

自拟清热解毒、活血化瘀方联合华蟾素治疗 湿热瘀毒型宫颈癌临床观察

李 娜¹ 贡可力²

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院中西医结合科, 哈尔滨, 150081; 2 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨, 150001)

摘要 目的: 分析自拟清热解毒、活血化瘀方联合华蟾素治疗湿热瘀毒型宫颈癌临床疗效及其安全性。方法: 68 例湿热瘀毒型患者随机分为对照组和观察组各 34 例, 2 组均采用放化疗治疗及手术治疗。观察组加用清热解毒、活血化瘀类中药联合华蟾素治疗, 观察 2 组临床疗效及不良反应情况。结果: 总有效率观察组 85.2%, 对照组 70.5%, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组恶心呕吐、肝肾损伤、脱发、神经毒性及电解质紊乱等不良反应发生率更低, 与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 清热解毒、活血化瘀类中药联合华蟾素治疗湿热瘀毒型宫颈癌临床疗效满意度高, 不良反应少。

关键词 湿热瘀毒型宫颈癌; 放化疗; 清热解毒、活血化瘀类中药; 华蟾素; 对照治疗观察

**Self-Made Heat-clearing and Detoxicating, Blood-activating and Stasis-resolving Formula Combined
with Cinobufotalin in Damp Heat and Toxin Type of Cervical Carcinoma**

Li Na¹, Yun Keli²

(1 Department of Integrated Traditional Chinese and Western medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2 School of Chemical Engineering and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract Objective: To analyze the effect and safety of self-made Heat-clearing and Detoxicating, Blood-activating and Stasis-resolving Formula combined with Cinobufotalin in damp heat and toxin type of cervical carcinoma. **Methods:** A total of 68 patients with damp heat and toxin type of cervical carcinoma were randomly divided into observation group and control group, with 34 cases in each groups. The patients were treated with radiation and chemotherapy and surgery. Observation group added with Heat-clearing and Detoxicating, Blood-activating and Stasis-resolving Formula combined with Cinobufotalin. The clinical curative effect and adverse reactions were observed between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observing group was 85.2%, control group 70.5%, which had no statistical significance ($P > 0.05$). The differences between the two groups in nausea and vomiting, liver and kidney damage, loss of hair, neurotoxicity, and a lower incidence of adverse reactions such as electrolyte disorder were statistically significant different ($P < 0.05$). **Conclusion:** Heat-clearing and Detoxicating, Blood-activating and Stasis-resolving Formula combined with Cinobufotalin in damp heat and toxin type of cervical carcinoma has clinical curative effect of high satisfaction, with less adverse reaction.

Key Words Damp heat and toxin type of cervical carcinoma; Chemotherapy and detoxification; Heat-clearing and Detoxicating, Blood-activating and Stasis-resolving Chinese medicinals; Cinobufotalin; Control treatment and observation

中图分类号: R273; R737 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.031

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组病例由 2013 年 1 月至 2016 年 6 月哈尔滨医科大学第一医院中西医结合肿瘤科门诊收集 68 例湿热瘀毒型宫颈癌患者, 经病理学活检已确诊, 随机分为对照组和观察组各 34 例。对照组发病年龄在 35 ~ 75 岁, 35 ~ 45 岁 4 例, 45 ~ 55 岁 8 例, 55 ~ 65 岁 17 例, 65 ~ 75 岁 5 例, 平均年龄为 55 岁, 病程 6 ~ 16 年, 病理分类腺癌 12 例, 鳞癌 16

例, 鳞腺癌 4 例, 透明细胞癌 2 例, 本组病历均符合癌防组织协会诊断标准, 根据临床 TNM 分期^[1] II 期 3 例, III a 期 6 例, III b 期 10 例, IV a 期 13 例, IV b 期 2 例。观察组发病年龄在 40 ~ 73 岁, 40 ~ 45 岁 6 例, 45 ~ 55 岁 6 例, 55 ~ 65 岁 18 例, 65 ~ 73 岁 4 例, 平均年龄为 55 岁, 病程 5 ~ 15 年, 病理分类腺癌 10 例, 鳞癌 17 例, 鳞腺癌 4 例, 透明细胞癌 3 例, 本组病历均符合癌防组织协会诊断标准, 根据临床 TNM

