

金水相生法在肺癌化疗中的应用探讨

师林¹ 柯斌² 黄圆圆³

(1.南方医科大学珠江医院 广东 广州 510282; 2.中山大学附属第一医院 广东 广州 510080;

3.中山大学附属肿瘤医院 广东 广州 510060)

摘 要: 化疗是中晚期肺癌最主要的治疗措施,而化疗的毒副反应是其疗效的瓶颈。因此,寻找对化疗减毒增效的药物或方法是当今研究的热点。目前,大多数减轻肺癌化疗副反应的中医治法集中在益气健脾法方面的研究,对于同时固护“先天之本”的肾气研究较少。肺癌化疗后多存在气阴两虚、肾精不足。金水相生法包括了益气养阴、补肺滋肾、填精生髓,有整体调治、减轻化疗毒性反应、增强化疗效果的作用,具有良好的应用前景。

关键词: 肺癌; 化疗; 中医药疗法**中图分类号:** R734.2**文献标志码:** A**文章编号:** 1673-7717(2017)11-2780-03

Investigation on Method of Mutual Promotion Between Lung and Kidney in Lung Cancer Chemotherapy

SHI Lin¹, KE Bin², Huang Yuanyuan³

(1. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China;

2. First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China;

3. Affiliated Cancer Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

Abstract: Chemotherapy is the main treatment for mid-term and advanced lung cancer. The toxicity of chemotherapy

收稿日期: 2017-06-01

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81403300); 广东省科技计划项目(2014A020212180); 南方医科大学科研启动计划青年科技人员培育项目(PY2013N057)

作者简介: 师林(1983-),女,陕西临潼人,副主任医师,硕士,研究方向: 中医肿瘤研究。

通讯作者: 柯斌(1983-),男,湖北丹江口人,主治医师,博士,研究方向: 中医肿瘤研究。E-mail: jackhorn@163.com。

参考文献

- [1] 胡义扬. 中医治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与展望[J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 149-152.
- [2] Yan J, Xie W, Ou WN, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(10): 1654-1659.
- [3] Hu X, Huang Y, Bao Z, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 123.
- [4] Baranova A, Tran TP, Bircerdinc A, et al. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(7): 801-814.
- [5] Zhang X, Ma D, Caruso M, et al. Quantitative phosphoproteomics reveals novel phosphorylation events in insulin signaling regulated by protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A[J]. J Proteomics, 2014, 109: 63-75.
- [6] Roger HF, Hei SS. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 10(6): 684-691.
- [7] 李红山, 朱德东, 郝南红, 等. 基于均匀设计的防治非酒精性脂肪肝中药有效组分复方研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2497-2500.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[S]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [9] 孙达欣, 戴显伟, 王宝胜. PP1 蛋白在转移及非转移性恶性黑色素瘤中的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(2): 264-266.
- [10] 吕鹏, 满其忠, 王越, 等. 抑制蛋白磷酸酶 2A 对鼻咽癌放射敏感性的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(4): 262-268.
- [11] Herman MA, Peroni OD, Villoria J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism[J]. Nature, 2012, 484(7394): 333-338.
- [12] 李兵兵, 王龙, 陈维雄, 等. 姜黄素对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及其机制初探[J]. 肝脏, 2013, 18(1): 18-22.
- [13] 舒泳翔, 吴鹏波, 柳健, 等. 姜黄素对实验性大鼠非酒精性脂肪肝病氧化应激、炎症因子及细胞凋亡水平的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(3): 126-130.
- [14] 秦培洁, 张东伟, 莫芳芳, 等. 姜黄素对胰岛素抵抗 3T3-L1 前脂肪细胞糖脂代谢及细胞分化的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 236-239.

is the bottleneck of its efficacy. Therefore, it is a hot research today to find out a drug or method of chemotherapy attenuated efficiency. Currently, most TCM treatments of reducing side effects of chemotherapy in lung cancer concentrate on replenishing qi to invigorate the spleen. Current research on the protection of the kidney as the foundation of innateness is less. There is more lack of kidney essence insufficiency after chemotherapy for lung cancer. The method of mutual promotion between lung and kidney includes supplementing qi and nourishing yin, supplementing lung and nourishing kidney, filling precision and producing intramedullary. This therapy has a role in overall modulating, reducing toxicity of chemotherapy and enhancing the effect of chemotherapy with a good prospect.

