

中、重度 HF 患者经治疗 3 个月后,治疗组疗效、心功能改善与对照组相较均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 AMI 患者在行延迟性 PCI 术后发生中重度 HF 患者加服芪苈强心胶囊后疗效更好,能更有效改善患者的症状和心功能,提高 LVEF,提高生活质量,降低住院率,是临床心衰治疗的有效方法,值得早期应用。

参考文献

[1] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2004:283-354.  
 [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(03):195-208.  
 [3] 陈在嘉,徐义枢,孔华宇,等. 临床冠心病学[M]. 北京:人民军医出

社,1994:474-476.  
 [4] 何居仁,马丹军. 黄芪注射液治疗充血性心力衰竭作用机理探讨[J]. 上海医药,2000,21(1):25-26.  
 [5] 吴以岭. 络病与血管病变的相关性研究及治疗[J]. 中医杂志,2006,47(3):164-165.  
 [6] 谭志学摘译. 延迟增强心脏磁共振成像有效评估诊断与评估心肌梗死[J]. 磁共振成像,2010,1(2):158.  
 [7] 刘建勋,马晓斌,王杨慧,等. 芪苈强心胶囊对实验性心力衰竭犬心脏功能的影响[J]. 疑难病杂志,2007,6(3):141-143.  
 [8] 车宗华,徐有林,丁大植,等. 米力农联合芪苈强心胶囊治疗充血性心力衰竭的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,6,21(16):1761-1762.

(2013-06-01 收稿)

# 养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌随机双盲多中心临床研究

孙利<sup>1</sup> 任君霞<sup>1</sup> 田野<sup>1</sup> 高学东<sup>2</sup>

(1 河北以岭医药研究院,石家庄,050035; 2 河北以岭医药研究院,石家庄,050035)

**摘要** 目的:观察养正消积胶囊对原发性肝癌介入化疗术后患者的疗效和安全性。方法:采用随机双盲、安慰剂对照,利用 SAS 统计软件将 604 例病例分成治疗组 402 例和对照组 202 例,2 组均采用化学疗法,治疗组加服养正消积胶囊,1 次 4 粒,3 次/d,饭后 30min 温开水送服,对照组加服安慰剂,观察比较两组实体肿瘤疗效及中医证候、生存质量、体重、免疫功能等相关指标的变化。疗程为 4 周。结果:实体肿瘤的疗效,治疗组缓解率 22.4%,对照组 15.3%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。中医症状和体征疗效,治疗组总有效率为 65.2%,对照组总有效率 36.1%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。生存质量疗效,治疗组升高稳定率为 85.0%,对照组升高稳定率为 76.7%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。体重疗效,治疗组升高稳定率为 78.3%,对照组升高稳定率为 70.8%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。免疫学指标变化比较,治疗组治疗前后无明显变化,NK 细胞均数比较,对照组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:养正消积胶囊对介入化疗术后原发性肝癌安全,有效。

**关键词** 养正消积胶囊;原发性肝癌;络病理论;介入化疗;疗效;安全性

## A Randomized, Double-blind and Multicentre Study of Interventional Chemotherapy Combined with Yangzhengxiaoji Capsule in Treating Primary Hepatic Carcinoma

Sun Li<sup>1</sup>, Ren Junxia<sup>1</sup>, Tian Ye<sup>1</sup>, Gao Xuedong<sup>2</sup>

(Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China)

**Abstract Objective:** To observe the curative effect and safety of Yangzhengxiaoji capsule on primary hepatic carcinoma patients treated by interventional chemotherapy. **Methods:** As a randomized double-blind and placebo controlled trial, the 604 patients were divided into treatment group (n=402) and control group (n=202) by SAS statistical software. The chemotherapy was applied to all of the patients, and the patients in treatment group took extra Yangzhengxiaoji capsule 4 pills each time and 3 times per day with warm water 30 minutes after each meal. And patients in the control group took placebo. The solid tumor, traditional Chinese medicine syndrome, survival quality, weight and immunologic function of the patients in both groups were observed and compared. The course of treatment lasted 4 weeks. **Results:** The remission rate of solid tumor in treatment group (22.4%) was obviously higher than that of the control group (15.3%) ( $P < 0.01$ ). As for the therapeutic effect of the traditional Chinese medicine syndrome, the total effective rate was 65.2% in treatment group, and 36.1% in control group ( $P < 0.01$ ). As for the therapeutic effect of survival quality, the rise stability rate of treatment group was 85.0%, while that of the control group was 76.7% ( $P < 0.01$ ). The rise stability rate of weight was 78.3% in treatment group, and

70.8% in control group on ( $P < 0.01$ ). For the immune function, there was no obvious change before and after therapy in treatment group, while the mean change of NK cell was obvious before and after in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Interventional chemotherapy assisted with Yangzhengxiaoji capsule on treating primary hepatic carcinoma was safe and effective.

