



中医药治疗肺癌恶性胸腔积液研究进展*

于盼¹, 韩建宏², 田建辉^{1,3,Δ}

1 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032;

2 上海中医药大学附属普陀医院; 3 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所

[摘要] 近年来在挖掘了历代经验并加以发挥的基础上,进行了大量的关于肺癌恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)的临床及基础研究,出现了口服中药汤剂、外敷中药膏剂或散剂、静脉注射或胸腔灌注中药注射液等的治疗方法,但目前中医药在肺癌MPE的临床治疗中仍存在问题:1)辨证的准确性影响汤药口服的疗效,而针对本病的辨证分型尚无公认的标准;如何对转移性胸腔积液进行中医辨证施治需进一步研究。2)相关临床研究尚未达到多中心、大样本、随机对照的研究水平。3)恶性积液作为肺癌晚期常见并发症,发病机制尚未完全明确,探索揭示其发病过程对临床治疗用药具有指导意义。4)如何运用液态活检技术提高肺癌合并MPE的诊断和治疗效果是未来急需解决的问题。

[关键词] 肺癌;恶性胸腔积液;中医药;综述

[中图分类号] R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)05-0152-04

Research Progress of TCM Therapy in the Treatment of Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer

YU Pan¹, HAN Jianhong², TIAN Jianhui^{1,3,Δ}

1 Oncology, Longhua Hospital Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China;

2 Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine;

3 TCM Research Institute of Oncology, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine

Abstract In the recent years, a large number of clinical and basic researches on malignant pleural effusion (MPE) of lung cancer had been carried out on the foundation of excavating the experience of past dynasties and giving full play to it, some therapeutic methods such as oral herbal decoction, herbal ointment or powder for external application, intravenous injection or intrapleural infusion of herbal injection are summarized, while some problems still exist currently in clinical treatment of MPE of lung cancer by TCM: 1) the accuracy of syndrome differentiation affects the clinical effects of oral decoction, while syndrome differentiation and patterns for the disease lack the accepted standard; how to differentiate and treat MPE needs to be further studied. 2) The associated clinical studies haven't reached the level of multicenter, large sample, randomized controlled study. 3) MPE is the common complication of advanced lung cancer, its mechanism isn't completely clear, to explore and reveal its pathogenesis is of guiding significance for clinical treatment and medication. 4) How to raise diagnostic and therapeutic effects of lung cancer complicated with MPE by liquid biopsy technique is a problem that needs to be solved urgently in the future.

Keywords lung cancer; malignant pleural effusion; TCM; review

肺癌是全球发病率、死亡率最高的恶性肿瘤, 在我国的死亡比重已超过35%^[1-2]。肺癌晚期常见的并发症有胸腔积液、肺部感染、电解质紊乱、上腔静脉压迫综合征、肺栓塞等, 其中原发性肺癌并发胸腔积液的发病率为25%~52%^[3], 是肺癌晚期主要的并发症, 肿瘤累及纵膈淋巴结、心脏或主要血管, 或发生完全性支气管阻塞、淋巴管转移等, 导致胸膜腔内浆液渗出增加引发恶性胸腔积液

(malignant pleural effusion, MPE), 患者出现咳嗽、气急、胸闷、胸痛等症, 严重者出现循环、呼吸衰竭进而威胁生命^[4]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)建议将导管引流和胸膜固定术作为肺癌MPE的常规治疗, 但留置胸腔引流管后患者KPS评分普遍下降, 生活质量较差^[5]。近年来, 中医药在治疗肺癌MPE中取得了一定进展, 本文对近年来肺癌MPE

