

扶正保真汤对恶性肿瘤放、化疗增效作用的临床与实验研究*

李京¹ 黎杏群¹ 李家邦¹ 梁清华¹ 向跃前¹ 袁君² 唐利立²

内容提要 目的:探讨扶正保真汤对恶性肿瘤放、化疗的增效作用机理。方法:117例恶性肿瘤患者予化疗或(和)放疗,其中55例加扶正保真汤治疗(A组),与30例加贞芪扶正冲剂治疗(B组)及32例单纯放、化疗(C组)比较,并进行对荷瘤小鼠化疗增效机理研究。结果:临床近期有效率(CR+PR):A、B、C组依次分别为63.6%、43.3%、37.5%,以A组为佳($P<0.05$);生存质量亦以A组为佳($P<0.05$)。治疗后患者外周血象、T细胞亚群、自然杀伤细胞活性及白细胞介素-2以A组增高显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。动物实验结果证实扶正保真汤有增强化疗药物抑制肿瘤生长作用($P<0.01$),升高瘤组织内cAMP,而提高cAMP/cGMP比值($P<0.01$),增加 G_0+G_1 期细胞,减少S期细胞($P<0.01$)。结论:扶正保真汤通过增强免疫及造血机能,升高cAMP/cGMP比值,阻滞癌细胞于 G_0/G_1 期,而抑制肿瘤生长,增强放、化疗疗效。

关键词 扶正保真汤 恶性肿瘤 化学治疗 放射治疗 细胞周期

Clinical and Experimental Study on Fuzheng Baozhen Decoction Enhancing Effect of Radio- and Chemotherapy for Malignant Tumors Li Jing, Li Xinqun, Li Jiabang, et al Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan Medical University, Changsha (410008)

Objective: To study on Fuzheng Baozhen Decoction (FZBZD) enhancing effect of radio- and chemotherapy for malignant tumors. **Methods:** One hundred and Seventeen cases of malignant tumors treated with chemotherapy or/and radiotherapy, 55 cases treated together with FZBZD (group A), comparing with 30 cases treated with radio- and chemotherapy plus Zhenqi Fuzheng Granules (group B) and 32 cases radio- and chemotherapy alone (group C). Mechanism of FZBZD enhancing effect of chemotherapy on transplanted human lung adenocarcinoma (SPC-A-1) and sarcoma (S_{180}) bearing mice was conducted. **Results:** Effective rates (CR + PR) of group A, B, C were 63.6%, 43.3%, 37.5% respectively, that of group A was the best ($P<0.05$). The survival quality of life was improved best in group A ($P<0.05$). After being treated, the level of the peripheral blood (WBC, Hb, PLT) of group A was the highest ($P<0.05$); CD₃, CD₄, NK activity, interleukin-2 were also improved significantly in group A ($P<0.01$). Animal experiment showed that FZBZD could improve chemotherapy effect of inhibitory action on tumor growth ($P<0.01$), increase cAMP/cGMP ratio ($P<0.01$) by adding cAMP level in cancer tissue, and enhance of G_0/G_1 phase cells and decrease S phase cells. **Conclusions:** FZBZD inhibited tumor growth and enhanced the effect of radio- and chemotherapy by improving immune and hematopoietic function, cAMP/cGMP ratio and stagnating tumor cells in G_0/G_1 phase.

Key words Fuzheng Baozhen Decoction, malignant tumor, chemotherapy, radiotherapy, cells cycle

为探索对恶性肿瘤放、化疗具有增效作用之中药方剂,我们在以往工作的基础上⁽¹⁾,以益气补血、滋养肝肾、调理脾胃为主要治则,组成扶正保真汤,观察其对恶性肿瘤放、化疗的增效作用及其对荷瘤小鼠化疗

增效的作用机理。

临床研究

1 观察对象 1993年1月~1997年3月,我们收治的恶性肿瘤患者117例,均经病理确诊,为不能手术或术后复发转移的恶性肿瘤患者,随机分为3组:A组55例,男43例,女12例;年龄46~72岁,平均57.1

* 湖南省卫生厅中医药科研基金资助课题(No.93018)

