

临床报道

扶正增效方对恶性肿瘤放射增效作用的
临床和实验研究

中国中医研究院广安门医院 孙 华 丽*

导师: 余 桂 清

内容提要: 本文选择行根治性放疗的头颈胸部恶性肿瘤病人74例, 采用随机分组对照法观察了扶正增效方的放射增效作用。结果显示, 观察组的肿瘤消退率明显高于对照组, 表明此方能增加放疗效果。此方还能减轻放射反应、保护造血功能和免疫功能。用 S_{180} 小鼠进行抑瘤实验的结果表明, 中药扶正增效方加照射的抑瘤率明显高于单纯照射, 而单用此方无抑瘤作用, 表明扶正增效方有一定的放射增敏作用。另外, 观察了此方对小鼠白细胞、脾重、骨髓有核细胞数及腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响, 也均证明此方对动物的造血功能和免疫功能也均有一定的保护作用。

放射治疗是治疗恶性肿瘤的主要治疗方法之一, 目前约有70%的肿瘤病人需采用放射治疗⁽¹⁾。但由于某些肿瘤组织特别是乏氧细胞对射线不敏感而影响疗效。乏氧细胞辐射增敏剂能选择性地增敏乏氧细胞, 但严重的神经毒性反应限制了其临床应用⁽²⁾, 目前正在寻找新的低毒高效的辐射增敏剂。近年来, 采用中医中药放射增敏已出现苗头, 目前已经发现一些中草药具有放射增敏作用, 但尚需进一步研究证实。本文选用活血化痰、扶正培本药组成的扶正增效方配合放射治疗头、颈、胸部恶性肿瘤, 观察其放射增敏作用及减轻放射反应的作用, 并通过动物实验, 观察此方对 S_{180} 小鼠的放射增敏作用及其对小鼠造血功能和免疫功能的影响。现将其主要结果报告如下。

临 床 研 究

一、一般资料

选择诊断明确的头、颈、胸部恶性肿瘤进

行根治性放疗的病人74例。按不同肿瘤和不同病理类型, 随机分为放疗合用扶正增效方组(下称观察组)和单纯放疗组(下称对照组), 每组各观察37例。其中男性64例, 女性10例; 年龄31~75岁, 平均55岁。74例中有肺癌32例(腺癌10例、鳞癌6例、小细胞未分化癌14例、未分型2例); 食管癌18例(鳞癌16例、腺癌2例); 鼻咽癌4例(均为鳞癌); 浅表淋巴结肿瘤20例(转移癌18例、恶性淋巴瘤2例)。对54例肺癌、食管癌、鼻咽癌患者进行临床分期, 结果对照组中II期8例, III期15例, IV期4例; 观察组中II期4例, III期15例, IV期8例。74例中接受直线加速器治疗56例(两组各28例), 行 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线治疗18例(两组各9例)。放疗前经手术探查者, 观察组3例, 对照组1例; 放疗前曾行化疗者, 观察组9例, 对照组6例。

* 现在中日友好医院中医肿瘤科工作

二、治疗方法

放射治疗按放疗科常规方案进行,医用直线加速器X线或 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线外照射,每次200cGY,每周5次,全疗程4~6周,总剂量4000~6000cGY。观察组自放疗之日起服扶正增效方(生黄芪、鸡血藤、枸杞子、女贞子、太子参、炒白术、天冬、红花等)汤剂,每日一剂,连续服药4周以上。本方可辨证加药,但每次不超过二味。

三、观察指标和方法

1. 肿瘤消退情况:依据放疗前、放疗中(40GY)和放疗后(60GY)X线检查及肉眼所见,测量肿瘤最大直径及其最大垂直径的大小。疗效标准分为四级:肿瘤消失为完全消退;病灶最大直径及其最大垂直径的乘积(下称病灶两径乘积)缩小达50%以上为部分消退;病灶两径乘积缩小不足50%或增大不超过25%为稳定;病灶两径乘积增大25%以上为进展。

