

Ⅲ期胃癌的远期疗效观察和中药扶正方剂的作用探讨

中医研究院广安门医院胃癌研究协作组

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,由于病人就诊时往往已属中、晚期,手术治疗效果不能令人满意。为了提高晚期胃癌病人的疗效,我组自1974年3月至1980年10月止,对Ⅲ期胃癌手术后患者,在进行化疗的同时加用中药扶正进行对照观察,并结合临床开展了实验研究。现将观察结果报告如下。

临床观察

一、临床资料

共观察Ⅲ期胃癌住院患者72例,其中男性65例,女性7例。年龄最小30岁,最大71岁,平均为48.7岁。72例中行胃大部切除术44例,次全切除术18例,作姑息切除者5例,根治切除术3例,术后断端带癌者2例。所有病例均经病理检查证实为Ⅲ期胃癌*患者。病理组织学分类属胃腺癌36例,未分化型癌9例,粘液腺癌15例,溃疡型浸润癌12例。

二、治疗方法

治疗分二个阶段进行。第一阶段化疗加中药扶正,第二阶段单用中药扶正以巩固疗效。

第一阶段:全部病例均住院治疗。术后2年内化疗4个疗程,第3年化疗1个疗程,以连续用药4~6周为1疗程。化疗期间每周检查血白细胞、血小板各1~2次。

本组72例共做化疗145个疗程,包括丝裂霉素+5-氟尿嘧啶(MF)35个疗程,丝裂霉素+5-氟尿嘧啶+阿糖胞苷(MFC)18个疗程,丝裂霉素+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺(MFE)14个疗程,丝裂霉素+5-氟尿嘧啶+长春新碱(MFV)76个疗程,其他2个疗程。丝裂霉素、

长春新碱和环磷酰胺的静脉注射1次剂量分别为4毫克、1~2毫克和400~600毫克,其1个疗程剂量分别为16~24毫克、4~6毫克和2.4~6.0克;5-氟尿嘧啶和阿糖胞苷的静脉滴注量分别为250~500毫克和50~100毫克,其1个疗程剂量分别为4~7.5克和0.4~0.6克。

1977年以前我们对化疗过程中所出现的副反应,根据中医辨证分成四型进行治疗。肝胃不和型治以舒肝和胃,药用肝胃方(柴胡6克,当归、白芍、白术、茯苓各9克,甘草3克);脾胃不和型治以健脾和胃,药用脾胃方(党参、薏苡仁各15克,白术、茯苓、清半夏、淡竹茹各9克,陈皮6克);心脾两虚型治以补益心脾,药用心脾方(生芪30克,党参15克,白术、茯苓、炒枣仁、当归、远志各9克);脾肾两亏型治以健脾益肾,药用脾肾方(党参、枸杞子、女贞子各15克,白术、菟丝子、破故纸各9克)。1978年以后对化疗副反应则概以脾肾方治之。

第二阶段:经化疗4~5个疗程后用中药标本兼治以巩固疗效。治本以调理脾肾为主,药用党参、白术、茯苓、广木香、砂仁、炒陈皮、薏苡仁、焦六曲、鸡内金、枸杞子、女贞子、菟丝子、破故纸等;治标以祛邪解毒为主,药用“征癌片”,由夏枯草、草河车、山豆根各等分制成,每片0.5克,每日3次,每次4~5片。

* 根据曾宪九氏的胃癌分期,Ⅲ期胃癌的评定标准为:“癌肿相当大,浸透胃壁,粘着或浸透邻近器官,局部淋巴结已有转移且活动受限制;或癌肿虽小,但已有多处淋巴结转移。”

三、疗效观察

本组治疗 1~3 年者 72 例, 全部生存, 生存率为 100%; 治疗 3~5 年者 51 例, 生存 36 例, 生存率为 70.6%; 治疗 5 年以上者 33 例, 生存 16 例, 5 年以上生存率为 48.5%。

实验观察

根据以上临床观察结果, 为探讨中药扶正方剂在化疗中的作用机理, 作了下述实验。

一、药物制备

所用中药扶正方剂脾肾方和心脾方, 按处方量用 50% 酒精加热回流 3 次, 合并滤液, 留取水溶部分, 去沉淀, 每剂药分别浓缩成 100 毫升, 其中心脾方每毫升含生药 0.9 克, 脾肾方每毫升含生药 0.72 克。环磷酰胺注射液浓度为 5 毫克/毫升。

二、动物分组

实验动物为本院动物室提供的昆明种小鼠, 体重 18~22 克, 雌雄各半。分为三组: 心脾方 + 环磷酰胺组(简称心脾方组); 脾肾方 + 环磷酰胺组(简称脾肾方组); 环磷酰胺组(简称对照组)。