1. 湖南医科大学中西医结合研究所(长沙 410008);2. 湖南医科大学湘雅医院

岁;B 组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄 41~69 岁,平均 55.9 岁;C 组 32 例,男 22 例,女 10 例;年龄 42~71 岁,平均 56.1 岁。各组肿瘤分布、TNM 分期、化、放疗情况见表 1。3 组资料无显著性差异。另选 38 名健康献血员(健康人组,男女各半,年龄 23~48 岁,平均 35.8 岁)作对比观察。

表 1 3 组患者一般情况(例)

组别	例数	肺癌	消化道癌	乳腺癌	其他癌	Ⅲ期	Ⅳ期	化疗	放疗
A	55	28	15	6	6	29	26	42	19
B	30	16	8	3	3	17	13	23	10
C	32	14	10	4	4	18	14	26	12

2 治疗方法

2.1 A 组用扶正保真汤(由黄芪 20g 党参 15g 白术 10g 茯苓 12g 当归 10g 天门冬 12g 麦门冬 12g 女贞子 12g 莱菔子 12g 陈皮 8g 法半夏 8g 炙甘草 3g 组成),每天 1 剂,水煎分 2 次服,从化、放疗前 1 周开始服,至化、放疗结束后继续服用 2 周。B 组用贞芪扶正冲剂(由女贞子、黄芪等组成,甘肃省定西制药厂生产,批号 921206),每次 1 包(每包含生药 15g),每日 3 次,用法与疗程同 A 组。C 组未用其他药物。

2.2 化学治疗 3 组化疗方案基本相同,治疗 1~2 个疗程。肺癌用 CAP 方案[环磷酰胺(CTX)加阿霉素(ADM)加顺铂(PDD)]、CE 方案[卡铂(CBP)加足叶乙甙(VP16)];食管鳞癌用 DPV 方案[PDD 加平阳霉素(PYM)加长春新碱(VCR)];消化道腺癌用 FAM 方案[5-氟尿嘧啶(5-Fu)加 ADM 加丝裂霉素(MMC)];乳腺癌用 CMF 方案[CTX 加氨甲蝶呤(MTX)加 5-Fu];多发性骨髓瘤用 CTX 加环己亚硝脲(CCNU)加马法兰及强的松;颈髓星形细胞瘤用威猛(VM26)加 CCNU;原发灶不明骨转移性腺癌用 FAM 方案。

2.3 放射治疗 3 组均有部分患者酌情在本院用⁶⁰Co 放疗或深部 X 线治疗,总剂量 D_T50~70Gy/5~7 周,每周 5 次,每次 D_T1.8~2Gy。

表 3 3 组患者治疗前后免疫指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃		CD ₄		CD ₈		NK		IL-2	
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(u)	
健康人	38	60.56 ± 5.74		40.27 ± 4.61		26.25 ± 5.13		25.09 ± 5.21		22.66 ± 5.53	
A	55	治前 47.93 ± 5.07		30.90 ± 5.72		28.33 ± 5.80		18.11 ± 4.37		16.58 ± 4.63	
		治后 56.07 ± 7.08 ** △△		35.02 ± 6.16 ** △△		26.01 ± 6.14		22.75 ± 5.08 * △△		19.17 ± 4.23 ** △△	
B	30	治前 48.09 ± 6.55		29.73 ± 5.42		28.10 ± 6.19		17.58 ± 5.40		15.92 ± 4.29	
		治后 52.81 ± 7.64 ** △		32.82 ± 6.75 **		26.81 ± 4.93		20.35 ± 4.46 **		16.97 ± 3.86 **	
C	32	治前 47.57 ± 5.86		30.79 ± 6.33		27.82 ± 5.33		18.05 ± 5.68		17.03 ± 4.38	
		治后 50.12 ± 6.71 **		31.31 ± 5.23 **		28.35 ± 4.26		20.03 ± 4.81 **		16.81 ± 4.01 **	

注:与健康人组比较, * P < 0.05, ** P < 0.01; 与本组治前比较, △ P < 0.05, △△ P < 0.01

3 观察指标 治疗前后临床症状、体征及血尿常规、肝肾功能、B 超、X 线摄片、CT、单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)检查及 T 细胞亚群, 自然杀伤(NK)细胞活性, 白细胞介素-2(IL-2)检测等。

