

肠瘤平治疗大肠癌的临床与实验研究

郭 勇* 庞德厢* 指导:吴钟政* 王泽时**

摘要: 使用中药肠瘤平汤剂结合手术、化疗治疗 31 例大肠癌,1 年、3 年和 5 年生存率为 100%、80.6% 和 64.5%。该汤剂能改善病人体力状况、降低癌胚抗原水平(CEA),并有一定的免疫调节作用。实验研究证明该方剂对 S_{180} 、Lewis 及 EAC 有明显的抑制作用,能抗肿瘤自发转移,对带瘤小鼠的细胞免疫功能有显著的提高作用。

主题词 肠肿瘤/中医药疗法 @ 肠瘤平

肠瘤平合剂是作者在多年的临床实践中总结出来的治疗大肠癌的有效经验方,为进一步阐明其作用机制,我们比较系统地观察随访了 31 例大肠癌病人的治疗情况,并进行了实验研究,现报道如下。

1 临床研究

1.1 一般资料:所有病例均经病理检查证实为大肠恶性肿瘤,其中男 18 例,女 13 例。年龄 30~77 岁,平均 51.55 岁。病变部位位于回盲部 2 例,升结肠 7 例,横结肠 2 例,降结肠 3 例,乙状结肠 6 例,直肠 11 例。病变类型:腺癌 14 例,高分化腺癌 4 例,中分化腺癌 5 例,低分化腺癌 3 例;粘液腺癌 3 例,乳头状腺癌 2 例。按 Dukes' 分期,B 期 14 例,C 期 9 例,D 期 8 例。中医辨证分型,脾虚气滞型 20 例,湿热下注型 3 例,肝肾阴亏型 8 例。

1.2 治疗方法:所有病例一旦确诊,均先行手术治疗,B、C 期病人施行根治术(占 74.2%),D 期病人行姑息性手术(占 25.8%),术后 1 月内开始化疗,用 MeF(V) 方案,5-氟尿嘧啶 0.5g 静滴,第 1~5 天;甲环亚硝脲 200mg 口服,第 1 天;长春新碱 1mg 静推,第 1 天。4~6 周重复一次为一疗程。术后 3 年内每年分别用 3、2、1 疗

程,并配合中药。肠瘤平汤剂组成:党参、白术、茯苓各 12g,甘草 6g,藤梨根、水杨梅根、虎杖根各 30g,山楂肉 30g,鸡内金 6g。脾虚气滞加广木香 12g,天仙藤 12g,大腹皮 15g;湿热下注加苡仁 30g,白头翁 15g,凤尾草 30g;肝肾阴亏加杞子 15g,熟地 12g,山萸肉 12g,并随证加减。中药采用常规水煎,一剂 2 煎,各取汁 50ml,分 2 次口服。

1.3 治疗结果:

1.3.1 生存率:采用乘积限估计(Kaplan—Meier)法计算生存率^[1],结果表明,经中西医结合综合方案治疗后,其 1 年、3 年和 5 年生存率为 31 例(100%)、25 例(80.6%)和 20 例(64.5%)。临床分期与预后关系极为密切,B、C、D 期的 1 年、2 年生存率相差不大($P>0.05$),但第 3 年起出现显著性差异,5 年生存率分别为 83.33%、57.14%、22.22% ($P<0.05$)。中医分型脾虚气滞组与非脾虚气滞组 2 年、3 年生存率有显著性异常,而 5 年生存率无差异($P>0.05$)。

1.3.2 体力状况:我们用 Karnofsky 评分法做治疗前后评分,接受治疗前大于或等于 60 分的 14 例,占 45.16%;通过治疗病人体力状况有显著提高,24 例达到或超过了 60 分,占 77.42% ($P<0.05$)。

1.3.3 免疫功能及癌胚抗原的变化:补体是一种血清因子系统,它被免疫复合物激活后发挥抗肿瘤作用,临床上常以测定补体 C_3 水平来表达机体的这一防御机能。治疗后病人 C_3 水平升高,但尚无显著性差异($P>0.05$)。反映机体体液免疫及细胞免疫的血清免疫球蛋白及 T 细胞(ANAE 阳性细胞)也出现升高,但无显著性差异($P>0.05$)。癌胚抗原(CEA)是大肠癌的相关抗原,本组 24 例观察了治疗前后的变化,发现有显著的降低作用($P<0.05$),说明对肿

* 浙江医学院附属医院,杭州市邮电路(310006)

** 浙江中医学院肿瘤研究室

收稿日期:1992-01-20;修回日期:1993-01-04

瘤细胞有一定的抑制作用,见表1。

表1 治疗前后免疫指标及癌胚抗原变化(M±SD)

