

养胃抗瘤冲剂治疗胃癌的临床及实验研究

卢雯平¹ 孙桂芝² 朴炳奎²

摘要 临床治疗表明,化疗伍用养胃抗瘤冲剂组(治疗组)临床疗效明显优于单纯化疗组(对照组)($P<0.05$)。治疗组红细胞 C_3b 受体花环率(RBC- C_3b RR)及肿瘤红细胞花环率(RRTR)显著升高($P<0.01$),红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR)明显降低($P<0.01$)。治疗组治疗前后T细胞亚群的变化中, CD_4 显著下降($P<0.01$), CD_4/CD_8 明显升高($P<0.05$);和对照组比较, CD_8 显著低于对照组($P<0.01$), CD_4/CD_8 显著高于对照组($P<0.01$)。动物实验表明,小鼠荷瘤第9天时,养胃抗瘤冲剂组瘤重明显低于化疗组及自来水对照组,红细胞免疫功能强于其他两组;荷瘤第13天时,三组在瘤重及红细胞免疫功能上均无明显差异($P>0.05$)。

主题词 胃肿瘤/中医药疗法 @ 养胃抗瘤冲剂

养胃抗瘤冲剂是集扶正固本、祛瘀解毒为一体的方剂,为国家“八五”攻关课题,在临床研究的基础上笔者将其与红细胞免疫功能结合起来,探讨了其抗瘤机制,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:全部病例均为本院肿瘤科及中日友好医院中医肿瘤科住院病人,有明确病理诊断的带瘤胃癌患者共70例,随机分为化疗伍用养胃抗瘤组(以下简称治疗组)和单纯化疗组。治疗组50例,男性41例,女性9例,年龄35~70岁,中位数年龄为55岁;化疗组20例,男性18例,女性2例,年龄30~60岁,中位数年龄为51岁。中医辨证分型:脾胃虚弱型治疗组22例,化疗组13例;肝胃不和型治疗组7例,化疗组4例;热毒壅盛型治疗组2例,化疗组1例。karnafsky评分60~70分者,治疗组13例,化疗组6例;71~80分者治疗组33例,化疗组12例;80分以上者治疗组4例,化疗组

2例。

1.2 治疗方法:治疗组口服北京长城制药厂生产的养胃抗瘤冲剂(由白术、生黄芪、苏木、草河车、冬虫夏草等组成),每次1袋(相当于生药量30g),每日3次,每日口服剂量相当于生药一剂药量。在服用养胃抗瘤冲剂的同时配合化疗,化疗方案采用CMF方案,化疗用药如下:卡铂(CBP)400mg,第1天静脉滴入,丝裂霉素(MMC)6mg,第7天、14天静脉滴入,5-氟脲嘧啶(5-Fu)500mg,第7天、10天、14天、17天静脉滴入。共进行2~3个周期。

对照组单用化疗,化疗方案同治疗组。

1.3 检测指标:红细胞 C_3b 受体花环率(RBC- C_3b RR)、红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR)及肿瘤红细胞花环率(RRTR),采用郭峰的方法^[1];T淋巴细胞亚群,采用APAAP法。

1.4 疗效评定标准:按1979年WHO制定的近期疗效判定标准:(1)完全缓解(CR):治疗前见到的病灶完全消失,无新的病变出现。(2)部分缓解(PR):病灶已缩小到治疗前的50%或更小,无新的病变出现。多灶性病变时,没有见到一个病灶增大。(3)无变化(NC):病灶面积缩小不到50%,多灶性病变时,总面积有缩小,且没有一个病灶增大超过25%,无新的病变出现。它又可分为:①轻度缓解(MR):病灶缩小面积在25%和50%之间。②稳定(SD):病灶缩小不到25%,增大不超过25%。(4)扩展(PD):单个病灶面积或多个病灶总面积比治疗前增大25%及以上,或出现新的病变(包括转移)。

1.5 治疗结果:

1.5.1 近期疗效评定:治疗组获部分缓解8例、稳定40例、扩展2例,对照组分别为0例、16例、4例,两组疗效经统计学处理有显著性差异($P<0.05$)。

1 中国中医研究院广安门医院,北京市宣武区北线阁(100053)

2 指导者

收稿日期:1995-12-20

1.5.2 红细胞免疫功能的变化及其与T细胞亚群的相关性:设正常人30例进行对照研究,表1示,晚期带瘤胃癌患者红细胞膜受体花环率及肿瘤红细胞花环率较正常人明显降低($P<0.01$),而红细胞免疫复合物花环率较正常人显著升高($P<0.01$)。经过养胃抗瘤冲剂配合化疗治疗后 C_3bRR 及 $RRTR$ 均显著升高($P<0.01$),但较正常人稍低, ICR 明显降低($P<0.01$),但较正常人稍高。

