺、CD8⁺两类,CD8⁺为抑制性细胞,在免疫损伤中高表达,CD4⁺为辅助性细胞,免疫损伤时低表达,二者失去平衡,免疫功能呈异常状态^[22-23]。转铁蛋白、前白蛋白是营养状态常用指标,食道癌是食管上皮的恶性肿瘤发展到一定水平时形成的一种疾病,食管癌晚期患者由于无法进食和饮水,会造成能量摄入受限,水、电解质紊乱,产生营养不良。化疗患者常伴随一定生理应激反应,营养不良可增加机体生理应激^[24]。Cor、CRP、SOD和NO均为机体生理应激指标,SOD是抗氧化酶系成员,其水平降低可引起生理应激反应,而持续的应激反应会可升高机体Cor水平,加重心理波动^[25];CRP可促进动脉内膜增厚,使血管阻力增加,增强白细胞的氧化应激,增加NO的消耗,降低血管的舒张功能,产生生理应激^[26]。本研究结果表明,治疗后研究组患者Cor、CRP水平较对照组低,SOD、NO水平较对照组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可改善中晚期食管癌化疗患者的免疫状态,减少生理应激反应。食管癌的发生、发展与原癌基因及抑癌基因密切相关,ECRG4、PTEN属于抑癌基因,其中ECRG4可抑制环氧化酶2及核因子 κ B的生物活性,促进恶性肿瘤细胞凋亡;PTEN可去磷酸化多种信号分子,削弱磷脂酰肌醇3激酶/丝苏氨酸蛋白激酶通路介导的促增殖效应;CCND1为原癌基因,可直接参与细胞调控,缩短细胞增殖周期,促进恶性肿瘤细胞增殖^[27]。本研究中,研究组患者治疗后CCND1水平低于对照组,ECRG4、PTEN水平高于对照组,说明加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可提高中晚期食管癌化疗患者的抑癌基因水平,降低原癌基因水平。

Bcl-2是一种可抑制细胞凋亡的原癌基因,可阻滞肿瘤细胞凋亡,延长肿瘤细胞生存期^[28];miR-451可降低机体Bcl-2、磷酸化蛋白激酶B(Akt)、Akt水平,对肿瘤细胞的生长及浸润产生抑制作用^[29];胸苷激酶是嘧啶代谢循环中的关键酶之一,TK-1是胸苷激酶的一种存在形式,与细胞周期联系紧密,在恶性肿瘤患者机体中TK-1水平呈高表达状态^[30]。Bcl-2、

miR-451和TK-1均与食管癌患者肿瘤细胞浸润生长有关,与病情呈正相关。CYFRA21-1、SCC-Ag均为食管癌的肿瘤标志物,与病情呈正相关。本研究中,治疗后研究组患者Bcl-2、miR-451和TK-1水平低于对照组,CYFRA21-1、SCC-Ag水平低于对照组,说明加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可降低中晚期食管癌化疗患者的Bcl-2、miR-451和TK-1水平,减少肿瘤标志物。研究组患者的疾病控制率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,说明加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸可提高中晚期食管癌化疗患者的临床疗效,减少不良反应。可能与人参、生姜等药物中有效成分调节肿瘤基因、抑制肿瘤生长,促进肿瘤细胞凋亡,产生抗肿瘤作用有关。

综上所述,加味橘皮竹茹汤联合隔姜灸治疗中晚期食管癌化疗患者,可改善其免疫状态,减少生理应激反应,降低Bcl-2、miR-451和TK-1水平,提高抑癌基因水平,降低原癌基因水平,减少肿瘤标志物,提高临床疗效,减少不良反应。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会. 中西医结合食管癌治疗方案专家共识(2021年版)[J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(1): 3-7.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国食管癌早诊早治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1066-1075.
- [3] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4): 320-337.
- [4] 邵丽华, 张秋宁, 田金徽, 等. 食管癌临床指南和共识的质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(5): 593-603.
- [5] 韩毅毅. 芪术郁灵汤对放疗化疗后食管癌干预作用的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [6] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(4): 158-192.
- [7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医疗证诊断疗效标准:ZY/T001.1~001.9—94[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:10.
- [8] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [9] DWORCZAK M, LE DELEY M C, ADENIS A, et al. Dosimetric factors related to postoperative pulmonary complications in locally advanced esophageal cancers treated with preoperative chemoradiotherapy: literature review[J]. Bull Cancer, 2020, 107(10): 982-990.
- [10] 杜娟, 郭麟, 陈柏林, 等. 食管癌的主要发病因素及其机制[J]. 中国医药导报, 2017, 14(7): 40-44.
- [11] REN J Y, ZHONG J D, YUAN J, et al. Unmet supportive care needs and associated factors among Chinese discharged patients with esophageal cancer after esophagectomy: a cross-sectional study[J]. Eur J Oncol Nurs, 2020, 46: 101767.
- [12] GUAN X, LIU C, ZHOU T S, et al. Survival and prognostic factors of patients with esophageal fistula in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20193379.
- [13] HUANG T T, LI S H, CHEN Y H, et al. Definitive chemoradiotherapy for clinical T4b esophageal cancer-Treatment outcomes, failure patterns, and prognostic factors[J]. Radiother Oncol, 2021, 157: 56-62.

