

# 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌 96 例

吴 晖

(南京医科大学附属南京医院, 江苏 南京 210000)

**摘要:**目的 研究槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效和安全性,并探讨其作用机制。方法 将96例肝癌患者随机分成试验组与对照组,各48例。对照组采用化疗栓塞术治疗,试验组加服槐耳颗粒。比较两组患者的总有效率、生存质量、免疫水平、复发率、生存率和不良反应发生情况。结果 试验组的总有效率为66.67%,明显高于对照组的45.83% ( $P < 0.05$ );试验组患者生存质量、免疫水平和生存率均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ );试验组发生消化道不良反应、骨髓抑制和肝功能损害的病例数均明显少于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌,能促进瘤体坏死、提高患者自身免疫力、改善生存质量,且不良反应较小,值得临床推广。

**关键词:** 槐耳颗粒; 化疗栓塞术; 原发性肝癌; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R285.6; R286

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2014)03-0016-03

## Huaier Granules Combined with Chemoembolization in Treating Primary Liver Cancer in 96 Cases

Wu Hui

(Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210000)

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy and safety of Huaier Granules combined with chemoembolization in treating primary liver cancer and to explore the involved mechanism. **Methods** Ninety-six patients with liver cancer were randomly divided into the treatment group and the control group 48 cases in each group. The control group used the chemoembolization therapy and the treatment group received additional Huaier Granules treatment. The total effective rate, quality of life, immunity level, recurrence rates, survival rates and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate was 66.67% in the treatment group and 45.83% in the control group, the difference between them had statistically significant ( $P < 0.05$ ); the quality of life, immunity level and survival rate in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the cases of digestive tract adverse reactions, bone marrow suppression and liver function damage in the treatment group were less than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huaier Granules combined with chemoembolization in treating primary liver cancer could promote tumor necrosis, increase the patient's own immunity and improve the living quality with little adverse reactions, which is worth for promoting in clinical practice.

**Key words:** Huaier Granules; chemoembolization; primary liver cancer; clinical efficacy; mechanism of action

原发性肝癌(简称肝癌)是最常见的恶性肿瘤,由于早期缺乏典型临床表现,因此临床确诊的患者大多数已属晚期,死亡率很高<sup>[1]</sup>。近年来,随着外科技术的不断发展,肝癌术后近期疗效明显提高,但复发率高达57%~81%<sup>[2]</sup>。目前,中西医结合治疗肝癌在临床的应用日益广泛,可利用多种手段,取长补短,不仅能提高治疗效果,还能降低不良反应的发生率。槐耳颗粒是国家一类新药,为槐耳菌质的提取物,多项试验研究证明,其具有抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[3]</sup>。为进一步研究该药的临床疗效及安全性,笔者于2010年1月至2012年12月,采用槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌,取得满意疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2010年1月至2012年12月在本院住院治疗的原发性肝癌患者96例,均依据病史、症状、体征、影像学检查、血清甲胎蛋白检测、穿刺或组织检查确诊为原发性肝癌。纳入标准参考中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的肝癌临床诊断标准<sup>[4]</sup>:生存质量评分(KPS评分)不小于60分;无明显的黄疸、腹腔积液、恶病质或远处转移;无门静脉主干完全性癌栓;肝肿瘤占肝脏体积小于70%;肝功能基本正常;估计生存期3个月以上。排除标准:转移性肝癌患者;有化疗栓塞术禁忌证者;呕吐频繁不能进食中药者;2个月内使用过免疫制剂或其他抗肿瘤药物患者。96例患者中男59例,女37例,男性多于女性,符合肝癌发病规律;年龄21~68岁,平均(43.02±7.63)岁;Ⅱa期30例,Ⅱb期39例,Ⅲa期

27例,均不宜采取手术治疗。随机分为对照组和试验组,各48例。两组患者在年龄、性别、临床分期、生存质量评分等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 方法

对照组患者行肝动脉化疗栓塞术,股动脉穿刺插管后,经导管注入顺铂60 mg、5-氟尿嘧啶1.0 g,再将丝裂霉素10~20 mg或表阿霉素40 mg混入40%碘油5~20 mL成混悬液注入,必要时再注入明胶海绵细条或颗粒栓塞肿瘤供血动脉主干。1~2个月施行1次,共2次。试验组加用槐耳颗粒(江苏启东盖天力药业有限公司,批号为BH091022,规格为20 g×6袋),口服,每次20 g,每日3次,疗程为3个月。