2. 放射反应:观察项目有体重下降、倦怠乏力、咽干、咽痛、吞咽疼痛及消化道症状等。体重变化以放疗后下降1.5公斤以上者为减轻。

3. 外周血象:每周化验白细胞、血小板等,观察放疗前后的血象变化。

4. 免疫功能:放疗前后检测淋巴细胞、免疫球蛋白、补体等。

四、治疗结果

1. 肿瘤消退情况:

(1) 肺癌:对照组、观察组各16例。放疗结果观察组获肺部肿块完全消退3例、部分消退8例、稳定4例、进展1例;总有效率为68.8%(11/16例)。对照组分别为1例、4例、10例、1例;总有效率为31.3%(5/16例)。两组总有效率相比差异显著($P<0.05$)。表1示,放疗后(60GY)观察组病灶缩小显著($P<0.01$),而对照组缩小不明显($P>0.05$)。观察组放疗后病灶两径乘积较放疗前缩小16.74厘米²,对照组缩小6.09厘米²,两组相比差异显著($P<0.05$)。

观察组肺不张2例,分别于照射达20GY

表1 两组肺癌放疗前后病灶两径乘积(cm²)比较

组别	例数	放疗前均值	放疗后均值	放疗后-放疗前 均差值±标准误
对照组	11	21.84	15.75	-6.09±3.24
观察组	11	23.55	6.81	-16.74±2.66**

* 放疗前后自身对照比较 $P<0.01$

△ 与对照组比较 $P<0.05$

及40GY时肺张开;对照组肺不张2例,1例于照射达40GY时肺张开,另1例经60GY照射仍未见变化。

(2) 食管癌:对照组、观察组各9例。放疗结果观察组获病灶完全消失2例、部分消失5例、稳定2例;总有效率为77.8%。对照组分别为1例、2例、6例;总有效率为33.3%。两组的总有效率差别不显著($P>0.05$),可能与两组例数少有关。表2示,放疗后(60GY)两组病灶长度均缩小显著(P 均 <0.01)其中观察组病灶长度缩小6.17厘米,对照组缩小2.94厘米,两组间差别也非常显著($P<0.01$)。

表2 两组食管癌放疗前后病灶长度(cm)比较

组别	例数	放疗前均值	放疗后均值	放疗后-放疗前 均差值±标准误
对照组	8	6.94	4.00	-2.94±0.64*
观察组	6	8.33	2.17	-6.17±0.75**

* 放疗前后自身对照比较 $P<0.01$

△ 与对照组比较 $P<0.01$

(3) 浅表淋巴结肿瘤:对照组、观察组各10例。放疗后(40GY)观察组肿瘤完全消退8例,对照组完全消退3例,两组差别显著($P<0.05$)。表3示,放疗后(40GY)观察组和对照组平均瘤径(直径)均见明显缩小($P<0.01$),而两组间差别则不显著($P>0.05$)。

(4) 鼻咽癌:共4例,每周做间接喉镜检查,观察鼻咽部肿块消退情况。观察组2例,鼻咽部病灶均于照射40GY以内完全消退;对照组2例分别于照射40GY和60GY时完全消退。

表3 两组浅表淋巴结肿瘤瘤径(cm)变化比较

组别	例数	放疗前均值	放疗后均值	放疗后—放疗前 均差值±标准误
对照组	10	4.47	2.09	-2.39±0.49*
观察组	10	4.73	0.65	-4.08±0.94*

* 放疗前后自身对照比较 $P < 0.01$

2. 放疗完成情况: 观察组有2例因反应严重而停止放疗, 放疗完成率为94.6% (35/37例); 对照组有4例因血白细胞下降或反应严重而停止放疗, 放疗完成率为89.2% (33/37例)。两组无明显差别 ($P > 0.05$)。

3. 全身反应及局部反应: 共观察对照组、观察组各30例。表4示, 观察组病人的倦怠乏力、体重下降、消化道反应(食欲不振、恶心呕吐等)均较对照组发生率小 ($P < 0.05$), 且程度较轻; 口咽部反应(咽部疼痛、充血或溃疡形成等)及吞咽疼痛等与对照组比较则无明显差别 ($P > 0.05$)。

