

华蟾素在进展期胃癌新辅助化疗中的疗效观察

● 卢传辉* 洪明 刘凯华 尤俊[▲]

摘要 目的:观察中药华蟾素注射液联合 FOLFOX4 方案对进展期胃癌术前新辅助化疗的近期疗效、免疫功能变化情况。方法:将 62 例局部进展期胃癌患者随机分成 2 组,实验组采用 FOLFOX4 方案化疗同时加用华蟾素注射液 20ml/d, 静脉滴注, 10d 为 1 个疗程, 连用 3 个疗程;对照组予单用 FOLFOX4 方案化疗。结果:实验组总有效率高于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$);实验组化疗后与化疗前比较, NK 细胞活性、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞计数上升, $CD8^+$ T 细胞计数下降, 差异有显著性意义($P < 0.05$);对照组化疗后 NK 细胞活性、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞有所升高, 但与治疗前比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。结论:华蟾素注射液联合 FOLFOX4 方案在进展期胃癌术前新辅助化疗中, 能提高疗效, 改善免疫功能, 提高生活质量。

关键词 华蟾素注射液 胃肿瘤 新辅助化疗

胃癌是我国发病率居第二位的恶性肿瘤, 其中进展期胃癌占我国胃癌总发病的 80% 以上。但是进展期胃癌的患者仅 40% ~ 50% 能够获得根治性手术切除, 即使行根治性手术切除术后, 也有 50% ~ 90% 的患者出现复发和死亡, 5 年生存率在 30% 左右^[1]。因此, 在进展期胃癌的综合治疗中, 能否提高根治性手术切除率及微转移病灶的清除是目前的研究热点, 也是进展期胃癌新辅助化疗的意义所在。华蟾素注射液是我国传统药材蟾蜍皮经加工提取制成的注射针剂, 具有清热解毒、利水消肿、化瘀溃坚等作用, 临床用于治疗消化系统恶性肿瘤已有近 20 年的历史。近年来, 随着对华蟾素所含有效成分的进一步剖析, 临床应用中也有了更深入的研究, 现已证实华蟾素具有抑制肿瘤细胞生长、抗病毒、增强机

体免疫力、麻醉、强心、诱导血管收缩、止痛的作用^[2]。我们选取厦门大学附属第一医院胃肠外科 2009 年 2 月 ~ 2013 年 12 月间共 62 例进展期胃癌病例, 采用华蟾素注射液联合 FOLFOX4 方案术前新辅助化疗, 取得了较满意的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取厦门大学附属第一医院胃肠外科 2009 年 ~ 2013 年住院病人中符合纳入标准的 62 例原发性胃癌患者进入本研究, 随机分为 2 组, 每组各 31 例。其中男 34 例, 女 28 例; 年龄 37 ~ 71 岁, 平均年龄为 54 ± 17 岁; 肿瘤发生部位: 贲门癌 21 例, 胃窦癌 29 例, 胃体癌 12 例; 病理类型: 管状腺癌 28 例, 粘液腺癌 15 例, 印戒细胞癌 12 例, 低分化腺癌 7 例; 平均 Karnofsky 评分 71 分。实验组和对照组所选取病人性别、年龄、病理分型、肿瘤生长部位、karnofsky 评分等情况基本一致, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 所有病例均经纤维胃镜检查, 胃粘

* 作者简介 卢传辉, 男, 副教授, 副主任医师。主要从事胃肠外科临床治疗和研究工作。

▲ 通讯作者 尤俊, 男, 主任医师。主要从事胃肠外科基础与临床研究工作。E-mail: youjunxm@163.com

• 作者单位 厦门大学附属第一医院(361003)

膜病灶组织活检病理证实的原发性胃癌患者^[3];临床分期根据《NCCN 胃癌临床实践指南》^[4]为Ⅲ期和部分ⅡB 期(包括 T4 或考虑 N 转移的局限性进展期胃癌和术前评估不可切除进展期胃癌)。

1.3 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)未接受过放化疗、靶向等治疗;(3)近 2 个月以来未接受过免疫调节剂治疗;(4)经科室 MDT 讨论需行术前新辅助化疗者。