#### 1.3 疗效判定标准

治疗前、后分别对各个指标评估记录1次。瘤体坏死程度以2个互相垂直的最大直径的乘积为指标,通过CT或MRI检查判断,有多个癌灶时固定其中1个最大的病灶为观察对象;采用放射免疫法测定甲胎蛋白(AFP)。完全缓解:瘤体完全消失或AFP转阴超过1个月;部分缓解:瘤体缩小超过50%,或AFP下降大于50%,并超过1个月;稳定:瘤体缩小小于50%、增大不超过25%,或AFP下降小于50%、升高不超过25%;进展:瘤体增大或AFP升高均超过25%,或出现新病灶。总有效=完全缓解+部分缓解。生存质量评价采用KPS评分:小于80分为差,大于80分为良好。采用流式细胞仪对影响免疫功能的T细胞亚群( $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ )、自然杀伤性细胞(NK细胞)和白细胞介素-2

(IL-2)进行检测。患者出院后每月随访1次,共1年或至死亡,计算6个月、1年的转移复发率和生存率。

#### 1.4 安全性评估

以粒细胞水平反应骨髓抑制程度,小于 $2.0 \times 10^9/L$ 为抑制;监测肝、肾功能等,记录不良反应。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,所得数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用配对t检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 临床疗效

结果见表1。治疗后两组患者肝区疼痛均有所减轻或消失,乏力、纳呆、腹胀等症状得到改善,但试验组单个症状积分均优于对照组( $P < 0.05$ );试验组其余临床症状如失眠、食欲不振、体重减轻等,治疗前后也有改变,但与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 两组患者治疗效果比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
试验组( $n=48$ )	2(4.17)	30(62.50)	10(20.83)	6(12.50)	32(66.67) <sup>#</sup>
对照组( $n=48$ )	0(0)	22(45.83)	18(37.50)	8(16.57)	22(45.83)

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

#### 2.2 生存质量

结果见表2。治疗后两组患者KPS评分均有明显上升,生存质量均有所提高,与治疗前比较有明显差异( $P < 0.05$ )。其中试验组KPS评分优良率为60.62%,明显高于对照组的45.71%( $P < 0.05$ )。

表2 两组KPS评分结果比较( $n=48$ ,分)

组别	治疗前	治疗后
试验组	63.35 $\pm$ 2.46	87.29 $\pm$ 10.68 <sup>△#</sup>
对照组	63.92 $\pm$ 2.17	76.37 $\pm$ 9.19 <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。下表同。

#### 2.3 免疫细胞水平

见表3。治疗后,试验组 $CD_8^+$ 减少,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、NK细胞、IL-2水平均明显增加,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组T细胞亚群与治疗前变化不大( $P > 0.05$ )。NK细胞、IL-2水平进一步降低。试验组与对照组比较,治疗后各项指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表3 两组患者免疫细胞水平的变化( $\bar{X} \pm s$ )

组别	时间	$CD_4^+(\%)$	$CD_8^+(\%)$	$CD_4^+/CD_8^+$	NK细胞(%)	IL-2(ng/L)
试验组	治疗前	37.56 $\pm$ 3.61	35.26 $\pm$ 5.78	1.28 $\pm$ 0.23	21.26 $\pm$ 11.45	134.64 $\pm$ 43.63
	治疗后	48.64 $\pm$ 5.32 <sup>△#</sup>	28.59 $\pm$ 4.66 <sup>△#</sup>	1.50 $\pm$ 0.27 <sup>△#</sup>	29.78 $\pm$ 11.50 <sup>△#</sup>	148.21 $\pm$ 10.36 <sup>△#</sup>
对照组	治疗前	37.83 $\pm$ 3.93	36.84 $\pm$ 5.94	1.25 $\pm$ 0.31	23.96 $\pm$ 12.62	131.64 $\pm$ 41.36
	治疗后	39.57 $\pm$ 6.34	34.12 $\pm$ 5.72	1.28 $\pm$ 0.33	20.10 $\pm$ 12.58 <sup>△</sup>	110.24 $\pm$ 10.87 <sup>△</sup>

#### 2.4 远期疗效

试验组有21例发生肿瘤复发转移,对照组有28例发生肿瘤复发转移。试验组患者治疗后6个月和1年的生存率分别为85.21%和75.63%,对照组患者分别为71.12%和61.85%。两组复发率和生存率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 2.5 不良反应

试验组出现恶心呕吐和骨髓抑制的病例分别为12例和10例,显著少于对照组的20例和24例( $P < 0.05$ )。对照组所有患者化疗栓塞术后肝功能指标出现变化,总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶

(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)明显升高,总蛋白(ALB)则降低,提示有肝功能的损害;试验组17例肝功能指标发生一定变化,但无显著损害,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗对两组患者的肾功能影响均较小( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