分期Ⅱ期 4 例,Ⅲa 期 5 例,Ⅲb 期 9 例,Ⅳa 期 14 例,Ⅳb 期 2 例。2 组年龄、性别、病理分型及分期等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 就诊前手术及放化疗情况

病理分型	例数	手术	放疗	化疗	放化疗
鳞状上皮细胞癌	33	26	19	24	26
腺癌	22	18	15	20	19
鳞腺癌	8	6	5	7	6
透明细胞癌	5	3	2	4	3

1.2 纳入标准 同时满足以下几条标准,但对转院患者仅需要病理诊断标准即可纳入本临床研究。纳入符合标准:1)临床症状支持诊断宫颈癌;2)治疗前进行 MRI 检查;3):有明确病理诊断;4)可选标准:免疫学检查有特异性癌胚抗原阳性;5)符合以上标准,自愿参加本次临床观察且获得医院伦理委员会同意的患者。

1.3 排除标准 1)符合宫颈癌诊断标准但是已经发生转移的患者;2)非宫颈癌的生殖系统恶性肿瘤患者;3)虽然参加本临床研究但未能完成规定临床观察疗程(对华蟾素不能耐受或者对自拟中药合剂过敏的患者);4)没有最后随访结果者,均不列入最后统计。

所有确诊为宫颈癌且参加本次临床观察的患者均未发生转移,癌细胞未发生脱落。

1.4 治疗方法 2 组患者均接受常规检查,对照组通过改良 Seldinger 穿刺法置入导管,刺入髂内动脉,在外输液泵输入卡铂 100 mg,表阿霉素 50 mg,5-氟尿嘧啶 100 mg,开展介入治疗后常规给予止吐药,碱化以及水化治疗,化疗周期为 3 周,3 周后重复给药。观察组在放化疗期间加用清热解毒、活血化癥类中药联合华蟾素治疗,其中华蟾素为陕西东泰制药有限公司生产的华蟾素胶囊,规格为 0.25 g,服用方法为:3 次/d,2 粒/次。

中药基本方:连翘 15 g,泡泡草 15 g,半枝莲 15 g,百眼藤 10 g,蜈蚣萍 15 g,黄连 10 g,黄柏 35 g,红花 15 g,丹参 15 g,益母草 35 g,凌霄花 15 g,茺蔚子 15 g,紫背天葵草 15 g,香花刺 15 g。

随证加减:因湿毒瘀血阻滞下焦为本病共同病机,但因患者先天禀赋不同,伴有其他脏腑气血偏盛偏衰,因而临床应用应随证加减,一般对于肝肾阴虚型加女贞子 10 g、墨旱莲 10 g;肝郁气滞型加川楝子 10 g、香附 10 g。湿热瘀毒型因湿邪与毒邪的侧重不同,分为湿重于瘀,与瘀重于湿,方中清热解毒与活血化癥的药物剂量随症加减。脾肾阳虚型加肉桂 6

g、山茱萸 10 g、熟地黄 12 g;气血两亏型加入生黄芪 30 g、当归 10 g。采用 50 ℃热水浴超声波提取法提取,提取工艺参数为(料液比 1:7,提取 3 次,超声功率 300 w,每次 1 h)提取液采用低温减压蒸馏法浓缩至原药液体积的 1/6 停止浓缩,使用医用脱脂棉制作成阴道棉条。每个棉条使用 12 h,早晚换药棉条,持续治疗 2 个月就患者肿瘤情况进行评估及评价。