实验前一天, 三组动物均在无菌条件下用 S 180 或 U 14 腹水型瘤株于小鼠右前肢腋下注入 100~200 万瘤细胞, 接种后 24 小时起, 中药组动物每天以中药 0.4 毫升/只灌胃, 直至实验终止; 对照组灌服等容量水。

三、方法和结果

1. 中药扶正方剂对荷瘤小鼠化疗后血白细胞的影响: 荷瘤小鼠于给药后第 3 天腹腔注射环磷酰胺 2 毫克/只, 给药后第 6 天眶静脉取血, 用电子血球计数器计数白细胞。表 1 结果表明心脾方有明显升高白细胞的作用 ($p < 0.001$)。

2. 中药扶正方剂对环磷酰胺毒性的影响: 荷瘤小鼠于给药后的第 3 天、第 6 天, 各分别腹腔注射环磷酰胺 2 毫克, 统计第 2 次化疗后的 8 天内各组小鼠死亡数。统计结果: 心脾方组 21 只小鼠, 死亡 8 只(38.1%); 脾肾方组 23 只小鼠, 死亡 2 只(8.7%); 对照组 28 只小鼠,

表 1 扶正中药对化疗小鼠血白细胞的影响

组 别	血白细胞/立方厘米		
	动物数	化疗前均数	化疗后均数
心脾方	21	6942.86	6223.81
脾肾方	21	8504.76	6000.00
对 照	22	8722.73	5536.36

* 与对照组比较 $P < 0.001$

死亡 14 只 (50%)。经统计学处理, 脾肾方组的死亡率较对照组明显降低 ($p < 0.01$), 表明脾肾方在减轻化疗药物环磷酰胺的毒副反应上有较好效果。

3. 中药扶正方剂对荷瘤小鼠化疗后骨髓有核细胞数的影响: 荷瘤小鼠于给药后的第 3 天、第 6 天分别腹腔注射环磷酰胺 2 毫克、1.5 毫克, 在第 2 次注射环磷酰胺后的第 4 天处死动物, 每鼠各取股骨干 2 根, 分别置于生理盐水中, 以 7 号针头连接注射器, 冲洗股骨髓 3 次, 以计数血白细胞的方法计数骨髓有核细胞。表 2 结果表明, 脾肾方的骨髓有核细胞数在第三批实验中均明显高于对照组。此外在骨髓涂片分类中也显示, 脾肾方组的骨髓幼稚细胞明显高于对照组 ($p < 0.001$)。

表 2 扶正中药对化疗小鼠骨髓有核细胞数影响

组 别	骨髓有核细胞数 ($\times 10^6$)		
	第一批实验 $\bar{X} \pm SD$ (n)	第二批实验 $\bar{X} \pm SD$ (n)	第三批实验 $\bar{X} \pm SD$ (n)
心脾方	14.97 $\pm$ 8.62* (11)	10.81 $\pm$ 3.72*** (16)	
脾肾方	14.50 $\pm$ 5.64** (16)	11.03 $\pm$ 3.18*** (14)	10.11 $\pm$ 1.39*** (10)
对 照	8.96 $\pm$ 1.92 (16)	5.98 $\pm$ 2.20 (22)	7.12 $\pm$ 1.83 (10)

* 与对照组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组比较 $P < 0.01$;

*** 与对照组比较 $P < 0.001$

4. 脾肾方对荷瘤小鼠化疗后的抑瘤作用影响: 脾肾方组动物在计数骨髓有核细胞的同时, 剥离瘤体, 称其瘤重, 并与对照组者相比较。表 3 结果表明, 脾肾方组的瘤体生长较对照组者慢。

表 3 脾肾方对化瘤小鼠的抑瘤作用影响

组 别	瘤 体 重 量 (克)		
	第一批实验 [△] $\bar{X} \pm SD (n)$	第二批实验 [△] $\bar{X} \pm SD (n)$	第三批实验 ^{△△} $\bar{X} \pm SD (n)$
脾 肾 方	$0.33 \pm 0.29^{**}$ (50)	$0.19 \pm 0.01^{**}$ (30)	$0.57 \pm 0.29^{*}$ (30)
对 照	0.79 ± 0.69 (51)	0.28 ± 0.02 (30)	0.81 ± 0.39 (30)

