

参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤的临床观察

李佩文¹, 毕国文², 刘宝宽², 谢海燕²

(1. 北京中日友好医院, 北京 100029; 2. 丽珠集团利民制药厂, 广东 韶关 512028)

[摘要] 目的:通过对恶性肿瘤患者应用参芪扶正注射液(简称参芪液),验证该药的临床疗效及安全性。方法:随机分 3 组比较疗效。按照新药 II 级临床的观察方案进行严密观察。结果:参芪加化疗组对恶性肿瘤病灶缓解率(CR+PR)为 32.3%,化疗对照组(CR+PR)为 17.2%,参芪组(PR)为 2.6%;治疗组症状改善率 82.8%,参芪组为 79.8%,化疗组 36.8%,其中对乏力、食欲、睡眠及呕吐的症状改善更为明显,对体重、骨髓造血功能有很好的维护作用。该药可提高 NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群的活性,能增加巨噬细胞的吞噬功能。结论:该药对肿瘤的病灶有缓解和稳定作用,对临床症状有明显的改善效果,可提高患者的生存质量。

[关键词] 参芪扶正注射液;恶性肿瘤;增效与减毒;扶正固本

参芪扶正液是新研制的 II 类纯中药大输液,在 1996 年 5 月到 1998 年 5 月期间,用来治疗恶性肿瘤 504 例,其中参芪加化疗组(治疗组)279 例,单纯用参芪(参芪组)119 例,单纯使用化疗(化疗组)106 例,重点观察临床疗效及用药安全性。观察结果说明该药临床疗效显著,用药安全可靠。现报道如下。

1 临床资料

患者共 504 例,其中男性 335 例,女性 169 例,男女之比为 1.98:1。随机分为 3 组,治疗组 279 例,年龄 24~69 岁,平均 56.0 岁;化疗组 106 例,年龄 26~69 岁,平均 54.3 岁;参芪组 119 例,年龄 25~69 岁,平均 55.8 岁。疾病诊断标准依据卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1]中临床症状、影像、病理学及细胞学诊断。肺癌 201 例,其中治疗组 108 例、化疗组 52 例、参芪组 41 例;消化道癌 182 例,其中治疗组 99 例、化疗组 45 例、参芪组 38 例;乳腺癌 23 例,其中治疗组 18 例、化疗组 1 例、参芪组 4 例;肝癌 31 例,其中治疗组 14 例、化疗组 1 例、参芪组 16 例;其他肿瘤 67 例,其中治疗组 40 例、化疗组 7 例、参芪组 20 例。

分期依据见参考文献[2]。治疗组 279 例,其中 I 期 2 例,II 期 58 例,III 期 97 例,IV 期 122 例;化疗组 106 例,其中 I 期 0 例,II 期 15 例,III 期 40 例,IV 期 51 例;参芪组 119 例,其中 I 期 3 例,II 期 11 例,III 期 33 例,IV 期 72 例。

中医诊断标准参照卫生部《中药新药临床研究

指导原则》^[2],以气虚证为主,兼顾血瘀证。治疗组 279 例,其中气虚型占 92.83%(259 例),血瘀型占 7.17%(20 例);化疗组 106 例,其中气虚型占 88.68%(94 例),血瘀型占 11.32%(12 例);参芪组 119 例,其中气虚型占 91.6%(109 例)、血瘀型占 8.4%(10 例)。

全部病例卡氏生活质量评分 > 60 分,治疗前心、肝、肾功能基本正常,无明显合并症。

以上各项临床资料,经统计学检验,组间分布较均衡,有可比性。

2 治疗方法

2.1 药物 参芪扶正注射液(参芪液)由黄芪、党参组成,丽珠集团利民制药厂生产,生产批号分别为:961010,970401,970815,每瓶 250 ml。化疗药物:5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、环磷酰胺。

2.2 用药方法 治疗组:静脉滴注参芪液 250 ml,每天 1 次,21 d 为一个周期,2 个周期为一个疗程。化疗方案以 FMC 为主,即 5-氟尿嘧啶 500 mg,丝裂霉素 4 mg,环磷酰胺 1.5 mg,静脉滴注,每周两次,10 次为一个疗程。参芪液与化疗药物同步使用。化疗组:化疗方案同治疗组。参芪组:单用参芪液,方法同治疗组。各组均 1 个疗程结束时评定疗效。