Key words: lung cancer; chemotherapy; Chinese medicine

肺癌是严重消耗人体正气的疾病。化疗在杀伤肿瘤的同时,对各脏器均有不同程度的损伤。中医认为,化疗大伤元气,直中脾胃,导致气血亏虚,病损脏器主要在脾胃。目前,减轻肺癌化疗副反应的中医治法多侧重于固护脾胃,而对于同时补益“先天之本”的肾气研究较少。中医认为“肺为气之主,肾为气之根”,并提出“金水相生”理论,意在补肺气的同时,还需补益肾气,振奋肾中真阳,以助生肺气。因此,本文将探讨金水相生法在肺癌化疗中运用的必要性、理论依据和意义。

1 金水相生法在肺癌化疗中运用的必要性

在所有恶性肿瘤中,肺癌对人类健康危害最大,已成为目前人类因癌症死亡的主要原因^[1]。约3/4的患者就诊时已经处于晚期,失去了手术根治的机会,以化疗为主的综合治疗是其主要治疗措施,但因其有效率偏低及毒副反应较大等特点限制了其临床应用^[2]。随着社会老龄化的加快,化疗的局限性尤为突出。因此,积极寻找对化疗药物起到减毒增效作用的方法是当前肺癌化疗中面临的重要课题。

在目前的肿瘤治疗中,中药大多联合西药用于化疗。原因在于中药的细胞毒作用比化疗西药相对较弱,单独作为化疗选择的优势不明显,而绝大多数化疗药物虽具有较强的细胞毒性,但对肿瘤细胞的选择性不高,在抑制肿瘤细胞生长的同时,会杀伤正常细胞,产生骨髓抑制、消化道反应等不良反应,而协同效应可使单药剂量减少。而中药治疗肿瘤的优势在于协同化疗西药抗肿瘤以发挥“减毒增效”效应^[3]。因此,运用中药协同西药抗肿瘤,从而发挥其增效减毒的作用正是目前中医抗肿瘤治疗的优势所在^[4-5]。

“金水相生”又称“肺肾相生”、“肺肾同源”。中医认为:肺属金,肾属水,肺金与肾水在生理上为母子关系,病理上二者相互影响。《类证治裁·喘证》云“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和”。现在,该理论多用于慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺结核及放射性肺损伤的治疗,且已有多项相关的临床和动物研究证实该理论在上述疾病治疗中的可行性及科学性^[6-8]。但将“金水相生”理论运用于肺癌化疗中的文献研究较少。因此,有必要进行金水相生法在肺癌化疗中的应用研究。

2 金水相生法在肺癌化疗中运用的理论依据

中医对肺癌的认识由来已久。虽然中医古籍中并无“肺癌”这种病名,但其症状与中医“咳嗽”、“息贍”、“肺积”、“肺岩”等病名相合^[9]。肺癌形成的原因主要是正气亏虚,阴阳失调,六淫之邪趁虚入肺,肺失宣降,肺气郁闭,气滞血瘀,津聚成痰,痰瘀互结于胸,日久而成积块^[10]。化疗药物属中医“毒邪”范畴,符合毒邪“深伏、峻烈、易耗伤

正气、波及多脏腑”等特性。毒邪为患,损伤气血阴阳,导致脏腑功能损伤,而生他证。临床表现为:脾胃亏虚症状(恶心、呕吐、腹胀、腹泻或便秘)、气血亏虚症状(头晕、心悸、面色苍白、气短乏力、自汗或盗汗)、肾气亏虚症状(腰膝酸软、畏寒肢冷、夜尿频数)等。

2.1 脾肾亏虚是肺癌化疗后的重要病机 化疗药物引起的骨髓抑制症状,属于“虚劳”范畴,虚劳以脏腑功能衰退、气血阴阳亏损所致的虚弱、不足的证候为特征,毒邪使得本已正气亏虚的机体之阴精及气血更加损耗。脾为后天之本,为胃行其津液,运化水谷精微,升清降浊,化生气血;肾藏精,主骨生髓,为一身阴阳之根本。化疗可大伤元气,直中脾胃,导致气血两亏。因此,肺癌化疗后病损脏腑主要在脾胃。

目前,减轻肺癌化疗副反应的中医治法多注重固护脾胃,而缺乏同时补益肾气。中医认为肾为先天之本,主藏精,精能生髓,髓藏于骨髓之中,髓能生血,肾主骨生髓。化疗药物易引起骨髓抑制,出现造血系统异常。同时,化疗日久致肾中精气衰竭,髓血化生乏源,肾精不足,肾气受损,肾之阴阳俱虚。有研究证实,补肾类中药巴戟天多糖及何首乌的成分二苯乙烯苷可增加骨髓干细胞CD105、CD117阳性细胞表达,促进骨髓干细胞增殖^[11]。补肾填髓法能提高胸腺指数和脾淋巴细胞增殖能力,同时增强IL-2的活性水平以增强机体免疫能力^[12]。此外,化疗药物大多经过肾脏排泄,易引起肾脏损伤,尤其是含铂类化疗药物易出现肾毒性。中医学认为,顺铂之毒壅积于肾,留聚膀胱,治不及时或治未得法,则必耗伤肾气。“精气夺则虚”,肾气不固,开合失司,浊邪内聚。肾毒性的临床表现与中医“肾气亏虚证”有相同之处,表现为:腰膝酸软、乏力、夜尿频数、下肢浮肿等。因此,肺癌化疗日久伤肾,化疗期间应重视补肾填髓。