表4 两组各30例的放射反应发生率比较

放射反应	对照组例(%)	观察组例(%)
倦怠乏力	19(63.3)	10(33.3)*
消化道症状	16(53.3)	8(26.7)*
体重下降 [△]	9(42.9)	2(9.5)*
咽痛	10(33.3)	4(13.3)
口干咽燥	18(60.0)	14(46.7)
吞咽疼痛	9(30.0)	5(16.7)

[△] 两组各统计21例; * 与对照组比较 $P < 0.05$ 。

4. 外周血象: 共观察对照组、观察组各30例。白细胞 $< 3000/\text{毫米}^3$ 者对照组12例(40%), 观察组5例(16.7%), 统计学处理有显著性差异 ($P < 0.05$)。表5示, 对照组放疗后白细胞下降明显 ($P < 0.01$), 而观察组下降不明显 ($P > 0.05$), 表明扶正增效方有一定的保护血白细胞的作用。两组血小板变化不大, 放疗后血小板计数低于 $10\text{万}/\text{毫米}^3$ 者, 对照组4例, 观察组1例, 组间无显著性差别。

5. 免疫功能: 表6示, 观察组放疗后淋巴细胞下降不明显, 而对照组明显下降 ($P < 0.05$)。检测了16例观察组病人的免疫球蛋白

表5 两组放疗前后血白细胞计数
(/毫米³)比较

组别	例数	放疗前均值	放疗后均值	放疗后—放疗前 均差值±标准误
对照组	30	8357	6237	-2120±593*
观察组	30	7680	6690	-990±526

* 放疗前后自身对照比较 $P < 0.01$

表6 两组放疗前后淋巴细胞绝对值计数比较

组别	例数	放疗前均值	放疗后均值	放疗后—放疗前 均差值±标准误
对照组	18	1808	1374	-434±201*
观察组	26	1934	1605	-329±171

* 放疗前后自身对照比较 $P < 0.05$

和补体, 结果表明放疗前后无明显差别 (P 均 > 0.05)。

实验研究

一、对 S_{180} 小鼠的放射增敏实验

1. 材料: 实验动物为昆明种小白鼠, 雄性, 体重18~22克, 由中国中医研究院动物所供应。瘤肿小鼠 S_{180} 由本院提供。照射用 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线由军事医学科学院二所提供。

2. 方法: 取 S_{180} 小鼠腹水瘤液, 以1:8生理盐水稀释, 取0.2毫升, 接种于小鼠大腿内侧皮内, 随机将小鼠分为四组, 对照组、中药组、照射组和中药加照射组(下称观察组)。于接种日开始, 中药组和观察组用扶正增效方汤剂灌胃给药, 剂量为每鼠每日0.4毫升, 含生药1.12克。对照组及照射组给以等量水。接种后第6天, 照射组和观察组用 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线一次照射800 rad, 照射率为131.8伦/分。照射动物不予麻醉, 将接种肿瘤的小鼠后肢固定, 其他部位用铅砖屏蔽。照射后第10天将小鼠拉颈处死, 取瘤称重, 计算肿瘤抑制率(抑瘤率)*。

3. 实验结果: 从表7的两批实验看出, 中药组的平均瘤重与对照组比较均无明显差别,

* 抑瘤率(%) = $\frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{实验组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$

表明单用中药扶正增效方无抑瘤作用；而观察组的平均瘤重显著低于对照组($P<0.01$)和照射组($P<0.05$)，显示中药扶正增效方有一定的放射增敏作用。

二、对小鼠的造血功能和免疫功能的影响
小鼠40只，随机分观察组和对照组各20只。两组均用 ^{60}Co γ 线一次照射800 rad。观察组用扶正增效方汤剂灌胃，剂量同放射增敏实验；对照组给以等量水灌胃。分别眼眶取血观察两组小鼠照射前和照射后第7天的下列改变。

