

· 临床论著 ·

扶正抗癌方为主结合化疗对158例术后晚期胃癌的治疗及实验研究

上海第二医科大学附属瑞金医院(上海 200025)

内科 王冠庭 周玉琴 鲍绍芳

中医科 张霁梅 吴贤益 张宝娣

上海第二医科大学卫生教研室 矫桂棣

内容提要 以中药扶正抗癌方为主结合化疗,治疗158例术后晚期胃癌患者。结果,第一批56例随机分为单纯中药与中药加化疗组,平均3、5、10年以上生存率分别为41.07%、30.36%和12.5%;第二批102例以中药加三种不同化疗方案进行治疗,三组3年生存率均超过50%,但以中药加5-Fu为最佳。动物实验研究表明,该方能抑制或杀灭艾氏腹水瘤癌细胞,使小白鼠生存期显著延长。本研究通过中药微量元素测定,机体免疫功能试验及天然杀伤(NK)细胞活性测定,探讨了该方的抗癌作用机理。

关键词 扶正抗癌方 化疗 晚期胃癌 实验研究

我院胃癌研究小组以中药扶正抗癌方结合化疗治疗158例术后晚期胃癌患者。通过长期随访观察近期和远期疗效,并通过天然杀伤(NK)细胞的活性测定、癌胚抗原(CEA)及血清唾液酸测定,研究其抗癌与免疫功能提高的关系。此外,测定扶正抗癌方药物中微量元素锌、铜、铁的含量,探讨其与疗效关系。同时进行了扶正抗癌方的抗动物实验性肿瘤作用的研究,以进一步观察其疗效并探讨其作用机理。

临床观察

一、病例选择:本组158例胃癌患者,男性111例,女性47例。年龄30~40岁11例,41~50岁28例,51~60岁49例,61~70岁58例,70岁以上者12例,以50~70岁之间发病率为最高,所有患者均经胃肠钡餐摄片和(或)纤维胃镜检查及活检及手术时取组织作病理切片检查证实。根据《实用肿瘤学》TNM分期,II期者为66例,III期者为81例,IV期者为11例。发病部位:胃窦部83例,小弯46例,大弯2例,胃角3例,贲门24例,经外科姑息切除91例,根治

术或全胃切除术63例,探查术4例。

病理类型:巨体:溃疡型88例,浸润型23例,蕈伞型47例。镜下:腺癌I级24例,II级29例,III级18例,IV级8例,未分化腺癌22例,粘液性腺癌7例,未分化粘液性腺癌9例,低分化22例,印戒细胞癌19例。

二、治疗与观察方法

1. 中医辨证:本组158例按中医辨证论治原则进行辨证,大多为有不同程度的脾胃气虚(109例)或阴虚(40例)或气阴俱虚见证,亦有表现气血虚者(9例),实证者少,但有少部分气虚。阴虚者伴有血瘀或挟湿热。

2. 扶正抗癌方组成以及微量元素测定:晚期胃癌患者大多为正虚邪实,故制定扶正抗癌方为:潞党参 生黄芪各15g,生白术10g,生薏仁、仙鹤草、白英、白花蛇舌草各30g,七叶一枝花、石见穿各18g。根据辨证在基本方的基础上随证选加以下药物:阴虚加沙参、天冬、麦冬、生地、石斛等;血虚加当归、白芍、熟地等;气滞、气逆加八月扎、旋覆花、枳壳;血瘀加丹参、桃仁等;恶心呕吐加姜半夏、姜

竹茹、赭石等；消化不良加神曲、山楂、鸡内金、谷麦芽；疼痛加川楝子、延胡索、川草乌等；白细胞减少加黄精、补骨脂等。此方每日服1剂，可长期服用，一般持续1~2年，2年以上可间歇服用。大部分患者长期服用3~4年。

扶正抗癌方中中药的微量元素测定：为了研究扶正抗癌方对胃癌的作用，测定该方每种中药微量元素铜、锌、铁含量，并探讨其与治疗胃癌的关系。结果见表1。

表1 中药微量元素铜、锌、铁的含量(μg/g)