4 统计学方法 采用 t 检验、χ² 检验和方差分析。

5 结果

5.1 近期疗效判断标准及 Karnofsky 体力状况计分标准均以《中国常见恶性肿瘤诊治规范》⁽²⁾为准, 分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD)。

5.2 近期疗效 A、B、C 组总有效率(CR+PR)分别为 63.6%(3 例 + 32 例)、43.3%(1 例 + 12 例)、37.5%(1 例 + 11 例), A 组高于 B、C 组($P < 0.05$)。NC 分别为 13、10、15 例, PD 分别为 7、7、5 例。

5.3 生存质量评价 凡在疗程结束后, 比治疗前评分增加 10 分者为提高, 减少 10 分者为降低, 变化不超过 10 分者为稳定。提高例数/稳定例数:A、B、C 组分别为 31/14、10/12、9/10, 生存质量以 A 组改善明显($P < 0.05$); 降低 3 组分别为 10、8、13 例。

5.4 3 组患者外周血象变化 见表 2。治疗后外周血白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)A 组高于 B、C 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

5.5 各组免疫指标测定结果 见表 3。A 组治疗后 CD₃、CD₄、NK 活力及 IL-2 较治疗前增高显著, 但仍低于健康人组。

表 2 3 组患者治疗前后外周血象变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
A 治前	6.81 ± 2.00	118.4 ± 12.2	185.45 ± 50.15
(55) 治后	5.07 ± 1.65	116.8 ± 10.6	158.80 ± 46.60
B 治前	6.97 ± 2.10	120.1 ± 16.2	195.41 ± 46.15
(30) 治后	4.01 ± 1.09 **	113.7 ± 10.5	128.83 ± 51.71 **
C 治前	7.01 ± 1.62	122.1 ± 14.2	175.86 ± 58.13
(32) 治后	3.50 ± 1.43 **	108.9 ± 10.8 *	110.78 ± 57.73 **

注:与 A 组治后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; () 内为例数

实验研究

1 材料

1.1 药物与试剂 扶正保真汤组方同临床用药。环磷酰胺(CTX)由上海华联制药有限公司生产(批号970104),规格:每支0.1g。环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)放射免疫药盒购自北京原子能研究院。

1.2 动物 BALB/C纯系小鼠,体重18~20g,雌雄各半,本校实验动物中心提供。

1.3 肿瘤细胞株 人肺腺癌(SPC-A-1)、肉瘤(S₁₈₀)细胞株购自中国科学院上海细胞生物学研究所。

1.4 主要仪器 液体闪烁计数器(FJ-2107P,西安262厂),流式细胞仪(FACS Vantage 美国 BECTON DICKINSON)。

2 方法

2.1 造移植瘤模型 上述肿瘤细胞株作体外细胞培养,取对数生长期细胞分别接种于小鼠右腋皮下,每只接种细胞数为 1.0×10^7 。

2.2 动物分组及用药 将上述造模小鼠随机分

组,每组10只,于接种瘤株第2天开始给药。对照组用等量生理盐水灌胃10天;扶正保真汤组(简称保真汤组):用该方剂煎水取汁0.4ml(相当于用生药量20g/kg)灌胃10天;保真汤加化疗组:保真汤用量同前,第4天开始每天腹腔注射CTX 20mg/kg体重,共7天;单纯化疗(CTX)组:用CTX腹腔注射,剂量、时间同前组。第12天称体重,断颈处死小鼠,取瘤块称重,留取瘤组织检测细胞周期及环核苷酸,实验重复3次。用下式求抑瘤率:

$$\text{肿瘤抑制率}(\%) =$$

$$\frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{治疗组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$$

