

复方仙酥胶囊联合化疗治疗中晚期胃癌的临床研究*

花宝金¹ 王爱平¹ 侯 炜²

内容提要 目的:探讨复方仙酥胶囊配合化疗治疗中晚期胃癌的疗效及机理。方法:以复方仙酥胶囊配合化疗治疗 61 例中晚期胃癌患者,并与单纯化疗 30 例作对照,观察两组有效率、细胞免疫功能等。结果:对带瘤患者治疗组有效率为 32.8%,对照组为 13.3% ($P < 0.05$),而毒副反应发生率治疗组低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组患者 CD_3 下降, CD_4/CD_8 升高,说明复方仙酥胶囊对 T 细胞免疫功能有调节作用。结论:复方仙酥胶囊对化疗有增效减毒作用,其调节细胞免疫功能可能是取得疗效机理之一。

关键词 复方仙酥胶囊 化疗 T 淋巴细胞亚群 胃癌

Clinical Study on Treatment of Mid-Late Stage Gastric Carcinoma by Composite Xiansu Capsule Combined with Chemotherapy Hua Baojin, Wang Aiping, Hou Wei Heilongjiang University of TCM, Harbin (150040)

Objective: To assess the effect and mechanism of composite Xiansu Capsule (CXSC) combined with chemotherapy in treating gastric carcinoma of mid-late stage. **Methods:** The 61 patients of the test group were treated by CXSC combined with chemotherapy and 30 patients of the control group treated with chemotherapy alone. The effect of treatment and cell mediated immunity of patients were observed. **Results:** The effective rate of the test group and the control group was 32.8% and 13.3% respectively ($P < 0.05$), the chemotherapy caused toxic reaction occurrence was less in the former than that in the latter group ($P < 0.01$). The CD_3 level of patients in the test group was decreased, and CD_4/CD_8 level was raised obviously, which suggested that CXSC had immuno-regulating effect on T-cells. **Conclusion:** CXSC could enhance the efficacy and reduce the toxic side-effect of chemotherapy. To regulate the cell mediated immunity of patients is possibly its mechanism.

Key words composite Xiansu Capsule, chemotherapy, T-lymphocyte subset, gastric carcinoma

我们从 1990 年 10 月~1997 年 6 月应用复方仙酥胶囊联合化疗治疗 61 例中晚期胃癌患者,疗效较好,现将结果报道如下。

临床资料

将黑龙江中医药大学附属医院和中国中医研究院广安门医院住院治疗的中晚期胃癌患者 91 例,按《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1]的标准,均经细胞学、病理学确诊,并经 B 超、CT、X 线及其他检查,结合临床表现并进行分期。

将 91 例胃癌患者随机分为两组,治疗组 61 例,男 49 例,女 12 例;年龄 30~80 岁,平均 52.1 岁;病程 6 个月~8 年,中位数 15 个月。对照组 30 例,男 23 例,女 7 例;年龄 36~72 岁,平均 53.6 岁;病程 4 个月~7 年,中位数 13 个月。病理组织学类型(本组病例均经病理组织学检验):治疗组 61 例中,腺癌 38 例,粘液腺

癌 8 例,未分化癌 14 例,腺鳞癌 1 例。对照组 30 例中,腺癌 18 例,粘液腺癌 5 例,未分化癌 6 例,腺鳞癌 1 例。两组患者带瘤情况:治疗组 61 例中,未手术 17 例,短路术 19 例,术后复发 12 例,剖腹探查术 13 例;对照组 30 例中,未手术 8 例,短路术 7 例,术后复发 9 例,剖腹探查术 6 例。

方 法

1 治疗方法 治疗组予复方仙酥胶囊加化疗,对照组单纯化疗。化疗方案 PMF:顺铂(PDD)120~150mg 第 1 周一次性静脉滴注,第 2、3 周丝裂霉素(MMC)6mg,每周 1 次,静脉冲入,第 2、3 周 5-氟尿嘧啶(5-FU)500mg,每周 2 次静脉滴注,每 21 天后休息 7 天再重复,凡治疗 3 个疗程以上列入本统计。治疗组加服复方仙酥胶囊(人参 20g 黄芪 15g 白术 15g 炙乳香 10g 炙没药 10g 白花蛇舌草 30g 仙鹤草 30g 莪术 15g 天花粉 20g 蟾酥 0.3g 等中药制成,每粒胶囊剂量含生药 0.37g,黑龙江中医药大学制药厂生产,批号 901026),每次 4~6 粒,每日 3 次口服,

