

蛇莲胶囊辅助化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床观察

高文斌 韩金梯 杜敏 尹良伟

摘要 目的 评价蛇莲胶囊辅助化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效及其不良反应。**方法** 对 120 例肝癌患者进行连续 2 个周期的肝动脉化疗栓塞术,化疗采用 FAM 方案,治疗组(60 例)同时口服蛇莲胶囊辅助治疗,对照组(60 例)服用肝泰乐,并比较两组治疗前后肿瘤大小、卡氏评分、临床症状、甲胎蛋白(AFP)、NK 细胞、T 细胞亚群和不良反应情况。

结果 治疗组治疗后卡氏评分优于对照组($P < 0.05$);临床症状缓解率(88.3%)优于对照组(66.7%, $P < 0.05$); CD_4/CD_8 比值、NK 细胞活性两组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。治疗组患者未见有明显的不良反应发生。**结论** 蛇莲胶囊可有效的提高肿瘤患者的免疫水平,缓解临床症状,改善生活质量,且无不良反应。

关键词 蛇莲胶囊;原发性肝癌;介入;辅助性治疗

Observation on Efficacy of Shelian Capsule as Adjuvant of Embolismic Chemotherapy on Primary Hepatic Carcinoma GAO Wen-bin, HAN Jin-di, DU Min, et al *Department of Oncology, Dalian Jin Huaxia Hospital, Liaoning (116011)*

Abstract Objective To evaluate the clinical efficacy and side effects of Shelian capsule (SLC) as adjuvant of embolismic chemotherapy on primary hepatic carcinoma. **Methods** One hundred and twenty patients with hepatic carcinoma were conducted arterial embolismic chemotherapy with FAM program for two therapeutic cycles. The 60 patients in the treated group were taken SLC orally for auxiliary treatment, and the other 60 in the control group were given glucurolactone instead. The tumor size, Karnofsky score, clinical symptoms, alpha fetoprotein (AFP), NK cell, T cell-subgroup and adverse effect before and after treatment between the two groups were compared respectively. **Results** As compared with the control group, in the treated group the Karnofsky score was better ($P < 0.05$) and the remission rate of clinical symptom were superior (66.7% vs 88.3%, $P < 0.05$). The ratio of CD_4/CD_8 and NK cell activity was significantly different between the two groups ($P < 0.05$). There was no obvious adverse effect in the treated group. **Conclusion** SLC can effectively enhance the immunity of patients with tumor, remit clinical symptoms, improve quality of life and without any side effects.

Key words Shelian capsule; primary hepatic carcinoma; intervention; adjuvant treatment

肝动脉化疗术和肝动脉化疗栓塞术是目前非手术治疗原发性肝癌的首选方法,介入治疗可以有效地减小肿块的大小,改善患者的生活质量。介入术中应用的化疗药物和碘化油栓塞剂对患者同样具有着不可忽视的毒副作用^[1]。我们于 1999 年 6 月—2004 年 9 月在对原发性肝癌患者实施肝动脉化疗栓塞术过程中同步口服中药蛇莲胶囊,取得了较为满意的疗效,现报告如下。

临床资料

1 病例入选 符合临床诊断和(或)病理诊断标准^[2]。中医热毒血瘀为主要证型,主症包括:(1)右下肋下积块(包括肝脏 B 超或 CT 的占位性病变);(2)肋下胀痛或刺痛;(3)腹胀;(4)纳呆;(5)恶心。次症:(1)发热;(2)乏力;(3)舌质暗或有瘀斑;(4)舌苔黄或白;(5)脉弦或滑或涩。中医证型中必须有主症中(1)及(2)—(5)中的任何一项以上即可确诊;年龄在 18~80 岁,预计生存期在 2 个月以上,卡氏(Karnofsky)评分 ≥ 60 分。排除:(1)合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾

作者单位:辽宁省大连市今华夏医院肿瘤内科(辽宁 116011)