患者的证候分布、临床内外治法和中药制剂等进行归纳总结,期望为临床治疗提供思路。

1 中医学对肺癌MPE的认识

中医学将肺癌归为“肺积”“息贲”等范畴,而现代研究结合了细胞、分子、基因水平的深入研究,田建辉^[6]在整理有关肺癌历代中医文献的基础上,以“扶正治癌”学术思想为指导,提出“正虚伏毒”是肺癌核心病机的观点。中医学无“恶性胸腔积液”概念,可根据疾病的临床表现将其归为“悬饮”“支饮”“癖饮”等范畴,《金匱要略·痰饮咳嗽脉证并治》:“饮后水流在胁下,咳唾引痛,谓之悬饮。”癌毒积聚,损伤肺脾肾三脏之气。肺失宣肃,脾失健运,肾失蒸腾,导致运化无权,通调滞涩,无力升清降浊;三焦气机失调,气道壅闭,导致水液代谢不利。肺癌的致病还与脾胃、肝密切相关^[7],《诸病源候论》:“凡脾胃不足,虚弱失调之人,多有积聚之病。”肿瘤患者通常兼情志郁闷,气机升降失常。“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”刘嘉湘^[8]将本病的病机特点概括为:正虚(气阴两虚、阴虚、肺脾两虚、阴阳两虚)、邪实(痰饮内停、气滞血瘀)。“病痰饮者,当以温药和之。”《金匱要略》所载葶苈大枣泻肺汤、苓桂术甘汤、己椒苈黄丸等方温肺化饮、逐水祛邪,沿用至今。

2 证候特点

对于肺癌MPE的辨证分型,目前尚无明确的公认标准。周岱翰^[9]认为肺癌合并胸腔积液主要有饮停胸胁和肺肾两虚型,陈鳌石^[10]认为本病可分为痰饮停胸及气阴两虚型,林丽珠^[11]则从肺肾二脏论治此病,认为肾阳虚衰为其本,膀胱气化失常为其标。《血证论》载:“瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也”,可见水瘀互结证为其证型之一。影像学研究发现,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的螺旋CT表现以MPE最多见,肺癌MPE证型以气虚证、痰湿证、血瘀证、阴虚证最多见^[12]。综合近年来研究发现,构成肺癌MPE证候的基本要素有:阴虚、气虚、血瘀、痰湿等^[13];而气阴两虚、气虚血瘀、气滞血瘀、气虚痰湿、痰瘀互阻、肝脾不调、脾肾阳虚证是多项证候要素组合后出现的基本证型^[14]。有学者^[15]认为肺癌患者出现胸腔积液的早期多表现为饮停胸胁证,晚期则以气阴两虚、肺肾两虚证为主。中医药疗效与辨证的准确性密切相关,但临床患者病情复杂,通常难以单纯的实证或虚证来概括。

3 肺癌MPE的治疗

3.1 现代医学治疗 现代医学对于肺癌MPE的

治疗方式主要有:单纯胸腔穿刺引流、经胸腔镜胸膜固定术、胸腔内灌注化疗等^[16]。然而胸腔局部复发率与导管引流相关不良反应发生率高,胸腔灌注疗法临床疗效在单纯西医治疗中相对较好。如红霉素是胸膜固定术中有效的胸膜硬化剂,洛铂联合红霉素灌注化疗可通过降低血浆内洛铂浓度减轻全身不良反应^[17]。近年来抗肿瘤血管生成是有效控制MPE的途径之一,贝伐珠单抗联合化疗能使部分患者摆脱呼吸困难和胸痛的症状,减少积液,但侵入性操作仍存在出血、血栓栓塞、伤口延迟愈合等风险^[18]。胸腔镜下腔内注射多西紫杉醇治疗肺癌MPE可有效缓解呼吸困难,具有良好的安全性和临床疗效^[19]。随着免疫检查点抑制剂的深入研究,发现肺癌MPE中少量免疫细胞有强烈的程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达,高表达PD-L1的患者生存期明显延长。腔内注射抗B7-H4单克隆抗体(B7-H4,一种细胞表面免疫调节性蛋白)可有效抑制肺癌MPE小鼠模型胸水形成^[20]。

