

大剂量淫羊藿联合去甲斑蝥素治疗原发性肝癌的临床研究

江锋¹ 蔡汝醇² 辛颖³

(1 江西省安福县人民医院 安福 343200; 2 江西中医学院附属医院 南昌 330006;
3 江西省安福县中医院 安福 343200)

摘要:目的:观察大剂量淫羊藿按体表面积给药联合去甲斑蝥素口服治疗晚期原发性肝癌的近期和远期疗效。方法:60 例晚期肝癌患者随机分两组。治疗组 30 例予淫羊藿 30 g/(m²·d)煎服,去甲斑蝥素 45 mg/d 分 3 次口服;对照组 30 例按中医传统方法辨证施治。结果:近期有效率治疗组为 10.7%,对照组为 0;远期疗效 6、12、18、24 个月生存率:治疗组为 64.3%、39.3%、28.6%、21.4%,对照组为 25.9%、18.5%、11.1%、7.4%。结论:大剂量淫羊藿联合去甲斑蝥素治疗原发性肝癌近远期疗效高于单纯中医治疗。

关键词:淫羊藿;去甲斑蝥素;原发性肝癌

中图分类号:R 735.7

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.06.032

原发性肝癌(HCC)在我国癌症发病中占第 3 位,每年因肝癌死亡者约为 28 万余例^[1]。求治于中医的晚期患者日益增多,我们用大剂量淫羊藿联合去甲斑蝥素治疗原发性肝癌患者,取得了较好疗效。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例肝癌患者,男性 42 例,女性 18 例;年龄 26~71 岁,中位年龄 56 岁。全部病例经 CT、B 超、MRI、血清甲胎蛋白(AFP)而临床诊断。治疗前检测 AFP、腹部 CT、肝肾功能、血常规,预计生存期 >3 个月,无大量腹水、显著腹胀能坚持服中药者,卡氏评分 60 分以上者。随机分治疗组、对照组各 30 例,两组在年龄、性别及病期上具可比性。

1.2 治疗方法 治疗组去甲斑蝥素每次 15 mg,每日 3 次口服,消化道反应重者减为每次 10 mg。淫羊藿按患者体表面积 30 g/(m²·d)煎服。辨证:脾虚加服香砂六君子丸,气虚加服补中益气丸,血虚加服复方阿胶浆,阴虚加服六味地黄丸,阳虚加服金匱肾气丸。以上治疗长期坚持,服至病情进展停药。对照组基础方:鳖甲 30 g、生牡蛎 30 g、山甲粉 6 g(分 2 次吞服)、莪术 15 g、三棱 10 g、八月扎 10 g、白芥子 10 g、生地 15 g、赤芍 10 g、猫人参 30 g、肿节风 30 g、石上柏 30 g,随证加减,每日 1 剂煎服,服至病情进展。

1.3 疗效标准 按 WHO 实体瘤近期疗效标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和进展(PD),有效率=CR+PR。两组病例治疗 3 个月后统计近期疗效。

1.4 毒副反应 去甲斑蝥素主要毒副反应是消化道反应,治疗组 30 例患者有 9 例出现较重的消化道反应,减量后均消失。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组可评价疗效者 28 例,对照

组可评价疗效者 27 例。详见表 1。

表 1 两组近期疗效比较 例					
组别	n	CR	PR	NC	有效率(%)
治疗组	28	0	3	25	10.7
对照组	27	0	0	27	0

2.2 远期疗效 所有病人随访至 2008 年 3 月。治疗组生存期 2~29 个月,中位生存期 13 个月;对照组生存期 1~25 个月,中位生存期 7 个月。两组 6、12、18、24 个月生存率见表 2。

表 2 两组远期生存率比较 例(%)					
组别	n	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
治疗组	28	18(64.3)	11(39.3)	8(28.6)	6(21.4)
对照组	27	7(25.9)	5(18.5)	3(11.1)	2(7.4)