通讯作者:高文斌, Tel: 13840882609, E-mail: wenbingao@yahoo.com.cn

病,精神疾病患者;(2)有严重过敏史者或未按照规定用药或资料不全者;(3)孕妇、哺乳期妇女;(4)转移性肝癌患者。

2 一般资料 收集 1999 年 6 月—2004 年 9 月临床资料完整的患者 120 例,依照就诊前后顺序随机分为两组。治疗组 60 例,男 41 例,女 19 例;年龄 27~69 岁,中位年龄 52 岁;甲胎蛋白(AFP) > 400 ng/ml 和(或)定性实验阳性者 38 例;临床分期(早、中、晚)分别为 7 例、42 例、11 例。对照组 60 例,男 43 例,女 17 例;年龄 32~71 岁,中位年龄 53 岁;AFP > 400 ng/ml 和(或)定性实验阳性者 44 例;临床分期(早、中、晚)分别为 9 例、38 例、13 例。两组患者资料比较差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组均采用 Seldinger 法行肝动脉化疗栓塞术介入治疗,化疗选用 FAM 方案,即 5-氟脲嘧啶(5-Fu)1 000 mg、表阿霉素(EPI-ADM)80 mg、丝裂霉素(MMC)20 mg;栓塞剂采用超液化碘化油 8~34 ml(依肿瘤大小及患者术中耐受情况而定),中位使用量 17 ml;28 天为 1 个治疗周期,连续用 2 个周期。治疗组患者在介入治疗的同时全程口服中药蛇莲胶囊[由白花蛇舌草、半枝莲、虎杖、青黛、郁金、丹参、鹿角霜、人参、川楝子、天南星、桃仁、全蝎、枳壳、鳖甲、两头尖和大枣组成,每粒 0.4 g,吉林省长白山中药研究所、吉林长白山制药厂研制并生产,经国家药品监督管理局批准进行临床研究,临床研究批准文号:(1998)ZL-103],每次 3 粒,每日 3 次。对照组患者按照临床协作组要求同时口服肝泰乐片,每次 0.3 g,每日 3 次。

2 观察指标与方法 全部患者在治疗前后分别检测患者的体重、肿瘤大小、卡氏评分、心电图、血象、肝肾功能、AFP、NK、T 细胞亚群和不良反应情况。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件包对数据进行 t 检验或卡方检验。

结 果

1 疗效标准

1.1 临床疗效评价标准 按照 WHO“实体瘤疗效评价标准”^[3]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以 CR+PR 为有效。

1.2 中医证候评价标准 中医临床证候疗效^[4]按照胁下疼痛、腹胀、恶心、乏力、纳呆、右肋积块、发热和舌质等(8 个症状)进行观察,以无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)和重(3 分)分为 4 个等级,累加等级分以 1/3

为界;显效:记分下降 ≥ 2/3;有效:记分下降 ≥ 1/3 但 < 2/3;无效:记分下降 < 1/3 或增加。以显效率加有效率可评价为缓解率。

1.3 不良反应评价标准 不良反应评价按照 WHO“抗癌药物常见毒副反应分级标准”^[3]分为 0、I - IV 度(5 个等级)。

2 两组患者临床近期疗效 见表 1。两组患者近期临床疗效比较差异无显著性。

表 1 两组患者近期临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效
治疗	60	1(1.7)	33(55.0)	12(20.0)	14(23.3)	34(56.7)
对照	60	0	28(46.7)	17(28.3)	15(25.0)	28(46.7)

3 两组患者中医证候疗效 见表 2。两组患者治疗后中医证候疗效缓解率比较差异有显著性(P < 0.05)。

表 2 两组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	缓解
治疗	60	23(38.3)	30(50.0)	7(11.7)	53(88.3)*
对照	60	12(20.0)	28(46.7)	20(33.3)	40(66.7)

注:与对照组比较,* P < 0.05

4 两组患者治疗前后 AFP 阳性例数、NK 细胞活性和卡氏评分结果 见表 3。AFP 阳性例数:两组患者治疗后 AFP 下降例数比较差异无显著性。NK 细胞活性:治疗组治疗后明显提高(P < 0.05);对照组治疗前后比较差异无显著性;两组治疗后比较差异有显著性(P < 0.05)。卡氏评分:治疗组治疗后卡氏评分明显提高(P < 0.05),与对照组比较差异有显著性(P < 0.05),对照组治疗前后比较差异无显著性。

表 3 两组患者治疗前后 AFP 阳性例数、NK 细胞活性和卡氏评分结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AFP 阳性 (例)	NK 细胞活性 (%)	卡氏评分 (分)
治疗	60	治疗前	38	29.87 ± 6.42	78.4 ± 6.7
		治疗后	24	38.54 ± 5.27*△	86.8 ± 8.4*△
对照	60	治疗前	44	31.03 ± 4.19	76.5 ± 8.7
		治疗后	26	30.95 ± 6.08	73.1 ± 7.5

注:与本组治疗前比较,* P < 0.05,与对照组治疗后比较,△ P < 0.05

5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群测定结果 见表 4。治疗组患者 CD₃、CD₄ 水平和 CD₄/CD₈ 比值治

表 4 两组患者治疗前后 T 细胞亚群测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈
治疗	治疗前	51.40 ± 5.63	30.13 ± 5.01	32.24 ± 3.00	0.93 ± 0.56
	(60) 治疗后	74.35 ± 6.88*△	42.66 ± 6.46*△	26.65 ± 3.14	1.60 ± 0.43*△
对照	治疗前	50.24 ± 6.53	29.13 ± 5.78	32.82 ± 4.48	0.89 ± 0.42
	(60) 治疗后	52.35 ± 5.18	35.35 ± 6.44	28.46 ± 3.62	1.24 ± 0.48*

注:与本组治疗前比较,* P < 0.05;与对照组治疗后比较,△ P < 0.05;()内数据为例数

疗后均比治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$); CD_8 治疗前后比较差异无显著性。对照组 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 治疗前后比较差异无显著性, CD_4/CD_8 比值治疗后比治疗前明显提高 ($P < 0.05$)。