1.4 排除标准 (1)有远处转移者;(2)化疗期间出现Ⅲ度以上骨髓抑制或肝肾功能损害,经治疗仍无法继续按疗程化疗者。

1.5 治疗方法 对照组:术前化疗采用 FOLFOX4 方案,具体方案:奥沙利铂 85 mg/m² 静脉点滴,第一天;亚叶酸钙 200 mg/m²,静脉点滴,第一天;5-氟尿嘧啶 400 mg/m²,静脉推注,第一天,续予 5-氟尿嘧啶 600 mg/m²,使用化疗泵持续泵入 22 小时,第一天,第二天;每 3 周为 1 周期,共 3 个周期。实验组:前述化疗加华蟾素注射液 20ml/次,每日 1 次,静滴,连续 10 天为 1 个治疗疗程,每间隔 3 周进行下一疗程,共应用 3 个治疗疗程。化疗期间每周复查血、尿、粪常规和肝肾功能,因化疗毒副作用无法完成者剔除;化疗结束后 4 周左右进行胃癌根治手术。

1.6 观察指标 分别于化疗前及化疗 3 周期后检查以下指标:(1)彩超、增强 CT 测量胃肿瘤大小;(2)采用 EPICS-XL 流式细胞仪(美国 Coulter 公司产品)测定 NK 细胞活性及 T 淋巴细胞亚群变化。

1.7 疗效判断标准 根据 WHO 推荐的多脏器抗肿瘤药物疗效评价的标准^[5],分为(1)完全缓解(CR):所有可测病灶完全消失,而且病灶完全消失至少维持 4 周后复测证实。(2)部分缓解(PR):双径可测病灶,各病灶最大两垂直径之乘积总和减少 50% 以上,并在至少 4 周后复测证实;单径可测病灶,各病灶最大径之和减少 50% 以上,并在至少 4 周后复测证实;在多病灶时,PR 的标准以上述“总和”的消退为标准,并不要求所有病灶均缩小 50%,

然而任何病灶不得增大,也不得出现新病灶。(3)稳定(NC):双径可测病灶,各病灶最大两垂直径之乘积总和增大 <25%,或减少 <50%,并在至少 4 周后复测证实;单径可测病灶,各病灶直径的总和增大 <25%,或减少 <50%,并在至少 4 周后复测证实,然而必须无新病灶出现,并至少经 2 周期(6 周)治疗。(4)进展(PD):至少有 1 个病灶,双径乘积或在单径可测病灶时单径增大 25% 以上,或出现新病灶,或新出现胸、腹水且癌细胞阳性。

1.8 统计学方法 用 SPSS 12.0 统计软件包统计分析,数据计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较用 *t* 检验法,计数资料比较采用 χ^2 检验和秩和检验,*P* < 0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较情况 实验组和对照组完全缓解率分别为 12.9% 和 9.5%,两组对比差异无显著性意义(*P* > 0.05)。对照组有效率为 58.1%,实验组有效率为 74.2%,两组比较差异有显著性意义(*P* < 0.05),实验组优于对照组。见表 1。

表 1 两组疗效比较(例)

组别	n	CR	PR	NC	PD	完全缓解率 (%)	有效率 (%)
实验组	31	4	19	5	3	12.9	74.2*
对照组	31	3	15	8	5	9.5	58.1

注:与对照组有效率比较,**P* < 0.05。

2.2 NK 细胞活性和 T 淋巴细胞亚群变化比较情况 治疗前实验组和对照各项指标比较差异无显著性意义(*P* > 0.05)。实验组患者 NK 细胞活性较对照组明显升高,其中 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞明显增高,而 CD8⁺ T 细胞明显下降,跟治疗前比较差异有显著性意义(*P* < 0.05)。对照组 NK 细胞活性、CD3⁺、CD4⁺ T 细胞稍升高,但与治疗前比较差异无显著性意义(*P* > 0.05)。两组治疗后比较差异有显著性意义(*P* > 0.05),实验组优于对照组。见表 2。

表2 两组化疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞活性检测结果($\bar{x} \pm s$)

T 细胞亚群及 NK 细胞活性	实验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	72.39 ± 7.09	73.42 ± 6.17 ^{*#}	63.66 ± 8.31	64.50 ± 9.89
CD4 ⁺ (%)	37.17 ± 6.72	39.89 ± 6.44 ^{*#}	30.47 ± 7.28	32.78 ± 7.68
CD8 ⁺ (%)	33.58 ± 6.61	30.31 ± 6.28 ^{*#}	35.50 ± 7.99	32.74 ± 8.05
NK (%)	16.76 ± 6.82	22.52 ± 7.22 ^{*#}	15.53 ± 7.61	16.76 ± 6.12

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

祖国医学上无“胃癌”病名,根据其临床表现,当属于“噎膈”、“关格”、“反胃”、“胃痛”等病范畴。其病因主要是由于长期酒食不节,过食肥甘辛燥之品;或七情内伤,忧思悲怒;或劳倦内伤;或感受外来邪毒,导致脾胃升降功能失调,食积气滞,痰结血瘀,邪毒内壅,痰浊与气血相搏,结而成块成积,而形成癌肿。