**Key Words** Yangzhengxiaoji capsule; Primary hepatic carcinoma; Channel disease theory; Interventional chemotherapy; Therapeutic effect; Safety

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.06.034

原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) 是一种临床上常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。在全球常见的癌症中,本病发病率排名第五位<sup>[2]</sup>。目前,经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 已是肝癌非手术治疗的首选方法,该法可以有效延长患者生存期、改善患者生活质量。我们开展养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌的随机双盲、安慰剂对照临床研究,取得了较好的疗效,显示了良好的安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择标准

1.1.1 纳入病例标准 患者符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中原发性肝癌的诊断<sup>[3]</sup>;年龄在 18~70 岁 (含 18 岁、70 岁);有明确的可以测量的瘤体;入组前 1 个月未用放化疗等肿瘤治疗及免疫疗法;生存质量 (Karnofsky 评分) 大于 60 分;预计受试者生存期大于 3 个月;知情同意并签署知情同意书。

中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>原发性肝癌证属脾肾两虚,瘀毒内阻型。症见脘腹胀满,纳呆少食,神疲乏力,腰膝酸软,右肋局部症积,刺痛拒按,发热,溲赤便溏,口干口苦等,舌质紫暗或暗红,舌体胖并有齿痕,苔白腻或黄腻,脉象沉细脉或脉涩。

1.1.2 排除病例标准 非原发性肝癌;通过手术探查并确诊的原发性肝癌;有过敏史或既往对研究药物过敏者;伴有严重的心、肾和造血系统疾病者;妊娠、哺乳期妇女或拟妊娠者。

1.1.3 剔除病例标准 严重违反纳入标准或排除标准,本不应该随机化者;随机化后,未曾接受本试验药物治疗者。

1.2 临床资料 全部病例均来源于中国中医科学院广安门医院、北京肿瘤医院、蚌埠医学院附属医院、天津肿瘤医院等 6 家国家食品药品监督管理局认定的临床试验机构的住院患者。试验采用随机双盲、多中心、安慰剂对照,药品编盲按照盲法要求完成,利用 SAS 统计软件产生区组随机数。由相关人员完成药品编盲及应急信件的工作。分装好的试验用药盒按随机分层的中心编号,与相应的药品编号的应急信件一起发

送到各个试验中心。病例收集结束后,建立数据库,在盲态核查后锁定数据库,进行揭盲。试验中共纳入病例 604 例,其中治疗组 402 例,对照组 202 例。治疗组中男性 355 例,女性 47 例;年龄 ( $52.36 \pm 10.38$ ) 岁;平均体重 ( $65.88 \pm 8.95$ ) kg;临床分期: I 期 22 例, II 期 288 例, III 期 92 例。对照组中男性 174 例,女性 28 例;年龄 ( $51.97 \pm 10.59$ ) 岁;平均体重 ( $65.49 \pm 7.82$ ) kg;临床分期: I 期 12 例, II 期 143 例, III 期 47 例。治疗组和对对照组在性别、年龄、体重、疾病临床分期等方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )

1.3 治疗方法 治疗组 (养正消积胶囊 + 化疗组): 养正消积胶囊 (石家庄以岭药业有限公司提供), 口服, 每次 4 粒, 每日 3 次, 饭后 30min 温开水送服, 同时加用介入化疗。介入化疗方案参照汤钊猷主编《现代肿瘤学》和韩锐主编《肿瘤化学预防及药物治疗》制定: 顺铂 (CDDP) 80~100mg + 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 1000mg + 阿霉素 (ADM) 40~60mg (或 E-ADM 60~80mg) + 丝裂霉素 (MMC) 10mg。首先进行肝内动脉灌注, 然后混合 MMC 10mg 于超声乳化的碘化油内, 行远端肝内动脉栓塞。对照组 (单纯化疗组): 口服养正消积胶囊安慰剂, 服用方法同治疗组。同时加用介入化疗, 介入化疗方案与治疗组相同。已纳入病例在临床研究期间禁止使用其他治疗本病相关的药物和措施。疗程为 4 周。