3 讨论

原发性肝癌是发病率和病死率很高的恶性肿瘤之一。中医门诊要接诊很多丧失手术机会和介入治疗失败的晚期患者。单纯中医辨证施治,按 WHO 实体瘤客观疗效标准评定疗效,其有效率很低。探索新的药物治疗方法,提高这类患者的治疗效果,是临床所需。《内经》中“邪去正自安”是一条非常正确的理论。中医治疗疗效不高的主要原因是方药中缺少对肝癌细胞有较强抑制和杀灭的药物。

斑蝥虫民间很早用来治疗肝癌及其他肿瘤,但属剧毒药。文献指出其有效成分斑蝥素成人致死量仅 30 mg^[2],故治疗量非常接近中毒量,加上个体差异,剂量很难把握,因此生药逐渐从处方中淡出。去甲斑蝥素为斑蝥素经分子改构后的合成药物,毒减效增是其特点。临床上因其毒性极微,可较大剂量长期服用,较之生药安全性高且可大幅提高疗效。该药属细胞周期性药物,阻断细胞分裂于 M 期,其作用靶点较多:抑 DNA 合成、提高线粒体呼吸抑制率、干扰微管合成等。作用靶点多治疗指数就高,且不易产生耐药性。该药属化疗药,因无骨髓抑制其片剂很适宜门诊病人长期口服。笔者一农村患者,因无力承受长期治疗费用,擅自将剂量提高到 10 片(50 mg)、每日 3 次,连服 6 d,除轻度头昏外,余无不适。后测其肝肾功能、血象等未(下转第 51 页)

及腹水渗透压的最主要成分,通过 SAAG 可间接反映门静脉压力^[3]。而且,同一病人的门脉压力是保持相对稳定的,因而在患者摄入含盐食物、输注白蛋白及用利尿剂或治疗性腹腔穿刺后,SAAG 没有或仅有极细微的改变^[2]。对本组患者的研究发现,门脉高压与非门脉高压相比,具有显著性差异,其总符合率达 93.8%,与文献报道一致^[4]。但 SAAG 并不能取代白细胞计数、细菌培养及细胞学检查在结核性腹膜炎和恶性腹水鉴别中的地位,仍需要与其它指标结合使用以提高诊断准确率,尤其是 SAAG <11 g/L 者,更需重视细胞学检查及肿瘤标志物的检测。

细胞学是临床上区分良恶性腹水的最常用诊断方法,但因为多种因素的影响,其敏感性常低于 50%。有鉴别意义的肿瘤标志物检测如癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖抗原(CA199、CA125)等已在临床上广泛应用,具有敏感性、特异性高、检测快捷的优点。本研究发现,恶性腹水患者肿瘤标志物浓度显著高于良性腹水患者($P < 0.05$),结果与文献^[5]报道一致。恶性腹水患者中 13 例肝癌患者有 11 例腹水 AFP 显著高于血清值,F/S 比值大于 1.2;10 例胃、肠癌患者有 9 例 CEA 腹水值显著高于血清值,F/S 比值大于 1.2;8 例卵巢癌患者有 6 例 CA125 腹水值显著高于血清值,F/S 比值大于 1.2。肝硬化患者 AFP、CA125 值与结核性腹膜炎患者比较有显著性差异,但其 F/S 比值均小于 1.2,结果与文献^[6]报道一致。联合检测腹水肿瘤标志物的水平和其 F/S 比值,在特异性 100%时,诊断恶性腹水的敏感性为 91.7%^[7-8],所以肿瘤标志物腹水/血清比(上接第 49 页)见异常;测其病灶,明显缩小,其安全性可见一斑。

淫羊藿又名仙灵脾,为小檗科植物的茎叶,化学成分含淫羊藿甙、甾醇、亚油酸等。现代研究揭示淫羊藿总黄酮甙能使 SRBC 免疫小鼠血清溶血素抗体水平较对照组提高 33.33%~58.7%、脾脏 PEC 数增加 67%、巨噬细胞吞噬水平提高 52%,并能影响免疫调节环路,因此认为有抗肿瘤作用^[3]。李翠玲用不同浓度的淫羊藿苷(ICA)对肝癌细胞 H₂₂ 荷瘤小鼠治疗,结果 9 mg/mL、4.5 mg/mL 浓度的抑瘤率分别为 24.6%、32.8%,病理示瘤组织坏死,推测为瘤细胞早期凋亡所致^[4]。淫羊藿与蛇舌草、半枝莲一样味淡薄,也就是有效成分含量稀薄,欲取得疗效,须大剂量运用。今人李可治癌,用蛇舌草 120 g 煎水,再用此水煮他药^[5],可供借鉴。

