

解毒化痰通腑颗粒治疗湿热瘀毒型 中晚期胰腺癌的疗效观察*

戴玲玲

(烟台市中医医院肿瘤三科,烟台 264001)

摘要:[目的]观察解毒化痰通腑颗粒治疗湿热瘀毒型中晚期胰腺癌的临床疗效。[方法]将50例患者按随机数字表法随机分为2组,治疗组25例患者在吉西他滨化疗的前提下,加服解毒化痰通腑颗粒,对照组25例患者用化疗加安慰剂治疗。两组均治疗4个疗程,21d为1个疗程,观察其近期疗效和中医症状改善,T细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+及自然杀伤细胞(NK细胞)等免疫功能指标,肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA199)和凝血系列中凝血酶原时间(PT-T)、活化部分凝血活酶时间(APTT-T)、D-二聚体及血小板计数(PLT)指标。[结果]治疗组近期疗效中完全缓解(CR)0例,部分缓解(PR)18例,总有效率为72%;对照组CR0例,PR15例,总有效率为60%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组临床症状显著改善率为24%,总有效率为84%;对照组显著改善率为8%,总有效率为56%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+及NK细胞较治疗前增加,且均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后CEA、CA199变化差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组PT-T、APTT-T、D-二聚体及PLT均较治疗前降低,且低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组不良反应发生率低于对照组。[结论]解毒化痰通腑颗粒治疗湿热瘀毒型中晚期胰腺癌疗效确切,安全可靠。

关键词:解毒化痰通腑颗粒;中晚期胰腺癌;临床研究

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2014)05-0270-04

近年来在全球范围内,胰腺癌的发病率逐年升高,在中国胰腺癌的死亡率由第10位上升到第5位^[1]。胰腺癌早期缺乏典型临床表现,且侵袭性强,病程短,进展快,病死率高。目前对胰腺癌治疗的共识为综合治疗,首选的治疗仍是手术切除,但1年生存率仍很低(小于20%)^[2]。中医药治疗胰腺癌已引起越来越多医家的重视,以中医药为主的综合治疗,合理配合使用低强度化疗或放疗、生物学治疗、激光、冷冻和射频治疗等,可控制肿瘤的发展过程,减轻患者痛苦,提高患者生活质量。单纯中医药维持治疗也可作为不能承受手术、放、化疗治疗的终末期癌症患者的主要治疗手段,起到延缓肿瘤的进展,延长生存期,改善临床症状的作用^[3]。解毒化痰通腑法是本课题组根据多年肿瘤临床经验并结合现代医学理论概括出来的。胰腺癌病机为正气内存,邪留毒聚,毒瘀并存,久病入络,并且这一病机贯穿肿瘤的发生、发展、直至死亡整个过程^[4],从而

提出了“解毒化痰通腑”是湿热瘀毒型中晚期胰腺癌治疗原则。本研究通过对解毒化痰通腑颗粒联合化疗在治疗湿热瘀毒型中晚期胰腺癌的临床疗效及安全性进行评价,为探索中晚期胰腺癌综合治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准与排除标准

1.1.1 诊断标准 采用《常见恶性肿瘤诊治规范》的胰腺癌有关诊断标准,且均经细胞学或组织病理学确诊为上皮源性肿瘤。中医证候诊断标准根据2002年《中药新药临床研究指导原则》^[5]并结合临床,定为湿热瘀毒型标准。

1.1.2 纳入标准 符合胰腺癌诊断标准^[6],根据2002年国际抗癌联盟(UICC)的TNM肿瘤分期,为Ⅲ、Ⅳ期,无法行根治性切除或拒绝行手术治疗者;具有可测量病灶;预期生存期 ≥ 3 个月。