1. 外周血象变化：表8示，两组接受800 rad照射后的小鼠，血红蛋白(Hb)和红细胞(RBC)增加，白细胞(WBC)减少。照射后第7

表7 各治疗方案组对 S_{180} 小鼠的抑瘤作用比较

组别	动物数	第一批实验		第二批实验	
		肿瘤重(克)均 值±标准误	抑瘤率 (%)	肿瘤重(克)均 值±标准误	抑瘤率 (%)
对照组	20	2.31±0.13		2.28±0.20	
中药组	10	2.13±0.17	7.8	2.19±0.22	3.9
照射组	10	1.70±0.16	26.4	1.78±0.22	21.9
观察组	10	1.11±0.20* [△]	51.9	1.02±0.13* [△]	55.3

* 与对照组比较 $P<0.01$

[△] 与照射组比较 $P<0.05$

天，观察组的白细胞下降幅度小于对照组，说明扶正增效方有一定的保护白细胞的作用。

2. 骨髓有核细胞计数及脾重改变：照射后第7天将小鼠处死，称脾湿重，并取小鼠左侧股骨按常规作骨髓有核细胞计数。表9示，

表8 中药对照射小鼠外周血象的影响 ($M\pm SE$)

组别	动物数	Hb(g/dl)		RBC($1\times 10^9/\text{mm}^3$)		WBC($1\times 10^3/\text{mm}^3$)	
		照射前	照射后	照射前	照射后	照射前	照射后
对照组	20	11.25±0.8	12.36±0.8	4.29±0.4	6.70±0.5*	10.62±1.6	3.94±0.6*
观察组	20	11.40±0.6	12.02±0.7	4.35±0.2	6.25±0.4*	10.64±0.9	5.74±0.7*

* 与照射前比较 $P<0.01$

表9 中药对照射小鼠骨髓有核细胞数及脾重影响

组别	骨髓有核细胞数 ($1\times 10^6/\text{股骨}$)	脾湿重(毫克)
对照组	10.6±1.36(10)	26.3±3.05(20)
观察组	16.5±1.30(10)*	42.3±3.08(20)*

注：表内数字为均值±标准误(动物数)

* 与对照组比较 $P<0.01$

观察组小鼠脾重及骨髓有核细胞数均较对照组高($P<0.01$)，说明中药扶正增效方对骨髓造血功能和脾脏免疫功能均有一定的保护作用。

三、小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能实验

小鼠经800 rad照射，随机分观察组和对照组两个组，观察组用扶正增效方汤剂灌胃，剂量同放射增敏实验；对照组予等量水。照射后第4天，每只小鼠腹腔注入0.4%肝糖原2毫升，照射后第7天，取出腹腔渗出液，加入1%鸡红细胞0.01毫升。表10结果示，观察

表10 中药对照射小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

组别	动物数	吞噬率(%)均 值±标准误	吞噬指数 均值±标准误
对照组	10	28.8±0.74	0.79±0.04
观察组	10	34.4±1.27*	1.04±0.05*

* 与对照组比较 $P<0.01$

组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬率及吞噬指数均高于对照组($P<0.01$)，表明中药扶正增效方有减少射线对巨噬细胞的损伤及保护机体免疫功能的作用。

讨 论

由于肿瘤生长速度过快，血管跟不上肿瘤的生长，因此实体瘤中血液循环差，产生乏氧细胞。一般恶性肿瘤中存在着10~50%的乏氧细胞，这些乏氧细胞具有强烈的放射拮抗性，其辐射敏感性仅为有氧状态下的1/3左右。并

且,这些乏氧细胞多处于休止期或静止相,患者在接受治疗后的某个适合条件下,这些细胞又可进入细胞周期增殖引起肿瘤复发⁽³⁾。因此,消灭乏氧细胞是放疗治愈肿瘤的关键。

本文用扶正增效方配合放射治疗肿瘤,临床观察到肺癌、食管癌及浅表淋巴结肿瘤的肿块消退率明显高于单纯放疗组,肿瘤消失所需的放射剂量也减少,表明本方能加速肿块消退,提高放疗近期疗效。动物实验也观察到扶正增效方加照射组对 S₁₈₀小鼠的抑瘤率明显高于单纯照射组,而单用扶正增效方无抑瘤作用,表明此方有一定的放射增敏作用。

