慈丹胶囊治疗原发性肝癌Ⅳ期 86 例的临床研究

郑东海 董文杰 郑伟鸿 指导:郑伟达

(北京伟达中医肿瘤医院,北京市朝阳区化工路官庄路 100 号,100023)

摘要 目的:观察慈丹胶囊治疗原发性肝癌Ⅳ期的疗效及安全性。方法:采用开放随机分组的方法,将 160 例原发性肝癌患者随机分为 2 组。治疗组 86 例,给予慈丹胶囊 5 粒/次,每日 4 次。对照组 74 例,给予慈丹胶囊治疗的同时,加服化疗药。1 个月为 1 个疗程,3 个疗程后,评估慈丹胶囊治疗原发性肝癌的疗效与安全性。结果:对照组各癌体观察疗效、分期与疗效方面优于治疗组,肝肾功能、血象变化、不良反应方面治疗组优于对照组。结论:慈丹胶囊治疗原发性肝癌安全有效。

关键词 原发性肝癌Ⅳ期/中医药疗法;慈丹胶囊

Clinical Observation of Effect of Ci Dan Capsule on 63 Patients of Primary Liver Carcinoma of phaseⅣ

Zheng Donghai, Dong Wenjie, Zheng Weihong, et al.

(Beijing Weida Carcinoma Hospital of Chinese Medicine, Add.: No. 100, Guan Zhuang Road, Hua Gong Road, Chaoyang District, Beijing, Post code: 100023)

Abstract Objective: To explore efficacy and safety of Ci Dan capsule for treatment of primary liver carcinoma of phaseⅣ. **Methods:** Patients of primary liver carcinoma of phaseⅣ (n = 160) were open randomized to treatment group (n = 86), to take Ci Dan capsules, 5 capsules each time, 4 times daily, and control group (n = 74) to take Ci Dan capsules on top of chemotherapy. After 3 courses of treatment (3 months), efficacy and safety of Ci Dan capsule were evaluated. **Results:** The control group was better in observed efficacy, phase classification, while the treatment was better liver and kidney functional improvement, hematology parameters and safety. **Conclusion:** Ci Dan capsule is effective and safe in the treatment of primary liver carcinoma.

Key Words Primary liver carcinoma of phaseⅣ/ Chinese medical therapy; Ci Dan Capsule

我院自 2007 年 6 月 - 2010 年 7 月对慈丹胶囊进行Ⅳ期临床验证,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均来自于 2007 年 6 月 - 2010 年 7 月我院门诊及住院确诊为原发性肝癌的患者。160 例中,治疗组 86 例,男 72 例,女 14 例,男女比例 5:1;年龄最大 84 岁,最小 30 岁,平均 57 岁;临床分期,Ⅰ期 0 例,Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 65 例;中医症状及舌脉分布,右肋肿块 31 例,右肋胀痛 26 例,右肋刺痛 20 例,低热 9 例,口干 18 例,口苦 7 例,舌暗 12 例,舌紫斑 10 例,苔瘀黄 14 例,脉薄数 18 例,脉弦细 12 例。对照组 74 例,男 62 例,女 12 例,男女比例 5:1;年龄最大 78 岁,最小 29 岁,平均 53.5 岁;临床分期,Ⅰ期 0

例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 52 例;中医症状及舌脉分布,右肋肿块 22 例,右肋胀痛 20 例,右肋刺痛 14 例,低热 8 例,口干 13 例,口苦 9 例,舌暗 6 例,舌紫斑 8 例,苔瘀黄 10 例,脉薄数 13 例,脉弦细 7 例。中医症状及舌脉象分析符合瘀毒蕴结证,2 组比较无统计学意义,具有可比性。

1.2 西医诊断标准 原发性肝癌:符合病理诊断或临床诊断之一者。1)病理诊断:a. 肝组织学检查证实为原发性肝癌者。b. 肝外组织的组织学检查证实为肝细胞癌者。2)临床诊断:a. 如无其他肝癌证据,AFP 对流法阳性或放射免疫法 $\geq 400\mu\text{g}/\text{mL}$,持续 4 周以上,并排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌者。b. 有或无临床表现,影像学检查有明确肝实

sexual behavior in hypertensive Postmenopausal women. AM J hypertens, 2004, 17(1):77 - 81.