1.1.3 排除标准 治疗期间患者依从性差,临床资料不完全者;卡氏评分(KPS)积分 ≤ 60 分;生命体征不稳定及严重肝肾功能不全等化疗禁忌证者。

1.2 一般资料 按照病例诊断和排除标准,全部观

* 基金项目:山东省中医药管理局科研项目。

作者简介:戴玲玲(1978-),女,硕士,主要从事中西医结合肿瘤内科工作。

察病例为烟台市中医医院2011年3月—2012年6月确诊为中晚期胰腺癌的患者共50例。按随机数字表法将纳入患者分为两组,治疗组为口服解毒化痰通腑颗粒加吉西他滨化疗,对照组为安慰剂加吉西他滨化疗。其中治疗组25例,男14例、女11例,平均年龄(55.2±13.9)岁;对照组25例,男13例、女12例,平均年龄(56.4±14.8)岁。两组患者年龄、性别及分期差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方案 两组患者入院完善各项检查后,均采用吉西他滨化疗,每21d为1个周期。治疗组在吉西他滨化疗的基础上采用解毒化痰通腑颗粒(组成:白花蛇舌草30g,干蟾蜍皮6g,守宫2条,蛇六谷10g,大黄6g,绞股蓝15g,白豆蔻10g),按比例取上述中药材由烟台中医院制剂室加工成颗粒剂,每包10g,每次1包,每日2次,口服。对照组在化疗基础上加服安慰剂(绿茶10g,淀粉适量,加工成颗粒剂)每包10g,每次1包,每日2次,口服。两组用药均21d为1个疗程,连续治疗4个疗程。每3个月进行1次随访。

1.4 观察项目及疗效标准 免疫功能 观察患者治疗前后症状、体征和不良反应等情况。采用BD流式细胞仪检测患者治疗前后T细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+及自然杀伤细胞(NK细胞)变化。采用日本产TBA-120FR全自动生化分析仪检测肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA199)和凝血系列[凝血酶原时间(PT-T)、活化部分凝血活酶时间(APTT-T)、D-二聚体]、血小板计数(PLT)各项指标变化情况。中医症状疗效标准参考《中药新药临床研究指导原则》,并根据临床症状、体征的变化进行制定,包括显著改善、部分改善和无改善。西医近期疗效标准按世界卫生组织(WHO)制定的标准判断完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(NC),进展(PD)。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对t检验,组间比较采用两独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后近期疗效比较 治疗组中CR 0例,PR 18例,总有效率为72%;对照组CR 0例,PR 15例,总有效率为60%,两组疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示解毒化痰通腑颗粒联合化疗与单药化疗的近期疗效无统计学差异。见表1。

表1 两组患者治疗后近期疗效比较 例(%)

组别	例数	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	稳定 (NC)	进展 (PD)	总有效率 (%)
治疗组	25	0(0)	18(72)	6(24)	1(4)	72
对照组	25	0(0)	15(60)	7(28)	3(12)	60

2.2 两组治疗后中医临床症状改善的疗效比较

治疗组显著改善率为24%,总有效率为84%;对照组显著改善率为8%,总有效率为56%,两组疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=4.67, P<0.05$),提示解毒化痰通腑颗粒联合化疗在治疗中晚期胰腺癌的临床症状改善疗效方面优于单药化疗。见表2。

表2 两组患者治疗后临床症状改善疗效比较 例(%)

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	总有效率(%)
治疗组	25	6(24)	15(60)	4(16)	84*
对照组	25	2(8)	12(48)	11(44)	56

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后免疫功能指标变化情况比较

经治疗,治疗组患者CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比例较治疗前增加,差异有统计学意义($P<0.05$),同时NK细胞亦较治疗前增加,差异有统计学意义($P<0.01$)。而对照组治疗前后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+差异无统计学意义($P>0.05$),NK细胞较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。且治疗后治疗组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比例及NK细胞均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组免疫指标水平比较($\bar{x}\pm s$) %

组别	时间	CD3+	CD4+	CD4+/CD8+	NK细胞
治疗组	治疗前	61.17±4.82	32.15±3.58	1.32±0.23	14.02±4.11
	治疗后	65.94±4.37 ^{△*}	36.46±3.81 ^{△*}	1.45±0.18*	16.32±4.07 ^{△△*}
对照组	治疗前	61.05±4.82	32.17±2.28	1.29±0.16	13.86±4.99
	治疗后	62.39±4.65	33.52±3.17	1.31±0.21	11.49±4.05 [△]

注:与治疗后对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$ 。

2.4 两组治疗前后肿瘤标志物CEA、CA199变化情况比较

治疗组25例患者中有20例治疗前CA199异常升高(>37U/mL),治疗后下降6例,上升4例,未发现变化有10例;对照组25例患者中有21例治疗前CA199异常升高(>37U/mL),治疗后下降5例,上升7例,未发现变化有9例。治疗组25例患者中有18例治疗前CEA异常升高,治疗后下降8例,上升2例,未发现变化有8例;对照组25例患者中有17例治疗前CEA异常升高,治疗后下降7例,上升4例,未发现变化有6例。两组治疗