### 1.4 观察指标

1.4.1 实体肿瘤疗效 治疗前后检测肿瘤病灶最大径和最大垂直径乘积变化。

1.4.2 中医症状和体征 按照脾肾两虚, 瘀毒内阻型中医症状评分标准, 于服药前后对脘腹胀满, 纳呆少食, 神疲乏力, 腰膝酸软等症状及舌脉进行评分。

1.4.3 Karnofsky (生存质量) 评分 按照 Karnofsky 体力状况计分评价标准, 在治疗前后分别记录 1 次。

1.4.4 体重 治疗前与治疗前后分别记录观察 1 次。

1.4.5 NK 细胞、CD4/CD8 的变化 治疗前后各检测观察 1 次。

1.4.6 安全性观察 按照《抗癌药物毒性反应评价标准》(参照 WHO 制定 0~4 级分度标准制定) 检测血常

规、尿常规、生化指标、心电图,治疗前和治疗后各观察1次。

### 1.5 疗效判定标准

1.5.1 实体肿瘤近期疗效判断标准<sup>[5]</sup> 完全缓解:所有可见的病变完全消失并至少维持4周以上;部分缓解:肿块的最大垂直径及其最大径的乘积减少 $\geq 50\%$ ,并维持4周以上;好转:无新病灶出现,且两径乘积缩小 $\geq 25\%$ ,但 $< 50\%$ ;稳定:无新病灶出现,两径乘积缩小/增大均 $< 25\%$ ;恶化:两径乘积增大 $> 25\%$ ,或者出现新病灶。

1.5.2 中医症状和体征评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效:症状和体征积分下降 $> 2/3$ ;有效:症状和体征积分下降 $> 1/3$ , $\leq 2/3$ ;无效:症状和体征总积分下降 $\leq 1/3$ 。

1.5.3 生存质量(Karnofsky)评分疗效标准 升高:治疗后较治疗前提高 $\geq 10$ 分;下降:治疗后较治疗前下降 $\geq 10$ 分;稳定:治疗后较治疗前变化不足10分。

1.5.4 体重变化 升高:服药后较服药前增加 $\geq 1.0\text{kg}$ ;下降:服药后较服药前降低 $\geq 1.0\text{kg}$ 以上;稳定:服药后较服药前增加或降低不足 $1.0\text{kg}$ 。

1.5.5 NK细胞、CD4/CD8的变化 升高:服药后较服药前提高 $\geq 10\%$ ;下降:服药后较服药前下降 $\geq 10\%$ ;稳定:服药后较服药前升高或下降不足 $10\%$ 。

1.6 统计学方法 病例资料采用SPSS10.0统计软件进行统计分析。计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”表示,组间差异采用独立样本 $t$ 检验,组内差异采用配对样本 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,所有等级资料均采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实体肿瘤近期疗效比较 治疗组完全缓解12例,部分缓解78例,好转113例,稳定167例,进展32例,缓解率22.4%。对照组完全缓解3例,部分缓解28例,好转46例,稳定94例,进展31例,缓解率15.3%。两组缓解率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表1。

2.2 中医症状和体征疗效比较 治疗组显效113例,有效149例,无效140例,总有效率65.2%。对照组显效17例,有效56例,无效129例,总有效率36.1%。两组总有效率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组比较,治疗组脘腹胀满、纳呆少食、神疲乏力、腰膝酸软、溲赤便溏、疼痛症状改善优于对照组, $P$ 均 $< 0.05$ ,差异有统计学意义。见表2。

2.3 Karnofsky(生存质量)评分比较 治疗组升高220例,稳定122例,下降60例,升高稳定率85.0%。

对照组升高78例,稳定77例,下降47例,升高稳定率76.7%。两组升高稳定率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表3。

表1 2组实体肿瘤疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	好转	稳定	进展	缓解率
治疗组	402	12(3.0)	78(19.4)	113(28.1)	167(41.5)	32(8.0)	22.4% **
对照组	202	3(1.5)	28(13.9)	46(22.8)	94(36.5)	31(15.3)	15.3%