* 国家中医药管理局科研基金资助课题(No.97Y006)

1. 黑龙江中医药大学(哈尔滨 150040);2. 中国中医研究院广安门医院

连续服用 3 个月后评定疗效。

2 观察项目及方法 两组患者治疗前后均测肝肾功能、血常规、免疫功能(T 细胞亚群测定,采用直接免疫酶染色法),X 线或 CT 检查及 B 超实体瘤测量,评定疗效。治疗期间观察全身和消化道毒副反应。统计学方法采用 t 检验及 χ^2 检验。

结 果

1 近期疗效 按《中国常见恶性肿瘤诊治规范》⁽¹⁾的标准评定。近期疗效评定按照 WHO 制定的实体瘤客观疗效评定标准⁽¹⁾,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、恶化(PD)。治疗组 61 例中 PR20 例占 32.8%;对照组 30 例中 PR4 例占 13.3%。两组比较有显著性差异($P<0.05$)。显示复方仙酥胶囊可增强化疗的疗效,见表 1。

表 1 两组近期疗效评定结果比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD
治疗	61	0	20(32.8)*	32(52.5)	9(14.8)
对照	30	0	4(13.3)	19(63.3)	7(23.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2 生存质量(卡氏评分)及体重变化 根据 karnofsky 活力状况分级标准,治疗后增加 10 分以上为增加,减少 10 分以上为减少,10 分以内者为稳定。体重在疗后增加 1.5kg 以上者为增加,下降 1.5kg 为下降,变化在 1.5kg 范围内为稳定。治疗组卡分增加者 30 例,对照组 8 例, $\chi^2=4.1911$, $P<0.05$,两组有显著性差异;体重增加者治疗组 28 例,对照组 7 例, $\chi^2=4.3275$, $P<0.05$,两组有显著性差异,说明复方仙酥胶囊能增加患者的体质。

3 毒副反应 毒副反应主要有骨髓抑制,肝肾功能变化及消化道反应。治疗组毒副反应少而轻,61 例中白细胞下降至 $<3\times 10^9/L$ 10 例,血小板下降至 $<1\times 10^9/L$ 9 例,肝功能异常 6 例,肾功能异常 4 例,Ⅲ级以上呕吐 6 例(呕吐分级标准按照 WHO 制定的抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准)⁽²⁾,而对照组 30 例中白细胞下降 $<3\times 10^9/L$ 12 例,血小板下降 $<1\times 10^9/L$ 10 例,肝、肾功能异常 8 例,Ⅲ级以上呕吐 7 例,上述治疗组与对照组统计学处理比较,白细胞计

数、血小板、肝功能及肾功能毒副反应均有显著性差异($P<0.01$),消化道毒副反应无统计学意义。

4 免疫功能变化 治疗组 61 例中 21 例患者,对照组 30 例患者中 18 例做了 T 细胞亚群的检查。治疗组疗后 CD_8 明显下降, CD_4/CD_8 比值明显上升,经统计学处理($P<0.01$),说明复方仙酥胶囊有保护免疫功能的作用。见表 2。

讨 论

在中晚期胃癌的治疗中,化疗作为主要手段,取得一定疗效,但由于化疗在杀伤肿瘤细胞的同时也杀伤正常机体细胞,因而其强烈的祛邪作用易伤正气,出现食欲不振、恶心、呕吐、白细胞减少、血小板降低、肝肾功能障碍等毒副反应。