药 物	Cu	Zn	Fe
党 参	1.51	101.75	292.0
生 白 术	2.16	8.30	68.5
生 黄 芪	2.43	19.70	419.0
生 薏 仁	0.81	13.70	226.0
白 英	3.41	37.80	363.5
白花蛇舌草	2.20	81.40	963.0
仙 鹤 草	2.73	29.35	1737.0
七叶一枝花	0.50	18.65	96.0
石 见 穿	1.80	28.90	78.0

结果表明所有中药中含铜量均较低，生薏仁、七叶一枝花为最少，而每种中药锌、铁含量均较高，锌以党参为最多，铁以仙鹤草、白花蛇舌草含量为最高。这些药物中含有较丰富的微量元素锌、铁，可能对治疗胃癌起一定作用。

3. 中药加化疗方案：化疗方案有单纯应用5-氟脲嘧啶(5-Fu)总量为8~12g为1疗程)或喃氟啶(FT207, 30~40g为1疗程)，和联合化疗即 CCNU(120~160mg顿服1次)加5-Fu(500mg/日×5天)方案及MMF方案(Mitomycin 4 mg、MTX10mg、5-Fu 500mg)每周1次，10次为1个疗程。一般手术后第1年用3个疗程，第2年用二个疗程，第3年用1个疗程，存活4年以上者停用化疗。在用化疗期或间歇期均同时服用扶正抗癌方，以观察单纯组和不同化疗方案加中药的疗效。

4. 疗效观察指标：(1)通过长期随访，观察3、5、10年以上生存率。(2)治疗前后测

定患者周围血中NK细胞活性，作动态观察变化。(3)免疫功能试验，包括免疫球蛋白、E-玫瑰花环及淋巴母细胞转化率。(4)癌胚抗原(CEA)测定。(5)血清唾液酸测定，观察治疗前后的变化，以判断疗效。

三、结果

1. 生存期与生存率：本组第一批56例患者，从1975年2月~1984年2月收治。所有病例随机分为中药扶正抗癌方加化疗组(5-Fu或FT207, 34例)和单纯中药扶正抗癌方组(22例)，至1984年年底，3年和5年生存率见表2，中药加化疗组1年以上生存率75.3%，3年以上生存率为41.18%，5~8年生存率为29.41%；单纯中药组1年以上生存率为72.73%，3年以上生存率为40.91%，5~8年生存率为31.81%。两组比较中药加化疗组与单纯中药组平均3年生存率相仿。5年生存率后者稍高于前者，但无明显差异，两组总平均3年以上生存率为41.07%，5年以上生存率为30.36%，存活的病例大多病情稳定，症状缓解，其中部分已恢复工作或从事一定劳动。本组患者于1987年年底再作12年随访追踪，其中存活11年以上6例，12年1例，10年以上生存率占12.5%。说明扶正抗癌方和结合化疗对晚期胃癌有较好的疗效。

表2 56例晚期胃癌8年以上随访的生存期与生存率

组 别	例数	存活>3年		存活>5年		死 亡	
		例数	%	例数	%	例数	%
中药加化疗	34	14	41.18	10	29.41	10	29.41
单纯中药	22	9	40.91	7	31.81	7	31.81
平均生存率			41.07		30.36		

第2批共102例，从1984年起收治以中药扶正抗癌方加三种不同化疗方案治疗，对比其疗效(见表3)。

从表3看，中药扶正抗癌方加三种不同化疗方案比较，以中药加5-Fu为最佳，三组3年以上生存率分别为55%、65%与76%。

其余21例以中药扶正抗癌方+FT207治

表3 81例晚期胃癌扶正抗癌方加化疗的生存期与生存率

组别	例数	生存期(例数,%)				
		<1年	1年	2年	3年	死亡
中药+MMF	20	14(70)	12(60)	11(55)	11(55)	9(45)
中药+CF	23	19(82)	16(69)	15(65)	15(65)	8(34)
中药+5-Fu	38	36(94)	32(84)	31(81)	30(76)	8(21)