[7] JULIUS, Kjeldsen S E, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004, 363(9426): 2022 - 2031.

[8] 郭应禄主编. 阴茎勃起障碍[M]. 北京:北京医科大学出版社,1999, 59.

[9] Fogari R, Zoppi antihypertensive therapy in men. Current Hypertensive Hypertens Rep, 2002, 4:202 - 210.

[10] GRIMM R, GRANDTTS G, PRINEAS R, et al. Longterm effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treat-

ment of mild hypertensive men and women treatment of mild hypertension study(TOMHS). Am heart Assoc, 1997, 29(1):8 - 14.

[11] 陈首英,尹博英,李贞洁等. 影响高血压患者服药依从因素调查. 高血压杂志, 2003, 11(5):486 - 488.

[12] Barrett Conner, Bush T L. Estrogen and coronary heart disease in women. AMAJ, 1997, 265:1861 - 1863.

[13] InmofB. Age variation of the 24 - hour mean plasma concentrations of androgens, estrogens, and gonadotropin in normal adult men. J Clin Endocrinol Metab, 1982, 54:534 - 536.

[14] 李勇. 雌激素是否对冠状动脉具有保护作用. 国外医学·心血管疾病分册, 1996, 23(6):150.

质性占位病变,排除肝血管瘤和转移性肝癌,并具有下列条件者:AFP $\geq$ 200ug/mL;典型的原发性肝癌影像学表现;无黄疸而 AKP 或 γ -GT 明显增高;远处有明确的转移性病灶或有血性腹水,或在腹水中找到癌细胞;明确的乙型肝炎标志阳性的肝硬化。

1.3 中医辨证标准 瘀毒蕴结证:右肋下积块,按之质硬,右肋肋部胀痛或刺痛,或有低热,口干、口苦、舌有瘀斑或紫暗,苔白薄黄,脉弦滑,或弦数或弦细。

1.4 临床分期 (依国内 1977 年制定的分期标准) I 期:(早期)无明确肝癌症状与体征者;II 期:(中期)介于 I 期与 III 期之间者;III 期:(晚期)有明确黄疸、腹水、恶病质或肝外转移之一者。

1.5 纳入标准 1)西医确诊为原发性肝癌且中医辨证属瘀毒蕴结证候,并能存活 3 个月以上者。2)未经任何方法治疗而自愿接受本药治疗者,或经放疗、化疗等已结束 1 个月以上而仍有实体瘤者,或手术探查未能切除。3)年龄 18~70 岁的患者。4)肝功能基本正常者。5)生活质量在 60 分以上者。生活质量标准:按 Karnofsky 计分制。一切正常,无不适或病征为 100 分,能进行正常活动,有轻微病征为 90 分,勉强可以进行正常活动,有一些症状或体征为 80 分,生活自理,但不能维持正常活动或工作为 70 分,生活偶需帮助,但不能照顾大部分个人的需求为 60 分,需要颇多的帮助和经常的医疗护理为 50 分,严重失去生活能力,需要特别照顾和帮助为 40 分,严重失去生活能力,需住院,但暂时无死亡威胁为 30 分,病重,需要住院和积极的支持治疗为 20 分,垂危为 10 分,死亡为 0 分。6)无严重黄疸、腹水、恶病质,肝昏迷及中枢神经系统转移者。

1.6 排除标准 1)过敏体质者。2)妊娠期及哺乳期妇女,精神病患者。3)病情危重生活不能自理者(生活的质量 $<$ 60 分)。4)同时有严重的心、肺、肾、脑等疾病者。5)治疗前 1 个月内进行放化疗或手术已切除者。6)炎性肝癌患者。7)瘤灶不能(经 CT、B 超等方法)测量者。