3.2 中医药治疗

3.2.1 历代相关文献与经方 “诸病水液,澄澈清冷,皆属于寒”,古代医家多从“寒”论治此病,倡导“温药和之”。《金匱要略》:“支饮不得息,葶苈大枣泻肺汤主之。”《医学三字经》:“葶苈大枣泻肺汤治支饮,满而肺气闭,气闭则呼吸不能自如,用此苦降以泄其实邪。”葶苈子泻肺平喘,消肿行水,有祛肺脏水邪之功;大枣则有健脾益气,顾护胃气之力。“病悬饮者,十枣汤主之。”《全生指迷方》:“若咳嗽,喘不得卧,面浮肿,脉弦急或迟,由肺胃停寒,支乘于心,气不得下,谓之支饮,宜先用十枣汤泻之。”十枣汤苦寒峻下,虽以枣汤送服可顾护胃气,仍不宜过量,以防损伤脾胃。取“大积大聚,衰其大半而止,过者死”之意。“病痰饮者,当以温药和之。”《金匱要略心典》有载:“苓桂术甘汤,温中燥湿,治痰饮之良剂,即所谓温药也。”“夫短气有微饮,当从小便去之,苓桂术甘汤主之。”

3.2.2 临床与基础研究 研究显示,口服中药汤剂在治疗肺癌MPE方面具有提高患者免疫功能、减轻化疗不良反应、改善临床症状、延长生存期等作用。泽漆汤对肺癌原位模型小鼠具有抑制作用^[21],用于临床取得了显著疗效^[22]。在“燥湿相混致癌论”学说指导下,利水滋阴、扶正祛邪的葶苈泽漆汤可破坚逐水、益气养阴。通过调节肺癌MPE患者Th1、Th2细胞因子失衡,提高IL-2水平,降低IL-4水平,从而延长患者生存期^[23-24]。肺、

脾、肾3脏失调,可采用清肺固金汤合葶苈汤清热化痰、止咳平喘、利水渗湿,从而减少患者胸腔积液量^[25]。本病的发生还与邪毒犯肺、肺失宣降有关,故有学者采用小陷胸汤合葶苈汤以宽胸散结、清热解毒、化痰利水^[26]。水通道蛋白(aquaporins, AQP)是一组在水液跨膜转运过程中不可或缺的细胞膜转运蛋白,研究表明,葶苈大枣泻肺汤可有效抑制肺癌模型小鼠壁层胸膜上的AQP1及mRNA表达^[27],而苓桂术甘汤具有上调模型大鼠肾组织中AQP2表达的作用^[28]。消水方可减少肺癌模型大鼠转移瘤的形成,纠正Th17/Treg免疫失衡,从而有效控制胸水量^[29]。

3.2.3 外治法 肺其华在毛,中药外敷法可使药物之气透过肌表直入脏腑,体现中医学整体观念、内病外治、内外合治的辨证论治理念。以西医常规治疗为基础,在患者患侧胸壁外敷攻癌利水散可增强治疗效果^[30]。消水膏外敷可明显提高MPE的控制率,减少西医治疗产生的不良反应^[31]。十枣汤熨烫疗法(自制十枣汤药袋加热后置于患者季肋处熨烫)可明显减少胸腔积液的生成^[32]。消水散外敷可提高患者CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平,降低CD₈⁺水平,抑制肿瘤细胞活性^[33]。温阳益气、利水消肿之温阳化饮方联合艾灸有助于标本同治^[34],针刺联合中药外敷法治疗肺癌MPE效果更佳^[35]。抗癌消水膏的有效成分透皮后会损伤胸膜间皮细胞随即激发炎症应答,促进模型小鼠单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的表达并引起胸膜纤维化,减轻肿瘤细胞在胸膜转移模型胸腔内的浸润程度,进而提高小鼠生存质量,延长生存期^[36]。

3.2.4 中药注射液 中药注射液是从多种中药材中提取有效活性成分并将其组合,以注射的方式进入人体发挥药效的制剂,具有安全性高、见效迅速等特点,临床常用于肺癌MPE的治疗^[37]。益气养阴、散结消癥的康莱特(薏苡仁提取物)注射液,具有调控凋亡相关蛋白表达的作用,可增加促凋亡因子Bax的mRNA表达,减少凋亡抑制因子Survivin、Bcl-2的mRNA表达^[38]。此外,康莱特联合洛铂可降低非小细胞肺癌患者胸腔积液中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和SiSo细胞受体结合肿瘤抗原(receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells, RCAS1)水平,安全性得到保障^[39]。苦参甙癥积聚,心腹结气,又可逐水。复方苦参注射液清热凉血、解毒利湿,其主要成分苦参碱具