扶正增效方具有活血化癥功能。现代医学研究证明,活血化瘀药能改善微循环,增加血流量,改善血液流变学,具有促纤溶和抗凝血作用,还能抑制纤维母细胞的胶原合成功能⁽⁴⁾。因此设想本方的放射增敏作用机理是由于它能改善微循环,加快血液流速,破坏肿瘤组织周围和内部纤维蛋白的聚集,从而改善了瘤体的乏氧状态,增加了放射敏感性。

中医认为放射是一种具有“火热毒邪”特点的射线,作用于人体导致热毒过盛,津液受损,进而灼津烁血,伤阴耗气,以致气血损伤,脾胃失调,肝肾亏损。因此本方用天冬生津润燥,鸡血藤、生黄芪凉补气血;太子参、炒白术健脾和胃;枸杞子、女贞子滋补肝肾。

临床观察到扶正增效方对放疗引起的倦怠乏力、体重下降、食欲不振、恶心呕吐等均有明

显改善;并可使放疗病人的白细胞、血小板、淋巴细胞、免疫球蛋白、补体等保持正常。动物实验也观察到扶正增效方可使受照小鼠白细胞下降幅度较对照组小,骨髓有核细胞数、脾重及腹腔巨噬细胞吞噬功能均较对照组高。表明此方能增强骨髓造血功能和提高机体免疫功能。

现代医学研究证明黄芪、白术、枸杞子、女贞子、鸡血藤等可提高机体免疫功能和骨髓造血功能,并能促进核酸和蛋白质的生物合成,调节 cAMP 与 cGMP 比值,增强垂体—肾上腺皮质功能⁽⁵⁾。这些研究结果充分说明了中药扶正增效方有减轻放射引起的骨髓抑制、免疫抑制及全身机能代谢紊乱等作用。

本方将活血化瘀和扶正培本药相结合,配合中医辨证论治,既能增加放射敏感性,减轻放射反应,又能扶助正气,调整脏腑功能,提高机体免疫功能和骨髓造血功能,用以配合放射治疗肿瘤具有一定的意义。

参 考 文 献

- (1) 谷铎之,等。肿瘤放射治疗学。北京:人民卫生出版社,1983:1。
- (2) GE Adame. 放射增敏剂及防护剂的成就、问题及前景。国外医学临床放射学分册1983;(5):307。
- (3) 章静波。乏氧肿瘤细胞。天津医药·肿瘤学附刊1981;8:103。
- (4) 姜春华。活血化瘀研究。上海:上海科学技术出版社,1981。
- (5) 余桂清。有关肿瘤扶正培本治则研究几个问题的探讨。中西医结合杂志1985;5:77。

· 新书出版消息 ·

中国现代名中医医案精华 董建华主编,北京出版社1990年6月出版,定价:精装每套(三册)43元,平装35元。

全书共收录全国146位名中医医案1850例,涉及各科疑难重症、罕见病和常见多发顽症。资料丰富翔实,辨证论治、遣方用药精到,各学派学术特色鲜明,反映了现代中医医疗水准。欲购者请与北京出版社(100011北京市北三环中路6号)科技室逢桂芸同志联系。

名老中医肿瘤验案辑按 李济仁等辑著,上海科

技出版社1990年4月出版,估价5.30元。

本书汇集全国80余位著名老中医治疗50多种肿瘤的201则验案,分为现代医学检查、中医辨证与治法、方药、治疗经过及疗效等项,并附辑者按。欲购者请与上海科技出版社(200020)联系。

《仁斋直指方论》附补遗 宋·杨士瀛著,盛维忠等校注,福建科技出版社出版,定价8.40元。本书共26卷约55万字。主要介绍内科杂病证治方剂,兼及外科、妇科。作者摘取历代诸家效方,参以家传经验,辨证施方,示人规矩,切于实用。欲购者请汇款(另加邮费0.60元)至北京东直门内北新仓18号医史文献所盛维忠收。