

加味四君颗粒联合化疗治疗胃癌 40 例临床研究

胡少明* 涂胜豪* 董 慧* 王开富* 何邦顺* 杨金香*

摘要 目的:观察加味四君颗粒、贞芪扶正颗粒联合化疗治疗胃癌的临床疗效。方法:120 例胃癌术后患者按数字化随机法分为加味四君组(加味四君颗粒加化疗)、贞芪扶正组(贞芪扶正颗粒加化疗)、对照组(单纯化疗),每组 40 例。观察治疗前后卡氏评分、外周血象和血液动力学变化,并观察自然杀伤(NK)细胞、T 淋巴细胞亚群、可溶性白介素 2 受体(sIL-2R)等指标的变化。结果:加味四君组和贞芪扶正组胃癌患者化疗后生存质量明显改善,外周血白细胞和红细胞数稳定,单纯化疗组外周血白细胞、红细胞、血红蛋白浓度均较化疗前明显下降;加味四君组和贞芪扶正组患者化疗后 NK 细胞活性、CD₃、CD₄T 细胞数和 CD₄/CD₈ 比值升高,血清 sIL-2R 的浓度明显下降;单纯化疗组化疗后患者 NK 细胞活性、CD₄T 细胞数和 CD₄/CD₈ 比值下降,血清 sIL-2R 的浓度升高而全血黏度无明显改变。结论:加味四君颗粒、贞芪扶正颗粒对化疗有增效减毒作用,联合化疗对胃癌术后患者机体免疫功能有保护和促进作用,并能防治化疗引起的骨髓抑制。

主题词 胃肿瘤/中西医结合疗法 @ 加味四君颗粒

Clinical Study on Treatment of 40 Cases of Gastric Cancer with Jiawei Sijun Granules Combined with Chemotherapy

Hu Shaoming, Tu Shenghao, Dong Hui, et al.

(Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030)

Objective: To observe clinical therapeutic effects of Jiawei Sijun Granules and Zhenqi Fuzheng Granules combined with chemotherapy on gastric cancer. **Methods:** One hundred and twenty cases of gastric cancer after operation were randomly divided into 3 groups, a Jiawei Sijun group (Jiawei Sijun Granules combined with chemotherapy), a Zhenqi Fuzheng group (Zhenqi Fuzheng Granules combined with chemotherapy) and a control group (simple chemotherapy), 40 cases in each group. Changes of Karnofsky score, peripheral blood and hemorrheologic indexes, NK cell activity, T-lymphocyte subgroup and serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) before and after treatment were determined. **Results:** After chemotherapy, quality of life improved, and peripheral blood leukocyte and erythrocyte counts in both Jiawei Sijun group and Zhenqi Fuzheng group were stable. Peripheral blood leukocyte, erythrocyte and hemoglobin content in the control group decreased significantly. NK cell activity, CD₃ and CD₄ T-lymphocytes and the ratio of CD₄/CD₈ increased significantly, and serum sIL-2R content decreased significantly in Jiawei Sijun group and Zhenqi Fuzheng group. NK cell activity, CD₄ T-lymphocyte count and the ratio of CD₄/CD₈ increased significantly and serum sIL-2R level increased in the control group. **Conclusion:** Jiawei Sijun Granules and Zhenqi Fuzheng Granules can increase the therapeutic effect and reduce side effects caused by chemotherapy, and their combination with chemotherapy can protect immune functions of gastric cancer patient after operation and prevent bone marrow suppression induced by chemotherapy.

Key Words Gastric tumor/integrated treatment of Chinese medicine and western medicine; @ Jiawei Sijun Granules

我们于 2001 年 8 月~2003 年 12 月,对 120 例胃癌术后接受化疗的患者进行了临床观察,探讨加味四君颗粒、贞芪扶正颗粒联合化疗治疗胃癌、减轻化疗毒副作用的效能,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准:参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1],并经 B 超、CT、X 线及细胞学和病理学检查确诊为胃癌的患者,经外科手术后进行第 1 次化疗,卡氏生存质量评分^[1]大于 60 分,预计生存时间超过 3 个月,治疗前心、肝、肾功能基本正常,无明显合并症,无明显