2.2 气阴亏虚是肺癌化疗后的常见证候 中医学认为,肺为娇脏,喜润恶燥,易受内外邪气侵袭,肺之气阴最易耗伤,一旦肺脏受邪,临床常表现为气阴不足的证候。虽然在肺癌发病过程中还有阳虚、热毒、痰湿及血瘀等证型,但这些证型仅为某一阶段症状的概括,仍与气虚和阴虚有直接关联。且晚期肿瘤患者大多屡经手术、放疗、化疗损伤,从而加速了气阴两虚证的形成和发展。刘嘉湘等^[14]曾对310例原发性肺癌的中医证型进行统计分析,发现气阴两虚证和阴虚内热证占全部病例的80%。王彦敏等^[15]对89例中晚期肺癌患者进行回顾性研究,发现化疗患者中医症候演变主要是由气阴两虚发展至阴阳俱虚。因此,肺癌是多种内外致病因素长期反复作用的结果,气阴两虚贯穿疾病的始终,益气养阴是临床治疗肺癌的基本大法^[16]。

综上所述,肺癌化疗应注重益气养阴、补肾填髓。而肺

肾之间存在金水相生的关系,金水相生法包括了益气养阴、补肺滋肾、填精生髓。因此,金水相生法可作为肺癌化疗的重要治疗策略。

3 肺癌化疗中运用金水相生法的意义

3.1 滋肾补肺,整体调治 中医药在晚期肺癌的姑息治疗中发挥重要作用。姑息治疗是有效的整体治疗,中医治疗肺癌注重整体调养。虽然,肺癌病位在肺,但中医认为肺与肾关系密切。一方面,肺与肾在生理上相互依存。从气的生成与水液运行上看,肺居上焦,肾居下焦,肺主呼气,肾主纳气,故肺为气之主,肾为气之根。只有肾的精气充沛,吸入之气,经过肺的肃降,才能使之下归于肾,肺肾互相配合共同完成呼吸运动。肺主行水,主通调水道,肾主化水,故肺为水上之源,肾为水之下源。肺主一身之气,水液只有经过肺气的宣发和肃降,才能达到全身各个组织器官并下输膀胱。而肾阳为人体诸阳之本,其气化作用有升降水液的功能,肺肾相互合作,共同完成正常的水液代谢。此外,肺肾之阴也是相互资生的,肺属金,肾属水,金能生水。肺阴充足,输精于肾,使肾阴充足;水亦能润金,肾阴为一身阴液之根本,肾阴充足上滋于肺,使肺阴充足。肺肾之阴相互资生,从而维持肺肾两脏之阴的充足与协调平衡。另一方面,肺与肾在病理上相互影响。肾阴不足,不能上滋肺阴,或肺阴虚损,累及肾阴,肺肾阴虚同时并见,而出现两颧嫩红、骨蒸潮热、盗汗、干咳音哑、腰膝酸软等肺肾阴虚内热之证。

基于肺癌化疗过程中,气血津液耗伤明显,肺肾亏虚,治疗应肺肾同治,以益气养阴、补肺滋肾、填精生髓为治疗大法。而“金水相生”理论,就是在补肺气的同时,补益肾气,振奋肾中真阳,以助生肺气,从而配合化疗以达到“滋肾填髓→补肺抑瘤”的治疗效果。这种促使瘤体与机体保持稳态是“带瘤生存”的主要表现,也是目前中医药抗肿瘤作用的重要体现。

因此,金水相生法应贯穿肺癌化疗的始终。具体治疗过程中应根据病程的不同而有所侧重。如肺癌化疗初期可根据化疗药物不同、病人邪正盛衰、体质差异,采用益气养阴为主,兼以补脾益肾,化疗后期病人出现各种化疗不良反应,当健脾补肾为主,佐以益气养阴润肺药物,增进食欲,改善全身精神状态,减少化疗对机体的伤害。