项 目	例数	治 疗 前	治 疗 后
C ₃ (mg/ml)	31	1.20±0.06	1.40±0.09
IgG(Iu/ml)	31	155.85±6.34	189.05±3.98
IgA(Iu/ml)	31	32.34±1.62	34.58±8.33
IgM(Iu/ml)	31	19.53±1.99	20.40±2.24
ANAE(%)	31	45.62±3.21	46.39±4.78
CEA(ng/dl)	24	13.40±2.66	5.30±4.64

1.3.4 复发情况:全组病例治疗后有9例出现复发或转移,占29.03%,其中6例发生在术后3年内,占19.35%,另外4年10个月、4年11个月和7年8个月各有1例出现复发。盆腔及吻合口的复发率占全部复发转移病例的44.44%。

2 实验研究

2.1 实验材料:取NIH小白鼠,雌雄兼用,体重19±1g;C57/BL雄性小鼠,体重19±1g。中药处方及剂量均同临床治疗用肠瘤平汤剂,生药经专家鉴定无伪品,采用常规水煎法提取,制成1g/ml煎液,调pH为6.4,灭菌后分装冷藏(4℃)备用。

2.2 实验方法及结果

2.2.1 急性毒性试验:NIH小鼠,雌雄各半共20只,以相当于成人剂量的108倍剂量灌胃给药,观察72小时,无一只死亡,也无蜷缩、毛色改变、活力下降等,表明该药毒性很低,LD₅₀无法测出,表明制剂的安全性很大。

2.2.2 对小鼠实体型肿瘤的抑制作用:NIH及C57/BL雄性小鼠,按常规方法接种肿瘤(1×10^7 /ml,活力>95%,0.2ml/鼠)。小鼠随机分组,实验组给肠瘤平中药0.2ml/鼠灌胃,每日1次,对照组给等量生理盐水,共观察2周,停药次日处死小鼠,剥离瘤块称重,计算抑瘤率,实验重复2次。表2示,对S₁₈₀的抑制率实验组分别为40.94%和37.76%。对Lewis的抑制率,实验组分别为39.18%和45.50%。

2.2.3 对小鼠腹水型肿瘤的抑制作用:NIH小白鼠常规方法腹腔接种艾氏腹水癌(EAC)细胞(1×10^7 /ml,0.2ml/鼠),分组及给药情况

同上,停药次日处死小鼠,测腹水量、细胞浓度,并计算抑瘤率。结果表明对腹水量的影响不甚明显,对瘤细胞密度的抑制作用非常显著,对照组为 $12.06 \pm 2.46 (1 \times 10^7/\text{ml})$,而实验组仅为 $7.72 \pm 0.80 (P < 0.01)$,抑制率达到45.60%($P < 0.05$)。说明对腹水型的癌细胞也有显著的抑制作用。

表2 对小鼠实体型肿瘤的抑制作用

肿瘤类型	实验组(g) 均值±标准差(鼠数)	对照组(g) 均值±标准差(鼠数)
S ₁₈₀		
第一批实验	$1.50 \pm 0.97 (10)^*$	$2.54 \pm 0.68 (10)$
第二批实验	$0.89 \pm 0.16 (8)^{**}$	$1.43 \pm 0.37 (8)$
Lewis		
第一批实验	$1.77 \pm 0.58 (15)^{**}$	$2.91 \pm 1.20 (15)$
第二批实验	$1.03 \pm 0.18 (8)^{**}$	$1.89 \pm 0.48 (8)$

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 对小鼠腹水型肿瘤的影响

组 别	鼠数	腹水量 (ml)	瘤细胞浓度 ($1 \times 10^7/\text{ml}$)	瘤细胞数 ($1 \times 10^8/\text{ml}$)
实验组				
第一批	5	7.36 ± 2.48	$7.72 \pm 0.80^{**}$	$56.22 \pm 18.48^*$
第二批	5	$6.62 \pm 1.52^*$	$7.56 \pm 0.65^{**}$	$60.41 \pm 5.17^{**}$
对照组				
第一批	5	8.98 ± 9.15	12.06 ± 2.46	103.34 ± 27.86
第二批	5	9.76 ± 2.53	12.06 ± 2.61	113.24 ± 22.63

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2.4 抗小鼠自发转移癌的影响:C57/BL小鼠接种Lewis肺癌,分组、给药同上,处死小鼠解剖取肺,玻片压片观察肺表面的转移结节并计数^[2]。结果实验组的结节数平均为3~6个,而对照组多达16~18个,抑制率达76.56%和64.44%,证明本方有非常显著的抗肿瘤自发转移作用。(详见表4)