在对T细胞亚群的研究中发现,治疗组治疗后 CD_3 和 CD_4 较疗前有所提高但无统计学意义, CD_8 较治疗前显著下降($P<0.01$), CD_4/CD_8 较治疗前升高($P<0.05$)。化疗组治疗前后各项指标比较均无统计学意义。在对治疗组

及化疗组治疗后各项指标的观察中发现, CD_3 和 CD_4 两组亦无差异($P>0.05$), CD_8 治疗组显著低于化疗组($P<0.01$), CD_4/CD_8 则治疗组显著高于化疗组($P<0.01$)。另外,笔者还发现 $RRTR$ 与 CD_4/CD_8 似具有良好相关性($Y=1.14\pm0.005X, P<0.01$)。

表1 治疗组治疗前后红细胞免疫功能变化(%)

例数	C_3bRR	ICR	$RRTR$
正常人 30	17.3 ± 5.04	9.6 ± 1.72	40.6 ± 6.17
治疗前 50	8.8 ± 2.37	13.2 ± 2.88	29.1 ± 6.32
治疗后 50	$15.0\pm2.71^{*\Delta}$	$8.9\pm1.87^{*\Delta}$	$39.2\pm1.96^{*\Delta}$

注:表中数据为均值±标准差,下表同

*与治疗前比较 $P<0.01$;△与正常人比较 $P>0.05$

表2 两组治疗前后T细胞亚群的变化(%)

组别	例数	CD_3	CD_4	CD_8	CD_4/CD_8
治疗组					
疗前	50	66.00 ± 6.81	38.00 ± 4.52	32.36 ± 2.91	1.23 ± 0.166
疗后	50	66.27 ± 5.55	39.00 ± 4.15	$26.45\pm2.84^*$	$1.48\pm0.156^*$
对照组					
疗前	20	63.59 ± 8.32	38.18 ± 6.7	31.56 ± 2.82	1.26 ± 0.22
疗后	20	62.18 ± 9.03	36.37 ± 3.39	$32.47\pm4.89^\Delta$	$1.21\pm0.2^\Delta$

*与治疗组疗前比较 $P<0.01$;△与治疗组疗后比较 $P<0.01$

2 实验研究

2.1 材料及分组:

肿瘤模型:小鼠前胃癌(FC)为一株肺高转移肿瘤模型,移植率为100%,传代品系为615系,存活时间15~20天。

肿瘤细胞移植:FC细胞,从冻存的液氮中取出,于 $37^\circ\text{C}\sim40^\circ\text{C}$ 下快速复苏后接种于数只615系小鼠的背侧部皮下,待局部肿瘤长至直径约1~1.5cm大小时处死动物,在超净台内选择生长良好的瘤组织剪成小块后再用消毒过的不锈钢筛网制成单细胞悬液,按 $1\times10^6/0.2\text{ml}$ 瘤细胞生理盐水液在每只小鼠的右侧背部皮下接种。

分组:肿瘤细胞移植后动物随机分3组同时进行实验,每组30只。(1)养胃抗瘤组(简称中药组);同性别小鼠于瘤细胞移植后24小时,每天1次灌胃养胃抗瘤液(由养胃抗瘤冲剂成

药原方构成),每次0.8ml,一次量相当于生药量1.4g。(2)化疗组:于肿瘤接种次日开始每隔1天灌胃5-Fu 25mg/kg体重。(3)对照组:肿瘤移植后次日开始每天灌胃自来水0.8ml/只。

2.2 观察指标:观察瘤重抑制率和红细胞免疫功能。

2.3 实验方法:肿瘤移植后第3天、9天和13天各处死一批动物,每组各批动物数均为10只,取出瘤体后称重,计算抑瘤率。同时在处死动物前眼房取血,测定红细胞免疫功能,方法同前。

2.4 结果:

2.4.1 FC瘤重的动态变化:615系小鼠于接种FC瘤株后经3~5天的潜伏期,逐渐且迅速长大,至13天时,各组均有动物开始死亡,当第3天处死第一批时,因各组动物的瘤体不明显故未作瘤重统计。表3示,植瘤后第9天,中药

组的瘤重明显低于对照组及化疗组($P<0.01$, $P<0.05$),第13天时,三组的瘤重无明显差异($P>0.05$)。

2.4.2 红细胞免疫功能动态变化:随着疾病发展,红细胞受体花环率降低,复合物花环率升高。在第3天、第9天中药组 C_3bRR 明显高于对照组及化疗组($P<0.01$),ICR则明显低于后两组($P<0.01$),而在第13天时3组两指标无明显差异($P>0.05$)。化疗组及对照组在第

