

消瘤平移合剂抗肿瘤术后转移的临床观察^{*}

李秀荣 周延峰 焦中华 齐元富 宋茂美

内容提要 目的 观察消瘤平移合剂与化疗结合应用对肿瘤术后患者抗转移、复发及抑瘤方面的作用。方法 96 例常见肿瘤术后患者随机分为两组,观察组(58 例)采用消瘤平移合剂加化疗,对照组(38 例)单纯化疗,治疗 2 个疗程后,观察两组近期(1 年)远处转移、原位复发的情况;复发转移者继续治疗 2 个月后,观察其病灶大小的变化,并观察治疗前后生活质量、体重、外周血细胞、免疫学、血液流变学指标变化。结果 观察组远处转移率、局部复发率分别为 8.62%、15.52%,显著低于对照组的 44.74%、60.53%($P<0.01$)。对于复发转移者其近期客观疗效,观察组有效率为 46.24%,对照组有效率为 24.00%,两组间差异有显著性($P<0.05$)。消瘤平移合剂能够提高患者生活质量,调节 T 细胞亚群的失衡,改变血液流变性,并降低化疗的毒副作用。结论 消瘤平移合剂配合化疗对常见肿瘤术后患者具有抑瘤、抗转移、抗复发作用。

关键词 消瘤平移合剂 肿瘤转移 中西医结合疗法

Clinical Study on Post-Operational Anti-Metastasis Effect of Xiaoliu Pingyi Mixture LI Xiu-rong, ZHOU Yan-feng, JIAO Zhong-hua, et al *The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan (250011)*

Objective: To observe the effect of combined use of chemotherapy (CT) and Xiaoliu Pingyi Mixture (XLPYM) in anti-metastasis, anti-relapse and tumor inhibition in patients after surgical operation. **Methods:** Ninety-six patients of common tumor after operation were divided into 2 groups, the 58 patients in the observed group treated with CT plus XLPYM and the 38 patients in the control group treated with CT alone. After 2 courses of treatment, the status of 1 year remote metastasis and in local relapse of tumor were observed. For patients of relapse or metastasis, another 2 courses of treatment was given, then the changes of tumor size, quality of life, body weight, peripheral blood cells, immunity and hemorrheology were estimated and compared between the two groups. **Results:** The remote metastatic rate and local relapse rate in the observed group were lower than those in the control group significantly (8.62% vs 44.74% and 15.52% vs 60.53%, $P<0.01$). For patients of metastasis or relapse, the effective rate in the observed group was 46.24% and that in the control group was 24.00%, showing significant difference between the two groups ($P<0.05$). Clinical observation also displayed that XLPYM could elevate the quality of life, regulate the disordered T-lymphocyte subsets, improve the hemorrheologic character and reduce the toxic-adverse reaction of CT in patients. **Conclusion:** XLPYM in combining with CT has effects of tumor inhibition, anti-metastasis and anti-relapse in treating patients of common tumor in post-operational period.

Key words metastasis of tumor, integrated traditional Chinese and western medicine, Xiaoliu Pingyi Mixture

肿瘤转移是肿瘤恶性行为的特征性表现,亦是临床治疗失败的主要原因。但至今无一种有效的抗转移药物广泛应用于临床。从中药中开发高效、低毒的抗转移药具有重要的临床意义。我院焦中华教授根据肿瘤术后患者正虚血瘀、余毒未清之病机特点,拟定益气活血、解毒散结之消瘤平移合剂,临床与化疗结合应

用,对 4 种常见肿瘤术后患者进行了治疗,并与单纯化疗作对比观察,现报告如下。

临 床 资 料

1 病例纳入标准 (1)选择肺癌、胃癌、乳腺癌、直肠癌为观察对象 (2)具有病理学诊断依据且组织学分型明确者 (3)临床分期 II ~ III 期者(UICC)国际 TNM 分期标准⁽¹⁾,且均为手术后患者(以行根治术、扩大根治术或少数姑息术如切缘处残留癌细胞者) (4)

^{*} 山东省卫生厅资助课题 (No. 95011)

山东中医药大学附属医院 (济南 250011)

表 1 两组病例性别、年龄、临床分期情况 (例)