表4 各组肺转移结节数(个)的比较

分 组	第一批实验 均值±标准差(鼠数)	第二批实验 均值±标准差(鼠数)
实验组	$3.75 \pm 4.74 (8)^*$	$6.40 \pm 3.97 (5)^*$
对照组	$16.00 \pm 3.16 (7)$	$18.00 \pm 4.12 (5)$

* 与对照组比较 $P < 0.01$

2.2.5 对荷瘤小鼠生存期的影响:选择健康的

NIH 雄性小鼠,常规接种 EAC,分组给药同前。第 10 天开始以上午 8 时为准,计算死鼠存活天数,最后计算延长的生存期,结果对照组 10 只小鼠的生存总天数为 165 天,平均为 16.50 ± 2.52 天,而实验组 9 只小鼠的总生存天数为 179 天,平均 19.89 ± 1.94 天,延长率为 20.55% ($P < 0.01$)。

2.2.6 对荷瘤小鼠免疫功能的影响:以荷 S_{180} 的 NIH 小鼠为观察对象,肿瘤接种、分组、给药同前,第 2 周观察结果。用 MTT 法^[3]测定小鼠脾细胞的 T 淋转率及 NK 细胞活力(以 YAC-1 细胞作为靶细胞),并测定外周血 ANAE 阳性率^[4]。结果表明,肠瘤平能提高带瘤小鼠 ANAE 阳性细胞(T 细胞)的比率($39.73 \pm 9.26 \rightarrow 56.89 \pm 14.57$, $P < 0.05$);提高 T-淋巴细胞的转化率($1.474 \pm 0.265 \rightarrow 1.178 \pm 0.035$, $P < 0.01$);并可增强 NK 的活力($31.20 \pm 4.07 \rightarrow 40.40 \pm 6.11$, $P < 0.01$),说明对淋巴细胞的数量、功能都有提高作用。详见表 5。

表 5 对荷瘤小鼠免疫功能的影响

组别	鼠数	淋转率 (OD 值)	NK 细胞活力 (OD 值)	ANAE (%)
实验组	10	$1.47 \pm 0.27^{**}$	$40.40 \pm 6.11^{**}$	$56.89 \pm 14.57^{*}$
对照组	10	1.18 ± 0.04	31.20 ± 4.07	39.73 ± 9.26

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

大肠癌和其它癌肿一样,是一种全身疾病局部表现的疾病,治疗首推手术结合全身治疗(化疗、中药、免疫治疗等)。由于 Dukes'A 期不存在淋巴道转移问题,故只需手术治疗,而其它各期均须综合治疗。尽管大肠癌的手术切除率较高,但即使是根治性切除术仍有 40~70% 的病例术后发生局部复发或远处转移^[5]。另外,我国大肠癌的特点为年青型多,低位病灶多,高度恶性变多,术后癌肿盆腔复发是个棘手的治疗问题。如何预防复发,提高 D 期病人的生存质量,筛选有抗癌及抗转移作用的有效方药,将有助于发挥中西医结合治疗的特长。

临床观察表明大肠癌病人大都存在脾虚气滞的证候,本组病例脾虚气滞型占 64.52%,故

在原治疗大肠癌的中药三根汤(藤梨根、水杨梅根、虎杖根等)的基础上又加了四君子汤,临床应用疗效十分肯定,31 例病人治疗后 5 年生存率达 64.5%,尤其是已存在明显转移灶的 D 期病人的 3 年生存率也达 44.44%。术后 3 年常是复发的高发时期,而本组病例复发率为 19.35%,较文献报告的明显降低^[5]。由于在方剂的组成原则上即考虑到了清热解毒、化痰散结,又有扶正培本,符合扶正抗癌的中医治疗特色。在药效学研究的动物实验方面,我们尽量保持了与临床用药途径的一致性,肠瘤平的 LD_{50} 无法测出,0.2ml/鼠/每日灌胃,对 S_{180} 、Lewis、EAC 均有显著的抑制作用,证实该药的抗癌谱广,还能延长带瘤小鼠的存活期,改善带瘤小鼠的免疫功能(淋转率、NK 细胞活力、ANAE 阳性率),并有显著的抗肿瘤自发转移作用。此外,其他实验发现,肠瘤平还能使小鼠胸腺及脾淋巴细胞的增殖率(Emperipoiesis)显著增加。

本工作的临床观察与实验研究结果是一致的,因此本方特别适用于大肠癌术后的后继巩固治疗。

4 参考文献

- 1 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(第九分册). 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1992: 18.
- 2 陈培丰,等. 养阴清热法治疗晚期肺癌的机理探讨. 浙江中医学院学报 1990;14(3): 29.
- 3 周道洪,等. 测定淋巴细胞转化和鼠白细胞介素 2 活性新方法. 中国免疫学杂志 1986;2(1): 32.
- 4 刘琰,等. T、B 淋巴细胞的酶标记鉴别法. 安徽医学院学报 1981;16(1): 41.
- 5 莫善 竞主编. 大肠癌. 第一版,上海科技文献出版社,1986: 340.