1.5 疗效标准 完全缓解:肿瘤完全消失,肉眼观察未见新病灶;部分缓解:肿瘤体积缩小超过 50%,且未出现新病灶;病情稳定:肿瘤体积缩小不超过 50%,未出现新病灶;

病情进展:肿瘤体积无明显改善,或出现新病灶。

治疗总有效率为完全缓解率与部分缓解率总和。

记录服药期间 2 组患者恶心呕吐、神经毒性、肝肾功能损伤、脱发及电解质紊乱、白细胞减少等不良反应发生率。

1.6 统计学方法 用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以平均值±标准差表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示、采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效比较 观察组与对照组相比,完全缓解的患者比病情稳定的患者略高,而病情进展的患者较少,说明自拟清热解毒活血化癥方联合华蟾素对癌细胞的进一步恶变与转移有一定的抑制作用。见表 2。

表 2 华蟾素配合中药治疗 2 组疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	总有效率
对照组	34	8	16	4	6	70.5%
观察组	34	10	16	5	3	76.4%

2.2 2 组不良反应比较 观察组与对照组相比,肝肾损害、神经毒性、胃肠道反应、电解质紊乱、脱发大幅度减轻,说明自拟清热解毒活血化癥方对减轻化疗药的不良反应具有重要作用(例如方中红花、丹参、益母草具有保肝作用)。见表 3。

表 3 2 组不良反应比较[例(%)]

组别	例数	肝肾损害	神经毒性	恶心呕吐	电解质紊乱	脱发
对照组	34	7(18.0)	12(28.5)	28(75.0)	16(36.5)	29(68.5)
观察组	34	2(4.0)▲	6(5.0)▲	16(45.0)▲	6(11.0)▲	15(33.0)▲

注:与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.3 各期生存期分布情况 参与此临床观察的 68

例患者近 1/2(30 例)逝世于 3 年之内,说明年轻宫颈癌患者的癌细胞耐药性强,癌细胞突变率高,且因为用药后很多患者体内的肿瘤干细胞处于休眠状态,使得很多药物不能发挥明显疗效,患者的临床分期也大多数集中于Ⅱ期,Ⅲ期(共 54 例)说明治疗前患者恶性程度较高的患者不多,但由于癌症患者患病时较年轻,癌细胞进展较快,在治疗中生存超过 5 年者仅仅为 25 人,说明治疗效果尚可(超过 1/3)。见表 4。

表 4 各期生存期分布情况

生存时间	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	合计例数
3~12个月	4	2	2	8
13~21个月	4	3	3	10
22~36个月	6	4	2	12
3年	6	4	3	13
6年	6	4	2	12
9年	4	3	1	8
16年	2	2	1	5
合计	32	22	14	68

3 讨论

此方的功效为清热解毒,活血化瘀,因为宫颈癌的发病机制正虚邪实,下焦湿热毒邪聚而成癌,而且,宫颈癌的发病平均年龄越来越小^[2],宫颈癌有低龄化的趋势,笔者临床收集的病历资料显示,年轻的宫颈癌患者以湿毒浸淫下焦为主要发病机制。从地产植物的特性来讲,祖国南方的药用植物多于北方^[3],且具有清热解毒功效的植物种类繁多,笔者经过多年临床实践,自拟清热解毒,活血化瘀方为辅助治疗宫颈癌的主要方剂,方中黄柏有清热燥湿,泻火除蒸,解毒疗疮的功效可以用于湿热泻痢,黄疸尿赤,带下阴痒,热淋涩痛,脚气痿蹇,骨蒸劳热^[4];益母草可活血、祛瘀、调经、消水,治疗妇女月经不调,胎漏难产,胞衣不下,产后血晕,瘀血腹痛等症^[5]。此两味共为君药。连翘:清热,解毒,散结,消肿^[6]。泡泡草:治疮疖痈肿,乳腺炎,感冒,瘰疬结核,急慢性湿疹^[7]。半枝莲:有清热解毒,活血化瘀,消肿止痛,抗癌之功效,治阑尾炎、肝炎、胃痛、早期肝癌、肺癌、子宫颈癌、乳腺炎等^[8]。蜈蚣蕨:清热解毒,消肿止痛,治疗痔疮,痈肿疔疮,丹毒,腮腺炎,湿疹,烫火伤^[9]。红花:活血通经,散瘀止痛^[10]。丹参:活血止痛,清心除烦,凉血消痈^[11]。凌霄花:有行血去瘀、凉血祛风的功效^[12]。茺蔚子:活血调经,清肝明目,主治:用于月经不调,经闭痛经,目赤翳障,头晕胀痛^[13]。紫背天葵草:祛瘀,活血,调经^[14]。香花刺:功能主治:活血调经,消肿散瘀^[15]。此 10 种药物为