肝癌是一种慢性疾病,由于其恶化程度很高,治愈概率较小,因此临床治疗以改善患者的生活质量、延长生存期为主要目的。

对于不能手术的肝癌患者,经肝动脉化疗栓塞术被认为是最有效的治疗方法。但化学治疗药物细胞毒作用很强,对正常组织器官也有不同程度的损害,引起免疫力下降,主要表现为 $CD_8^+$ 升高, $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、NK细胞水平降低,IL-2水平表达下降<sup>[5]</sup>;恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道反应也很常见,还会抑制骨髓造血功能。此外,化疗栓塞术会引起血流动力学改变,导致患者出现一过性肝损伤,重则可致肝昏迷<sup>[6]</sup>。另有报道显示,即使多次化疗栓塞治疗,癌灶内仍有存活的癌细胞,肿瘤内血管再通后易引起复发、转移,远期疗效不佳<sup>[7]</sup>。因此,探索提高化疗栓塞术远期疗效、避免不良反应的治疗方法具有重要价值。

近年来,中西医结合成为广泛使用的治疗肝癌手段。中成药槐耳颗粒主要成分是槐耳菌质的提取物,含有多种有机成分,10余种矿质元素、多糖和蛋白质。多项基础试验研究证明,该药具有抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导机体产生多种细胞因子、提高机体免疫力等作用。其免疫调节机理包括:激活巨噬细胞活性;促进T淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化,调节T细胞的比例;诱导和产生 $\alpha$ 和 $\beta$ 干扰素,对 $\alpha$ 干扰素促进NK细胞活性有协同作用;产生IL-2,进一步增强细胞免疫;可促进特异性抗体的产生,强化体液免疫功能;逆转癌细胞耐药性<sup>[8-9]</sup>。越来越多的资料显示,血清血管内皮生长因子(VEGF)的水平与肝癌复发转移密切相关。最新试验表明,槐耳颗粒能抑制VEGF诱导的血管重建,防止术后的复发转移<sup>[10]</sup>。

本研究结果证实,试验组总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。本次研究在疗效评价中不单纯依据肿瘤大小的改变,辅以AFP的变化进行判断,因为肿瘤大小的变化是一个相对缓慢的过程,而AFP的降低或升高较为快速,可方便地判断病情。治疗后,AFP下降超过50.00%者,试验组和对照组各有32例和22例,且试验组AFP下降持续的平均时间较对照组长,组间差异有显著性( $P < 0.05$ )。提示槐耳颗粒有较好的抗肿瘤活性。此外,试验组患者生存质量评分高于对照组,免疫细胞水平优于对照组( $P < 0.05$ ),复发率更低、生存率更高,说明槐耳颗粒可通过提高机体的免疫功能发挥作用,且骨髓抑制、肝肾损伤等不良反应较少。综上所述,槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌安全有效,值得临床推广,笔者也将进一步研究该药与手术、放射治疗等综合运用的临床作用。

作者简介:吴晖,大学本科,住院医师,主要从事普通外科工作(电子信箱)912747529@qq.com。

#### 参考文献:

- [1] 鄢毅权,李介秋,周光华.原发性肝癌的分期方法及比较[J].医学临床研究,2008,25(1):108-111.
- [2] 丁义涛.原发性肝癌外科手术过程无血切肝技术的应用[J].中华肝胆外科杂志,2007,13(1):7-9.
- [3] 施红中,茅冬梅.金克槐耳冲剂药理初析[J].上海中医药杂志,2005,11(1):53-55.
- [4] 叶任高.内科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2005:450-452.

# 不同采收期蒙药库页悬钩子中总皂苷的含量测定\*

王宝珍<sup>1</sup>, 解红霞<sup>2</sup>, 乌日宁<sup>1</sup>, 孙冉冉<sup>1</sup>

(1. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010059)

**摘要:** 目的 研究蒙药库页悬钩子中总皂苷的含量测定方法及最佳采收期。方法 选用齐墩果酸为对照品, 采用紫外分光光度法, 5%香草醛-冰醋酸和高氯酸显色, 在 547 nm 波长处测定吸光度, 计算不同采收期库页悬钩子中总皂苷含量。结果 齐墩果酸进样量在 0.010 96~0.438 40 g/L 范围内与吸光度呈良好线性关系。回归方程为  $Y = 6.77X - 0.0221$ ,  $R^2 = 0.9992$ 。平均加样回收率为 98.59%,  $RSD$  为 1.54%。不同采收期库页悬钩子中总皂苷含量发生明显变化, 总皂苷在 6~9 月含量逐渐升高, 9 月含量最高, 10 月以后逐渐下降。结论 该方法简便、快速、重复性好, 可用于库页悬钩子总皂苷的含量测定, 库页悬钩子适宜 9 月采集。

**关键词:** 紫外可见分光光度法; 库页悬钩子; 总皂苷; 齐墩果酸

中图分类号: R284.1; R282.71 文献标识码: A 文章编号: 1006-4931(2014)03-0018-02

## Content Determination of Total Saponins of Mongolian Medicine *Rubus Sachalinensis* Leveille at Different Harvest Time