病种	观察组									对照组									合计
	n	性别		年龄			临床分期			n	性别		年龄			临床分期			
		男	女	<40	40~60	>60	Ⅱ	Ⅲ _a	Ⅲ _b		男	女	<40	40~60	>60	Ⅱ	Ⅲ _a	Ⅲ _b	
肺癌	16	11	5	3	10	3	4	9	3	12	8	4	2	8	2	3	8	1	28
胃癌	15	11	4	1	10	4	3	8	4	9	6	3	1	6	2	2	5	2	24
乳腺癌	19	0	19	4	12	3	6	10	3	9	0	9	2	6	1	3	5	1	28
直肠癌	8	6	2	1	5	2	3	4	1	8	5	3	1	4	3	2	5	1	16
合计	58	28	30	9	37	12	16	31	11	38	19	19	6	24	8	10	23	5	96

术后时间为 3 个月内,且未行放疗、化疗及生物治疗者(5)用药前未发现远处转移、原位复发征象者(6)卡氏(karnofsky)评分⁽¹⁾在 60 分以上者(7)无严重的心、肝、脑、肾等器质性或功能性疾患和骨髓造血功能障碍者。

2 临床资料 全部病例共 96 例,均为 1996 年 5 月~1999 年 5 月本院血液肿瘤科住院患者,其中男 47 例,女 49 例,年龄 34~68 岁,平均 57.69 岁。肺癌 28 例(鳞癌 14 例,腺癌 12 例,小细胞肺癌 2 例),胃癌 24 例,乳腺癌 28 例,直肠癌 16 例。应用随机表法,随机分为观察组和对照组。两组病例例数、性别、年龄、临床分期情况,见表 1。两组临床资料具有可比性。

方 法

1 治疗方法 对照组(单纯化疗):小细胞肺癌 CE-CAP 方案交替应用,非小细胞肺癌用 MVP 方案;胃癌用 EAP、FAM、ELF 方案;乳腺癌用 CMF、CAF 方案;直肠癌用 DLF 方案。每 3~4 周为 1 个周期。两个周期为 1 个疗程,至少用 2 个疗程。

观察组(消瘤平移合剂加化疗):消瘤平移合剂由人参、黄芪、女贞子、补骨脂、山慈菇、莪术、大黄、虫、土茯苓、土贝母、水蛭、蜈蚣等中药组成,由山东中医药大学附属医院制剂室加工生产,10ml/支,每毫升含生药 1g。患者每次服 20ml,每日 3 次,2 个月为 1 个疗程,至少服 2 个疗程。同时配合对照组化疗方案。

2 观察指标 (1)远处转移、复发情况观察。根据临床症状、体征、细胞学及影像学等检查各部位情况,观察治疗 12 个月期间出现远处转移(肺、肝、脑、骨、肾上腺、肾、心包、皮下组织等部位)及原位复发情况。对 1 年内死亡者,凡因转移或复发而死亡或有远处转移(原位复发)客观依据者均列入转移或复发数,无复发、无转移而死于其他原因者均舍弃不计。(2)复发转移者,继续治疗 1 个疗程后病灶大小的变化。治疗过程中出现复发转移者,不能再次手术或拒绝手术者继续原方案治疗 2 个月,观察病灶大小变化。(3)治疗 2 个疗程后观察其生活质量、体重、外周血象、免疫指标及血液流变学指标变化。

3 统计学方法 所有数据均输入计算机,采用 χ^2 检验、Ridit 分析、t 检验。

结 果

1 两组肿瘤术后患者转移及复发情况 见表 2。观察组远处转移率、原位复发率较对照组均显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 2 两组肿瘤术后患者远处转移及复发情况 [例(%)]

病种	观察组			对照组		
	n	远处转移	原位复发	n	远处转移	原位复发
肺癌	16	2(12.50)*	4(25.00)*	12	7(58.33)	8(66.67)
胃癌	15	0(0.00)*	2(13.33)*	9	3(33.33)	5(55.56)
乳腺癌	19	2(10.53)*	2(10.53)*	9	4(44.44)	5(55.56)
大肠癌	8	1(12.50)	1(12.50)*	8	3(37.50)	5(62.50)
合计	58	5(8.62)**	9(15.52)**	38	17(44.74)	23(60.53)

注:与对照组同病种比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ (P 值由四格表资料的确切概率法算出)