安徽省高校科技函授部

中医函授大专班面向全国招生

本部经安徽省教委批准面向全国招生。选用《全国高等中医院校函授教材》,开设 12 门中西医课程,与高等教育中医自学考试紧密相配合,由专家教授全面辅导和教学。

凡具有高中文化程度者均可报名,附邮资 3 元至合肥市阜阳路 48 号高函部,邮编:230001,简章备索。

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical Observation on Tachy — Cardiac Arrhythmia of Deficient Qi and Stagnant — Blood Type Treated by WenXin (Heart Stabilized) Powder.

Zhou Yuping, Zhang Wenjun

Contrast clinical and laboratory studies were made between the therapeutic effect of Wenxin Powder and on tachycardiac arrhythmia in the last 3 years. The total effective rate of Yinxin Powder on main symptoms was 93.58% (248/265) and the average total effective rate for all symptoms and ECG were 92.26% and 90.2% (239/265) respectively. For Amiodaronum the total effective rate for clinical symptoms and ECG were 88.0% and 84.0% (63/75) respectively. Statistical Treatment of the above results revealed, that the Wenxin Powder is better than Amiodaronum.

Authors' Address: Guanganmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing, 100053.

Key Words: cardiac arrhythmia/TCM therapy deficiency of Qi/TCM therapy @ Wenxin Powder

(Original article on page 476)

Experimental and Clinical Studies on Carcinoma of Colon Treated by Changliuping.

Guo Yong, Pang Dexiang.

Thirty one cases of colon carcinoma were treated with Changliuping, combined with surgical operation and chemotherapy. The survival rates of 1, 3, and 5 years 100%, 81.25% and 65.0% respectively. Results showed that this decoction is capable of improving the physical condition, lowering the level of CEA, with certain adjusting action on immunity, while experiments proved that the decoction yields marked inhibition on S_{180} , Lewis and EAC, on spontaneous metastasis and marked elevation of cytoimmunity in tumor bearing mice.

Author's Address: Affiliated Hospital, Zhejiang College of TCM, Hangzhou, Zhejiang 310006

Key Words: tumor of intestine/TCM therapy

(Original article on page 481)

Contrast Observation on Acute Attack of Chronic Cholecystitis treated by Traditional Chinese Medicine and Western Medicine.

Zhang Zongming, Chen Huaizhen, Liu Huaizhen

In our group, there were 104 cases of chronic cholecystitis treated with traditional decoctions and compar-

ison was made with another group of 100 cases treated with western medicine. Results showed that both groups revealed similar therapeutic results, only the time needed for the mitigation of abdominal pain in the former was much shorter than the latter.

Authors' Address: Affiliated Hospital, Anhui College of TCM, Hefei, Anhui 230031

Key Words: Cholecystitis/integrated traditional Chinese with western medicine chronic disease

(Original article on page 484)

Vocal Nodules and Vocal Polyps Treated with Xiaojie Kaiyin Powder and Its Influence on Hemorheology.

Zheng Changxiong, Xin Yaojie, Zhang Jianhua, et al.

One hundred cases of vocal nodules and vocal polyps were treated with the Powder with an effective rate of 36%, mitigated rate of 27%, the total effective rate being 63%. The effective rate was related to the TCM typing of syndromes, types, sizes and colors of vocal polyps and has nothing to do with the locations of the lesion. After 3 months of treatment, the abnormal hemorheological changes in vocal nodules and sessile vocal polyps were markedly improved.

Authors' Address: Shuguang Hospital, Shanghai College of TCM, Shanghai 200021

Key Words: polyps /TCM therapy vocal cord

(Original article on page 486)

Clinical Observation on Local Application of Honey on Wounds and Burn Wounds.

Liang Quan, Chen Tuxiao, Chen Chunzhi, et al.

1363 cases of wounds and burn wounds were treated with topical application of bee honey with an average therapeutic course of 14.5 days, the total effective rate being 97.5%. When comparison made with 635 cases treated by antibiotics, the results were significantly different. Observations revealed that bee honey possesses the actions of nourishing the wounds, antiinflammation, antimicrobe, absorption and decrease of exudation, improvement of healing.

Authors' Address: Affiliated Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi, 046000

Key Words: Wounds and trauma/TCM therapy burns/TCM therapy honey/therapeutic application

(Original article on page 489)