2.3 细胞周期及DNA指数(DI)检测 参照许玲等方法⁽³⁾处理、消化、染色细胞,用400目尼龙网过滤,上流式细胞仪分析。

2.4 环核苷酸测定 参照贺师鹏³H标记放射免疫法⁽⁴⁾,用液体闪烁计数器测定。

3 结果

3.1 小鼠瘤重和抑瘤率 见表4。扶正保真汤能明显增强CTX抑制肿瘤生长作用($P < 0.01$)。

表4 4组小鼠瘤重和抑瘤率比较

组别	S ₁₈₀			SPC-A-1		
	鼠数(终/始)	瘤重(g, $\bar{x} \pm s$)	抑瘤率(%)	鼠数(终/始)	瘤重(g, $\bar{x} \pm s$)	抑瘤率(%)
对照	28/30	2.61 ± 0.26		28/30	1.85 ± 0.46	
保真汤	29/30	1.89 ± 0.31	27.6	29/30	1.38 ± 0.41	25.4
CTX	28/30	1.73 ± 0.28	33.7	27/30	1.26 ± 0.37	31.9
CTX 加保真汤	27/30	1.12 ± 0.22	57.1*	28/30	0.82 ± 0.21	55.7*

注:与CTX组比较,* $P < 0.01$;动物数为3批实验的总和,下同

表5 4组小鼠S₁₈₀细胞周期及DNA指数测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	G ₀ +G ₁ 期		S期 (%)	G ₂ +M期		DI
		G ₀	G ₁		G ₂	M	
对照	28	56.27 ± 5.11		27.61 ± 3.55	16.11 ± 2.86		2.06 ± 0.18
保真汤	29	57.73 ± 4.85		25.25 ± 4.16*	17.02 ± 3.01		2.15 ± 0.21
CTX	28	59.32 ± 6.01*		23.29 ± 2.37**	17.38 ± 4.01		2.21 ± 0.27*
CTX 加保真汤	27	62.57 ± 4.14**△		18.71 ± 3.43**△△	18.73 ± 3.65**		2.31 ± 0.25**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与CTX组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

表6 4组小鼠S₁₈₀、SPC-A-1瘤组织内环核苷酸测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	S ₁₈₀			SPC-A-1		
		cAMP(pmole/mg)	cGMP(pmole/mg)	cAMP/cGMP	cAMP(pmole/mg)	cGMP(pmole/mg)	cAMP/cGMP
对照	28	2.55 ± 0.33	1.15 ± 0.31	2.22 ± 0.28	2.17 ± 0.27	0.96 ± 0.18	2.25 ± 0.25
保真汤	29	2.88 ± 0.51**	1.19 ± 0.36	2.43 ± 0.43*	2.37 ± 0.35*	1.02 ± 0.21	2.35 ± 0.21
CTX	28	2.74 ± 0.28*	1.17 ± 0.47	2.33 ± 0.35	2.31 ± 0.21*	0.95 ± 0.14	2.42 ± 0.29*
CTX 加保真汤	27	3.03 ± 0.48**△△	1.21 ± 0.37	2.49 ± 0.34**	2.53 ± 0.44**△	0.98 ± 0.25	2.55 ± 0.27**△

注:与对照组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与CTX组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$;与保真汤组比较,▲ $P < 0.01$

3.2 各组小鼠 S₁₈₀细胞周期及 DNA 指数检测结果 见表 5。保真汤组及 CTX 组能减少 S 期细胞、增加 G₀+G₁ 期及 G₂+M 期细胞,但以 CTX 加保真汤组作用最显著($P < 0.01$)。

3.3 4 组小鼠 S₁₈₀及 SPC-A-1 瘤组织环核苷酸测定结果 见表 6。3 个用药组 cAMP 有不同程度升高,以 CTX 加保真汤组 cAMP 升高最显著($P < 0.01$)。cGMP 无显著性变化。两种肿瘤 cAMP/cGMP 比值亦以 CTX 加保真汤组升高最显著($P < 0.01$)。

讨 论

中医学认为“邪之所凑,其气必虚”。晚期肿瘤患者多属本虚标实证,加上有强烈祛邪作用的放疗、化疗,使人体正气更加受损。根据中医异病同治原则,针对不同类型肿瘤患者多具有气血双亏、肝肾不足、脾胃失调的共证,我们以益气补血、滋养肝肾、调理脾胃为治疗原则,组成扶正保真汤。方中黄芪、当归补益气血;党参、白术、茯苓健脾补气;女贞子、菟丝子补肝肾、养气血;天门冬、麦门冬养阴清热;陈皮、法半夏燥湿化痰、健脾和胃;炙甘草益气和中等,全方共奏扶正祛邪之功。临床研究表明,在运用化疗、放疗直接杀伤肿瘤细胞的同时,应用扶正保真汤调整整体机能,扶植正气,能提高近期临床疗效,保护骨髓造血功能,提高免疫功能,改善患者生存质量,为提高远期疗效,延长生存期打下了良好基础,与有关报道结果^(5,6)相符。