[△] 实验动物接种 S₁₈₀ 瘤株; ^{△△} 实验动物接种 U₁₄ 瘤株

* 与对照组比较 $P < 0.01$; ** 与对照组比较 $P < 0.001$

5. 脾肾方对荷瘤小鼠化疗后多能造血干细胞的影响: 本文采用外源性和内源性脾结节法测定多能造血干细胞⁽¹⁾。

(1) 外源性脾结节法: 选择 C57-BL 小鼠或 LACA 纯系雄性小鼠, 体重 23~24 克, 接种 S₁₈₀ 瘤株。给药后第 3 天、第 6 天, 分别腹腔注射环磷酰胺 2 毫克、1.5 毫克, 在第 2 次注射后的第 4 天将小鼠处死, 各取 3 只小鼠的 3 根股骨干, 用 7 号针头连接注射器, 在 20 毫升 199 培养液中冲洗股骨骨髓 3 次, 并稀释成每 0.2 毫升含 8 万左右的有核细胞。取上述稀释液 0.2 毫升, 由尾静脉注入经 750 伦琴⁶⁰钴照射的 C57-BL 小鼠内或经 800 伦琴⁶⁰钴照射的 LACA 小鼠内。在注射有核细胞后的第 9 天处死小鼠, 取其脾脏, 用固定液固定, 计数脾结节, 每个结节代表一个多能造血干细胞(Colony Forming Unit-Spleen 简称 CFU-S)。表 4 结果说明, 化疗后脾肾方组多能造血干细胞较对照组者明显增高, 经统计学处理有显著性差异。

表 4 外源性脾结节法测定多能造血干细胞结果

组 别	多能造血干细胞(CFU-S) 含量/股骨	
	第一批实验 [△] $\bar{X} \pm SD (n)$	第二批实验 ^{△△} $\bar{X} \pm SD (n)$
脾 肾 方	$4867 \pm 819^{**}(9)$	$3085 \pm 1068.94(15)$
对 照	$2137 \pm 318(4)$	$1857 \pm 523.86^{*}(7)$

[△] 实验动物为 C57-BL 小鼠; ^{△△} 实验动物为 LACA 小鼠

* 与对照组比较 $P < 0.01$; ** 与对照组比较 $P < 0.001$

(2) 内源性脾结节测定法: 所用动物为体重 20~24 克的雄性昆明小鼠。共做 3 批实验,

第一批小鼠接种瘤细胞, 第二批和第三批小鼠未接种瘤细胞。给药 3 天后第一、二批动物用 550 伦琴⁶⁰钴照射, 第三批动物用 600 伦琴⁶⁰钴照射, 照射后继续用药, 第 9 天处死, 取出脾脏, 用固定液固定, 计数脾结节。每个结节代表 1 个 CFU-S。表 5 结果说明脾肾方有增加多能造血干细胞的作用。

表 5 内源性脾结节法测定多能造血干细胞结果

组 别	多能造血干细胞(CFU-S) 含量/股骨		
	第一批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$	第二批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$	第三批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$
脾 肾 方	25.09 ± 16.93 (22)	27.12 ± 18.86 (24)	$18.92 \pm 10.28^{*}$ (13)
对 照	14.93 ± 12.61 (14)	16.08 ± 15.28 (12)	9.21 ± 8.46 (14)

* 与对照组比较 $P < 0.05$

6. 脾肾方对放射后小鼠脾重的影响: 共做 3 批实验, 第一批动物为 C57-BL 小鼠, 体重 20~22 克; 第二批、第三批动物均为昆明小鼠, 体重分别为 30~33 克、23~27 克。实验小鼠灌服脾肾方 3 天后, 经 550~600 伦琴⁶⁰钴照射, 继续服脾肾方, 至第 9 天处死动物, 取出脾脏, 称重, 并与对照组相比较。表 6 的结果表明脾肾方组脾重有明显增加。

表 6 脾肾方对⁶⁰钴照射后脾重影响

组 别	⁶⁰ 钴照射后脾重 (克)		
	第一批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$	第二批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$	第三批实验 $\bar{X} \pm SD (n)$
脾肾方	$55.00 \pm 23.14^{*}$ (12)	$200.00 \pm 41.05^{***}$ (12)	$87.08 \pm 58.20^{**}$ (24)
对 照	35.42 ± 7.48 (12)	98.19 ± 30.25 (11)	51.25 ± 12.19 (12)

* 与对照组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组比较 $P < 0.01$; *** 与对照组比较 $P < 0.001$

讨论和小结

本组采用中西医结合方法治疗了 72 例Ⅲ期胃癌患者, 治疗结果 5 年生存率为 48.5%, 与近年来的报道^(2~4)比较有所提高。临床观察到中药方剂与疗效有一定关系。本组病例以

化疗配合脾肾方为主治疗者 43 例, 其 5 年生存率为 53.8% (7/13); 而用化疗配合其他辨证方药为主治疗者 29 例, 其 5 年生存率为 45% (9/20)。动物实验结果表明, 化疗 (环磷酰胺) + 脾肾方组动物的死亡率最低, 化疗 + 心脾方组次之, 单用化疗者死亡率最高, 与临床所见基本一致。本文的实验结果还表明, 调理脾肾对促进骨髓的造血功能、激发机体的免疫状态和提高化疗药物的抑瘤作用等方面均有一定影响。

