

注射用黄芪多糖联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌疗效观察

马莹,李润琴,贾建伟,苗静,王静

(天津市传染病医院 中西医结合 1 科,天津 300192)

摘要:目的 观察注射用黄芪多糖联合肝动脉栓塞化疗对原发性肝癌的治疗作用。方法 将 94 例原发性肝癌患者随机分为对照组和治疗组。对照组采用单纯肝动脉栓塞化疗,治疗组在肝动脉栓塞化疗的基础上联合注射用黄芪多糖,观察两组治疗后 6 个月、1 年、2 年的疗效及生存质量和生存率。结果 治疗组 1 年、2 年生存率显著优于对照组 ($P < 0.05$);治疗组在 1 年及 2 年时完全缓解和部分缓解总例数分别为 22 例 (59.46%) 和 15 例 (65.22%),对照组完全缓解和部分缓解总例数分别为 13 例 (41.94%) 和 5 例 (33.33%),两组差异显著 ($P < 0.05$);两组患者治疗后 6 个月、1 年及 2 年的 7 项指标及生活质量评分比较均显示治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 注射用黄芪多糖可显著提高原发性肝癌患者的单纯肝动脉栓塞化疗的效果,提高患者生活质量,延长生存时间,是治疗原发性肝癌的有效药物。

关键词:注射用黄芪多糖;原发性肝癌;肝动脉栓塞化疗

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)12-1856-03

原发性肝癌是指肝细胞或肝内胆管细胞发生的癌变。其死亡率在消化系统恶性肿瘤中占第 3 位,仅次于胃癌和食管癌^[1]。我国每年约有 11 万人死于肝癌,占全球肝癌死亡数的 42.5%,居世界第 1 位^[2]。本病可发生于任何年龄,但以 40~50 岁最多,男女比例为 2~5:1,世界各地原发性肝癌发病率均有上升趋势。既往用单纯西医方法治疗,效果不尽人意,生存率一直较低。近年来,随着中医药现代化研究的发展以及介入医学的广泛应用,使该病的临床疗效、患者的生存质量大大提高。

黄芪具有益卫固表、利水消肿之功。近年来许多学者研究表明黄芪多糖具有抗肿瘤作用,其在临床应用,具有增强机体免疫力、改善患者体力状况、提高生活质量的效果。笔者以注射用黄芪多糖联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌,疗效满意。

1 资料与方法

1.1 临床资料:入选病例共 94 例,均来源于本院住院病人,诊断均符合第四届全国肝癌学术会议 1999 年通过的肝癌诊断标准,并经腹部彩超、腹部 CT 及甲胎蛋白 (AFP) 检查确诊。随机分为 2 组,治疗组 48 例,男性 32 例,女性 16 例;年龄 42~71 岁,平均 (52.79±5.14) 岁;其中乙型肝炎病毒标志物阳性 30 例,丙肝病毒标志物阳性者 18 例;肝功能 Child-pugh 分级:A 级 17 例、B 级 26 例、C 级 5 例。对照组 46 例,男性 33 例,女性 13 例;年龄 42~73 岁,平均 (54.38±4.28) 岁;其中乙型肝炎病毒标志物阳性 31 例,丙肝病毒标志物阳性者 15 例;肝功

能 Child-pugh 分级:A 级 15 例、B 级 27 例、C 级 4 例。两组临床资料经 χ^2 检验,差异不显著 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法:对照组采用单纯肝动脉栓塞化疗,肝动脉化疗栓塞 (TACE) 采用 Seldinger 穿刺技术,经股动脉插管至肝总动脉或肝固有动脉,行腹腔动脉造影,了解血管解剖、肿瘤血管的数目类型等情况,再进行超选择性血管灌注化疗。化疗方案为卡铂 300 mg、丝裂霉素 20 mg、5-FU 1 000 mg,根据 TACE 术后恢复情况,每 4~8 周重复治疗,平均 4 次/例,最多治疗次数为 10 次。治疗组在肝动脉栓塞化疗的基础上联合注射用黄芪多糖 (天津赛诺制药有限公司生产,批号 08081) 0.25 g 加入 5% 葡萄糖液 500 mL 中,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程。观察两组治疗后 6 个月、1 年、2 年的疗效及生存质量和生存率。

1.3 疗效评价

1.3.1 疗效观察:根据国际抗癌联盟 (UICC) 制定的实体瘤客观疗效评定标准,肿瘤原发灶及转移灶的发展情况的疗效进行评价^[3]。完全缓解:可见的病变完全消失,超过 1 个月;部分缓解:肿块缩小 50% 以上;稳定:肿块缩小不及 50% 或增大未超过 25%;进展:一个或多个病变增大 25% 以上或出现新的病变^[1]。