华蟾素注射液(einobutaeniinjection, CINO)是由我国传统药材蟾蜍科动物中华大蟾蜍用现代工艺阴干全皮加工制成的水溶性注射剂,其具有化瘀溃坚,清热解毒,利水消肿等作用,在我国自二十世纪80年代应用至今,尤其对胃癌、原发性肝癌、肺癌、食管癌具有较好的疗效^[6]。自古以来,我国就有着丰富的蟾蜍治疗肿瘤的经验,蟾皮单独入药始见于《本经逢原》:“蟾皮,辛凉,微毒”,蟾蜍性能在《中华本草》中亦有记载:其“味辛、性凉,有毒,归心、肝、脾、肺经”,能“消积利水,解毒散结,杀虫消痞”。《神农本草经》中曾记载,“蟾蜍味辛,寒,主邪气,破癥坚,血、痈肿、阴疮,服之不患热病”,其药性的阐述为现代恶性肿瘤的治疗指引了一条新的方向。近年来随着对华蟾素生物药理活性的进一步研究,已证实华蟾素具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡、提高肿瘤患者免疫功能等功能^[7]。文献提示,华蟾素的主要化学成分包含四大类物质,一为蟾蜍内酯类,即强心甙体,包括脂蟾毒配基、华蟾毒基、19 氧代华蟾毒它灵、华蟾毒它灵等;二是蟾毒色胺类,主要是吲哚类生物碱,包括蟾蜍色胺内盐、5-羟色胺、蟾蜍绿啉、去氢蟾蜍色胺等;三是甾醇类,主要包括胆甾醇、7 α -羟基胆甾醇、7 β -羟基胆甾醇、麦角甾醇及菜油甾醇等;四是其它氨基酸、肾上腺素、有机酸、多肽及多糖、吗啡等。目前已证实华蟾素注射液其主要活性成分为蟾蜍二烯羟酸内酯成分,属强心甙体类化

合物,包括脂蟾毒配基、蟾毒灵、华蟾毒基等^[8]。进展期胃癌的新辅助化疗即术前辅助化疗,对于进展期胃癌,尤其是局部晚期的进展期胃癌患者,由于肿瘤的外侵,或者因亚临床转移灶的存在,手术经常只能达到姑息性切除,而且术后容易出现转移或复发,因此进展期胃癌患者在我国总体预后比较差。对于如何提高进展期胃癌患者的治疗有效率和生存期,国内外众多专家进行了各种研究和探索。而新辅助化疗是目前被大部分学者认为比较有效的方法之一,《NC-CN 胃癌临床实践指南》已经将术前新辅助作为对 T2 及更高分期胃癌的综合治疗。许多研究结果证实新辅助化疗可进一步提高外科综合疗效^[9]。近年来许多研究证明,华蟾素注射液在抗肿瘤细胞生长方面起着重要的作用,它可以抑制肿瘤细胞 DNA 的合成复制和细胞增殖,并且可以增强抑癌基因 p53 蛋白的表达,同时诱导肿瘤细胞分化、凋亡,增强机体免疫力等作用^[10]。而且华蟾素可以提高恶性肿瘤患者对综合治疗的耐受程度,减轻放化疗过程中对机体的毒副作用,最终延长肿瘤患者的生存期和改善生存质量。作为机体抵抗原发性肿瘤生长以及抑制肿瘤细胞出现转移的一道屏障,NK 细胞被起着重要的作用;T 细胞及其亚群在外周血中比较稳定地存在,其介导的细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的主要机制,通过其亚群的变化可以判断机体免疫功能的变化。本组病例采用华蟾素联合 FOLFOX4 方案化疗治疗进展期胃癌,与对照组相比,完全缓解率无明显差异,总有效率有显著差异,实验组能够提高进展期胃癌患者总的治疗效果。并且华蟾素能显著改善患者体内 T 淋巴细胞的水平,增加机体免疫力。综上所述,华蟾素联合化疗在进展期胃癌新辅助化疗中疗效优于常规化疗组,能提高机体的抗肿瘤免疫功能,明显缓解患者症状,改善其生活质量,疗效确切,说明华蟾素与化疗药物联合治疗进展期胃癌是术前新辅助化疗中的一种可选的方法。

(下转第 49 页)

使肌筋膜变厚、变硬,乃至使肌小节增生、变性,形成痉挛性结节或条索状物^[4,5]。由于形成的筋结点多卡压神经、血管、淋巴管,故常形成背部酸痛、钝痛、胀痛等一系列临床症状,并且对筋结点进行刺激时,常引起牵涉痛、肌肉抽搐等肌筋膜触发反应的临床表现^[6]。