6 不良反应 治疗期间治疗组患者未见有明显的与试验用药“肯定有关”或“可能有关”的不良反应, 或因此而放弃治疗或退出临床试验病例。

讨 论

采用化疗栓塞方法治疗肝癌的理论基础是在肿瘤局部给予大剂量的化疗药物后阻断肿瘤的供血动脉, 停止肿瘤的营养供应, 以达到“饿死”肿瘤的目的。作为细胞毒的化疗药物在使用中也会对非肿瘤细胞产生毒副作用, 并进一步降低患者的机体免疫能力^[5], 此外, 栓塞剂的非靶向栓塞也进一步加重了肝脏的负担^[6]。临床上一般采用单纯的保肝药物口服或静脉给药的方法来预防和治疗, 其疗效不甚满意。

蛇莲胶囊是由白花蛇舌草、半枝莲、虎杖、青黛、郁金、丹参、鹿角霜和人参等 16 味中药组成的中成药, 具有清热解毒、消瘀散结的功能。此外, 蛇莲胶囊中含有大量的微量元素硒, 硒存在于人体的所有细胞和组织中, 是谷胱甘肽过氧化物酶的必需组成成分, 具有防癌和抗癌的作用^[7,8]。NK 细胞在宿主抗肿瘤生长和转移以及免疫监视中也有着重要的作用^[9]。与化疗药物合用时, 能明显的起到增效减毒的作用, 并具有一定的辅助升高白细胞的功能。本方剂的主要作用是采用中医的清热解毒、消瘀散结原理, 方剂中含有特殊的成分“硒”, 也是一个特色。

通过对肝癌患者在介入栓塞术中辅助应用蛇莲胶囊的观察, 治疗后的卡氏评分的提高, 临床症状的缓解率, T 细胞亚群的改善、NK 细胞活性的提高等的比较, 治疗组均明显优于对照组; 且患者在应用蛇莲胶囊期间未见有明确的与试验用药“肯定有关”或“可能有关”的毒副作用发生, 也无放弃治疗或退出临床试验的事件发生, 提示: 蛇莲胶囊的使用可以有效地提高肿瘤患者的免疫水平, 缓解临床症状, 改善生活质量, 而且药物无毒副作用, 应用安全。

参 考 文 献

1 吴恩惠, 刘玉清, 贺能树, 主编. 介入性治疗学. 北京: 人民卫

生出版社, 1994: 286—288.

Wu EH, Liu YQ, He NS, editors. Interventional therapeutics. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994: 286—288.

2 刘鲁明. 肿瘤科疾病临床诊断与鉴别诊断. 北京: 科学技术文献出版社, 2005: 5—6.

Liu LM. Clinical and differential diagnosis of phymatosis. Beijing: Scientific Technical Documents Publishing House, 2005: 5—6.

3 孙 燕. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994—996.

Sun Y, editor. Medical oncology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 994—996.

4 中华人民共和国卫生部编. 中药新药临床研究指导原则. 第 3 辑. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 6—36.

The Ministry of Health of PRC. Guiding principle of clinical research on new drugs of TCM. 3rd vol. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 6—36.

5 刘士辰. 肝细胞癌化疗及介入治疗现状. 国外医学肿瘤学分册 2003; 30(1): 40—43.

Liu SC. Chemotherapy and interventional therapy for hepatocellular carcinoma. Foreign Medical Sciences: Cancer Section, 2003; 30(1): 40—43.

6 彭 实, 李少波. 中晚期肝癌介入治疗后并发症及分析. 影像诊断与介入放射学杂志 2003; 12(1): 39—40.

Peng S, Li SB. Comparison of the efficacy and safety after TACE of HCC. J Diagno Imaging Intervent Radiol 2003; 12(1): 39—40.

7 王怀瑾. 西维尔在肿瘤化疗中的应用. 首都医药 1998; 5(4): 27—28.

Wang HJ. Clinical observation of Se in the treatment of cancer with chemotherapy. J Med Cap 1998; 5(4): 27—28.

8 孙 玲, 戚晓军, 高文斌, 等. 围抗癌化疗期服用有机硒预防毒副作用的临床研究. 中华癌症姑息医学杂志 2002; 1(4): 237—239.

Sun L, Qi XJ, Gao WB, et al. Clinical observation of Se during the treatment of cancer with chemotherapy. Chin J Cancer Palliative Med 2002; 1(4): 237—239.

9 赵卫红, 施广霞, 袁小林, 等. 肿瘤患者血清细胞因子水平的变化. 中国肿瘤临床 2001; 28(3): 176—178.

Zhao WH, Shi GX, Yuan XL, et al. Serum cytokines level changes in tumor-bearing hosts. Chin J Clin Oncol 2001; 28(3): 176—178.

(收稿: 2005-02-23 修回: 2005-07-22)