环核苷酸(cAMP、cGMP)作为第二信使参与细胞增殖和分化的调节。瘤组织内 cAMP 水平下降, cGMP 水平升高, cAMP/cGMP 比值降低,导致癌细胞异常增殖⁽⁷⁾。用部位选择性 cAMP 类似物(8-Cl-cAMP)加抗表皮生长因子受体单克隆抗体(anti-EGFR MAb)治疗荷瘤鼠,可明显抑制肿瘤生长,延长生存期⁽⁸⁾。扶正保真汤通过升高瘤组织内 cAMP 水平而提高 cAMP/cGMP 比值。cAMP 是细胞增殖的阴性信号。cAMP 增加,细胞增殖受阻止,导致 G₀/G₁ 期

(DNA 合成前期)细胞增加,S 期(DNA 合成期)细胞减少,使肿瘤生长受阻。另外,8-Cl-cAMP 能抑制人乳腺癌细胞、卵巢癌细胞多药耐药基因(MDR1)产物的表达⁽⁹⁾。扶正保真汤升高 cAMP 水平,增加化疗疗效,是否通过影响肿瘤多药耐药性而产生的呢?有待进一步探讨。

(本实验部分工作得到陈国林、李学文、张翔、唐剑同志帮助,谨谢)

参 考 文 献

1. 李京,梁清华,黎杏群,等.扶正固本中药对晚期恶性肿瘤放、化疗增效减毒作用的临床观察.中国中西结合杂志 1994;14(6):364—365.
2. 中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范.第 9 分册.第 2 版.北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:12—16.
3. 许玲,刘嘉湘.益肺抗瘤饮抑制肺癌细胞增殖的实验研究.中国中西结合杂志 1996;16(8):486—488.
4. 贺师鹏,葛韵琴,张孙曦,等.高灵敏度(10^{-15} M)的 cGMP 的放免测定法.生物化学与生物物理学进展 1983;6:60—63.
5. 清水宏幸.晚期恶性肿瘤的中西医结合治疗.日本东洋医学杂志 1995;45(2):120—121.
6. 邢雪梅,邢聪,邢磊.抗癌中药的生物治疗效应研究近况.中医杂志 1994;35(3):177—179.
7. 何双梧,周泽民,金世龙.乳腺癌病人血浆及瘤组织中环核苷酸水平的观察.第三军医大学学报 1993;15(3):232—234.
8. Giardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumor activity of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. J Natl Cancer Inst 1996;88(23):1770—1776.
9. Scala S, Budillon A, Zhan Z, et al. Downregulation of mdr-1 expression by 8-Cl-cAMP in multidrug resistant MCF-7 human breast cancer cells. J Clin Invest 1995;96(2):1026—1034.

(收稿:1997-10-20 修回:1998-04-10)

·消 息·

第五届广东省中西医结合心脑血管病学术研讨会于 1998 年 6 月 24~28 日在广东省潮州市饶平县召开。会议由广东省中西医结合心脑血管病学会主办。中国科学院院士、中国中西结合学会会长、国务院学位委员会委员陈可冀教授、中山医科大学罗致强教授,广东省中西医结合学会金世明副秘书长等出席开幕式并作讲话。共有 82 名代表出席会议。会上共交流论文 109 篇,其中特约专题讲座 10 篇。本次会议内容涉及心脑血管疾病如高血压、冠心病、风心病、心肌炎、心力衰竭、心律失常、高脂血症、脑血管意外等病的中医辨证、证型研究,中医及中西医结合治疗的实验和临床研究,以及心脑血管疾病预防方法。会议首场报告是陈可冀教授的“中国传统医学研究进展和趋势展望”专题讲座。出席会议的部分专家还在饶平县人民医院开展义诊 1 天,共接诊病人近千名。

(赖伟龙)