

乾坤胶囊治疗肺癌的临床研究

张书臣^{*} 李 桂^{*} 杨丽静^{*} 范立恒^{*} 吴向荣^{*} 武国强^{*} 王润超^{*} 何竊淑^{*}

摘要 目的:观察乾坤胶囊治疗肺癌的临床疗效,并探讨其机制。方法:将100例肺癌患者随机分为乾坤胶囊组(胶囊组)、化疗组和化疗加胶囊组(综合组)。从临床症状、免疫指标、血象、生活状态(Karnofsky评分标准)、体重及p53蛋白、增殖细胞核抗原(PCNA)的表达等方面进行了前瞻性对比治疗研究。结果:胶囊组总有效率94.12%,综合组总有效率90.91%,均明显高于化疗组57.85%($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。显示乾坤胶囊能明显改善肺癌患者症状,增加体重、有效地提高生存质量、提高细胞免疫功能、降低p53及PCNA阳性细胞数。结论:乾坤胶囊治疗肺癌疗效确切,其作用与调节免疫功能、抑制p53及PCNA的表达有关。

主题词 肺肿瘤/中医药疗法 @乾坤胶囊

Clinical Study on Qiankun Capsule for Treatment of Lung Cancer

Zhang Shuchen, Li Gui, Yang Lijing, et al.

(Shijiazhuang Ping'an Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050021)

Objective: To observe clinical therapeutic effect of Qiankun Capsule on lung cancer and to study on the mechanism. **Methods:** 100 cases of lung cancer were randomly divided into Qiankun Capsule group (capsule group), chemotherapy group and chemotherapy plus capsule group (combination group). Their clinical symptoms, immune indexes, blood picture, life state (assessed with Karnofsky criteria), body weight, and expression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were compared.

Results: The total effective rate of 94.12% in the capsule group and 90.91% in the combination group were significantly higher than 57.85% in the chemotherapy group ($P<0.01$ or $P<0.05$), indicating that Qiankun Capsule can significantly improve symptoms, increase body weight, effectively enhance quality of life, raise cellular immune function, decrease number of p53 and PCNA positive cells in the patient of lung cancer. **Conclusion:** Qiankun Capsule has a definite therapeutic effect, which is related with regulation of immune function and inhibition of expression of p53 and PCNA.

Key Words Tumor of lung/TCM therapy @ Qiankun Capsules

我们在长期的临床实践中发现,肺癌患者普遍存在细胞免疫功能低下、生存质量差的特点,以非小细胞肺癌表现尤为明显。我们根据中医理论,精选益气养阴、燥湿豁痰、化痰解毒中药,结合现代药理学研究成果制成乾坤胶囊,于2000年3月~2004年1月,对100例肺癌患者进行了随机分组治疗,从患者细胞免疫功能、临床症状、体重、生活状态、p53蛋白、增殖细胞核抗原(PCNA)的表达等方面进行系统的观察研究,并探讨其治疗作用及益气养阴、燥湿豁痰、化痰解毒法的抗癌机制。

1 临床资料

1.1 病例选择标准:选取经细胞学、病理学检查证实为原发性肺癌,中医辨证^[1]为气阴两虚、痰瘀阻滞型者,健康状况评分(Karnofsky)≥50分,估计能存活3个月以上,无严重心、肝、肾等器官疾患,血象、肝肾功

能在正常范围内,于住院后随机分组,并按规定的方案治疗1个疗程以上。

1.2 一般资料:本组100例中已手术患者23例,未手术患者77例;腺癌68例,鳞癌32例;入院时按国际抗癌联盟(UICC)制定的TNM分期^[2],Ib期10例,II期22例,III期58例,IV期10例,经随机(信封法)列入胶囊组Ib期3例,II期8例,III期20例,IV期3例,腺癌23例,鳞癌11例,患者平均年龄56.7岁;化疗加胶囊组(综合组)Ib期3例,II期7例,III期19例,IV期4例,腺癌23例,鳞癌10例,患者平均年龄55.8岁;化疗组Ib期4例,II期7例,III期19例,IV期3例,腺癌22例,鳞癌11例,患者平均年龄56.2岁。各组病例临床情况经统计学分析表明,差异无显著性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:胶囊组口服乾坤胶囊(瓜蒌30g,天竺黄12g,龙葵15g,浙贝母9g,白英30g,沙参12g,麦冬12g,天冬9g,黄芪15g,人参9g,茯苓12g,制乳香、没药各15g,白花蛇舌草100g等,由本院制剂室提供),