本病在中医学中可归为“肌痹”范畴,我国历代医家对其病因病机及临床表现都进行详细的阐述。如《素问·痹论》曾云“风寒湿三气杂至,合而为痹也”;又云“痹者,闭也”。《灵枢·经筋》:“其病……结者皆痛及转筋”,故而其病因病机多为外伤或慢性劳损,气血运行不畅,致气滞血瘀,或因感受风寒湿邪侵袭,痹阻经络,日久经筋挛缩,发之为痹^[7]。因此不少学者对其采用了中药、针灸、推拿等多种治疗方式进行干预治疗,并取得不错的疗效^[8,9]。

三棱针又称为“锋针”,是为九针之一,《灵枢·九针论》:“锋针,取法于絮针。箝其身,锋其末,长一寸六分,主痛热出血。”背肌筋膜患者背部的筋结点,多为其病变部位气血凝滞之所,以针刺之,取其决凝开滞,涤痰祛瘀之意。并通过火罐的负压作用,促使局部毛细血管充血,加速血液运行,从而起到加快炎症因子的清除作用^[10]。

从本研究的结果来看,通过采用三棱针挑刺筋结点放血后,患者的临床总体有效率明显高于传统针刺及口服药物组患者,且VAS评分于治疗一个疗程结束后,三者无明显差异($P>0.05$),然后两个疗程结束后,三棱针组VAS评分明显低于其他两组,说明三

棱针放血的短期疗效与针刺及口服非甾体药物相当,但其长期疗效明显要优于其他两组患者,且避免了服药带来的副作用。故而说明,三棱针挑刺筋结点放血治疗背肌筋膜疼痛综合征是一种较为简便有效的方法。

参考文献

- [1] 黄强民,庄小强,谭树生. 肌筋膜疼痛触发点的诊断与治疗[M]. 广西南宁:广西科学技术出版社,2010:150.
- [2] 龙佳佳,庄小强,谭树生,等. 针刺肌筋膜触发点与经络穴位治疗腰背肌筋膜疼痛综合征临床观察[J]. 广西中医药大学学报,2012,15(3):17-19.
- [3] 国家中药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:212.
- [4] 邵开超,查和萍,范志勇,等. 肌筋膜“扳机点”动物模型的构建及针灸干预机制[J]. 针灸临床杂志,2013,29(11):55-56.
- [5] 杨方,高蓉,吉海旺,等. 游走罐疗法配合双氯芬酸钠缓释片治疗腰背肌筋膜炎36例[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(1):44-45.
- [6] 黄伟昌,李珊珊,范志勇,等. “扳机点”手法弹拨治疗腰背部肌筋膜疼痛综合征30例临床研究[J]. 江苏中医药杂志,2013,45(8):47-49.
- [7] 赵永华,胡永. 针灸推拿结合中药熏蒸综合治疗慢性腰背肌筋膜炎58例[J]. 中医临床杂志,2012,24(5):412-413.
- [8] 谢健周. “扳机点”浮线治疗腰肌筋膜疼痛综合征的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2011:13-17.
- [9] 赵永华,胡永. 针灸推拿结合中药熏蒸综合治疗慢性腰背肌筋膜炎58例[J]. 中医临床杂志,2012,24(5):412-413.
- [10] 杨晓贵. 梅花针刺血联合拔罐疗法治疗肌筋膜炎125例的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(4):120-121.
- [6] 黄景玉,赵志华,樊青霞. 华蟾素联合希罗达治疗晚期消化道恶性肿瘤[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(3):498-499.
- [7] 王双双,李柏,翟笑枫. 华蟾素注射液抗肿瘤应用及其机制研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2008,(5):436-438.
- [8] 苏永华,尹西才,谢觉民,等. 三种蟾毒单体对SMMC-7721、BEL-7402人肝癌细胞生长的抑制作用[J]. 第二军医大学学报,2004,24(4):393-395.
- [9] 王震,陈俊强. 进展期胃癌新辅助化疗相关研究的新进展[J]. 中国普通外科杂志,2012,21(4):456-461.
- [10] 张丙亮,吴华. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. 中外医学研究,2012,10(14):15-154.
- [1] Sakamoto J, Paoletti X. Meta-analyses of randomized trials assessing the interest of postoperative adjuvant chemotherapy in gastric cancer[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2008, 26(15S):4543.
- [2] 程文宁,肖家权. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 医学综述,2009,15(8):1193-1194.
- [3] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:360-365.
- [4] 季加孚. 胃癌NCCN临床实践指南2009版解读[J]. 中华消化外科杂志,2009,12(2):107-109.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:45.

(上接第43页)

参考文献