

• 综述 •

中西医结合治疗中晚期食管贲门癌进展

河北省肿瘤研究所(石家庄 050011) 陈志峰 刘少翔 侯 浚*

石家庄市人民医院肿瘤科 王安峰

食管贲门癌是我国常见恶性肿瘤之一,多数患者初诊时已属中晚期,故提高这部分患者疗效是临床科研需要解决的一个重要课题。本文对我国十年来中医药与手术、放疗和化疗的综合治疗进展概况做一综述。

一、中药加手术

食管贲门癌首选的治疗方法是手术,但术后复发转移影响了患者的长期生存率。为此人们探索利用中医药的抗肿瘤、提高免疫力作用,消灭体内微小病灶,提高术后生存率。侯浚等^[1]术前用中药494冲剂(担子菌多糖体)治疗食管癌65例,结果用药组的术后标本从癌组织生长尖端退化、癌旁淋巴结反应等病理形态学改变均与对照组有显著性差异。目前抗肿瘤中药大致为两类:一为类似对癌细胞有直接杀伤作用的细胞毒药物;另一类则是通过对患者非特异性免疫系统的刺激,增强自身抗癌防御机制,从而间接地抑制癌细胞。中药斑蝥体内抗癌有效成份为斑蝥素及斑蝥酸盐。有报道用斑蝥酸钠7mg、14mg、21mg三种剂量方法静脉滴注^[2],治疗食管癌46例,贲门癌15例。结果21mg用药组5年生存率10.0%,而7mg和14mg用药组则为45.8%。从术后病理看到随用药量增加,癌组织退变加重,但癌组织周围间质淋巴细胞反应相反减弱,说明斑蝥酸钠对癌细胞可能有破坏作用,但用量大也可降低机体免疫力。这也提示临床应重视类似细胞毒的中药剂量与效应之间的关系。139注射液成份是将有抗癌作用的油酸包封在含有大豆磷脂等组成的脂质体中。有报道^[3]对26例病变长度平均为7.1cm的食管癌术前静脉给139等抗癌药物1个疗程,另有26例病变平均长度6.8cm作为对照,结果给药组手术切除率96.1%,对照组57.7%, $P<0.01$ 。食管癌病变长度的手术选择范围一般在5cm左右,术前给139等抗癌药物,可提高手术切除率。

高血凝状态是癌症患者术后复发转移的重要因素之一。上海华山医院^[4]对18例食管贲门癌术中静脉滴注丹参液24g,维持至手术完毕,术后再连续静脉滴注

5天,24g/d,第6天改口服4片/次,3次/d至出院;另有对照组16例。术后丹参组患者的甲皱微循环的视野清晰度、管袢口径、渗出及出血表现均比对照组明显改善,其中又以无出血表现最为显著。说明丹参确有改善术后微循环障碍,减轻或阻止血粘度上升的作用。初步的观察未见丹参有促进肿瘤转移的作用,但远期疗效的比较亦应受到重视。这样才能更准确的评价其在食管贲门癌术前治疗中的作用。

食管癌术前综合治疗提示^[5],延长患者存活期唯一有关的是术前治疗达到无瘤程度。因此对食管癌术前扶正、抗癌中草药单独或结合应用及剂量和疗程的安排,与其术后组织学疗效的差异,也应是今后临床重点观察的内容。

二、中药加放疗

一般认为^[6]实体瘤在距毛细血管最远的地方可以出现小区域坏死,而在接近坏死区的细胞则处于极低的氧张力之下。故临床常用活血化瘀的中药来改善微循环,加快血流速度,从而提高放射敏感性。同样对活血化瘀中药是否提高放射敏感性及促进肿瘤血行转移也有不同认识。中国医科院肿瘤医院将425例食管癌随机分为活血化瘀加放疗组和单纯放疗组^[7]。前者在放疗期间服用丹参、红花等活血化瘀中药组成的基本方。结果两组1、3、5年生存率及血行转移率均无差异。提示活血化瘀中药在提高食管癌放疗上无明显增敏作用,也不支持此类中药有促进人体内肿瘤血行转移的看法。鲍云华等分析了单纯放疗、放疗加化疗、放疗加活血化瘀及健脾补气中药三组食管癌患者100例^[8],也看到三种疗法近期疗效无明显差别,但放疗加中药组1、3、5年生存率为60.7%、35.7%和21.4%,而单纯放疗组则为48.0%、10.0%和2.0%,这两组3、5年生存率比较 $P<0.01$ 。这个结果与肿瘤医院所得出的不同结论,是与增加了健脾补气的中药,还是与病例的分期选择不同有关,也是值得临床探讨的问题。中医认为地龙味咸入血,行经通络;有报道^[9]用从地龙中提取的有效成份,制成口服胶囊(简称912),在放疗的同时服用,另设单纯放疗组。共观察食管癌90例,结果服药组完全缓解(CR)加部分