有改变肿瘤细胞核内DNA酶切图谱,诱导端粒酶功能凋亡等作用^[40],能抑制肺癌晚期MPE的产生^[41]。 β -榄香烯可诱导肿瘤细胞凋亡,逆转化疗耐药^[42],榄香烯注射液能够改善肺癌MPE患者的生存质量,提高治疗组KPS评分^[43]。

4 小结与展望

肺癌晚期患者极易出现MPE,意味着肿瘤病变已转移至胸膜,是肺癌患者预后不良的标志。以“扶正治癌”为原则的中医药在缓解肺癌患者化疗后出现的不良反应,提高患者生存质量,延长生存期等方面具有优势。但目前中医药在肺癌MPE的临床治疗中仍存在问题:1)辨证的准确性直接影响汤药口服的疗效,而针对本病的辨证分型尚无公认标准;2)相关临床研究尚未达到多中心、大样本、随机对照的研究水平,肺癌MPE的临床研究仍有较大提升空间;3)MPE作为肺癌晚期常见并发症,发病机制尚未完全明确,探索揭示其发病过程对临床治疗用药具有指导意义;4)随着液态活检技术的快速发展,胸腔积液在疾病的诊断、治疗及预后评估方面具有较大发展潜力,如何运用液态活检技术提高肺癌合并MPE的诊断和治疗效果将是未来急需解决的问题。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG RS, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1):1-11.
- [3] SAHN S A. Management of malignant pleural effusions[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2001, 56(5):394-399.
- [4] RYU J S, LIM J H, LEE J M, et al. Minimal pleural effusion in small cell lung cancer: proportion, mechanisms, and prognostic effect[J]. Radiology, 2016, 278(2):593-600.
- [5] 刘礼荣, 刘凯. 肺癌恶性胸腔积液置管引流患者生活质量及其影响因素[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(5):540-543.
- [6] 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(12):10-14.
- [7] 何丰华, 刘玉姿, 陈志刚, 等. 解建国教授治疗肺癌恶性胸水经验介绍[J]. 新中医, 2013, 45(10):163-164.
- [8] 孙建立, 刘嘉湘. 刘嘉湘辨治肺癌胸水经验[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(1):13-14.
- [9] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 2007: 382.
- [10] 廖水亨, 聂露霞, 马少丹. 陈肇石教授治疗肺癌并发恶性胸腔积液的经验[J]. 中医临床研究, 2017, 9(1):58-59.
- [11] 陈焯平, 林丽珠. 林丽珠教授运用桂苓甘味汤治疗肺癌恶性胸腔积液经验[J]. 陕西中医, 2016, 37(3):342-343.