注:缓解率=(完全缓解+部分缓解)/例数 $\times 100\%$ ,治疗组与对照组缓解率比较,\*\* $P < 0.01$ 。

表2 2组中医症状和体征疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	402	113(28.1)	149(37.1)	140(34.8)	65.2% **
对照组	202	17(8.4)	56(27.7)	129(63.9)	36.1%

注:总有效率=(显效+有效)/例数 $\times 100\%$ ,治疗组与对照组总有效率比较,\*\* $P < 0.01$ 。

表3 2组Karnofsky(生存质量)评分比较

组别	例数	升高	稳定	下降	升高稳定率
治疗组	402	220(54.7)	122(30.3)	60(14.9)	85.0% **
对照组	202	78(38.6)	77(38.1)	47(23.3)	76.7%

注:升高稳定率=(升高+稳定)/例数 $\times 100\%$ ,治疗组与对照组升高稳定率比较,\*\* $P < 0.01$ 。

2.4 体重变化比较 治疗组升高140例,稳定175例,下降87例,升高稳定率78.3%。对照组升高46例,稳定97例,下降59例,升高稳定率70.8%。两组升高稳定率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 2组体重评分比较

组别	例数	升高	稳定	下降	升高稳定率
治疗组	402	140(34.8)	175(43.5)	87(21.6)	78.3% *
对照组	202	46(22.8)	97(48.0)	59(29.2)	70.8%

注:升高稳定率=(升高+稳定)/例数 $\times 100\%$ ,治疗组与对照组升高稳定率比较,\* $P < 0.05$ 。

2.5 NK细胞、CD4/CD8的变化比较 2组治疗前后CD4/CD8比值比较, $P$ 均 $> 0.05$ ,差异无统计学意义。治疗组治疗前后NK细胞均数比较, $P > 0.05$ ,差异无统计学意义,对照组服药前后NK细胞均数比较,服药后NK细胞下降明显, $P < 0.05$ ,差异有统计学意义。见表5。

表5 2组NK细胞、CD4/CD8变化情况的比较

项目	分组	例数	治疗前	治疗后
CD4/CD8	治疗组	402	1.45 $\pm$ 0.69	1.43 $\pm$ 0.62
	对照组	202	1.47 $\pm$ 0.67	1.34 $\pm$ 0.50
NK细胞	治疗组	402	16.87 $\pm$ 8.76	17.65 $\pm$ 9.40
	对照组	202	16.85 $\pm$ 8.09	15.88 $\pm$ 7.90*

注:对照组与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

2.6 安全性指标比较 临床研究中未发现与治疗组

有关的安全性检测指标异常,未观察到与试验药物有关的不良反应。

### 3 讨论

目前,肝动脉化疗栓塞(TACE)是学术界公认的姑息治疗原发性肝癌的首选方法<sup>[6]</sup>。它一方面通过肝动脉血管在肿瘤病灶局部给予大量化疗药物灌注,发挥治疗作用,另一方面,还能栓塞阻断瘤体的滋养血管,达到缩小和消灭瘤体的目的,从而大大提高了中晚期肝癌患者的生存率和生存质量。但介入治疗药物的不良反应较多<sup>[7]</sup>,部分患者不易耐受。而中医药在肿瘤预防、控制复发、提高患者生存质量等方面表现出独特优势,已成为学术界研究的热点。

养正消积胶囊是运用中医络病理论研制的治疗恶性肿瘤的中药新药<sup>[8]</sup>。恶性肿瘤属于中医“癥积”范畴,为一种虚实夹杂、虚而留积的病变,“络气虚滞,脾肾亏虚”是其发病基础,“痰瘀阻络、络息成积”则是其关键病机变化。正气亏虚是其发病的内在因素,脾肾不足,先后天并损是其发病的基础,脾肾不足,导致人体先天之气及后天水谷之气生源匮乏,络气亏虚,继而虚而留滞,络气对人体充养温煦、防御卫护等功能失常,继而发生瘀血、痰浊等病理性产物蓄积,故元代朱丹溪《丹溪心法》说:“痰挟瘀血,遂成窠囊”,痰瘀日久蕴化成毒,癌毒内生,痰瘀毒互结,郁瘀化热,热毒壅滞,则加快癌瘤发展<sup>[9]</sup>。结合本病脾肾两虚、瘀毒内结的病理机制,治疗当以健脾补肾为首务,使正气恢复,提高防御卫护免疫功能。同时,兼治以散结通络、解毒抗癌,荡涤痰浊瘀血癌毒,改善脏腑功能,使瘀毒去癥积消,养正以消积。