缓解(PR)为70%,单纯放疗组则为32%, $P<0.01$ 。并认为912能较明显地提高食管癌放疗效果。曲宝玺⁽¹⁰⁾等用从中药马蔺子提取的一种新型醌类结构,亦制成口服胶囊。观察食管癌196例,结果观察组病变局部消失率73%,对照组47%, $P<0.05$,增敏比为1.14;观察组0.5年、1年生存率为93%和75%,对照组为88%、57%,其中1年生存率比较 $P<0.05$ 。同时前者在保护骨髓造血等方面亦优于对照组。河南省10个单位联合观察中药鸦胆子口服乳剂对食管癌的放疗增敏作用⁽¹¹⁾,以1981年郑州会议制定的四级分类法为疗效标准,其中瘤体变化Ⅰ级为完全消失,Ⅱ级为基本消失。结果口服鸦胆子乳剂加放疗组疗效达Ⅰ~Ⅱ级占77.0%,单纯放疗组为65.6%, $P<0.01$ 。但孟广典等⁽¹²⁾观察了230例食管癌患者口服鸦胆子乳剂加放疗与单纯放疗的近期疗效则无统计学差异,而放疗所致副反应的改善则前者优于后者。

食管癌放疗失败的主要原因是局部未控制或复发,中药的放射增敏研究尚处于初级阶段,某些药物的疗效可重复性相对性较差。今后如能同食管癌术前治疗相结合,探讨中药加放疗与单纯放疗组织学疗效的差异,其研究则可更深入一步。

中医认为放射线是一种热毒,对放疗所致的毒副反应,临床多以清热解毒、生津润燥为主要治则。对中药在这方面的疗效评价亦较一致。应当注意到类如滋阴清热类中药,不单纯是改善患者的放疗毒副反应,更重要的是全面地调节机体脏器功能。

三、中药加化疗

食管癌细胞倍增时间长,对化疗不敏感。目前中西医结合治疗食管癌主要是挖掘前人用中药治疗肿瘤的经验,结合化疗增加抗癌效果,再者纠正化疗毒副反应。

葛铭等⁽¹³⁾用食管癌109细胞株(ECA)筛选60种中草药和8种复合药,结果提示冬凌草、蛇莓等对癌细胞杀伤作用较强,其中冬凌草与龙葵合用时药效明显增强,可为单独应用时的2倍、6倍。陈绍棠等⁽¹⁴⁾用口服冬凌草糖浆治疗中晚期食管贲门癌80例,有效率(CR+PR+微效(MR))38.8%;1、3、5年生存率分别为51.3%、22.0%和14.8%;作者还观察到食管癌的近期和远期疗效均优于贲门癌。

剂量与效应的关系是临床肿瘤化疗日趋重视的一个问题。同样抗肿瘤中药的有效剂量也是需要探索。为研究冬凌草甲素对细胞核的作用⁽¹⁵⁾,用³H-胸腺嘧啶核苷等标记,在体外掺入ECA的液体闪烁计数术,试验表明冬凌草甲素对DNA、RNA和蛋白质的合成均有

明显抑制作用,其抑制的程度呈剂量相关性。另有试验也看到⁽¹³⁾冬凌草等中草药对ECA均有不同程度的杀伤作用,但所需浓度较大,除局部用药外,其它途径均难以使肿瘤部位接受如此高的浓度。故提出要提高中草药的抗癌作用,必须从中提取更有效的抗癌成份,这样才可减少用药量,降低毒性。