基金项目:河北省科技攻关课题(03146523)

1 河北省石家庄平安医院肿瘤科,石家庄市仓丰路34号(050021)

收稿日期:2004-02-02;修回日期:2004-03-25

每次 5 粒(2.5g,相当于含原生药 7.5g),每天 3 次,30 天为 1 个疗程,共 2 个疗程。化疗组根据病种、细胞类型分别应用 CAP(环磷酰胺、阿霉素、顺铂)或 MVP(丝裂霉素、长春花碱、顺铂)化疗方案。每 3 周重复 1 次,21 天为 1 个周期,连用 2 个周期。综合组于化疗同时服乾坤胶囊,用药剂量、化疗方法、疗程分别同胶囊组和化疗组。

2.2 观察方法及指标:(1)根据《中药新药临床研究指导原则》^[2]观察治疗前后症状、体重、生活状况的变化。症状改善:治疗后临床证候积分值比治疗前下降 $\geq 2/3$ 为显著改善,积分值下降 $\geq 1/3$ 为部分改善,积分无变化者为无改善;体重:疗程结束后,较治疗前体重增加或减少 1kg 者为增加或减轻;增加或减少未超过 1kg 者为稳定;生活状况评定:疗程结束后较治疗前 Karnofsky 评分增加大于 10 分者为提高,减少大于 10 分者为降低,增加或减少 10 分及 10 分以下者为稳定。(2)免疫指标检测:用³H-TdR4 小时释放法检测自然杀伤(NK)细胞活性,用¹²⁵I-UdR 释放法测定淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)活性,以 CTLL 细胞短期培养³H-TdR 掺入法测定外周血产生白介素 2(IL-2)能力,以间接荧光免疫法测定 T 淋巴细胞总数及其亚群变化;用 LSAB 免疫组化法检测肺癌组织中的 p53 蛋白,增殖细胞核抗原(PCNA)的表达情况[抗 p53 抗体(DO-7)和 PCNA 抗体(PC10)购自丹麦 DaKo 公司]。分别观察制片后的 p53 蛋白和 PCNA 表达,随机观察 10 个高倍镜视野,计每个高倍镜视野 100 个肿瘤细胞中的阳性细胞数(细胞核染成棕黄色或棕褐色为阳性细胞),以平均数计量。

2.3 统计学方法:采用 SPSS 11.0 统计软件,计数资料用 χ^2 检验,自身前后比较用配对 *t* 检验,组间比较用方差分析。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定。显效:临床证候基本消失(或积分值比治疗前下降 $\geq 2/3$),免疫指标增加 20%以上,血象接近正常(或改善 $> 2/3$),Karnofsky 评分提高 10 分,体重增加 1kg;有效:临床证候改善(或积分值比治疗前下降 $\geq 1/3$),免疫指标增加 10%以上,血象有所改善(改善 $\geq 1/3$),Karnofsky 评分无明显变化(增加或减少小于 10 分),体重无明显变化(增加或减少未超过 1kg);无效:临床证候、免疫指标、血象均未达到上述标准,Karnofsky 评分及体重均低于上述标准。

3.2 治疗前后 3 组临床疗效比较:表 1 示,治疗后胶囊组和综合组的总有效率明显高于化疗组($P < 0.01$

或 $P < 0.05$)。而胶囊组和综合组之间疗效差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
胶囊组	34	8(23.53)	24(70.59)	2(5.88)	32(94.12)
化疗组	33	4(12.12)	15(45.45)	14(42.42)	19(57.58)
综合组	33	7(21.21)	23(69.70)	3(9.09)	30(90.91)

3.3 治疗前后症状改善情况:治疗后胶囊组及综合组对肺癌患者的神疲乏力、口干咽燥、食欲不振、心烦失眠、咳嗽、气短、疼痛等症状的改善与化疗组相比差异有显著性($P < 0.05$),说明乾坤胶囊对气阴两虚、痰瘀阻滞型肺癌患者临床症状有显著改善作用。