2 复发转移灶继续治疗 1 个疗程后,病灶大小的变化按 1979 年 WHO 疗效标准⁽¹⁾进行评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),其中 CR+PR 为有效。结果:观察组 13 例,CR 1 例、PR 5 例、NC 5 例、PD 2 例,有效率(CR+PR)为 46.15%;对照组 25 例,PR 6 例、NC 7 例、PD 12 例,有效率为 24.00%。两组比较差异有显著性($P<0.05$)。表明消瘤平移合剂配合化疗在抑制肿瘤生长方面优于单纯化疗组。

3 生活质量的变化(卡氏评分) 参照“体内状况计分标准⁽¹⁾”进行评定。提高:治疗后较治疗前增加 ≥ 10 分;降低:较治疗前减少 ≥ 10 分;稳定:较治疗前增加或减少不足 10 分。结果:观察组 58 例中,提高 30 例,稳定 19 例,降低 9 例;对照组 38 例中,分别依次为 10、11、17 例,两组间差异有显著性($P<0.01$)。结果显示,消瘤平移合剂能显著提高患者的生活质量。

4 体重的变化 治疗后体重增加 ≥ 1.5 kg 为上升,减少 ≥ 1.5 kg 为下降,较治疗前增加或减少不足 1.5kg 者为稳定。结果:观察组和对照组分别上升 34 例、15 例,稳定 16 例、11 例,下降 8 例、12 例,两组间比较差异有显著性($P<0.01$)。在体重增加方面观察

表 3 两组患者治疗前后免疫指标的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈	T 淋转	IgG
			(%)				(%)	(g)
观察	40	治前	55.55±3.18	31.62±3.25	24.97±2.08	1.31±0.22	59.96±5.63	6.46±3.60
		治后	60.12±4.13 *	38.54±4.61 *	23.98±4.49	1.57±0.39 *	65.83±6.79 *	7.13±3.59
对照	30	治前	56.90±4.23	32.94±4.19	26.35±3.07	1.29±0.31	64.17±4.79	7.11±3.64
		治后	51.08±5.21 *	31.32±3.93	28.91±3.24 *	1.11±0.26 *	58.81±10.20 *	7.83±5.54

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后血液流变学的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		血浆粘度	全血粘度(低切)	全血还原粘度(低切)	血沉方程	红细胞聚集	红细胞变形	纤维蛋白原
				mPa·s		K 值	指数	指数	(g)
观察	40	治前	1.57±0.15	12.25±0.12	26.15±1.24	74.13±6.16	2.73±0.81	0.76±0.08	3.78±0.12
		治后	1.39±0.12 *	9.96±1.04 *	19.13±3.54 **	49.53±8.07 **	1.97±0.41 *	0.74±0.05	2.35±1.04 *
对照	30	治前	1.47±0.13	9.96±1.34	19.53±3.21	87.37±8.64	2.51±0.23	0.70±0.31	3.04±1.26
		治后	1.68±0.14 *	11.12±1.3 *	23.15±4.17 *	48.65±7.84 *	2.97±0.46	0.78±0.27	3.78±0.32 *

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$

组明显优于对照组。

5 两组患者治疗后外周血象变化 化疗毒副反应评定参照 WHO(1979)急性和亚急性毒副反应的表现和分度标准⁽¹⁾。治疗后观察组白细胞变化 I 度 10 例 ,II 度 5 例 ,III 度 1 例 ,IV 度 0 例 ;对照组依次为 7、6、8、4 例 ,两组比较 ,差异有显著性($\chi^2=9.2057$, $P<0.05$)。血红蛋白和血小板两组比较差异无显著性。

6 两组患者治疗前后免疫功能的变化 见表 3。以 T 细胞亚群 ,T 淋巴细胞转化率(简称 T 淋转) ,免疫球蛋白为检测指标。

对照组化疗后 CD₃、CD₄/CD₈、T 淋转较治疗前进一步下降($P<0.05$) ;观察组 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、T 淋转治疗后比治疗前均明显升高($P<0.05$) ;治疗前后两组 IgG 均无明显差异。提示化疗有进一步抑制患者免疫功能的副作用 ,而消瘤平移合剂能提高患者的免疫功能 ,尤其是增加细胞免疫功能。

7 两组患者治疗前后血液流变学指标的变化 见表 4。治疗后观察组各项指标(除红细胞变形指数外)均较治疗前显著降低($P<0.05$, $P<0.01$) ,而对对照组血浆粘度、全血粘度、全血还原粘度、血沉方程 K 值、红细胞聚集指数、纤维蛋白原均较治疗前显著增高($P<0.05$, $P<0.01$) ,结果表明 :消瘤平移合剂能够改善肿瘤术后及化疗所引起的血液流变学的异常 ,降低血粘度。