Wang Baozhen<sup>1</sup>, Xie Hongxia<sup>2</sup>, Wu Rining<sup>1</sup>, Sun Ranran<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Neimenggu Medical University, Huhehaote, Neimenggu, China 010110;

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Neimenggu Medical University, Huhehaote, Neimenggu, China 010059)

**Abstract: Objective** To establish the content determination method for the total saponins of mongolian medicine *Rubus sachalinensis* Leveille and the best harvest time. **Methods** Oleanolic acid was selected as the reference substance, the UV-visible spectrophotometry was adopted, 5% vanillin-glacial acetic acid and perchloric were used for coloration, the absorbancy was measured at the wavelength of 547 nm and the content of total saponins in *Rubus sachalinensis* Leveille at different harvest time was calculated. **Results** The sample size of oleanolic acid in the range of 0.010 96~0.438 40 g/L showed a good linear with absorbance. The regress equation was  $Y = 6.77X - 0.0221$ ,  $R^2 = 0.9992$ . The average recovery rate was 98.59%,  $RSD$  was 1.54%, the contents of total saponins in *Rubus sachalinensis* Leveille at different harvest time had significant change. The contents of total saponins was gradually increased during June-September, reached the highest level in September and was gradually decreased after October. **Conclusion** This method is simple, rapid, repeatable, which can be used for the content determination of total saponins in *Rubus sachalinensis* Leveille, which is suitable to be harvested in September.

**Key words:** UV-visible spectrophotometry; *Rubus sachalinensis* Leveille; total saponins; oleanolic acid

库页悬钩子为蔷薇科库页悬钩子 *Rubus sachalinensis* Leveille 的干燥茎, 又名悬钩子木, 蒙药名甘达嘎日<sup>[1]</sup>。从悬钩子属药用植物中分离得到多种化学成分, 主要包括黄酮类、萜类、生物碱类、甾体类、醌类(少量)、有机酸类及鞣质类<sup>[2-4]</sup>。萜类化合物是悬钩子属药用植物的主要化合物类型。目前已对 30 余种同属植物的化学成分进行了研究, 报道了 60 余种三萜(苷)化合物, 其母核主要为乌苏烷型和齐墩果烷型, 少数为羽扇豆烷型<sup>[5]</sup>。蒙药治感冒、咳嗽、头痛药方中大多以库页悬钩子为主药或配有库页悬钩子, 为蒙医常用药<sup>[6-7]</sup>。吴香杰等<sup>[8]</sup>报道了库页悬钩子的总黄酮含量测定方法, 但有关库页悬钩子总皂苷的含量测定未见报道。笔者建立了该药材总皂苷的含量测定方法, 并比较了不同采收期总皂苷的含量差异, 确定了最佳采收期。

### 1 仪器与试剂

ESJ200-4 型电子分析天平(沈阳龙腾电子有限公司); HH-S4 型电热恒温水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司); TU-1901 型双光束紫外可见分光光度计(北京普析仪器有限责任公司); IKA-RV10 型旋转蒸发器(德国)。库页悬钩子采集于内蒙古呼和浩特市小井沟, 由内蒙古医科大学药用植物教研室乔俊维教授鉴定; 齐墩果酸对照品(上海源叶生物科技有限公司, 批号为 20120228); 其余试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 溶液制备

精密称取齐墩果酸对照品 2.74 mg, 加无水甲醇溶解为每 1.0 mL 含齐墩果酸 0.548 mg 的溶液, 摇匀即得对照品溶液。精密

\*2013 年内蒙古自然科学基金面上项目, 项目编号: 2013MS1208。

- [5] 尚梅, 赵建军, 杨晓洁, 等. 肝细胞肝癌对机体细胞免疫的影响[J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(1): 68-70.
- [6] 彭杰, 胡章华, 杜驰. 动脉灌注栓塞术联合热疗治疗中晚期肝癌 31 例[J]. 中国药业, 2011, 20(11): 50-51.
- [7] 郭曦, 王家平, 黄明, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌 77 例临床疗效分析[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 13(7): 97-99.
- [8] 张玲, 韩风, 马洪波. 金克在原发性肝癌治疗中的应用[J]. 中国

- 肿瘤, 2008, 9(8): 3-5.
- [9] Chen L, Lu ZX, Lu P, et al. Anticancer effect of PS-T on the experimental hepatocellular carcinoma[J]. Chinese-German J Clinical Oncology, 2004, 3(1): 55-59.
- [10] 许戈良, 贾卫东, 马金良, 等. 槐耳清膏体外抑制血管生成的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 19(12): 1410-1412.

(收稿日期: 2013-12-23)