3.4 治疗前后体重变化:疗程结束后,胶囊组体重增加 19 例,稳定 12 例,减轻 3 例;综合组体重增加 11 例,稳定 17 例,减轻 5 例;化疗组体重增加 5 例,稳定 17 例,减轻 11 例。胶囊组及综合组治疗后体重增加及稳定者明显多于化疗组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.5 治疗前后生活状况评定:胶囊组生活状况评分提高 12 例,稳定 20 例,降低 2 例;综合组生活状况评分提高 7 例,稳定 23 例,降低 3 例;化疗组生活状况评分提高 4 例,稳定 17 例,降低 12 例。胶囊组及综合组能显著改善肺癌患者的生活状况,且均明显优于化疗组($P < 0.01$)。

3.6 治疗后外周血象情况:(1)白细胞(WBC)计数:胶囊组均在 $4.0 \times 10^9/L$ 以上。综合组 $> 4.0 \times 10^9/L$ 者占 84.88%(28/33), $< 4.0 \times 10^9/L$ 者占 15.5%(5/33)。化疗组 $> 4.0 \times 10^9/L$ 者占 39.39%(13/33), $< 4.0 \times 10^9/L$ 者占 60.6%(20/33)。胶囊组、综合组与化疗组比较差异有显著性($P < 0.01$)。(2)血红蛋白(HGB):胶囊组 $> 11g/L$ 者占 47.05%(16/34), $< 9.5g/L$ 者占 5.88%(2/34)。综合组 $> 11.0g/L$ 者占 42.42%(14/33), $< 9.5g/L$ 者占 18.18%(6/33)。化疗组 $> 11.0g/L$ 者占 15.15%(8/33), $< 9.5g/L$ 者占 39.39%(13/33)。胶囊组、综合组与化疗组比较差异有显著性($P < 0.05$)。(3)血小板(PLT)计数:胶囊组 $> 10.0 \times 10^9/L$ 者占 94.12%(32/34), $< 10.0 \times 10^9/L$ 者占 5.88%(2/34)。综合组 $> 10.0 \times 10^9/L$ 者占 87.88%(29/33), $< 10.0 \times 10^9/L$ 者占 12.12%(4/34)。化疗组 $> 10.0 \times 10^9/L$ 者占 81.18%(27/33), $< 10.0 \times 10^9/L$ 者占 18.18%(6/34),3 组比较差异无显著性($P > 0.05$)。可见在化疗过程中,化疗药物有明显的骨髓抑制作用,尤以 WBC 减少为著,其次是 HGB,而 PLT 减少不明显。加用乾坤胶囊后,骨髓抑制情况得到明显改观,说明乾坤胶囊有保护骨髓和提高 WBC

表 2 3 组患者治疗前后 NK、IL-2、LAK 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NK(%)	IL-2(pg/ml)	LAK(%)
胶囊组	治疗前	34	30.86±16.98	29.59±17.09	29.82±12.97
	治疗后	34	39.25±15.03 ^{*#}	33.69±17.26	37.83±13.46 ^{*#}
化疗组	治疗前	33	31.48±10.57	31.57±13.62	28.97±14.73
	治疗后	33	26.89±10.78	29.38±12.49	26.08±12.98
综合组	治疗前	33	31.29±16.17	30.28±16.04	30.03±14.09
	治疗后	33	40.18±18.23 ^{*#}	32.29±19.26	34.47±14.49 [#]

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与化疗组比较, # $P < 0.05$, # # $P < 0.01$

表 3 3 组患者治疗前后 CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
胶囊组	治疗前	34	66.08±5.04	40.19±5.27	31.33±2.41	1.32±0.18
	治疗后	34	69.26±4.09 ^{*#}	42.29±4.39 [#]	30.08±2.38 [*]	1.39±0.16
化疗组	治疗前	33	66.67±3.27	41.06±3.19	29.83±2.59	1.37±0.15
	治疗后	33	66.04±3.95	40.98±3.57	29.77±2.19	1.36±0.19
综合组	治疗前	33	66.76±3.98	39.88±5.27	30.26±2.19	1.33±0.17
	治疗后	33	68.09±2.77 [#]	40.69±5.72	29.87±2.13	1.38±0.21