河南医科大学附属医院总结了用冬凌草等中西药物结合的多种方法⁽¹⁶⁾,治疗中晚期食管癌437例。分单纯口服冬凌草糖浆组(A);冬凌草糖浆加平阳霉素、消瘤芥组(B);博来霉素、环磷酰胺加山豆根、龙葵等汤药组(C);长春新碱、顺铂、平阳霉素加活血化瘀药丹参、赤芍等组成的冲剂组(D)。中药与化疗同时应用。结果A、B、C、D各组有效率(CR+PR+MR)分别为37.3%、49.1%、70.2%和76.9%。近期疗效以D组最好,A组最差。但A组的1、3、5年生存率分别为42.9%、17.3%和13.9%;C组为38.0%、7.8%和6.7%;B组和D组1、3年生存率分别为41.1%、12.5%和36.5%、9.5%。他们认为冬凌草没有明显毒性,可长期使用,故能使部分患者长期带瘤生存。另外从细胞动力学和药理学分析,冬凌草与平阳霉素、博来霉素等合用有增敏作用。河北省医科院⁽¹⁷⁾用辨证与辨病、扶正与祛邪相结合的原则,用中药黄芪、白花蛇舌草等中药,同时结合小剂量化疗,观察食管贲门癌60例,其中早期44例,中晚期各8例。结果早期病例平均生存52.9个月,中期47.5个月,晚期17个月;而对照组分别为36.6、13.3和8.8个月。杨崇江等⁽¹⁸⁾用中药扶正抗癌汤加MOF方案化疗,观察32例晚期食管贲门癌,有效率(CR+PR)40.6%;患者从发病至死亡平均生存时间12.7个月。作者还看到在有效病例中,第1、2疗程化疗肿瘤明显缩小,3、4疗程出现耐药,第5疗程肿瘤重新生长。因此中医药如何解决食管癌化疗耐药性也是临床的一个课题。

强致和等⁽¹⁹⁾用复方斑蝥丸加减治疗中、晚期食管贲门癌126例,中位生存期达33个月。周际昌等⁽²⁰⁾在高发区观察晚期食管贲门癌采用与未采用化疗的生存期结果是:食管癌化疗患者中位生存期7个月,贲门癌9个月。王克为报道⁽²¹⁾单给912对食管癌的PR率为43%,并认为912的抗癌机理可能与改善机体免疫与消除自由基有关。目前我国对食管癌以卡铂为主的联合化疗,效果较好,其有效率(CR+PR)45.5%⁽²²⁾。因此上述结果如能得到重复验证,应受重视。

内窥镜下和动脉导管化疗是近年广泛应用于临床的一种新技术。有报道⁽²³⁾在胃镜直视下,对病灶基底部及周围粘膜处,分4~6点注入消癌灵(组成:鸦胆

子油、明矾、5-Fu 和丝裂霉素), 同时全部病例在辨证论治基础上, 加党参、白术等药。观察食管贲门癌 33 例(2 例胃癌), 有效率(CR+PR) 93.5%, 这样高的近期有效率, 再加中药治疗能否延长患者生存期也是临床所关心的内容。另有报道^[24]用 Seldinger 氏法, 经皮股动脉穿刺选择性插入腹腔动脉或胃左动脉, 将 5-氟脲嘧啶或脱氧氟脲苷 1.25~2.5g, 顺铂 60~100 mg 直接灌注。并根据化疗前、中、后三个阶段辨证分型, 选择相应中药, 治疗晚期食管癌 44 例, 另设单纯插管化疗 25 例作对照。结果治疗组半年、1 年生存率为 82.9%、39.4%, 对照组则为 32% 和 4%。

剂量限制因素是影响肿瘤化疗的主要问题之一。实验证明^[25], 健脾益肾中药能增强化疗药物疗效和减轻药物的毒性, 抑制癌细胞转移, 并认为其机理是免疫抗瘤的结果。为克服化疗引起的呕吐, 而不能按时服中药这一矛盾。刘少翔等^[26]用直径 20mm, 厚为 5 mm 的磁片, 表面磁场强度 60mT, 贴敷时磁片 N 极对准内关穴, 每次化疗同时贴敷, 至药后 2 小时, 有效率达 89.4%, 而非磁疗组则为 21.7%, $P < 0.001$ 。但目前毒副反应疗效评定上, 缺乏统一标准, 对 WHO 规定的毒性反应分级标准重视不够。另外, 对抗癌西药的中医药性亦值得探索。

展 望

实践证明包括中医药在内的综合治疗将是未来的方向, 为了适应这个趋势, 我们认为今后应当重视下述几方面的工作。

一、整体观是中医治病的精华, 临床实践表明中医药在肿瘤治疗中改善患者一般状况, 带瘤生存是其特点。但目前中西医结合治疗食管贲门癌多数重视瘤体变化, 因此如何全面地制定、评价符合其疗效特点的标准是应研究的课题。

二、扶正培本和活血化瘀是中医治疗肿瘤的主要治则。今后是否应以中医辨证施治原则为指导, 将这两种治则结合起来, 探讨在食管贲门癌综合治疗中的作用。同时注意挖掘民间对食管贲门癌有效的抗癌中草药, 加强其基础药理研究。