2.3 观测指标 主要观察中医证候、体重、健康状况及有关免疫、心、肝、肾功能及血象等指标治疗前后变化。由科研组专人负责。

①中医证候:主要观察神疲乏力、恶心呕吐、食欲、睡眠、腹痛、腹泻、腹胀、自汗等证候及舌脉变化,每周观察记录 1 次。②生存质量:按卡氏计分标

准⁽²⁾计分,治疗期间每周评价 1 次。③缩瘤情况:带瘤患者治疗前后测量瘤体变化情况。④药物安全性监测:血象(白细胞、血红蛋白、血小板),每周复查 1 次;肝功能、肾功能、心功能,治疗前后各检查 1 次。⑤不良反应观察:口腔炎、皮肤、脱发、周围神经、出血、肺毒性症状等,每周记录 1 次。⑥免疫功能测定:自然杀伤细胞(NK 细胞)、白细胞介素 II(IL-2)、T 淋巴细胞亚群(CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₄⁺/CD₈⁺)、巨噬细胞吞噬功能,治疗前后各检查 1 次。

3 结果

3.1 瘤体变化

按照 WHO 制定的实体瘤客观疗效评定标准⁽²⁾,分为完全缓解(CR):可见病灶全部吸收者,并持续 1 个月以上;部分缓解(PR):病灶缩小到 50% 或扩大不足 25%;稳定(NC):病灶缩小不到 50% 或扩大不到 25%;恶化(PD):病灶较疗前扩大 25%。治疗组 164 例,CR 7 例,PR 46 例,NC 83 例,PD 28 例,缓解率(CR+PR)32.3%,稳定以上率(CR+PR+NC)82.9%;化疗组 64 例,CR 1 例,PR 10 例,NC 31 例,PD 22 例,缓解率 17.2%,稳定以上率 65.6%,参芪组 76 例,CR 0 例,PR 2 例,NC 60 例,PD 14 例,缓解率 2.6%,稳定以上率 81.6%。统计学表明(χ^2 检验):治疗组缓解率高于化疗组,有显著性差异($P < 0.05$);治疗组与参芪组稳定以上率高于化疗组,有显著性差异($P < 0.05$)。

3.2 体重变化

疗后较疗前体重增加或减少 ≥ 1 kg,作为“增加”或“下降”,未超过 1 kg 者为稳定。

治疗组 279 例,体重增加、稳定和下降分别为 133 例、119 例和 27 例,增加率为 47.6%,稳定以上率 90.3%;参芪组 119 例,体重增加、稳定和下降分别为 44 例、60 例和 15 例,增加率为 40.0%,稳定以上率为 87.4%;化疗组 106 例,体重增加、稳定和下降分别为 8 例、40 例和 58 例,增加率为 7.5%,稳定以上率为 45.3%。治疗组、参芪组与化疗组比较,经 Ridit 检验均有显著性差异($P < 0.01$)。

说明参芪注射液能够有效地纠正由化疗所引起的体重低落情况,并提示可以改善肿瘤所造成的机体消耗状态。

3.3 生存质量变化(卡氏评分变化)

以卡氏计分标准⁽²⁾为指标,凡疗程结束后较治疗前评分增加大于 10 分者为提高,减少大于 10 分

者为降低,增加或减少小于 10 分者为稳定。

治疗组 279 例,治疗前后卡氏评分改善、稳定、下降分别为 151 例、108 例和 20 例,改善率为 54.1%;参芪组 119 例,治疗前后卡氏评分改善、稳定、下降分别为 72 例、34 例和 13 例,改善率为 60.5%;化疗组 106 例,治疗前后卡氏评分改善、稳定、下降分别为 21 例、53 例和 32 例,提高率为 19.8%。治疗组、参芪组与化疗组比较,皆有显著性差异($P < 0.05$)。

结果说明参芪注射液除对化疗药物有明显的减毒作用外,而且通过扶正固本的功效可直接改善患者的生存质量。

3.4 临床证候变化 依据中医证候疗效评定标准⁽³⁾,临床证候积分值下降 $\geq 2/3$ 为显著改善,积分下降 $\geq 1/3$ 为部分改善,积分无变化者为无改善。治疗组 279 例,临床证候显著改善、部分改善、无改善分别为 115 例、116 例、48 例;参芪组 119 例,临床证候显著改善、部分改善、无改善分别为 48 例、47 例、24 例;化疗组 106 例,临床证候显著改善、部分改善、无改善分别为 6 例、33 例、67 例。治疗组、参芪组与化疗组比较,均有显著性差异($P < 0.01$)。结果说明参芪注射液对临床证候的改善率有显著性提高。