疗。由于疗程较短,在继续观察随访中。

2. 生化及免疫指标

(1)免疫球蛋白及细胞免疫功能测定:本组中有94例患者在治疗前后测定免疫球蛋白、E-玫瑰花环、淋巴母细胞转化率,治疗前均不同程度低于正常,而治疗后免疫球蛋白均恢复到正常范围,28例高于正常值,无1例低于正常者。E-玫瑰花环及淋巴母细胞转化率大部亦恢复正常,仅少部分病例偏低。

(2)周围血NK细胞活性测定:本组47例,治疗前后分别测定血浆中NK细胞活性。结果发现治疗前有22例NK细胞活性明显低于正常,最低者仅3.4%。18例接近正常值,仅7例稍高于正常值。而治疗后均明显高于正常,最高达51.8%~57%。范围为17~57%,仅1例癌肿复发恶化其活性降低为14.8%。治疗前后NK细胞活性的平均数比较有显著性差异($P<0.01$)。

(3)血清唾液酸测定:测定未治疗的进展性胃癌患者(35例)与扶正抗癌方加化疗治疗后患者(32例)血清唾液酸浓度(正常值50mg/dl)变化。两者比较,结果进展性癌有30例阳性占85.71%;而胃癌治疗组其血清中浓度明显下降,仅7例阳性,阳性率为21.88%。两组比较有显著差异($P<0.01$)。

(4)癌胚抗原(CEA):以放射免疫方法测定46例患者血清CEA结果大多在正常范围,仅1例癌肿复发者高达95ng/ml,部分患者作胃液CEA测定,亦在正常范围。

实验研究

为了证实扶正抗癌方的抗癌作用,进行对动物实验性肿瘤的作用观察,并进一步研究其

作用机理。

一、材料与方法

1.动物:由第二医科大学动物房提供的纯种BALB/c小白鼠,体重为18~20g。

2.动物瘤株:系由上海市中科院药物所提供的艾氏腹水瘤。

3.方法:(1)将纯种小白鼠分为治疗组与对照组。(2)药量:以中药扶正抗癌方煎剂灌胃。剂量:每鼠每日以成人剂量的1/60,一天灌胃2次,对照组每日给水2次,每鼠每次0.5ml。(3)实验前测定T细胞含量,实验后13天再测定一次T细胞,观察其T细胞变化。(4)死亡时间以每日上午8时半为标准。未死亡者为存活。(5)死亡后测定腹水量、肝、脾、心、肾重量和病理切片观察组织学变化。(6)死亡前第13天每只小白鼠抽0.2ml腹水,作细胞计数。(7)记录治疗组、对照组小白鼠死亡天数。

二、结果

1.存活率:三批试验结果见表4。各批治疗组生存期均较对照组显著延长,生存率明显提高。

2.T细胞测定:测定治疗前后小鼠T细胞变化。结果表明对照组13天后T细胞明显下降,而治疗组无变化。

3.腹水量计数:实验后第13天治疗组平均腹水量为6.32ml,而对照组为8.53ml,两组比较,有显著性差异, $P<0.01$ 。

4.腹水细胞计数:实验后第13天治疗组与对照组同样抽腹水0.2ml计算腹水细胞数及分类。结果治疗组腹水细胞数平均为13.7万/ mm^3 ,对照组为3.601万/ mm^3 。两组比较有显著性差异。为了确定增多的腹水细胞性质,作流式细胞仪测定加以识别,结果治疗组实验第13天腹水细胞多为正常细胞,相反对照组腹水细胞多为异常细胞,少数为正常细胞。说明中药对正常细胞有一定保护和促进生长作用,并有抑制或杀灭肿瘤细胞作用。