讨 论

笔者认为肿瘤转移的根本原因为正气亏虚 ,邪毒内蕴。其病机演变则为内蕴邪毒 ,耗气伤血 ,正不抑邪 ,邪毒乘虚 ,流窜经络、气血 ,客于脏腑 ,日久成积。其过程充分体现了因虚致病 ,又因病致虚 ,正虚邪盛 ,

正不抑邪的恶性演变 ,并认为无论何种手术 ,虽达到了有效的减瘤去邪目的 ,但却未能从根本上解除患者脏腑、阴阳、气血功能的失调 ,正虚血瘀 ,余毒未清为其病机特点 ,而虚、毒、瘀、结则贯穿其演变过程。并在攻补兼施原则指导下 ,组方为消瘤平移合剂。方中人参为君 ,可大补元气 ,佐以黄芪补气升阳 ,益卫固表 ,增强其补气、健脾、益肺之功效。病久及肾 ,肾精亏虚 ,方中女贞子补肝肾 ,强腰脊 ,入肝、肾二经 ;补骨脂补肾助阳 ,与女贞子合用 ,可补肾中真阴、真阳 ,元气得复 ,则病症自除。此 4 味药相配 ,共奏调理气血阴阳 ,扶正培本之功。莪术、虫、水蛭行气破血 ,逐瘀散结 ,蜈蚣以毒攻毒 ,解毒散结通络 ;大黄、土茯苓、土贝母、山慈菇清热解毒 ,消肿散结。纵观全方配伍 ,扶正与祛邪并用 ,使补而不助邪 ,攻而不伤正 ,即能调整气血阴阳和脏腑功能以调动体内免疫功能而提高抗病能力 ,又可活血祛瘀 ,解毒散结以消灭体内残存的肿瘤细胞。

我们的临床研究证实 :消瘤平移合剂配合化疗对常见恶性肿瘤具有良好的抗转移及抑瘤作用。表现在近期(1 年)客观疗效方面 ,观察组转移率及复发率均低于各自的对照组 ,并具有统计学意义 ;在抑瘤方面 ,观察组有效率明显高于对照组 ;在提高生活质量、体重及减轻血液学毒性、刺激骨髓造血方面 ,两组间差异亦有显著性。这与许玲报道的应用益肺抗癌饮与化疗结合在抑制Ⅲ期肺癌远处转移方面优于化疗对照组的结果相似⁽²⁾。通过免疫学指标及血液流变学指标的检测 ,对消瘤平移合剂的作用机理作了初步探讨。现代医学研究证实 ,宿主的免疫状态是决定肿瘤发生、发展、转移的一个关键因素 ,而细胞免疫比体液免疫起着更为重要的作用。研究证实⁽³⁾ ,T 细胞功能取决于 T 细胞亚群的相对分布 ,Th/Ts 的比值可作为 T 细胞免

疫功能的参数,其比值下降,说明机体免疫功能受抑,使肿瘤细胞得以持续性增长及转移。本研究结果说明消瘤平移合剂具有调节 T 细胞亚群的分布失衡状态,提高肿瘤患者手术及化疗所致的细胞免疫功能低下,从而抑制转移的发生。瘀血内存是肿瘤发生、转移的另一重要病因病机。血液粘滞诸因素的升高可能直接促进癌瘤的转移,降低其诸因素,有可能使癌症病情缓解,并有助于癌瘤转移的预防⁽⁴⁾。本研究表明消瘤平移合剂能够改善其血液流变性异常,降低血粘度,改善其高粘滞状态,从而阻断肿瘤转移的恶性演进。以上结果表明消瘤平移合剂具有良好的抑瘤抗转移作用,具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见肿瘤诊治规范(合订本). 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:(第 3 分册)58—59(第 4 分册)10(第 6 分册)17—18(第 8 分册)28—29(第 9 分册)10,13,15.
2. 许 玲,刘嘉湘. 益肺抗瘤饮对肺癌转移及免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(7):401.
3. 叶 加. 理气药对荷瘤鼠免疫功能的影响. 中草药 1996;27(2):95.
4. L. 丁坦法思(廖福龙等译). 血液流变学在诊断及预防医学中的应用. 北京:科学出版社,1981:144.

(收稿 2000-11-10 修回 2001-02-07)