癌症是一种慢性病。实体瘤由于瘤体内血管生长发育不良,缺乏血管网,形成一定比例的乏氧细

值结合细胞学检查能显著提高诊断敏感性和特异性。由此看出,腹水肿瘤标志物检测优于血清肿瘤标志物,腹水与血清肿瘤标志物测定值的比值更有意义。临床上发现许多恶性肿瘤患者已有腹水中某些肿瘤标志物明显升高,而血清肿瘤标志物水平正常或低于腹水中的水平。而腹水肿瘤标志物诊断恶性腹水的合适界值可能不同于血清肿瘤标志物,还需进一步研究。

本研究的目的在于表明腹水 SAAG 及肿瘤标志物检测有助于腹水病因的鉴别,而且具有敏感性、特异性较高、操作简单、创伤少的优点,临床上应予以重视,尤其对那些影像学无阳性发现及未能行病理检查的患者,更有临床意义。

参考文献

[1]斯其连,姜建平,徐胜荣,等.186 例腹水临床分析[J].现代中西医结合杂志,2006,15(10):1 321
[2]Hoefs JC.Serum protein concentration and portal pressure determine the ascites fluid protein concentration in patients with chronic liver disease[J].J Lab Clin Med,1983,102:260
[3]Akriviadis EA,Kapnias D,Hadjigavriel M, et al.Serum/ascites albumin gradient: its value as a rational approach to the differential diagnosis of ascites[J].Scand J Gastroenterol,1996,31:814
[4]祁小鸣,解正林,毛志东,等.血清腹水白蛋白梯度的临床应用价值[J].临床和实验医学杂志,2006,5(12):1 910-1 911
[5]朱焕兴,杨永清.血清、腹水中 AFP、CEA 及 CA125 水平对良恶性腹水的诊断价值[J].放射免疫学杂志,2003,16(7):329-331
[6]Mas MR,Come MB,Sagfarkaya U,et al.CA125 a new marker for diagnosis and follow up of patients with tuberculous peritonitis[J].Dis Liver Dis,2000,32(7):595
[7]潘昆贻,郭秀筠,郑治修,等.消化系肿瘤患者血清 CA199 的检测[J].中国医师杂志,2000,2(2):113
[8]许举,杨蕊萍.联合检测血清及腹水肿瘤标志物对消化系统恶性肿瘤的诊断价值[J].临床消化病杂志,2000,11(4):161

(收稿日期:2011-08-22)

胞,这种癌细胞因代谢极低(旧称冬眠细胞)对放化疗极其抗性,这也是西医周期性化疗疗效不理想、难以根治的主要原因之一。采用大剂量周期性化疗是因为绝大多数化疗药有强烈的骨髓抑制作用,不得已而为之。要达到较好的疗效,就必须长期不间断治疗,使癌灶内乏氧细胞呈负增长,这要求药物无毒或毒性轻微。《内经》云:“坚者削之”。我们理解为坚硬的实体瘤须长期缓缓磨之,不宜间断冲击性治疗,我们称之为“磨削理论”,这是我们对实体瘤治疗的指导思想,实践证明是非常正确的。

参考文献

[1]陈建国,宋新明.中国肝癌发病水平的估算及分析[J].中国肿瘤,2005,14(1):28-30
[2]江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海科技出版社,1986.2 281
[3]刘春安,彭明.抗癌中草药大辞典[M].武汉:湖北科学技术出版社,1994.974
[4]李翠玲.淫羊藿苷体内抑瘤作用及其机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(2):137-141
[5]李可.李可老中医危重症疑难病经验专辑[M].太原:山西科学技术出版社,2005.336

(收稿日期:2011-07-28)