3.2 肺肾同治,减毒增效 笔者自2008年起我们就开始着力于运用中药减轻非小细胞肺癌化疗后不良反应的研究,基于“金水相生”的中医理论,并考虑到化疗对肺癌患者之阴精及气血损耗极重,最终选定含有“血肉有情之品”的加味龟鹿二仙胶汤为代表方,具有益气养血、补肾益精、阴阳双补功效。在动物实验^[17]中我们发现药物干预后,顺铂组毒性反应最大,小鼠精神更加萎靡,活动量减少,毛发稀疏,毛色黯淡,食少易惊,团缩拱背,体质量下降最快,模型对照组和中药组体质量逐渐下降,但中药组体质量下降较缓慢,小鼠毛色亮泽,中药+顺铂组小鼠体质量下降较单纯化疗组慢,且停止化疗后体质量回升快,其抑瘤率达76.3%,明显高于顺铂组($P<0.01$),可使化疗后荷瘤小鼠外周血细胞计数升高,其中以血红蛋白和血小板计数升高显著,并可使化疗荷瘤小鼠骨髓有核细胞计数升高,与顺铂组相比统计学差异显著($P<0.01$)。同时在75例的临床观察中也证实^[18],加味龟鹿二仙胶汤具有提高机体免疫功能,减轻化疗后骨髓抑制的功效。另外,在临床观察中我们意外发现经治疗后肺癌患者咳嗽、咯痰、咯血、气促等肺部

症状比治疗前明显减轻。其中,中药联合化疗治疗组的瘤体稳定率达86.05%,显著高于单纯化疗对照组($P<0.05$)。鉴于加味龟鹿二仙胶汤可减轻化疗后骨髓抑制,提高机体免疫功能,提高瘤体稳定率,实现了对化疗的减毒增效作用,达到了“肺肾同治”的治疗效果,所以有理由认为金水相生法对肺癌化疗具有减毒增效作用。

4 结语

在肺癌化疗过程中,灵活运用金水相生法,不仅能够减轻化疗后骨髓抑制,提高机体免疫功能,还能提高瘤体稳定率,突出中医治疗特色,提高综合治疗效果,使众多肺癌患者受益。目前,已有学者正在开展金水相生法在肺癌化疗的减毒增效机制研究,科学论证肺癌治疗中存在“肺肾相生”的相关机制,对促进中医肺癌治法的凝练和提升,也为深层次挖掘中医基础理论以有效指导临床有重要意义。

参考文献

- [1] 杨晓霞,罗斌,李和根,等.肺癌的化学预防研究进展[J].现代肿瘤医学,2016,24(24):4026-4029.
- [2] 刘杰.扶正消积胶囊对晚期非小细胞肺癌化疗患者近期疗效及生活质量的影响[J].临床医学研究与实践,2016,1(14):105-106.
- [3] Liu J, Lin H S, Hou W, et al. Comprehensive treatment with Chinese medicine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter, prospective, cohort study[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(11): 805-812.
- [4] Chou T C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method[J]. Cancer Res, 2010, 70(2): 440-446.
- [5] Te C. Synergism and antagonism in chemotherapy[M]. San Diego: Academic Press, 1991: 61-102.
- [6] 刘正中,张宏.浅析金水相生法在支气管哮喘治疗中的价值[J].浙江中医药大学学报,2015,39(2):98-100.
- [7] 任为民,蔡小平.从肾论治放射性肺炎临床体会[J].中国中医药信息杂志,2014,21(11):118-119.
- [8] 吕玉宝,莫淑明,董竟成.中医肺肾相关的现代研究进展[J].世界中医药,2013,8(7):734-737.
- [9] 谭雨佳,王云启.中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(12):1-3.
- [10] 胡丹丹,杨国良.肺积方对Lewis肺癌移植小鼠肿瘤生长的抑制作用[J].上海中医药大学学报,2016,30(5):60-62.
- [11] 路艳.补肾法对骨髓抑制模型骨髓干细胞的调控机理研究[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [12] 陈刚,毛珺.脾肾双补法对衰老小鼠胸腺细胞DNA氧化损伤修复的影响[J].中国现代医生,2007,45(13):90-91.
- [13] 卢秀花,杜瑞超,杨波.艾愈胶囊用于老年晚期非小细胞肺癌化疗患者的临床观察[J].中药药理与临床,2016,32(4):123-125.
- [14] 张怀宝,刘嘉湘.益气养阴法治疗肺癌的研究进展[J].医药论坛杂志,2013,34(12):142-144.
- [15] 王彦敏.89例中晚期肺癌患者的回顾性研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [16] 刘建秋,吉俊嵘,蒋鹏娜.肺癌的中医病因病机研究进展[J].中华中医药学刊,2008,26(5):912-913.
- [17] 师林,柯斌,宋朝阳.加味龟鹿二仙胶汤对气阴两虚Lewis荷瘤小鼠化疗的减毒增效作用[J].中药材,2014,37(8):1434-1437.
- [18] 师林,柯斌,李永浩.加味龟鹿二仙胶汤对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J].新中医,2012,44(8):74-76.