三、重视中、晚期食管贲门癌生存质量的评定。近年国外对晚期癌症患者生存质量评定日趋重视, 研究的焦点是怎样全面的、科学的评价其生存质量, 从而对癌症患者治疗方法的选择作出决策。应当看到目前临床所遇的多数是中、晚期食管贲门癌, 治疗效果不理想, 即使获得完全缓解, 其缓解期亦很短。因此发挥中医药在这方面的优势, 注意引用现代的科学方法, 在重视生存期的基础上, 科学的评价中医药在中、

晚期食管贲门癌生存质量中的作用。

四、提高临床科研设计的严谨性, 注意疗效标准的选用及统计学处理在临床总结中的作用仍是今后着重注意的。另外还应加强专业学术会议对临床治疗中存在问题的协作观察研究, 以提高我国整体的中西医结合治疗食管贲门癌疗效水平。

参 考 文 献

1. 侯 浚, 等. 术前应用中药“494”冲剂治疗食管癌的临
床和病理观察. 中国肿瘤临床 1987; 14(5):286.
2. 张 玮, 等. 术前应用斑蝥酸钠综合治疗食管癌和贲
门癌的远期疗效. 中西医结合杂志 1984; 4(6):
330.
3. 周海鹏. “139”等抗癌药在长段食管癌术前应用. 癌症
1990; 9(6):500.
4. 林建华, 等. 丹参改善食管、贲门癌患者术后甲皱微
循环和血液流变性的观察. 中西医结合杂志 1988; 8
(9):538.
5. 王肇炎译. 食管癌术前并用化疗和放疗. 河南医学情
报 1985; 5:56.
6. 谷锐之, 等著. 肿瘤放射治疗学. 第 1 版. 北京:人民
卫生出版社, 1983:251.
7. 杨宗贻, 等. 对中医“活血化瘀”治则加放射线治疗食
管癌的初步评价. 中华肿瘤杂志 1987; 9(1):48.
8. 鲍云华, 等. 中西医结合治疗食管癌临床分析. 中
西结合杂志 1984; 4(1):16.
9. 王克为, 等. 辐射增敏剂 912 临床试用的初步观察. 中
国肿瘤临床 1991; 18(3):16.
10. 曲宝玺, 等. 1q 7611 合并放射治疗食管癌和表浅转移
癌的初步观察. 肿瘤 1987; 7(5):198.
11. 沙永慧, 等. 鸦胆子口服乳剂合并放疗与单纯放
射治疗食管癌 812 例随机分组研究. 中国放射肿瘤学
4(2):113.
12. 孟广典, 等. 230 例食管癌单纯放疗与合用鸦胆子乳剂
治疗随机分组临床观察. 第二届全国食管癌学术会
议论文摘要. (石家庄). 1989:73.
13. 葛 铭, 等. 用食管癌 109 细胞株筛选 60 种中草药 8 种
复合药的初步小结. 河南医学院学报 1981; 16(4):
7.
14. 陈绍棠, 等. 鲁山冬凌草治疗食管贲门癌 80 例疗效观
察. 中西医结合杂志 1988; 8(1):43.
15. 王锦英, 等. 冬凌草甲素在体外对 DNA、RNA 和蛋白质
合成的影响. 河南医学院学报 1985; 20(1):15.
16. 王瑞林, 等. 食管癌 437 例临床疗效观察. 中西医结
合杂志 1989; 9(12):740.
17. 河北省医科院肿瘤研究室. 中西医结合治疗 60 例食管
贲门癌. 新中医 1985; (9):23.
18. 杨崇江, 等. MOF III 方案加服中药扶正抗癌汤治疗 32
例晚期食管贲门癌疗效分析. 中西医结合杂志 1985;
5(11):666.
19. 强致和, 等. 复方斑蝥丸加减治疗中晚期食管贲门癌

- 126例。中西医结合杂志 1989; 9(8):503.
20. 周际昌, 等. 高发区晚期食管贲门癌采用与未采用化学治疗的对比观察. 中华肿瘤杂志 1984; 6(6): 453.
21. 王克为. 地龙胶囊(912)抗瘤作用研究的回顾与前瞻. 中国肿瘤临床 1991; 18(3):131.
22. 孙燕, 等. 卡铂临床应用参考. 实用肿瘤杂志 1990; 5(增刊):42.
23. 吴艳环. 内镜下注射“消癌灵”治疗食管贲门胃癌疗效观察. 中西医结合杂志 1990; 10(2):743.
24. 吴良材, 等. 中西医结合治疗食管癌69例疗效观察. 浙江中医学院学报 1991; 15(4):29.
25. 汤铭新, 等. 健脾益肾冲剂对化疗药的减毒作用和抗转移作用. 中西医结合杂志 1987; 7(9):549.
26. 刘少翔, 等. 磁片贴敷内关穴防治顺铂引起的恶性呕吐. 中医杂志 1990; 31(7):42.