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与化疗组治疗后比较, # $P < 0.05$, # # $P < 0.01$

表 4 3 组肺癌患者治疗前后 p53 和 PCNA 表达情况比较(个, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	p53 的阳性细胞数		PCNA 的阳性细胞数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胶囊组	14	61.5±26.9	25.7±10.3 ^{*#}	47.8±28.4	28.1±9.8 ^{*#}
化疗组	12	60.6±25.8	55.3±22.1	48.3±27.9	59.3±8.9
综合组	13	62.3±27.6	24.8±11.4 ^{*#}	48.1±28.3	27.4±11.4 ^{*#}

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与化疗组治疗后比较, # $P < 0.01$

数量、HGB 含量的作用。

3.7 治疗前后免疫指标变化:表 2 示,胶囊组及综合组治疗后 NK 细胞活性明显提高($P < 0.05$),化疗组治疗后 NK 细胞活性有所降低;胶囊组及综合组治疗后 LAK 细胞活性明显提高($P < 0.05$),化疗组治疗后则降低。说明乾坤胶囊能明显提高 NK、LAK 细胞的活性,增强机体免疫力。表 3 示,胶囊组治疗后 T 细胞总数(CD₃)显著提高($P < 0.01$),抑制性 T 细胞(CD₈)则明显降低($P < 0.05$)。

3.8 治疗前后 p53 蛋白和 PCNA 表达情况:从未手术的Ⅲ、Ⅳ期病例中依据家庭生活条件选取 39 例患者,分别取治疗前、治疗 1 个月后的活检标本进行检测。表 4 示,治疗后胶囊组与综合组 p53 和 PCNA 的阳性细胞数显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。表明乾坤胶囊能有效地抑制肺癌患者 p53、PCNA 的表达,且疗效明显高于化疗组。

3.9 不良反应观察:本组 100 例癌症患者的治疗检测观察,治疗前后免疫功能变化,胶囊组及综合组对心、肝、肾功能未见不良反应。按照 WHO 关于抗癌药物的急性及亚急性毒性分级标准^[2]统计,化疗组治疗后有 2 例肝功能损害及 3 例肾功能损害。

4 讨论

恶性肿瘤是本虚标实之疾。对此,古人有云“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成”。我们通过十几年的医疗实践,结合中医“肺朝百脉,主治节”、“肺为贮痰之器”的理论,认为肺癌的病理因素以“湿、痰、瘀、毒”为主,病机关键是痰湿瘀毒交阻,壅塞肺络,积久正虚。治疗应针对主要病机采取燥湿豁痰、益气养阴、化痰解毒之法,故研制出乾坤胶囊。该胶囊选用浙贝母、瓜蒌、天竺黄清肺化痰、豁痰散结,以治痰湿之标;沙参、麦冬、天冬滋阴润肺补肾,俾金水相生,以除痰生之根;黄芪、人参、茯苓健脾益气以培土生金,堵痰生之源;乳香、没药、三七活血祛瘀止痛,以祛瘀生新;白花蛇舌草、龙葵、白英解毒抗癌。诸药相伍,共奏祛瘀化痰、养阴生津、益气健脾之效,达祛邪扶正、标本兼治之功。

现代医学认为,恶性肿瘤的发生与发展与机体整体防御功能衰退,尤其是细胞免疫功能低下有关,肿瘤的生长又会加深对机体免疫机能的抑制。在正常状态下,NK 细胞、LAK 细胞、Th 亚群及 Ts 亚群处于一个相对稳定的平衡状态,以维持机体正常的免疫功能。肿瘤患者则多出现 NK 细胞、LAK 细胞、IL-2、CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈ 的异常,使机体处于免疫抑制状