前后 CEA、CA199 的变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.5 两组治疗前后凝血指标变化情况比较 治疗前两组患者 PT-T、APTT-T、D-二聚体及 PLT 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组患者治疗后 PT-T、APTT-T、D-二聚体及 PLT 与治疗前比较差异有统计学意义且降低 ($P<0.05$)；对照组 APTT-T 和 D-二聚体与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后治疗组 PT-T、APTT-T、D-二聚体及 PLT 水平均低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后凝血指标变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	PT-T(s)	APTT-T(s)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	PLT($10^9/\text{L}$)
治疗组	治疗前	15.34±2.18	48.31±2.01	525.63±60.56	350.82±30.28
	治疗后	13.89±2.03 ^{△*}	32.58±3.79 ^{△*}	283.27±31.20 ^{△*}	301.74±20.52 ^{△*}
对照组	治疗前	15.41±2.20	47.29±2.14	515.70±41.61	354.79±31.02
	治疗后	15.07±2.11	36.88±3.54 [△]	453.72±41.05 [△]	331.33±20.40

注:与治疗前对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

2.6 安全性观察 治疗组 25 例患者有 1 例患者出现恶心呕吐、延迟性腹泻,1 例患者出现骨髓抑制,无肝肾功能损害。对照组 25 例患者有 4 例患者出现恶心呕吐、延迟性腹泻,2 例患者出现骨髓抑制,2 例患者肝肾功能损害。治疗组不良反应发生率低于对照组。

3 讨论

中医古籍中并无胰腺癌的病名,中医对其论述,散见于“脘痛”、“膈痛”、“痞气”、“积聚”、“伏梁”、“黄疸”等篇章^[7]。现代中医各医家对胰腺癌中医病机认识大致分为以脾虚为主或以邪实(痰、湿、热、毒等)为主辨证论治两种主要观点,临床治则和治法不同,虽有一定疗效,但治疗效果均不理想。本研究认为胰腺癌多见湿热毒邪、血瘀、气滞,三者交阻的症状,毒瘀互结是胰腺癌的病理关键,核心病机为“邪实”。临床上绝大部分胰腺癌患者中医辨证属于湿热瘀毒型,因此提出了“解毒化瘀通腑”是湿热瘀毒型中晚期胰腺癌治疗原则。拟定解毒化瘀通腑颗粒为治疗的基本方应用于临床观察。

解毒化瘀通腑颗粒中多种虫类药并用,性善走窜,易达病灶,配合其他清热化湿、解毒化瘀通腑之品,祛邪而不伤正。现代药理研究表明解毒祛瘀通腑之品可有效抑制蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与激活子 3(JAK2/STAT3)的信号传导通路,使血清中瘦素水平降低,从而降低肿瘤细胞活性和促进凋亡,抑制肿瘤细胞生长^[8]。其中白花蛇舌草、绞股蓝

能显著抑制肿瘤细胞的有丝分裂,并能增强机体免疫功能^[9-10];白花蛇舌草能够控制或消除肿瘤及其周围的炎症和水肿,主要通过抑菌对抗多种微生物毒素及其他毒素,而抑制炎症渗出、增生。同时,具有较强的抗肿瘤活性,并对荷瘤机体具有包括提高免疫功能在内的广泛的调节作用^[11]。蟾皮中的华蟾酥毒基能抗肿瘤,保护和提高机体的免疫功能^[12];研究发现守宫多糖体外可增强淋巴细胞的抗肿瘤免疫^[13];蛇六谷的主要成分甘聚糖能有效干扰肿瘤细胞的代谢功能,并通过诱导肿瘤细胞凋亡,产生抑瘤作用^[14];大黄可促进人体产生干扰素,调高免疫能力^[15];白豆蔻提取物可破坏肿瘤细胞外围防护因子,使肿瘤组织容易被损害,同时增强肿瘤免疫功能^[16]。

本研究结果提示,解毒化瘀通腑颗粒治疗湿热瘀毒型中晚期胰腺癌患者有较好的疗效,能减轻患者的临床症状,有效地提高了 T 细胞亚群 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 及 NK 细胞免疫功能指标,以及改善 PT-T、APTT-T、D-二聚体及 PLT 水平,不良反应发生率降低,效果优于单药化疗,对湿热瘀毒型中晚期胰腺癌患者具有确切的治疗效果。