现代肿瘤的治疗中对中晚期恶性肿瘤非常重视综合治疗,尤其是化疗配合中药的应用,在近年的文献中屡有报道,我们的临床研究显示,复方仙酥胶囊对中晚期胃癌患者的疗效作用表现在两个方面:其一,通过增强机体的免疫功能达到抑制肿瘤的作用;其二,通过改善临床症状,提高生存质量发挥疗效,表现在卡氏评分、体重的增加,改善乏力、食欲、睡眠和呕吐等方面。方中人参大补元气、益脾气,以补后天气血生化之源。《本草经疏》言人参:“能回阳气于垂绝……益真气,邪气之所以久留而不去者,无他,真气虚则不能敌,故留连而不解,兹得补而真气充实,则邪不能容”⁽³⁾。黄芪补益中土,温养脾胃,补而不腻,适于中气不振、脾土虚弱者,能促进细胞生长代谢,调节机体的免疫功能⁽⁴⁾,增强对骨髓造血机能的刺激和保护。黄芪还可促进 T 淋巴细胞转化,增强 NK 细胞活性,从而产生抗癌和抑癌效应⁽⁵⁾。仙鹤草收敛止血,解毒消肿;蟾酥解毒消肿止痛,诸药相伍补不留邪,攻不伤正,共奏益气健脾,清热解毒,活血散结之效。

组方中蟾酥含有蟾蜍二烯内酯,有毒性作用,临床应用炮制后的酒蟾酥,每日口服剂量在 0.3g 以内,经长期毒性实验研究表明,复方仙酥胶囊长期服用无明显的毒副作用。

现代研究表明,晚期胃癌患者细胞免疫调节功能

表 2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群测量结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈
			(%)			
治疗	21	治疗前	64.8±6.8	38.0±4.5	32.4±2.9	1.23±0.10
		治疗后	66.2±5.6	30.0±4.1	26.5±2.8*	1.48±0.10*
对照	18	治疗前	59.9±10.1	36.2±6.7	25.6±2.8	1.41±0.20
		治疗后	54.1±15.6	31.4±3.4	26.6±4.1	1.20±0.20

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

发生了显著变化 CD_4^+/CD_8^+ 及 CD_3^+ 、NK 活性显著低于正常健康对照组水平, IL-2 α 、IL-2、IFN γ 水平亦显著低下, 说明胃癌患者发展到晚期导致机体细胞免疫调节功能严重受损^(6,7)。化疗可导致继发性免疫缺陷, 而扶正祛邪复方中药复方仙酥胶囊则可保护和增强免疫功能, 使 CD_8^+ 下降、 CD_4^+/CD_8^+ 升高, 揭示复方仙酥胶囊对化疗的增效减毒作用与其能改善患者机体低下的细胞免疫功能有密切关系, 这也是复方仙酥胶囊治疗中晚期胃癌的作用机理之一。

参 考 文 献

1. 全国肿瘤防治办公室, 全国抗癌协会合编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第 4 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: 14—50.
2. 孙 燕, 周际昌主编. 临床肿瘤内科手册. 第 3 版. 北京: 人民

- 卫生出版社, 1996: 24.
3. 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 34.
4. 申志强, 孙俊秀, 黄立新. 黄芪治疗选择性免疫球蛋白 A 缺乏. 新药与临床 1997; 16(4): 246.
5. 丁厚中, 杨玲燕. 参芪煎剂在中晚期肝癌行肝动脉结扎栓塞化疗中的应用. 中国中西医结合杂志 1994; 14(增刊): 302.
6. Berghella AM, Barni S, Robin T, et al. Progression mechanisms in gastric or colon cancer: soluble interleukin-2 (IL-2) receptor, IL-2 plus anti- CD_3 proliferative response and tumor stage correlation. Cancer Immunol 1994; 38(3): 160.
7. Rosenberg SA, Kusugamik, kawase T, et al. The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2. Ann Surg 1990; 208: 121.