臣药。黄连:清热燥湿,泻火解毒^[16];百眼藤:清热利湿,化痰止咳,散瘀止痛^[17]。此两味药物为佐使药物,可以改善使用化疗药引起的呕吐症状。全方共奏清热解毒,活血化瘀之功。

我们注意到华蟾素在治疗宫颈癌方面有独特的优势,但因其不良反应而需要减少单次给药剂量,多次给药,此自拟清热解毒,活血化瘀方恰好与华蟾素“相须”为用,华蟾素注射液,与此方联合使用与化疗药对照组相比,差异无统计学意义,说明华蟾素联合自拟清热解毒,活血化瘀方可以与化疗药相媲美,这对于一些不堪忍受化疗药的患者带来了福音,同时因中药成本低廉,易于患者长期使用,减少了患者的经济负担,具有广泛的临床应用前景。

参考文献

[1]陈焕新,孙秀芳. B 超诊断子宫颈癌及其分期的探讨[J]. 临床超声医学杂志,1998(3):172-173.

[2]王志震,王春梅. 宫颈癌发病率及临床病理特征的十年变化[C]. 海峡两岸肿瘤学术会议,2006.

[3]王娇. 中国药用植物文本翻译实践报告[D]. 沈阳:辽宁师范大学,2014.

[4]陈阳峰,钟晓红. 黄柏的药理作用及其活性成分提取[J]. 作物研究,2015(5):564-568.

[5]宋晓园. 活血化瘀法在妇科疾病中的应用[J]. 中华医学研究杂志,1991,9(8):14-15.

[6]张玉,王东梅. 连翘在妇科临床中的应用[J]. 山东中医杂志,2016(2):165-165.

[7]刘雅杰,李宝荣. 酸浆资源和利用[J]. 中国野生植物资源,1990(2):35-36.

[8]叶健,徐锡坤,周建伟. 复方半枝莲体外抗癌作用及其机理的实验研究[J]. 江苏医药,1999,25(8):604-605.

[9]鲁宏明,刘守金.《本草纲目拾遗》蕨类植物名实考[J]. 安徽中医学院学报,2013,32(3):76-78.

[10]黄镜娟. 红花的研究进展[J]. 淮海医药,2006,24(2):2854-2855.

[11]何根云. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(2):124-125.

[12]沈琴. 中药凌霄花的显微鉴定及其行血去瘀作用的药理学考察[D]. 上海:上海医科大学,1993.

[13]郑玉清. 中药茺蔚子中环肽和其它化学成分研究[D]. 北京:中国科学院研究生院,2012.

[14]郭海龙,于海培,任领兵. 保健佳品紫背天葵的营养与栽培[J]. 现代农业,2005(12):21-21.

[15]初艳红,于娜娜,初亚琼. 一种治疗寒凝血瘀证原发性痛经的中药组合物[P]. CN,2014.

[16]刘树民,张素艳,邹存珍. 黄连的现代临床应用及机理探讨[J]. 中医药信息,2000,17(4):22-23.

[17]肖静,朱梦军,肖晖. 百眼藤抗炎镇痛作用有效部位的筛选[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(15):1281-1282.