3天、第9天及第13天两指标均无明显差异($P>0.05$)。

表3 实验各组瘤重(g)的动态变化

组别	鼠数	第9天	第13天
对照组	10	1.27 ± 0.47	2.07 ± 0.42
中药组	10	$0.74 \pm 0.43^{*\Delta}$	2.04 ± 0.21
化疗组	10	1.196 ± 0.23	1.98 ± 0.35

*与对照组比较 $P<0.01$;

Δ 与化疗组比较 $P<0.05$

表4 RBC- C_3bRR 及RBC-ICR的动态变化(%)

组别	RBC- C_3bRR			RBC-ICR		
	第3天	第9天	第13天	第3天	第9天	第13天
对照组	5.27 ± 2.96	3.57 ± 1.04	2.88 ± 1.1	7.14 ± 1.93	9.8 ± 2.55	12.29 ± 4.83
中药组	$13.4 \pm 5.7^{*\Delta}$	$7.2 \pm 1.27^{*\Delta}$	4.37 ± 1.12	$3.96 \pm 1.51^{*\Delta}$	$6.45 \pm 1.03^{*\Delta}$	11.52 ± 2.81
化疗组	3.53 ± 1.17	2.94 ± 1.18	3.15 ± 1.16	7.89 ± 2.76	9.05 ± 2.85	14.3 ± 5.09

与对照组比较* $P<0.05$, $\star P<0.01$;与化疗组比较 $\Delta P<0.05$, $\Delta P<0.01$

3 讨论

肿瘤与红细胞免疫关系密切,目前国内外常以测定红细胞免疫粘附作用来评价红细胞免疫功能,红细胞免疫粘附作用是通过 C_3bR 实现的。

养胃抗瘤冲剂是根据临床上晚期胃癌病人多呈正气亏虚、邪毒瘀结状态而依据多年临床经验总结出来的集扶正固本、祛瘀解毒为一体的方剂。方中白术、黄芪健脾益气;冬虫夏草扶正固本;苏木活血化瘀,散脾胃瘀滞之血;草河车清热解毒。通过对该方临床及实验研究,发现治疗前无论是带瘤的胃癌患者还是荷瘤小鼠,RBC- C_3bRR 及RRTR均呈下降,RBC-ICR均呈上升($P<0.01$)。动物实验表明,随着肿瘤进展,红细胞免疫功能降低,小鼠荷瘤后第9天时,养胃抗瘤冲剂组的瘤重明显低于其他两组,对应的红细胞免疫功能强于其他两组。荷瘤后第13天时,三组的瘤重无差异,对应红细胞免疫功能亦无明显差异($P>0.05$)。临床资料表明,养胃抗瘤冲剂加化疗组近期疗效优于单纯化疗组,养胃抗瘤冲剂加化疗组的红细胞免疫功能较疗前有明显提高。结合目前作为肿瘤化疗策略之一的数量概念^[2],即机体肿瘤细胞数量最少时化疗的效果最好,化疗后配合免

疫治疗则可进一步提高疗效,瘤细胞在 10^6 (约0.001g)以下时是机体的免疫可能消灭的数量,故此笔者认为,养胃抗瘤冲剂的抗瘤机制在于增强了机体的免疫功能,尤其是红细胞免疫功能,从而使治疗水平超过 10^6 达到 $10^7 \sim 10^8$ 或 10^9 (约1g)甚或更高,这也是临床上养胃抗瘤冲剂合并化疗疗效优于单纯化疗的理论依据。当然也不能排除养胃抗瘤冲剂对肿瘤有如化疗药物一样的杀伤作用,这有待于进一步研究。至于动物实验中化疗组抑瘤率低于中药组的原因可能是5-Fu对FC不敏感及抑制免疫功能所致。

红细胞免疫抗肿瘤不但表现在它具有清除循环免疫复合物,且因其具有调控其它免疫细胞的作用^[3,4],我们对红细胞与T细胞亚群的相关性研究的结果与其相符。

4 参考文献

- 郭峰,等.上海免疫学杂志1989;9(2):122.
- 孙燕.实用肿瘤杂志1990;5(3):129.
- Sieyel J, et al. The red-cell immune system. Lancet 1981;(2):556.
- 朱大彬.免疫学杂志1991;7(2):125.

本工作系国家中医药管理局“八·五”攻关课题的一部分