贫血或白细胞、血小板减少者。

1.2 一般资料:共观察 120 例胃癌患者,均为住院病例,符合西医临床诊断标准,临床分期按 WHO 标准分期,采用数字化法将符合诊断的患者随机分为 3 组:(1) 加味四君组 40 例,年龄 34~75 岁,平均(52.65±10.71)岁;其中Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 10 例;男 25 例,女 15 例。(2) 贞芪扶正组 40 例,年龄 29~74 岁,平均(54.28±10.28)岁;其中Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 6 例;男 22 例,女 18 例。(3) 对照组 40 例,年龄 28~74 岁,平均(52.53±11.14)岁;其中Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 7 例;男 24 例,女 16 例。各组间在年龄、性别、病情严重程度上均无明显差异($P \geq 0.05$)。

2 治疗及观察方法

基金项目:湖北省卫生厅资助项目(2001-133)

* 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所、肿瘤科,湖北省武汉市解放大道 1095 号(430030)

收稿日期:2005-03-28;修回日期:2005-04-30

http://www.cnki.net

2.1 药物:加味四君方由党参10g、茯苓15g、白术10g、菝葜30g、虎杖20g、灵芝15g 组成,上述单味中药颗粒,由深圳市三九医药股份有限公司提供(批号0203041);贞芪扶正颗粒(由黄芪、女贞子等组成,甘肃定西扶正制药有限公司提供,批号020107);化疗药物为5-氟脲嘧啶、丝裂霉素、四氢叶酸钙、草酸铂等。

2.2 治疗方法:加味四君组在化疗同时给予加味四君颗粒口服,每日1剂,4周为1个疗程;贞芪扶正组在化疗同时给予贞芪扶正颗粒口服,每天3次,每次1包(5g),4周为1个疗程;对照组单用化疗。化疗方案以MLF方案为主,即丝裂霉素10mg 静脉推注(第1天),5-氟脲嘧啶500mg/m² 静脉滴注(第1~5天),四氢叶酸钙200mg/m² 静脉滴注(第1~5天);部分患者采用如下方案,即草酸铂100mg/m² 静脉滴注(第1天),5-氟脲嘧啶500mg/m² 静脉滴注(第1~5天),四氢叶酸钙200mg/m² 静脉滴注(第1~5天)。均以4周为1个疗程。

2.3 观察指标及方法:(1)生存质量按卡氏评分标准计分^[2],分别于治疗前后各评价1次,疗程结束后较治疗前评分增加大于10分者为改善,减少大于10分者为下降,增加或减少小于10分者为稳定。(2)安全性观测包括血象(白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)、肝功能、肾功能,治疗前后各检查1次。(3)免疫功能和血液动力学指标的测定:自然杀伤(NK)细胞功能检测方法参考文献[3],T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)检测采用美国BD 公司T 细胞亚群检测试剂盒,OKT 单抗法,均由我院临床免疫室检测。sIL-2R 采用ELISA 法,试剂盒由郑州博赛生物工程有限责任公司提供,血液动力学指标由本院中西医结合研究所检测。以上指标治疗前后各检测1次。

2.4 统计学方法:用SPSS 软件进行统计,定性资料采用 χ^2 检验;定量资料采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 各组生存质量改善比较:加味四君组改善16例,稳定18例,下降6例,改善率为40%,有效率为85%;贞芪扶正组改善13例,稳定19例,下降8例,改善率为

32.5%,有效率为80%;单纯化疗组改善3例,稳定11例,下降26例,改善率为7.5%,有效率为35%。加味四君组及贞芪扶正组与单纯化疗组比较,其生存质量改善有效率差异均有显著性($P<0.01$)。

3.2 各组治疗前后血象变化比较:表1示,加味四君组化疗后外周血白细胞、红细胞数、血红蛋白浓度均无明显变化;贞芪扶正组化疗后外周血白细胞、红细胞数均无明显变化,而血红蛋白浓度较化疗前显著下降($P<0.05$);单纯化疗组外周血白细胞、红细胞数、血红蛋白浓度均较化疗前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表1 3组患者治疗前后外周血象变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	白细胞 ($\times 10^9/L$)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)
加味四君组	治疗前	40	4.82 $\pm$ 1.47	3.62 $\pm$ 0.49	103.53 $\pm$ 16.09
	治疗后	40	4.62 $\pm$ 1.55	3.44 $\pm$ 0.58	100.08 $\pm$ 15.05
贞芪扶正组	治疗前	40	5.28 $\pm$ 1.27	3.61 $\pm$ 0.57	105.68 $\pm$ 19.51
	治疗后	40	4.60 $\pm$ 1.79	3.37 $\pm$ 0.56	97.37 $\pm$ 15.96*
单纯化疗组	治疗前	40	4.96 $\pm$ 1.36	3.58 $\pm$ 0.51	102.75 $\pm$ 16.28
	治疗后	40	3.45 $\pm$ 0.87**	3.30 $\pm$ 0.62*	94.93 $\pm$ 18.61*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。以下表同