方中重用黄芪、女贞子,取黄芪补脾益肺以助后天,女贞子益肾填精,滋真阴以助先天,共立为君药。人参大补元气,尤善补脾肺之气,灵芝补真阴益精气,莪术化痰散结,既破肝经积血,又善调肝经之气,消癥破结,结合绞股蓝解毒消肿、补益肝脾之功,共为臣药。白术、茯苓同人参共同用为四君子汤,和中益气,强脾肾。半枝莲、白英、白花蛇舌草等清热解毒,消肿散结,共同加强绞股蓝清热解毒之功;茵陈舒肝经气滞,清利肝胆湿热。配以徐长卿温通脉络。综观本方,健脾益肾扶助正气,化痰通络软坚散结,清解瘀热解毒抗癌,扶正不留邪,祛邪不伤正。

现代药理研究证实:黄芪能明显增强机体的免疫功能,增加NK细胞的活性,从而达到抑制和杀灭肿瘤细胞的作用<sup>[10]</sup>。女贞子可以抑制血管生长因子VEGF、TGF- $\alpha$ 的表达,抑制机体中的肿瘤细胞恶性增

殖,达到抗癌功效<sup>[11]</sup>。灵芝酸、灵芝多糖、灵芝甾有明显的抗肿瘤、抑癌效果,灵芝活性三萜能诱导癌细胞发生凋亡,对癌细胞的生长有抑制作用<sup>[12]</sup>。四君子汤、莪术的抗癌功效主要体现在诱导抑制肿瘤细胞生长、肿瘤细胞凋亡、增效减毒、调节机体免疫、增强抗氧化能力及延长生存期等方面<sup>[13-14]</sup>。白花蛇舌草、半枝莲可抑制H22瘤体生长,且下调肿瘤组织中Bcl-2蛋白表达,同时上调肿瘤组织中Bax蛋白表达<sup>[15]</sup>。

本研究证实,养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌,对缩小肿瘤,改善脘腹胀满、纳呆少食、神疲乏力、腰膝酸软、溲赤便溏、疼痛等中医证候,提高生存质量等方面均有明显的治疗作用,同时可增加化疗疗效,在一定程度上减轻化疗过程中出现的免疫功能损害。试验中未发现与试验药有关的安全性指标异常,无明显不良反应发生。

### 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay PP. Global Cancer statistics 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.
- [2] Rampone B, Schiavone B, Martino A, et al. Current management strategy of hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (26): 3210-3216.
- [3] 陈永生. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1991: 1-14.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第1辑) [M]. 中华人民共和国卫生部制定发布, 1993: 70-73.
- [5] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药 (西药) 临床研究指导原则汇编 [M]. 中华人民共和国卫生部药政局发布. 1993: 64.
- [6] 李东涛. 中药与介入结合治疗原发性肝癌研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8 (11): 27.
- [7] 谢尊平, 于淑萍, 杨红, 等. 原发性肝癌介入治疗的并发症及分析 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2009, 7 (1): 73-75.
- [8] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 286-287.
- [9] 贾振华, 魏聪, 吴以岭. 应用络病理论论治恶性肿瘤 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 30-32.
- [10] 杨如意, 张红武. 益气活血方治疗晚期肝癌患者 64 例 [J]. 陕西中医, 2012, 31 (1): 7-8.
- [11] 高福君. 女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (2): 139-142.
- [12] 吕超田, 姚向阳, 孙程. 灵芝主要活性物质及其药理作用研究进展 [J]. 安徽农学通报, 2011, 17 (1): 50-51.
- [13] 郑玲英, 赵银鹰. 四君子汤抗肿瘤药理研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2010, 11 (10): 93-94.
- [14] 黄臣虎, 陈茵, 孙志广, 等. 莪术抗癌作用研究机制进展 [J]. 中草药, 2010, 41 (10): 1745-1747.
- [15] 刘瑾. 白花蛇舌草和半枝莲配伍微粉对移植性小鼠肝癌肿瘤组织 Bcl-2, Bax 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 11 (17): 227-230.