响。

(余桂清 张代钊 林邦全 孙桂芝整理)

参 考 文 献

- (1) 吴祖泽: 造血干细胞动力学概论。第 126 页, 科学出版社, 1978。
- (2) 实用肿瘤学编写组: 实用肿瘤学。第 2 册, 第 41 页, 人民卫生出版社, 1979。
- (3) 文传等: 胃癌 183 例的预后。中国医学科学院肿瘤医院研究所纪念建院二十周年学术论文汇编, 1978。
- (4) 夕晨: 早期胃癌的研究进展 (综述)。北方医学 (3): 15, 1980。

女贞叶治疗冠心病 100 例临床小结

中国人民解放军第一六三医院内科 章金球

女贞 *Ligustrum lucidum* Ait 属木樨科植物。女贞子为传统中药, 《神农本草经》将其列为上品, 李时珍谓果实强阴、健腰膝、变白发、明目; 女贞叶民间用于治疗头目昏痛, 诸恶疮肿, 口舌生疮等。我院于 1972 年对女贞叶醋酸乙酯总提取物进行了初步药理试验, 发现该药能增加离体兔心冠脉血流量, 于 1973~1979 年试用治疗冠心病 100 例取得一定疗效, 现报告如下。

一、一般资料:

本组 100 例均符合 1974 年全国心血管会议冠心病诊断标准和疗效评定标准。本组病例中, 男性 72 例, 女性 28 例; 年龄 35~71 岁; 重度心绞痛 2 例, 中度心绞痛 25 例, 轻度心绞痛 24 例, 无心绞痛症状者 49 例; 合并心肌梗塞者 4 例, 合并高血压病者 62 例, 合并脑血栓形成者 3 例, 合并糖尿病者 1 例, 合并神经衰弱者 7 例。

二、治疗方法:

1. 肌肉注射: 共 96 例。用女贞叶注射液 2~4 毫升 (每毫升含醋酸乙酯总提取物 10 毫克), 每日 1~2 次, 20~30 天为一疗程, 可连用 2~3 疗程;

2. 静脉注射: 2 例, 为中度心绞痛者。用女贞叶注射液 5~20 毫升加 25% 葡萄糖或生理盐水 40 毫升, 每日一次, 20 次为一疗程, 用 1~2 个疗程;

3. 静脉点滴: 2 例, 为重度心绞痛者。用女贞叶注射液 20 毫升加 10% 葡萄糖 250~500 毫升, 每日一次, 20 次为一疗程, 用 1~2 个疗程。

三、观察结果:

(有心绞痛症状者 51 例, 属重度心绞痛的 2 例中,

显效 1 例, 改善 1 例; 中度心绞痛的 25 例中, 显效 6 例, 改善 15 例, 无效 4 例; 轻度心绞痛的 24 例中, 显效 5 例, 改善 16 例, 无效 3 例。心绞痛的有效率为 86.3%, 显效率为 23.5%。病程 4 年以内 39 例, 显效 8 例, 改善 27 例, 无效 4 例; 病程 5 年以上 12 例, 显效 4 例, 改善 5 例, 无效 3 例。合并心肌梗塞 3 例, 显效 1 例, 改善 1 例, 无效 1 例; 合并高血压病 32 例, 显效 7 例, 改善 19 例, 无效 6 例; 合并神经衰弱 4 例, 显效 1 例, 改善 3 例; 单纯冠心病心绞痛 12 例, 显效 3 例, 改善 9 例。

治疗后复查心电图 73 例, 其中显效 6 例, 改善 31 例, 有效率 50.7%, 显效率 8.2%。病程 4 年以内 56 例, 显效 6 例, 改善 25 例, 无效 25 例; 5 年以上 17 例, 改善 7 例, 无效 10 例。初步说明病程短的较病程长的心电图疗效高。

在临床观察的同时, 我们还做了有关动物实验, 结果表明: 女贞叶总提取物有延长小白鼠在急性减压缺氧条件下的存活时间、改善家兔由后叶素引起的急性心肌缺血的心电图、增加离体兔心的冠脉流量、改善金黄地鼠夹囊的微循环以及增加狗心肺制备的输出量、心率、主动脉压和降低中心静脉压等作用。女贞叶的化学成分除文献已报道的之外, 还分离出齐墩果酸、对羟基苯乙醇、芹菜素-7-葡萄糖甙和木樨草素-7-葡萄糖甙, 后两者可能是治疗冠心病的有效成分之一。

参加本文工作的还有中国人民解放军第一六三医院黎雅翠、张学军、陈立新、张正刚、朱大静、刘一玲; 湖南省药品检验所杨正权、陈明珠、方建生、周建明等同志。<http://www.cnki.net>