- [14] 张辉, 付吕平. 参芪通幽汤合 PPF 化疗方案治疗中晚期食管癌近远期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21): 2369-2372.
- [15] 杨永峰. 八珍汤配合化疗对中晚期食管癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(12): 2187-2188.
- [16] 冯献明, 付方现, 韩文清, 等. 参芪通幽汤联合 PPF 化疗方案治疗中晚期食管癌的效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(23): 4316-4317.
- [17] 彭海燕. 刘沈林教授治疗食管癌经验[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(2): 178-180.
- [18] 王婧. 李佩文教授食管癌辨治思想及用药规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [19] 吴嘉澜, 王笑园, 王坤立, 等. 生姜营养价值及药理作用研究进展[J]. 食品工业, 2019, 40(2): 237-240.
- [20] 赵岩, 王红, 蔡恩博, 等. 人参挥发油化学成分及其主要活性成分聚乙炔醇类药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1856-1859.
- [21] 潘红霞, 吕艳, 曹云云, 等. 中药足浴联合隔姜灸治疗阳虚质胃食管反流病失眠患者的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(17): 69-71.
- [22] TAN J T, ZHONG J H, YANG Y, et al. Comparison of postoperative immune function in patients with thoracic esophageal cancer after video-assisted thoracoscopic surgery or conventional open esophagectomy[J]. Int J Surg, 2016, 30: 155-160.
- [23] 赖奕静, 廖泽飞, 王耿杰. 鸦胆子油乳注射液联合放疗对中晚期食管癌患者淋巴细胞 CD4+、CD8+ 的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 3016-3019.
- [24] 石金金. 积极心理暗示联合放松训练对食管癌化疗患者应激反应及应对方式的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(10): 2008-2010.
- [25] 许桂峰, 吕京, 陈洪杰, 等. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗乳腺癌改良根治术后化疗患者焦虑的效果及对应激反应的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(1): 86-89.
- [26] 鲁丽利. 超敏 C 反应蛋白水平与血压昼夜波动程度关系的研究[J]. 中国现代医生, 2011, 49(30): 30-32.
- [27] 雷秀兵, 张彪, 陈力. 进展期食管癌患者接受紫杉醇联合顺铂新辅助化疗后的肿瘤标志物及癌基因评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 147-150.
- [28] 贾东辉, 杜宇, 黄飞, 等. 食管癌患者行根治性切除术后血清 miR-216a 和 Bcl-2 mRNA 表达水平及与预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 93-99.
- [29] 陈恋恋, 朱春凯, 郑培明. Bcl-2、miR-451 和 Th17 细胞在食管癌中的诊断价值及其与复发的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 38-42.
- [30] 陈慕媛, 吕琳, 吕孝朋. II B~III B 期食管癌患者调强放疗同步化疗前后血清 CYFRA21-1、TK1 和 CA242 水平的变化[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(10): 1637-1639, 1662.

(收稿日期:2022-09-15 修回日期:2023-02-15)

(上接第 568 页)

- [3] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F D, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [4] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- [5] KANNER A M, BICCHI M M. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(13):1269-1281.
- [6] 徐寿成, 狄晴. 癫痫患者撤药及撤药后复发的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(2): 153-157.
- [7] ORLANDI N, GOZZI A, GIOVANNINI G, et al. Recurrent status epilepticus: Clinical features and recurrence risk in an adult population[J]. Seizure, 2022, 97:1-7.
- [8] BEGHI E, BERETTA S, CARONE D, et al. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG)[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(11):1276-1285.
- [9] BRODIE M J, COVANIS A, GIL-NAGEL A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? [J]. Epilepsy Behav, 2011, 21(4):331-341.
- [10] LAMBERINK H J, OTTE W M, GELEIJNS K, et al. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors[J]. Epileptic Disord, 2015, 17(3):211-228.
- [11] 齐自娟, 黎振声, 董李, 等. 抗癫痫药物减停及停药后癫痫复发风险的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(9): 983-987.
- [12] AYUGA LORO F, GISBERT TIJERAS E, BRIGO F. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD005003.
- [13] HE R Q, ZENG Q Y, ZHU P, et al. Risk of seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal in adult patients with focal epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2016, 64(Pt A): 233-238.
- [14] Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group[J]. Lancet, 1991, 337(8751):1175-1180.
- [15] RAMOS-LIZANA J, AGUIRRE-RODRÍGUEZ J, AGUILERA-LÓPEZ P, et al. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(2): 116-124.
- [16] SHCHERBAKOVA N, RASCATI K, BROWN C, et al. Factors associated with seizure recurrence in epilepsy patients treated with antiepileptic monotherapy: A retrospective observational cohort study using US administrative insurance claims[J]. CNS Drugs, 2014, 28(11):1047-1058.
- [17] BEGHI E, GIUSSANI G, GROSSO S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54 Suppl 7: 2-12.
- [18] YAO J, WANG H, XIAO Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2019, 40(8):1637-1644.

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2022-11-30)