3.3 各组治疗前后外周血NK 细胞活性和可溶性白介素2受体(sIL-2R)浓度变化比较:表2示,加味四君组治疗后外周血sIL-2R 明显下降($P<0.01$),NK 细胞活性明显增加($P<0.01$);贞芪扶正组治疗后外周血sIL-2R 明显下降($P<0.05$),NK 细胞活性明显增加($P<0.01$);单纯化疗组治疗后外周血sIL-2R 明显升高($P<0.01$),NK 细胞活性无明显变化。

表2 3组患者治疗前后外周血NK 细胞活性和sIL-2R 浓度变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NK 细胞(%)	sIL-2R(U/ml)
加味四君组	治疗前	40	17.98 $\pm$ 4.15	702.70 $\pm$ 100.94
	治疗后	40	20.98 $\pm$ 4.23**	622.63 $\pm$ 129.87**
贞芪扶正组	治疗前	40	18.00 $\pm$ 3.14	707.69 $\pm$ 102.69
	治疗后	40	20.56 $\pm$ 4.14**	639.10 $\pm$ 130.29*
单纯化疗组	治疗前	40	18.10 $\pm$ 3.44	703.50 $\pm$ 96.99
	治疗后	40	16.88 $\pm$ 2.95	821.13 $\pm$ 42.18**

表3 3组患者治疗前后外周血T 淋巴细胞亚群活性变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
加味四君组	治疗前	40	60.38 $\pm$ 11.98	37.30 $\pm$ 3.20	24.98 $\pm$ 3.35	1.50 $\pm$ 0.13
	治疗后	40	65.95 $\pm$ 6.86*	40.40 $\pm$ 4.47**	21.70 $\pm$ 3.60**	1.91 $\pm$ 0.38**
贞芪扶正组	治疗前	40	61.26 $\pm$ 8.24	36.72 $\pm$ 3.20	25.38 $\pm$ 3.59	1.46 $\pm$ 0.14
	治疗后	40	66.08 $\pm$ 6.10**	40.31 $\pm$ 3.89**	21.54 $\pm$ 3.52**	1.92 $\pm$ 0.34**
单纯化疗组	治疗前	40	61.50 $\pm$ 8.84	37.10 $\pm$ 2.36	25.58 $\pm$ 3.70	1.47 $\pm$ 0.14
	治疗后	40	59.33 $\pm$ 8.07	34.53 $\pm$ 2.26**	26.30 $\pm$ 3.22	1.30 $\pm$ 0.18**

表4 3组患者治疗前后全血黏度变化比较(mPa · s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血黏度(低切)		全血黏度(中切)		全血黏度(高切)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
加味四君组	40	10.32±3.19	8.42±2.12**	5.43±1.27	4.72±1.13*	3.94±0.84	3.52±0.68*
贞芪扶正组	40	11.30±2.42	10.35±2.30	5.70±1.17	5.39±1.07	4.23±0.88	4.12±0.86
单纯化疗组	40	10.24±3.33	11.29±2.52	5.53±1.21	5.52±1.34	4.00±0.84	4.31±0.85

3.4 各组治疗前后外周血T 淋巴细胞亚群活性变化比较:表3示,加味四君组及贞芪扶正组治疗后外周血CD₃⁺、CD₄⁺T 细胞数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),CD₈⁺T 细胞数下降($P < 0.01$);单纯化疗组治疗后外周血CD₄⁺T 细胞数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均明显下降($P < 0.01$)。

3.5 各组治疗前后全血黏度变化比较:表4示,加味四君组治疗后全血黏度(低切、中切、高切)均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),贞芪扶正组和单纯化疗组治疗后全血黏度(低切、中切、高切)均无明显变化。