复方丹参液加化疗治疗骨髓坏死1例

空军沈阳医院(沈阳 110042) 杨晓凤 姜荣生 贺丹

张某某, 女, 46岁; 于1990年9月28日入院。诊断为慢性粒细胞白血病(CML) 5年, 首次用马利兰治疗获完全缓解, 此后每当白细胞增高时自服马利兰, 旋玉红可使血象恢复正常。入院前一周自觉周身骨痛, 尤以腰椎、髌骨为甚, 难以忍受, 逐日加重, 活动受限, 伴发热、乏力及纳差。查体: T: 38.0°C, P: 104次/min, 轻度贫血貌, 皮肤无出血点, 心肺未闻异常, 肝未触及, 脾大 1.0cm, 胸骨、腰椎明显压痛。Hb: 88g/L, WBC: $89.7 \times 10^9/L$, 可见各阶段幼稚细胞, 血小板: $1000.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞碱性磷酸酶积分: 214分, 血沉30mm/h, 血尿酸 3.9mg%。于右髌后上棘行骨髓穿刺术, 骨髓外观稀薄污秽, 显微镜下绝大部分有核细胞溶解, 细胞结构模糊不清, 在不均匀的紫红色嗜酸性背景下可见少量形态完整的中性分叶核细胞, 成熟红细胞形态正常。诊断: 慢性粒细胞白血病合并骨髓坏死。即给予三尖杉酯碱 3mg/日静脉滴注, 第15天白细胞降至 $4.4 \times 10^9/L$, 患者骨痛明显减轻。复查骨髓象增生度减低, 但仍呈骨髓坏死表现。将三尖杉酯碱改为 1mg/日静脉滴注, 5天后停药, 给予低分子右旋糖酐加复方丹参液 12ml 静脉滴注, 口服654-2 30mg/日。第25日外周血幼稚细胞消失, 无骨痛, 食欲好转, 仍有发热。给予抗生素、

输新鲜血等支持疗法, 症状日趋好转。第56天 Hb: 91g/L, WBC: $5.2 \times 10^9/L$, 血小板: $230 \times 10^9/L$, 复查骨髓象已恢复正常, 第64天痊愈出院。5个月后CML复发, 两次检查骨髓象均未见骨髓坏死, 经治疗后又获完全缓解。1991年7月因下消化道大出血死亡。

体会 慢性粒细胞白血病合并骨髓坏死临床少见, 预后不良。鲁道远报告22例骨髓坏死从确诊到死亡时间为2~58天, 无一例存活〔中华血液学杂志 1986; 7(3):142〕。多数学者认为骨髓坏死的发生机理为(1)骨髓微循环障碍: 大量的肿瘤细胞浸润, 血管受压引起血液循环障碍。(2)广泛微血管阻塞: 变形力很差的肿瘤细胞在无空间顺应力的骨髓中大量增殖, 可压迫血管或阻塞血管, 致血流障碍。(3)白血病细胞的急剧增殖使骨髓局部氧张力下降, 耗氧量增加, 不能维持细胞生存的临界水平而发生骨髓坏死。根据上述机理, 我们在治疗上(1)用三尖杉酯碱杀灭并控制白血病细胞的增殖, 在两周内使白细胞从 $89.7 \times 10^9/L$ 降至正常。(2)用低分子右旋糖酐及复方丹参液疏通阻塞的血管。(3)用654-2改善骨髓微循环, 使患者的临床症状迅速改善, 在白血病达到完全缓解时坏死的骨髓恢复正常。

• 消息 •

北京农业大学书店竭诚为本刊读者服务

本店经营医药卫生及农业有关各类图书, 备有书目, 函索即赠。现介绍几种图书供选购: 脚部按摩治百病2.50元, 实用中药手册10.00元, 新编儿科临床手册16.00元, 新编常用药物手册8.40元, 新编内科诊疗手册16.00元, 新编外科临床手册22.00元, 新编诊疗常规 25.00元, 常见内科疾病中西医结合诊疗7.20元, 偏方大全6.60元, 家庭推拿按摩2.30元, 周易与中医学12.50元, 实用针灸选穴手册3.70元, 中华名医方剂大全2.60元, 用药需防药害3.80元, 简明临床药物处方手册4.80元, 中国针灸学概要10.00元。购书汇款请写: 北京海淀区北京农业大学书店邮购部, 邮编100094, 邮购费按书价加收15%, 书名、册数写在汇款单“附言上”。