1.3.2 生存质量评分:参照 1990 年我国制定的肿瘤患者生存质量评分标准,选取其中 7 项作为此研究的观察指标,由两位医师对同一患者进行评分,取

平均值为该患者的 Karnofsky 评分值。治疗后较治疗前提高 10 分以上者为好转,减少超过 10 分为恶化,增加或减少均少于 10 分为稳定^[4]。

1.4 统计学分析:以寿命表法计算 6 个月~2 年的生存率,计量资料分析用 t 检验,计数资料分析用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 生存率比较:寿命表法分析发现治疗组 6 个月生存 42 例(生存率 87.50%)、1 年生存 37 例(生存率 77.08%)、2 年生存 23 例(生存率 47.92%);对照组 6 个月生存 40 例(生存率 86.96%)、1 年生存 31 例(生存率 67.39%)、2 年生存 15 例(生存率 32.61%);治疗组 1 年、2 年生存率显著优于对照组($P<0.05$)。

2.2 疗效观察:对治疗前后两组患者进行影像学检查,显示 1 年及 2 年时治疗组中完全缓解和部分缓解总例数分别为 22 例(59.46%)和 15 例(65.22%),对照组完全缓解和部分缓解总例数分别为 13 例(41.94%)和 5 例(33.33%)。两组结果进行统计学 χ^2 检验,差异显著($P<0.05$),以完全缓解、部分缓解总例数除以生存例数计算总有效率,结果见表 1。

2.3 生活质量评分比较:比较两组治疗后 6 个月、1

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinic therapeutic effect between two groups

组别	时间	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	总有效率/%
治疗	6 个月	11	19	7	5	71.42
	1 年	5	17	4	11	59.46*
	2 年	5	10	2	6	65.22*
对照	6 个月	9	18	9	4	67.50
	1 年	4	9	3	15	41.94
	2 年	1	4	1	9	33.33

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

年及 2 年患者的食欲、精神、睡眠、疲乏、日常生活、治疗不良反应、面部表情 7 项指标,差异显著($P<0.05$);6 个月时治疗组生存质量好 15 例,稳定 20 例,恶化 7 例,好转稳定率为 83.3%;对照组好转 6 例,稳定 13 例,恶化 21 例,好转稳定率为 47.5%;1 年时治疗组生存质量好 11 例,稳定 18 例,恶化 8 例,好转稳定率为 78.4%;对照组好转 3 例,稳定 9 例,恶化 19 例,好转稳定率为 38.7%;2 年时治疗组生存质量好 4 例,稳定 11 例,恶化 8 例,好转稳定率为 65.2%;对照组好转 1 例,稳定 4 例,恶化 10 例,好转稳定率为 33.3%,两组差异均有统计学意义($P<0.05$),结果见表 2。

表 2 两组患者生活质量评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of score for life quality of patients between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	食欲	精神	睡眠	疲乏	日常生活	治疗不良反应	面部表情
治疗	6 个月	4.2±0.5*	4.1±0.6*	4.3±0.5*	4.2±0.3*	4.0±0.5*	4.2±0.4*	4.1±0.6*
	1 年	3.9±0.6*	4.1±0.4*	4.0±0.5*	3.8±0.4*	3.9±0.6*	3.9±0.3*	3.8±0.5*
	2 年	3.8±0.5*	3.7±0.4*	3.8±0.6*	3.7±0.4*	3.7±0.6*	3.8±0.5*	3.7±0.4*
对照	6 个月	3.7±0.6	3.8±0.4	3.6±0.6	3.8±0.5	3.7±0.4	3.5±0.5	3.7±0.4
	1 年	3.6±0.5	3.6±0.5	3.6±0.5	3.5±0.4	3.6±0.5	3.4±0.6	3.6±0.5
	2 年	3.6±0.4	3.5±0.4	3.6±0.5	3.7±0.4	3.6±0.4	3.5±0.6	3.6±0.4

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

肝癌是我国常见的恶性肿瘤,早期缺乏典型症状,当患者出现症状就诊时大多数已属于中晚期,手术切除率低。其对患者生理、心理、社会功能即生活质量的影响日益受到重视,评价癌症治疗的效果已不再单纯以肿瘤为唯一尺度,患者的生活质量改善与否也被提高到同样高度。

肝动脉栓塞化疗(TACE)是治疗恶性肿瘤的重要手段之一,但是化疗也有很大的缺点,它对肿瘤细胞的选择性抑制作用不强,全身用药毒性较大,由于肿瘤细胞与正常细胞缺少根本性的代谢差,化疗药物大多具有细胞毒性,它在抑制肿瘤细胞生长的同时,无疑也会杀伤正常细胞,损伤正气,对机体免

疫功能起到全面抑制作用。且由于门静脉参与了肿瘤的部分供血,这种血供在肿瘤供血动脉栓塞后代偿性增加,使疗效受到明显的影响,单纯术后仅有的 20%~50% 肿瘤组织呈完全坏死,即使多次重复治疗仍有癌细胞残存,因而其远期疗效不够理想。此外,就 TACE 本身而言也可引起肝功能损害,重者可诱发肝功能衰竭,致使患者不能连续进行 TACE 而放弃治疗。如何进一步改善其疗效,减少对肝功能的损害,增加Ⅱ期手术切除是目前临床急需解决的问题。研究表明,对不能Ⅰ期手术切除的中晚期肝癌,通过中医、西医及其他治疗方法的综合治疗,可以降低肝癌的侵袭性,减少术后复发和转移提高远期生存率和生存质量。