4 讨论

化疗是胃癌术后治疗的主要手段之一,但有效率不高且毒副作用明显,使患者的生活质量明显下降。中药辅助化疗可以一定程度地减轻化疗的毒副作用而提高疗效。本研究根据胃癌术后患者正虚血瘀、余毒未清的特点,在四君子汤健脾益气的基础上,加虎杖、莪术行气活血,逐瘀散结,既能提高机体免疫功能,又可消灭体内残存的肿瘤细胞。贞芪扶正颗粒也是扶正抗瘤的常用有效中药,方中应用黄芪补气,女贞子滋阴补肾,通过扶正固本提高机体免疫功能,从而纠正患者的气虚证候及提高生存质量。通过对3组病例治疗前后生存质量和血象的检测,发现加味四君颗粒和贞芪扶正颗粒均能明显改善患者的生存质量,作用优于单纯化疗组,而且中药联合化疗可以维持外周血白细胞、红细胞的稳定,表明中药对维护骨髓造血功能有一定作用,对保证化疗计划的持续进行有着重要意义。

胃癌患者血T 淋巴细胞亚群和NK 细胞活性的变化表现为CD₄⁺/CD₈⁺ 下降、NK 细胞活性下降^[3]。sIL-2R 也是近年来发现的一种免疫活性物质,可与IL-2 结合,抑制IL-2 的活性,类似封闭因子,胃癌患者体内sIL-2R 水平升高与病情进展密切相关^[4]。化疗是一种选择性不强的治疗方法,对增殖活跃的淋巴细胞有较强的抑制作用,本研究结果显示,化疗后淋巴细胞数量和活性均有不同程度的降低,而sIL-2R 水平升高,与文献报道相一致;加味四君颗粒和贞芪扶正颗粒均能明显增加CD₄⁺、CD₄⁺T 细胞的比例,增加CD₄⁺/CD₈⁺ 的比值,提高NK 细胞的活性,意味着机体细胞免疫和体液

免疫功能均得到提高,从而发挥抗肿瘤的作用。此外,加味四君颗粒和贞芪扶正颗粒均能明显降低体内sIL-2R 的水平,抑制了免疫抑制因子,提高了机体的免疫功能。

加味四君颗粒采用单味中药配方颗粒(免煎中药),保持了中医辨证施治的特点,组方灵活,用途广泛,避免了传统饮片需煎煮的缺点,具有方便、快捷和省时的特点,而且调配方便,包装剂量准确,可减少因手工调配而造成的剂量误差,其制作工艺先进,质量标准明确,药效成分稳定,有利于提高中医临床治疗和科研的可信度及疗效。组方中有虎杖、莪术两味活血化瘀中药,而贞芪扶正颗粒则主要以益气滋阴补肾的黄芪、女贞子为主。我们的观察结果显示,加味四君组患者治疗后全血黏度(低切、中切、高切)均明显下降,而贞芪扶正组无明显变化。对于恶性肿瘤的治疗中是否应用活血化瘀中药一直存在争议,有研究提出,异质性肿瘤细胞大量脱落,进入血液循环,导致血液高凝,另一方面,血液高凝阻碍了免疫系统对癌细胞攻击和杀伤,因而,又导致了转移的病理状态^[5],因此建议使用阿司匹林等抗凝剂、丹参等活血化瘀中药需慎重^[6,7]。一般认为,在扶正的基础上对高凝状态的肿瘤患者加用活血化瘀中药是有益的,能抑制肿瘤的转移,但尚需进一步的研究加以证实。

参考文献

1 中华人民共和国卫生部医政司编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第1、3、4、9分册). 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:5~28,31~36,5~51,10~11.

2 汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海:上海医科大学出版社,1993:649.

3 车至香,浦淑英,阮永威. T 淋巴细胞亚群及NK 细胞活性在胃癌时的变化. 中国实验临床免疫学杂志,1995,7(1):31~32.

4 田建华,张肖楠,任锡玲,等. 胃癌患者可溶性白细胞介素-2 受体与肿瘤坏死因子- α 水平的临床观察. 中华消化内镜杂志,1998,15(4):224~225.

5 吴水生,郑东海,林求诚. 胃癌转移状态血液流变学变化与中医证型关系的临床研究. 中国中西医结合杂志,2000,20(8):583~585.

6 傅乃武,黄贤俊,王永泉,等. 丹参对实验肿瘤生长和转移的影响及其作用原理的初步探讨. 中华肿瘤杂志,1981,3(3):165~170.

7 李振波,丘和明. 活血化瘀法治疗恶性肿瘤的讨论. 中国中西医结合杂志,1996,16(9):559~561.