1.7 观测指标

1.7.1 安全性观测 1)一般体格检查(包括不良反应观察)。2)血、尿、便常规。3)肝、肾功能及心电图。

1.7.2 疗效性观测 1)相关症状体征。2)瘤体大小(B 超或 CT 检查)。3)肝功能检查。4)如 AFP 阴性需进行酶学检查(AKP、 γ -GT、乳酸脱氢酶同功酶碱性磷酸酶同功酶)。5)甲胎蛋白(AFP)。6)生活质量。7)对化疗减毒作用(附抗癌药急性毒性及亚急性反应分度标准)。

1.8 试验方法 开放、随机分组:治疗组:服慈丹胶囊

5 粒/次,每日 4 次。对照组:慈丹同上,化疗药(视病情用药),二药同时应用。疗程:1 个月为 1 个疗程。慈丹胶囊持续应用 3 个月以上。疗程结束再观察 1 个月复查。疗程中停用其他抗癌药物及方法。

1.9 疗效判定标准

1.9.1 瘤体的客观疗效判定 1)完全缓解(CR):可见的肿瘤完全消失并持续 1 个月以上。2)部分缓解(PR):肿瘤 2 个最大的相互垂直的直径乘积缩小达 50% 以上并持续 1 个月以上者。3)稳定(SD):肿瘤 2 个最大的相互垂直直径的乘积缩小不足 50% 或增大不足 25%,并持续超过 1 个月以上者。4)进展(PD):肿瘤 2 个最大的相互垂直直径乘积增大超过 25%。

1.9.2 生存质量变化 按 Karnofsky 标准进行评分。

1.9.3 中药对化疗毒副作用的减毒效果 1)血液学毒性:白细胞、血小板、血红蛋白等的影响。2)其他毒性:消化道(恶心呕吐、腹泻、食欲)心、肾、神经系统等毒性反应。分 0~4 级,0 为无反应,1 为轻度,2 为中度,3 为严重,4 为危及生命。

1.10 不良反应 观察慈丹胶囊对人体的不良反应,应注意反应的发生例数,各自发生的时间,表现特点反应程度,是否需停药及处理措施。

1.11 临床试验资料收集、整理及总结 1)严格执行试验方案,按观察表观察和填写。2)临床试验结束,认真核对、整理观察表及其他资料进行总结,做必要的恰当的统计学处理。

1.12 剔除病例标准 1)不符合纳入病例标准者;2)非因痊愈及疗效不佳,不良反应而中途停止治疗者;3)资料不全无法判定疗效者。

2 结果

2.1 瘤体的客观疗效 见表 1。

表 1 瘤体的客观疗效表

	例数	CR	PR	SD	PD	稳定以上率
治疗组	86	0	12	51	23	73.25%
对照组	74	1	15	48	10	86.49%

从表 1 看,治疗后对瘤体的客观疗效对照组优于治疗组,提示中药与化疗有协同作用。

2.2 治疗前后生活质量比较表 见表 2。

表 2 治疗前后生活质量比较表

	例数	60 分~		70 分~		80 分	
		前	后	前	后	前	后
治疗组	86	38	29	39	40	9	17
对照组	74	36	20	24	25	14	29

从表 2 看,2 组病例治疗后生活质量都有一定改善。

2.3 治疗前后主症状及舌脉变化 见表3。

表3 中医症状及舌脉分布变化

	治疗组			对照组		
	疗前	缓解数	缓解率(%)	疗前	缓解数	缓解率(%)
右胁下肿块	81	18	22.2%	65	18	27.7%
右肋腹痛	83	42	50.6%	63	41	65.1%
右肋刺痛	62	34	54.8%	57	49	85.9%
低热	43	28	65.1%	36	27	75.0%
口干	48	34	70.8%	31	21	67.7%
口苦	51	43	84.3%	38	33	86.8%
舌紫暗	53	13	24.5%	36	24	66.67%
舌瘀斑	46	14	30.4%	33	21	63.6%
苔薄黄	53	38	71.7%	29	20	68.9%
脉弦数	35	19	54.3%	27	19	70.4%
脉弦细	27	16	59.2%	19	13	68.4%
脉弦	11	5	45.5%	22	16	72.7%