5.病理检查:将两组死亡的小白鼠内脏,包括肝、肾、心、脾作病理切片检查,未见明

表 4 三批小白鼠实验的生存时间和存活率比较

组 别	生 存 天 数								
	11	12	13	14	15	16	17	18	19
第 一 批	19	19	19	19	18	15	8	2	0
	(100)	(100)	(100)	(100)	(94.7)	(78.9)	(42.1)	(10.5)	(0)
	25	25	25	10	5	0			
	(100)	(100)	(100)	(40)	(20)	(0)			
第 二 批	12	5	5	3	2	0			
	(100)	(41.7)	(41.7)	(25)	(16.6)	(0)			
	11	1	0						
	(100)	(8.7)	(0)						
第 三 批	15	10	2	1	1	0			
	(100)	(66.7)	(13.2)	(6.7)	(6.7)	(0)			
	19	2	1	0					
	(100)	(10.5)	(5.3)	(0)					

注：表中数字为存活动物数和存活率(%)

显组织学变化和肿瘤转移灶，可能由于时间较短有关。

讨 论

158 例晚期胃癌患者术后经中药扶正抗癌方为主结合不同化疗进行治疗，通过长期随访，远期疗效较单纯姑息切除或化疗显著提高⁽¹⁾。以该方分别加用三种不同的化疗方案，疗效亦均有明显提高，三组 3 年生存率均超过 50%。说明该方与不同化疗方案联合应用，能显著提高疗效。晚期胃癌患者手术后，大多体质虚弱，机体免疫功能低下，故采用扶正与抗癌药物结合。方中重用参、芪、白术、仙鹤草扶正补气，合用石见穿、白花蛇舌草、白英、七叶一枝花等清热解毒抗癌，并重用生薏仁利湿软坚，整体与局部兼治，从而提高疗效。本结果也表明：经扶正抗癌治疗后，大部分患者免疫球蛋白、E-玫瑰花环及淋巴母细胞转化率均较治疗前明显提高，血清唾液酸亦大多恢复正常^(2,3)。说明治疗后患者机体的体液免疫与细胞免疫功能增强，从而增强了机体免疫抗癌能力。本组有 47 例患者于治疗前后分别测定周围血中 NK 细胞活性，结果治疗后 NK 细胞活性大多明显提高，有明显差异，进一步说明中药扶正抗癌方能提高机体免疫功能，增强体内 NK 杀伤细胞活性，从而起抗癌作用。此外，我们

发现该方中药中微量元素锌、铁含量均较高，而在胃癌患者体内锌含量明显降低，Cu/Zn 比值升高。缺锌能引起胸腺发育不全，T 细胞功能异常，继发性引起杀伤 K 细胞及 B 细胞功能降低，使机体抗癌及抗感染功能降低。扶正抗癌方中所有中药均含有较高的锌，尤以党参、白花蛇舌草、白英、仙鹤草、石见穿等含量较高，这可能补充和调整胃癌患者体内锌的缺乏，恢复机体内多种酶的代谢，增强 T 细胞和 B 细胞免疫功能，从而增强机体抗癌能力。本方中药中含有较多铁，铁的补充能纠正血虚及恢复多种酶的功能，有利于机体抗癌能力恢复。

通过三批动物试验，结果表明：治疗组较对照组，生存期明显延长，存活率显著增加。说明中药扶正抗癌方对小白鼠移植性艾氏腹水瘤有较好疗效，治疗组腹水量较对照组亦明显减少。而且通过腹水细胞计数及流式细胞仪测定，证明治疗组腹水中正常细胞数明显多于癌细胞，而对照组则相反。进一步说明中药扶正抗癌方能抑制或杀伤艾氏腹水瘤癌细胞。通过对小鼠治疗组与对照组的 治疗前后 T 细胞计数，提示该方能保护和提高小鼠的 T 细胞免疫功能，从而增强抗癌能力。这与临床观察能提高免疫功能的结果相一致。

参 考 文 献

1. 徐光炜. 我国胃癌防治研究概况. 中华肿瘤杂志 1979; 1 (3):223.
2. Satake K, et al. Carcinoembryonic antigen-like acti-

vity in gastric juice and plasma in patients with gastric disorders. Amer J Surgery 1980; 139(5): 714.

3. 王冠庭, 等. 胃癌和慢性胃病患者血清唾液酸的测定及其意义. 上海第二医学院学报 1983; 4:39.