- [12] 河文峰,张丽玲,吴万垠,等. (T₄N₂M₁)NSCLC的T₄螺旋CT表现与中医证候分型间相关性初探[J]. 山西中医, 2010, 26(3):43-44.
- [13] 施展,花宝金,何庆勇. 肺癌恶性胸腔积液患者中医证候要素及证候分布特征[J]. 中医杂志, 2015, 56(11):953-956.
- [14] 瞿彬,张培彤. 肺癌并发胸水患者中医证型分布规律研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(6):483-485.
- [15] 李俊娇,葛信国. 葛信国教授运用扶正逐饮法治疗肺癌恶性胸腔积液经验[J]. 中国中医急症, 2018, 27(1):159-161.
- [16] KEERATICHANANONT W, LIMTHON T, KEERATICHANANONT S. Efficacy and safety profile of autologous blood versus tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusion[J]. Ther Adv Respir Dis, 2015, 9(2): 42-48.
- [17] XU L S, WANG B J, GAO M M, et al. Intrapleural combination therapy with lobaplatin and erythromycin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(8): 950-955.
- [18] HONG T, MENG Q Y, LI M Z, et al. Outcomes of bevacizumab combined with chemotherapy in lung adenocarcinoma-induced malignant pleural effusion[J]. Thoracic Cancer, 2018, 9(2):298-304.
- [19] CHOI M G, PARK S, DONG K O. Effect of medical thoracoscopy-guided intrapleural docetaxel therapy to manage malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer: A pilot study[J]. Thoracic cancer, 2019, 10(10):1885-1892.
- [20] TISSOT C, GAY P, BRUN C, et al. Novel insights into the systemic treatment of lung cancer malignant pleural effusion[J]. Clin Respir J, 2019, 13(3):131-138.
- [21] 胥致杭,朱杨壮壮,张飞,等. 泽漆汤对肺癌原位模型小鼠的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14):6-12.
- [22] 王霞,许瑶,许尤琪,等. 泽漆汤联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(3):286-288.
- [23] 阳柳,范先基,宁雪坚,等. 葶苈泽漆汤治疗肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 河北中医, 2018, 40(11):1675-1678.
- [24] 阳柳,范先基,宁雪坚,等. 葶苈泽漆汤对肺癌恶性胸腔积液患者生存期及Th1、Th2细胞因子失衡的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7):150-151.
- [25] 李士瑾,冯志海. 清肺固金汤合葶苈汤治疗肺癌并发恶性胸腔积液的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2435-2437.
- [26] 陈永和. 小陷胸汤联合葶苈汤治疗肺癌并发恶性胸腔积液的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(18):162-163.
- [27] 张靖轩,张伟,周华荣,等. 葶苈大枣泻肺汤对肺癌小鼠水通道蛋白1及恶性胸水的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4):525-528.
- [28] 李雷兵,张琦,徐建虎,等. 温阳消饮法对胸腔积液大鼠肾脏AQP2及cAMP-PKA/PKC信号通路表达的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(7):78-81.
- [29] 王兵,关江锋,颜琳琳,等. 消水方联合顺铂对肺癌移植瘤胸腔积液小鼠模型Th17/Treg免疫平衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21):131-137.
- [30] 高瑞,杨红,张黎丹,等. 攻癌利水散外敷治疗肺癌恶性胸腔积液30例[J]. 西部中医药, 2018, 31(8):116-117.
- [31] 李思旋,唐洪屈,夏徐,等. 中药外敷辅治非小细胞肺癌胸水临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(11):1355-1356.
- [32] 王爽,周维,罗明,等. 十枣汤烫熨疗法联合胸腔灌注化疗治疗癌性胸水临床疗效观察[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(1):39-43.
- [33] 霍志刚,李建设,马小莉,等. 消水散外敷联合胸腔灌注对恶性胸腔积液患者免疫功能的影响[J]. 山西中医, 2015, 31(9):20-21.
- [34] 王建梅,余锐,吴慧芬,等. 温肺化饮法外治癌性胸水30例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(12):885.
- [35] 史志刚,张永智,孙兴华,等. 针刺联合中药贴敷治疗肺癌胸水30例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8):10-12.
- [36] 田鑫,贾立群. 抗癌消水膏对恶性胸腔积液模型大鼠胸膜粘连的影响[J]. 北京中医, 2007, 26(2):116-118.
- [37] 李达,吴素琼,马明越,等. 中药注射液抗肿瘤机制及其分子生物标志物[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2437-2440.
- [38] 萧娟,王亚珍,甄严杰,等. 薏苡仁注射液联合羟基树碱治疗老年晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(21):4092-4094.
- [39] 莫安薇,麦泽锋,王燕艳,等. 康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4):1080-1083.
- [40] 马海龙,马琦. 洛铂联合复方苦参注射液治疗晚期肺癌恶性胸腔积液疗效及机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(24):4000-4003.
- [41] 刘春秋,李国欢,刘卫东. 复方苦参注射液在晚期肺癌恶性胸腔积液患者姑息治疗中的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1):74-75.
- [42] 彭彤,郭纪全,王其友,等. β -榄香烯体内对外人肺癌细胞株的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 160-164.
- [43] 陈飞,杨宏山,程丹,等. 金港榄香烯脂质体注射液联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(7):1169-1171.

收稿日期:2020-01-02

*基金项目:上海市卫计委市级医疗卫生优秀学科带头人培养计划资助项目(2017BR044)。

作者简介:于盼(1996—),女,在读硕士研究生。研究方向:中医药防治肺癌的临床与基础研究。

△通讯作者:田建辉(1973—),男,博士学位,博士后,教授,主任医师。研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。