参考文献

- [1] Wang P, Meng ZQ, Chen Z, et al. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome—a study based on 3011 patients in China[J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(5):541-546.
- [2] Wang P, Meng ZQ, Chen Z, et al. Survival rate of pancreatic cancer in elderly patients [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(82-83):681-686.
- [3] 贾英杰,王晶,张莹,等. 中药对中晚期恶性肿瘤患者生活质量影响[J]. 天津中医药, 2006, 23(4):279-281.
- [4] 陈军,贾英杰,张蕴超,等. 解毒祛瘀法对乳腺癌小鼠瘦素及其受体干预机制研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(5):226-227.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:85-89, 233-237.
- [6] Wang P, Chen Z, Huang WX, et al. Current preventive treatment for recurrence after curative hepatectomy for liver metastases of colorectal carcinoma: A literature review of randomized control trials[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(25):3817-3822.
- [7] 施丽婕,杨强. 从脾阴虚论治胰腺癌相关性腹泻 30 例[J]. 天津中医药, 2007, 24(5):375-376.
- [8] 贾英杰,田菲,陈军,等. 解毒祛瘀法对肿瘤血管生成影响的实验研究[J]. 天津中医药, 2004, 21(6):467-469.

- [9] 高超,刘颖,刘永彪.白花蛇舌草对荷瘤鼠脾脏淋巴细胞影响的实验研究[J].放射免疫学杂志,2006,19(4):310-312.
- [10] 钱浩,傅深,蒋国梁,等.绞股蓝在原发肺癌放疗和化疗中对细胞免疫功能的保护作用[J].上海医科大学学报,1995,22(5):363-366.
- [11] 周洁,李竹庭.中药与肿瘤免疫[J].天津中医药,2004,21(3):227-228.
- [12] 范忠泽,梁芳,李琦,等.晚期胰腺癌的中医药诊疗现状分析[J].辽宁中医杂志,2008,35(5):679-681.
- [13] 闫祝辰,张晓宇,吴雄志,等.守宫多糖对淋巴细胞增殖与细胞毒作用的影响[J].中草药,2007,8(8):1230-1233.
- [14] 陈培丰,刘鲁明.中药蛇六谷抗癌活性及诱导癌细胞凋亡[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(9):30-32.
- [15] 焦东海,杜上鉴.大黄研究[M].上海:上海科学技术出版社,2000:226-235.
- [16] 姜玉华,宋霆婷.中药加化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效分析[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(24):1907-1908.
- (收稿日期:2014-04-28)

Evaluation of efficacy of Jiedu Huayu Tongfu granule on advanced pancreatic cancer patients with damp-heat and stasis-toxic syndrome

DAI Ling-ling

(The Third Oncology Department, Hospital of Traditional Chinese Medicine in Yantai city, Yantai 264001, China)

Abstract: [Objective] To observe the clinical curative effect of Jiedu Huayu Tongfu granule in the treatment of the Damp-heat and Stasis-toxic advanced pancreatic cancer. **[Methods]** The 50 patients were randomly divided into 2 groups, 25 patients in treatment group were based on gemcitabine, and Jiedu Huayu Tongfu granule, control plus placebo group of 25 patients treated with chemotherapy. The two groups were treated for 4 courses, 21 days are 1 treatment course, observe its curative effect and TCM symptom improvement, index function of T cell subsets of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ and NK cell immunity, tumor markers CEA, CA199, and coagulation series (PT-T, APTT-T, D2 dimer and platelet (PLT) index. **[Results]** In the treatment group, curative effect in complete remission (CR) was 0 cases, and partial remission (PR) was 18 cases, the total efficiency of 72%. In control group, CR was 0 cases; PR was 15 cases, and the total effective rate was 60%, no significant difference ($P>0.05$). In treatment group, the clinical symptoms improved rate was 24%, total efficiency of 84%. In control group significantly improved rate was 8%, the total efficiency of 56%, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ and NK cells of the treatment group were increased, compared with that before treatment, and were higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the two groups before and after treatment, CEA, CA199 were no statistically significant difference ($P>0.05$). PT, APTT, D2 dimer and PLT in treatment group were lower than those before therapy, and lower than that of control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reaction was lower than that control group. **[Conclusion]** Jiedu Huayu Tongfu Granule has better effect and safety on the patients with advanced pancreatic cancer.

Key words: Jiedu Huayu Tongfu granule; advanced pancreatic cancer; clinical study