原发性肝癌生存 10 年以上 28 例临床分析

上海医科大学附属肿瘤医院 (上海 200032) 黄雯霞

我院自60年代中期, 开始用中医中药和中西医结合方法治疗肝癌, 自1966~1978年, 已有治疗后健在的肝癌患者 28 例, 均生存 10 年以上。今将其治疗情况分析于下。

临床资料 本组 28 例中, 男性 22 例, 女性 6 例。年龄 19~60 岁, 平均 44.8 岁。有病理检查者 10 例, 其中肝细胞肝癌 9 例, 胆管细胞癌 1 例。甲胎蛋白升高者 19 例, 同位素扫描及超声波提示有占位病变者 28 例, 所有患者诊断标准均符合 1977 年第一届全国肝癌会议所订诊断标准。

治疗方法 本组治疗情况, 手术切除者 7 例, 均为姑息手术, 即门静脉有癌栓或切缘有残癌者。术后治疗均采用中药健脾理气为主, 主要以香砂六君子汤加减。有 4 例并加用小剂量化疗; 1 例用噻替派 10mg, 肌肉注射, 每周 2 次, 共 10 次; 1 例用 5-氟尿嘧啶, 500mg, 静脉注射, 每周 2 次。3 例作剖腹探查, 未能切除。均用放射治疗, ⁶⁰Co, 每日 1 次, 每周 5 次, 总量 4000cGy 左右; 同时用中药理气, 健脾为主, 方用枳实消痞汤加减。18 例诊断确定时, 已不能手术。单用中药者 8 例, 中药以健脾、软坚、理气、清热为主, 常在四君子汤基础上, 加入八月扎、鳖甲、石燕、香附、半枝莲等。有 3 例, 以中药合并放射治疗。4 例放射、化疗、中药合用, 化疗合并中药者 3 例。放射方法、化疗药物同上, 化疗时间均为 3 个月左右。

分析与讨论

一、手术切除迄今仍被认为是原发性肝癌的主要根治方法。本组 7 例中, 左外或左半切除者 6 例, 右半切除者 1 例。一般认为, 术后有残癌, 或小的静脉内有癌栓形成者, 术后预后甚差。本组 7 例都有以上情况, 因此术后长期用中药治疗, 其中 4 例合并化疗药物。从本组情况看来, 手术虽然不彻底, 但若术后长期应用中药或化疗, 有可能得到长期生存, 但必须强调术后综合治疗。

二、本组有 10 例应用放射治疗。过去长期认为

肝癌不适用放射治疗, 但据我们 20 多年来的治疗经验, 放疗对肝癌有肯定效果。据我们近 10 年 228 例经病理证实的肝癌资料, 经放射治疗, 5 年生存率已在 40% 左右。同时均需结合中药健脾、理气、消导等治疗, 可使 80% 以上患者耐受放射, 减少副作用, 增加疗效。动物实验也证实, 放疗加中药, 对癌肿的杀灭率最好, 动物生存期最长, 全身状况最好。本组病例中, 放疗加中药者占 35.7%, 也反映了放疗对肝癌的疗效。本组有 1 例剖腹而未能切除的肝癌患者, 经术后放疗结合中药治疗, 生存 17 年。

三、本组有 3 例用化疗药物和中药治疗。一般认为化疗药物对原发性肝癌疗效不佳, 除非区域应用, 尚可能有一定效果。本组 3 例均为全身应用而非区域应用。有 1 例用噻替派结合中药治疗, 生存至今已 16 年。同位素扫描见占位病变逐渐缩小, 以至消失。可见对于不能手术切除或放射治疗的中晚期肝癌, 适当应用化疗药物结合中药, 也是可行的方法之一。据我们的经验, 对肝硬化严重的肝癌患者, 化疗药物效果不佳, 且副作用较大。但如肝硬化不十分严重, 肝癌弥散全肝, 但癌结节不大者, 化疗可能有一定效果; 如癌结节甚大, 则化疗效果甚差。某些肝癌有弥漫而小的肺转移时, 作者曾见到用化疗, 如 5-Fu 等而消失者。