从治疗前与治疗后症状对比看,2组治疗后对临床症状改善具有较好的效果。

2.4 免疫学试验 见表4。

表4 对AFP影响变化表(ng/mL)

例数	<30		30~		400~		1000~		
	前	后	前	后	前	后	前	后	
治疗组	86	20	31	43	45	3	2	20	8
对照组	74	12	23	12	14	24	25	26	12

治疗前2组的水平无显著差异,治疗后2组都有明显下降。

2.5 酶学检查 见表5、表6。

表5 对γ-GT影响变化表

例数	前	后	差值	成对t检验
治疗组	86	291.00 ± 56.08	177.20 ± 81.06	41.80 ± 22.36 P < 0.05
对照组	74	202.60 ± 45.20	83.95 ± 62.02	18.65 ± 16.77 P < 0.05

2组治疗后γ-GT均有明显降低。

表6 对AKP影响变化表

例数	前	后	差值	成对t检验
治疗组	86	309.31 ± 88.27	254.24 ± 101.16	55.07 ± 15.19 P < 0.01
对照组	74	303.89 ± 51.77	273.33 ± 98.62	30.56 ± 48.35 P < 0.05

2组治疗前AKP水平无显著差异,治疗后2组AKP水平均有明显下降。

2.6 分期与疗效 见表7~11。

表7 分期与疗效分析表

	例数	分期				PD
		CR	PR	SD	PD	
治疗组	I期	0	0	0	0	0
	II期	21	0	8	12	1
	III期	65	0	4	39	22
对照组	I期	0	0	0	0	0
	II期	22	1	10	9	2
	III期	52	0	5	39	8

表8 肝肾功能情况

		GPT					BUN					Cr					
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
治疗组	前	69	9	8	0	0	86	0	0	0	0	86	0	0	0	0	0
	后	83	2	1	0	0	86	0	0	0	0	86	0	0	0	0	0
对照组	前	15	6	3	0	0	74	0	0	0	0	74	0	0	0	0	0
	后	68	1	4	0	0	73	1	0	0	0	73	1	0	0	0	0

表9 用药后其他不良反应情况

	心脏毒					消化道反应					脱发					神经毒反应				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
治疗组	86	0	0	0	0	84	1	0	0	0	86	0	0	0	0	86	0	0	0	0
对照组	69	3	2	0	0	37	21	8	6	2	57	5	4	5	3	68	3	3	0	0

2组病例均为II、III期患者,对照组的疗效优于治疗组。

治疗组经过治疗,治疗前GPT有17例异常,治疗后只有3例,改善14例。而对照组,治疗前9例异常,治疗后5例异常,改善有4例。治疗组肾功能治疗前后均正常,而对照组治疗后出现1例BUN及Cr异常。

治疗组出现1例消化道反应。对照组出现5例心电图异常,37例消化道症状,17例脱发,6例神经毒反应。

表10 疗后血象情况

		HB					WBC					PLT				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
治疗组	86	0	0	0	0	86	0	0	0	0	86	10	0	0	0	
对照组	42	22	6	4	0	37	21	13	3	0	46	17	6	5	0	

治疗组治疗后血象无异常变化。对照组治疗后血红蛋白(HB)异常32例,白细胞(WBC)异常37例,血小板(PLT)异常28例。

表11 疗后二便常规情况(异常数)

	尿常规	便常规
治疗组	0	0
对照组	1	0

治疗组治疗后二便无异常变化。对照组治疗后尿常规异常1例。

3 讨论

通过瘤体客观疗效、各项实验室指标、不良反应的对比观察,慈丹胶囊与化疗联合使用,可增强疗效,提高病灶缓解率。本品与肝癌术后患者配合使用,能明显改善临床症状,提高生存质量,延长生存时间。慈丹胶囊具有保护骨髓造血机能及机体细胞免疫机能,提高机体免疫力,减轻化疗毒副作用。本品无明显毒副作用,是原发性肝癌有效、安全的辅助用药。