(收稿: 1998-11-16 修回: 1999-03-27)

愈创灵促进宫颈糜烂激光术后创面愈合 50 例

张 莉¹ 张新利¹ 张北奇² 李 伟¹

1996 年 11 月~1998 年 7 月间, 我们采用中药愈创灵在宫颈糜烂激光手术后的宫颈创面上使用, 观察其促进创面愈合的治疗效果, 结果满意。现报告如下。

临床资料 参照王淑贞主编的《实用妇产科学》的诊断标准, 全部病例均严格选用Ⅲ度宫颈糜烂的已婚妇女。随机分为治疗组 50 例, 空白对照组 50 例, 西瓜霜喷剂对照组 34 例。激光手术前进行妇科检查, 宫颈刮片, 除外宫颈癌, 排除急性盆腔炎及淋病。患者年龄 25~55 岁, 平均 41 岁。3 组在疾病程度、年龄上具有可比性。

治疗方法 患者于月经干净 3~7 日时采用湖北襄樊激光设备厂 JGQ-3 型 CO_2 激光手术器行宫颈锥切术。术后禁止性生活, 保持外阴清洁。治疗组于术后第 7~10 日开始用愈创灵(主要成分为地榆 30g 乳香 15g 白及 10g 大黄 50g 墨旱莲 10g 紫草 15g 海桐皮 10g 蜈蚣 1 条。由本院中药制剂室研制, 每袋 20g, 每天用量 10g)局部用药, 每日 1 次, 连用 7 日。西瓜霜喷剂(桂林三金药业集团公司)对照组术后治疗方法同治疗组, 空白对照组术后以新洁尔灭清洁局部。3 组患者均每周复查 1 次, 直到创面愈合。统计学采用 χ^2 检验。

结 果 (1)疗效判定标准: 以术后愈合时间为判定: 术后 30~40 日创面愈合者为显效; 术后 41~50 日创面愈合者为有效; 术后 > 51 天愈合者为无效。(2)疗效: 治疗组 50 例, 显效 43 例, 有效 5 例, 无效 2 例, 显效率为 80%, 总有效率为 96%。

空白对照组 50 例, 有效 10 例; 无效 40 例, 总有效率为 20%。西瓜霜喷剂对照组 34 例, 显效 5 例, 有效 13 例, 无效 16 例, 显效率为 15%, 总有效率为 53%。3 组显效率及总有效率比较有显著性差异($P < 0.01$)。

讨 论 由于激光的热效应, 宫颈区激光作用点的温度可高达 500℃, 它彻底破坏糜烂面的柱状上皮, 并使之炭化、汽化、凝固、形成坏死痂膜。术后 7~10 日痂膜脱落(脱痂期), 伤口暴露, 腐去当生新。但因于宫颈烧灼后改变, 创面充血、水肿、渗出、出血、微循环障碍, 导致伤口愈合缓慢。依据中医学理论, 此是腐去瘀存, 余热未尽, 肌无以生的病理机制, 治疗重点应在清热祛瘀, 热清则可止血, 瘀祛方可生肌。故以地榆清热凉血生肌, 乳香消肿活血生肌、白及收敛止血生肌为主, 重点改善局部状态, 促进肉芽生长; 辅以大黄、紫草加强清热祛瘀的作用; 佐海桐皮、蜈蚣入血分散结通络, 墨旱莲凉血滋阴益肾, 组成愈创灵外用药, 具有清热止血, 祛瘀生肌的功能, 可改善宫颈局部烧灼后状态, 促进生肌, 加速愈合。

通过对照, 愈创灵治疗组平均愈合时间较空白对照组及西瓜霜对照组提前, 治疗组修复期间渗出减少, 创面伤口干净, 对脱落期出血有很好的止血作用, 一般上药 3 次即可见效。研究资料表明: 愈创灵具有抗炎、抑菌、促进肉芽生长的作用。对创伤的愈合有明显的促进作用且不易复发。对正常宫颈组织无明显刺激作用。因此, 利用激光手术彻底清除宫颈糜烂面, 继以中药愈创灵促进创面生肌愈合, 中西医结合共同完成宫颈糜烂疾病的治疗, 不失为中西医在治疗上互补的又一有效途径。

(收稿: 1999-01-20 修回: 1999-03-31)

1. 河北医科大学第四医院(河北 050011); 2. 河北医学科学院病理生理研究所