3.5 临床症状变化

参照文献[1]的分级标准,对临床症状按轻重分为 0, I, II, III 级。观察结果表明参芪注射液可明显改善由肿瘤本身及化疗所导致的多组临床症状,尤其对乏力、食欲减退、失眠及恶心呕吐等几个主要症状有显著改善。结果经 Ridit 检验,各症状治疗组与化疗组比较, $P < 0.01$,参芪组与化疗组比较 $P < 0.05$ 。

3.6 实验室检查

3.6.1 三组治疗前后白细胞变化情况,见表 1。

表 1 3 组治疗前后白细胞变化情况 $\times 10^9 \cdot L^{-1}$

组别	n	白细胞	
		治疗前	治疗后
治疗组	279	6.93 ± 3.00	6.78 ± 2.28
化疗组	106	7.62 ± 5.30	5.60 ± 2.59 ¹⁾
参芪组	119	6.69 ± 2.85	6.69 ± 2.64

注:①与治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.01$ ② $\bar{x} \pm s$ (表 2~4 同)

治疗组疗后白细胞低于 $4 \times 10^9 / L$ 19 例,占 6.8%;化疗组 25 例,占 23.6%,参芪组未见低于 4

$\times 10^9/L$ 者。治疗组与化疗组比较,有显著性差异 ($P < 0.05$)。说明参芪扶正注射液有较好的防止白细胞下降的作用。

3.6.2 NK 细胞活性 结果见表 2。

结果经 t 检验 $P < 0.01$,说明参芪注射液有增加 NK 细胞活性的作用。

3.6.3 巨噬细胞吞噬功能 结果见表 3。

表 2 3 组治疗前后 NK 细胞计数的变化

组别	n	疗前	疗后
治疗组	167	37.44 ± 8.64	41.41 ± 10.57 ¹⁾
化疗组	70	36.09 ± 5.05	32.21 ± 6.52 ¹⁾
参芪组	73	35.61 ± 7.42	38.31 ± 8.85 ¹⁾

表 3 3 组治疗前后巨噬细胞吞噬功能的变化

组别	n	吞噬率 %		吞噬指数	
		疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	61	43.6 ± 12.6	50.3 ± 11.8 ¹⁾	0.52 ± 0.12	0.59 ± 0.16 ³⁾
化疗组	20	41.0 ± 7.3	33.7 ± 8.2 ¹⁾	0.52 ± 0.11	0.41 ± 0.13 ¹⁾
参芪组	11	39.5 ± 11.9	44.1 ± 9.9 ²⁾	0.44 ± 0.11	0.55 ± 0.11 ³⁾

注:①与治疗前比较 ²⁾ $P > 0.05$ ³⁾ $P < 0.05$ (表 4 同) ②化疗组疗后比疗前吞噬指数降低为有统计意义

3.6.4 3 组患者治疗前后免疫功能的变化 结果见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后 T_4/T_8 的变化

组别	疗前	疗后
治疗组	1.493 ± 0.434	1.547 ± 0.414 ³⁾
化疗组	1.590 ± 0.431	1.516 ± 0.388 ³⁾
参芪组	1.306 ± 0.384	1.405 ± 0.430 ³⁾

表 4 说明参芪注射液可一定程度地提高 T_4/T_8 值,从而提高了 T 细胞亚群的活性。而化疗组的结果正相反。

3.7 毒副作用

临床观察结果表明,参芪液对心、肝、肾功能无损伤作用,注射部位无静脉炎发生,极个别患者有低度发热,可自行缓解。

4 结论

参芪扶正注射液是选用黄芪、党参,经过先进的生产工艺,制备成中药大输液,药物质量稳定,有效成分可控。在“壮人无积,虚人有之”的中医理论指导下,运用补气治则,对气虚证的肿瘤患者,采用扶

正固本、活血化瘀的治疗方法。

参芪液具有补中益气、活血化瘀、消症散结的功效,对恶性肿瘤有一定的缓解癌灶作用,这可能由于免疫应答作用而引起的,对化疗药物有一定的增效作用,可显著提高患者的生存质量。该药对化疗药物有减毒作用,在增加体重,改善乏力、食欲、睡眠、恶心呕吐方面效果尤为显著,可减轻化疗药物对肝、肾、神经方面的损害,维护造血系统功能,提高机体的细胞免疫功能。观察结果还表明,参芪液临床应用安全可靠,无明显毒副反应和配伍禁忌。

[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. 1, 3, 4, 9 分册.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 3 辑. 1997.
- [3] 李乃卿. 西医外科学. 北京:人民卫生出版社, 1993.
- [4] 王振生. 实验检查的临床分析与诊断. 杭州:浙江科学技术出版社, 1986.

[责任编辑 古云霞]