态。这种免疫抑制现象在中晚期和经过长期化疗或放疗的患者中表现尤为明显^[4]。我们在研究中发现,肺癌患者化疗后辅助性 T 细胞的功能、NK 细胞、LAK 细胞及 IL-2 活性处于严重低下状态,而单独使用乾坤胶囊及配合化疗使辅助性 T 细胞的功能、NK 细胞、LAK 细胞活性明显提高,且高于单纯使用化疗患者,表明乾坤胶囊能显著提高肺癌患者辅助性 T 细胞的功能、NK 细胞活性、LAK 细胞活性,促进患者机体免疫,增强机体抗肿瘤能力。

p53 异常表达可作为肿瘤分化与预后的评价指标之一^[5]。PCNA 指数是评价细胞增殖状态的客观指标,其表达及含量反映了细胞增殖活性,可作为判断肿瘤对化疗反应的指标^[6]。本研究经免疫组化法检测显示,治疗后胶囊组与综合组 p53、PCNA 的阳性细胞数显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),且疗效明显高于化疗组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。说明 p53、PCNA 的阳性细胞数在肺癌中共同有较高的表达,这意味着肺癌的发

生、发展中存在多基因的表达。乾坤胶囊抑制肺癌细胞生长与抑制 p53、PCNA 的表达有关。

参考文献

- 1 凌锡森,王行宽,陈大舜. 中西医结合内科学. 北京:中国中医药出版社,2001:119~121.
- 2 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:216~224.
- 3 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第 9 分册). 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1992:9~15.
- 4 刘城林,游红,刘丽萍,等. 扶正中药配合导引运动提高肺癌患者生存质量的研究. 现代康复,2001,9(5):9~10.
- 5 花宝金,朴炳奎. 肿瘤虚证及扶正培本治疗的现代免疫机制研究. 中国中医基础医学杂志,2000,6(3):60~63.
- 6 冀学宁,王波,毛利民,等. 间叶组织肿瘤中 PCNA、p53、Rb 基因产物表达及意义. 癌症,2001,20(5):534~538.
- 7 al-Sheneber IF, Shibata HR, Sampalis J, et al. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in colorectal cancer. Cancer, 1993, 71(6):1954~1959.

《中医杂志》创刊五十周年纪念会暨 全国中医药发展高级论坛 征 文 通 知

2005 年是《中医杂志》创刊五十周年,中华中医药学会、中国中医研究院和中医杂志社拟于 2005 年 4 月 23 日在北京人民大会堂举行隆重的纪念活动并举办“《中医杂志》创刊五十周年纪念会暨全国中医药发展高级论坛”。本次活动规模大,学术层次高,将展示中医药临床、科研、教学、管理及开发的最新成果和进展。全国中医药发展高级论坛征文内容如下。

1. 征文内容:(1)中医药传统研究的思路和方法;(2)中医和中西医结合临床研究的经验和成果;(3)中医基础研究和理论研究探讨;(4)临床应用经方、成方、验方治疗体会;(5)中药理论研究及现代应用;(6)中医各科临床经验;(7)中医药疗效评价及安全性研究;(8)非药物疗法在临床中的应用研究与总结;(9)民营医院办院思路、特色及经验介绍;(10)民营医院的发展趋势;(11)股份合作、公有民营、租赁承包等方式在医院产权制度改革中的位置;(12)社会资本多元化开办医院的思路;(13)民营医院办院模式探讨;(14)《中医杂志》在传统医药行业中的作用及影响;(15)我与《中医杂志》。

2. 征文要求:(1)论文要求论点明确,论据充分,结构严密,层次分明,文字精炼,具有科学性、创新性、实用性;(2)征文经专家评审后,录用文章将刊登在《中医杂志》2005 年增刊上并发邀请函参加会议,入选论文将安排在大会交流,参加会议者颁发证书并授予国家级继续教育学分;(3)征文请附医院或主管单位介绍信;(4)征文截止日期为 2005 年 3 月 10 日;(5)每位作者只限投一篇论文,征文不收审稿费;(6)文稿中的计量单位均须采用法定计量单位,如“克”应为“g”,“毫升”应为“ml”,“白细胞 $5000/\text{mm}^3$ ”应为“白细胞 $5 \times 10^9/\text{L}$ ”等;(7)文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码、电话请写在文稿末尾;请在投稿信封左下角注明“论坛会”字样;(8)欢迎计算机软盘或电子邮件投稿。

3. 投稿地址:北京东直门内南小街 16 号,中医杂志社东方岐黄科技服务中心,邮政编码:100700,联系人:牛易。

电话:(010)64035632,传真:(010)64050201,网址:www.jtcm.net.cn,E-mail:64035632@163.com