四、本组单纯用中药者 8 例, 均以健脾、理气、消导、软坚类药物为主, 有时也结合活血药如红花等。1 例剖腹而未能切除的肝细胞癌, 术后仅用上述中药治疗, 已健在 10 年以上。

中药一般也有其适用范围, 据我们体会, 以下几点可作为肝癌单纯中药治疗的首选条件, 即全身情况较差, 肝硬化较严重者; 常不适合手术、放射和化疗者; 巨块型肝癌, 中药效果不佳, 但如癌结节不大, 则中药可有效。手术后长期用中药, 有可能提高远期效果而防止复发。放疗与中药同用, 则可减轻其副作用, 增加疗效。化疗药物与中药同用, 也常有同样效果。

Abstracts of Original Articles

Treatment of Operated Late Gastric Carcinoma with Prescription of Strengthening the Patient's Resistance and Dispelling the Invading Evil in Combination with Chemotherapy: Follow-up Study of 158 Patients and Experimental Study in Animals

Wang Guan-ting(王冠庭), et al

Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai (200025)

158 cases of late gastric carcinoma (111 males and 47 females, age 30~70 years) were treated postoperatively with TCM prescriptions of strengthening the patient's resistance and dispelling the invading evil in combination with chemotherapy. The main ingredients were Radix Codonopsis Pilosulae, Radix Astragali seu Hedysari, Rhizoma Atractylodes, Herba Solani Hyrati, Herba Oldenlandiae and Herba Salviae. The prescription was individualized by adding or subtracting some herbs according to TCM syndrome diagnosis at the time of patient's visit. The decoction was given daily for a long time, three to four years or even longer. It was given alone or together with regimes of chemotherapy at random. The average survival rates at 3 and 5 years were 41.07% and 30.36% respectively. Seven patients have lived for more than 11 years. 10 years survival rate was 12.5%. The combination of Chinese medicine with chemotherapy was better than chemotherapy regime alone (single 5-Fu or CCNU+5-Fu, MMF). Immunological studies of the survivors revealed an enhancement of both humoral and cellular immunity especially the function of peripheral NK cells.

The decoction had been given to mice bearing Ehrlich ascites tumor. The amount of ascitic fluid was reduced and its cancer cell count decreased besides a significant increase in over-all survival rate of the animals. It suggested that the above prescription might have an inhibitory or even killing effect on tumor cells. T cell immunity of the treated mice was also improved as seen among patients.

(Original article on page 712)

Clinical Effect of Chemotherapy Combined with Chinese Herbs and Western Drugs on Leukocytes of Gastric Cancer Patients

Chen Jian-zhong(陈建中)

Gansu Provincial Tumor Hospital, Lanzhou(730050)

This study observed the effect of chemotherapy combined with Chinese herbs and western drugs on white blood cell count in 31 patients with gastric cancer. These patients were divided into 3 groups: (1) Fu Zheng(扶正, strengthen the body resistance) with invigorating the Spleen and Kidney recipe; (2) Fu Zheng with western drugs raising WBC and enhancing immunity; (3) Gong Xiao(攻消, eliminating the evil factors and mass) with promoting blood circulation to remove blood stasis recipe or eliminating the evil factors and mass recipe. After chemotherapy, the mean of WBC count was $>4.0 \times 10^9/L$ in group I; $<3.5 \times 10^9/L$ in group II; $<3.0 \times 10^9/L$ in group III. Because of WBC count below $3.0 \times 10^9/L$, in group II there were 5 cases (5/14) whose chemotherapies had to be discontinued, and in group III there were 4 cases (4/6). While all patients were completed their chemotherapies in group I. Its statistical difference was significant ($P < 0.05$). It suggested that invigorating the Spleen and Kidney recipe had specific effect on decreasing the toxicity and side-effect of chemotherapy, preventing bone marrow suppression and leukopenia, and was better than western drugs used in group II. It showed in the treatment of cancer with TCM, we must pay attention to the relationship between the Fu Zheng and the Gong Xiao.

(Original article on page 717)