黄芪在《神农本草经》中被列为上品,为补药之长,具有“益气补虚,扶正固本”之功效,其主要成分为黄芪多糖和黄芪皂苷^[5]。注射用黄芪多糖是通过专利技术获得纯化的阿拉伯半乳糖聚合物,质量分数达到98.5%,临床前研究资料表明该药可以增加动物脾质量,增加小鼠巨噬细胞的吞噬功能;促进人外周血淋巴细胞的增殖功能;增强NK细胞和LAK细胞活性,显著增强某些细胞因子的分泌;促进骨髓造血干细胞的增殖和向红细胞系和粒细胞系的分化,并对放疗后所致骨髓造血功能的破坏有明显的保护作用^[6]。本临床研究结果表明,注射用黄芪多糖可增强机体免疫功能,提高患者生活质量^[7],延长患者的生存时间,且无毒性作用,体现了中药治

疗肿瘤对机体的多层次、多环节、多靶点的整体调节,值得临床应用及推广,并且今后应进一步发展临床研究,深入探讨中药治疗原发性肝癌的作用机制。

参考文献:

- [1] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
- [2] 谭庚发,韩永兴.中医中药治疗原发性肝癌研究进展[J].中国现代实用医学杂志,2006,5(1):43-45.
- [3] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[S].1999.
- [5] 张蕴超,贾英杰,陈军.注射用黄芪多糖治疗肝癌相关疲劳临床观察研究[J].中草药,2008,39(3):417-418.
- [6] 赵美蓉,周洁.黄芪多糖对恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的影响[J].天津中医药,2007,24(2):114-115.
- [7] 何伟星,朱艳仪,李捷.注射用黄芪多糖对食管癌放疗患者生活质量的影响[J].江西中医药,2007,38(2):37-38.

大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因的致突变作用

董红远^{1,2},曾文³,江振洲¹,程安春³,张陆勇¹,刘国卿^{1*}

(1. 中国药科大学药学院,江苏南京 210009; 2. 国家药品审评中心,北京 100038;

3. 四川农业大学实验动物工程技术中心,四川雅安 625014)

摘要:目的 评价大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因的致突变作用。方法 小鼠淋巴瘤细胞在代谢活化或非代谢活化条件下暴露于 50、200、350、500 $\mu\text{g/mL}$ 大黄酸 3 h,处理后第 2 天将细胞接种于含有突变选择剂三氟胸苷的 96 孔板中,计数各剂量组的突变细胞集落数。通过计算第 0 天的相对存活率 (relative survival, RS)、相对悬浮增长率 (relative suspension growth, RSG) 和相对总增长率 (relative total growth, RTG) 确定细胞毒性。用 MUTANT 软件包计算各种细胞毒性参数和突变率,并对突变率数据进行统计分析。结果 在非代谢活化条件下,50、200、350、500 $\mu\text{g/mL}$ 的大黄酸均未诱导 L5178Y 细胞的突变率增加,阳性对照组诱导的突变率显著增加;在代谢活化条件下,大黄酸 350 $\mu\text{g/mL}$ 剂量组诱导 L5178Y 细胞的突变率增加,阳性对照组诱导的突变率显著增加。结论 在非代谢活化条件下大黄酸各剂量组对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因无致突变作用;在肝微粒体酶系 S₉ 代谢活化条件下,出现了弱致突变性。

关键词: 大黄酸; L5178Y 细胞; TK 基因

中图分类号: R285.53

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)12-1858-03

TK 基因突变试验是一种国外已广泛使用的体外短期致突变实验,具有很高的灵敏度,可检出包括点突变、大的缺失、重组、染色体异倍性和其他较大范围基因组改变在内的多种遗传改变。TK 基因突变试验采用的靶细胞系主要有小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 以及人类淋巴瘤细胞 TK6 和 WTK1 等,其基因型均为 tk^{+/+}。使用 L5178Y 细胞的试验(即小鼠淋巴瘤细胞试验)发展较早,已形成一套比较

完善的方法^[1]。而 TK6 和 WTK1 等人类来源的细胞在 TK 基因突变分析中的应用时间还不长,但因为来源于人类,在评价受试物对人体的损伤方面意义可能更大。大黄酸高剂量有抑菌作用^[2],限制了 Ames 实验对供试品有无致突变作用的评价。本实验评价大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因是否有致突变作用,为其安全性评价提供依据。

1 材料

• 收稿日期:2008-07-09

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项资助项目(国中医药科 2004ZX05);科技部“十五”重大专项(863 计划)资助项目(2002AA223113)

作者简介:董红远,男,于国家药品审评中心工作。

* 通讯作者 刘国卿 Tel: (025) 83271500 E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn