癌痛消液抗肝肿瘤转移及对肿瘤标志物影响的临床研究

Clinical Study of Aitongxiao liquid Anti-tumor Transfer and Effect on Tumor Markers

刘俊保[1.2] 岳靖宇[3]
（1.郑州大学人民医院，河南 郑州，450003;
2.南京中医药大学第一临床医学院，江苏 南京，210029;
3.河南中医学院第一附属医院，河南 郑州，450004）

中图分类号: R543.2 文献标识码: A 文章编号: CCAC(2013)-08-0025-04

【摘 要】目的: 探讨肿瘤标志物与抗肝癌转移关系。方法: 我们研究了 100 例原发性肝癌患者。随机分为治疗组及对照组各 50 例,，在西医常规手术，化疗，放疗后试验组癌痛消液（河南省人民医院制剂室），对照组 50 例不用任何药物治疗，观察 2 组肿瘤标志物的变化，采用并进行 5 年后的长期随访。结果: ①治疗组对 AFP、AFU、r-QT，CEA 糖抗原 CA199,CA125,CA153,CA50,CA724,CA242 肿瘤标志物浓度的降低明显优于非用药组。②长期随访(五年后)，治疗组转移 1 例，对照组转移 10 例。结论: 癌痛消液通过降低肿瘤标志物，抗肿瘤转移效果良好。

【关键词】癌痛消液; 肿瘤标志物; 抗肿瘤转移

【**Abstract**】 Objective: To research the relationship of tumor markers and cancer transfer. Methods: We studied 100 cases of common cancer.they were randomly divided into the treatment group and control group, they were treated by western medicine, surgery, chemotherapy and radiotherapy .the treatment group were treated by aitongxiao liquid (made by the people's hospital of henan), 50 patients in the control without any medication, observing the changes of tumor markers in two groups, and doing the long-term follow-up 5 years. Results: (1) AFU, AFP, r- QT, CEA, CA199, CA125, CA153, CA50, CA724, CA242 tumor markers in the treatment group improved significantly better than the control group. (2) long-term follow-up (5 years), the treatment group 1 transfered, and control group 10 cases. Conclusion: Aitongxiao liquid can decrease tumor markers,it has good effect of anti-tumor transfer .

【**Key words** 】aitongxiao ； tumor markers anti-tumor transfer

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，原发性肝癌的转移是其死亡的根本原因,我们从 2003 开始年研究癌痛消抗肿瘤转移，观察肝癌肿瘤标志物变化与肝癌转移的关系。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

1.1.1 诊断和辨证标准

100 例符合标准的原发性肝癌病人，随机分为 2 组。试验组 50 例，年龄 29~50 岁，平均 41±5.3，男 23 例，女 27 例，对照组 50 例，年龄 31~51 岁，平均 38.51 岁，男 2±6 例，女 24 例。2 组性别、年龄及病情经统计学处理无显著性差异。

1.1.2 纳入及排除标准

参照全国高等医药院校教材（内科学）的诊断标准及中医内科学 7 版教材的辨证标准[1][2]瘀毒内结证。排除标准妊娠，哺乳妇女，合并严重心，肾，内分泌疾病及精神病患者。

2 方 法

2.1 治疗方法

按病例标准，选择 100 例，随机分为试验组 50，对照组 50 例，在西医常规手术，化疗，放疗后试验组癌痛消液（郑州大学人民医院制剂室）1 包，一日 3 次，3 个月为 1 个疗程，服 1 个疗程为治疗期限。对照组，不用任何药物治疗。

2.2 肿瘤标志物的检测

试剂：博新肿瘤标志物联合检测试剂盒（BXTM），批号 010916 青岛博新生物技术有限公司生产，甲胎蛋白（AFP）α-L-岩藻糖苷酶（AFU）谷氨酰转肽酶 r-GT 癌胚抗原 CEA 糖类抗原 CA199，CA50,CA242,癌抗原 CA153，CA125。

2.3 疗效标准[3]；完全缓解（CR）；肿瘤完全消失持续 1 个月以上。部分缓解（PR）；肿瘤两个最大相互垂直径乘积减少 50%以上并持续一个月以上。稳定（SD）；肿瘤两个最大相互垂直径乘积减少不足 50%以上并持续一个月以上。无效；没达到上述标准及肿瘤增大者。

2.4 统计方法

采用 SPSS10 软件包进行统计分析。有效率比较采用 Ridit 分析。两组间差值比较用 t 检验。$p<0.05$ 或 $p<0.01$ 为统计学有意义。

2　结　果

2.1　三组甲胎蛋白（AFP）治疗前后浓度改变（$\overline{X}$ ±S）ug/L，见表 1。

表 1　二组对 AFP 改善程度（差值）比较

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	18±1.25	12±1.2	4±0.5
对照组**	50	16.6±1.4	16.8±1.5	0.21±0.1

与试验组比较 $P<0.01$，*与试验组比较 $P>0.05$。

2.2　三组α-L-岩藻糖苷酶（AFU）治疗前后浓度改变见表 2。

表 2　二组对 AFU 改善程度比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	14.57±2.1	12.4±1.8	2.02±0.3
对照组**	50	14.04±0.17	14.05±0.2	0.1±0.05

与试验组比较 $P<0.01$，与试验组比较 $P>0.05$。

2.3　三组治疗后，r-GT 改善程度比较 U/L

表 3　二组对 r-GT 改善程度比较 U/L

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	26.5±3.4	15.2±3.4	12.2±3.8
对照组**	50	26±6.3	25±6.1	0.12±1.5

与试验组比较 $P<0.01$，与试验组比较 $P>0.05$。

2.4　三组治疗前后癌胚抗原 CEA 改变比较（$\overline{X}$ ±S）ug/L

2.5　**表 4 二组治疗前后 CEA 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）ug/L**

2.6

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	6.8±0.7	3.2±0.6	3.6±0.12
对照组**	50	7.36±0.5	7.35±0.3	0.01±0.02

与试验组比较 $P<0.01$，*与试验组比较 $P>0.05$。

2.5　二组糖蛋白 CA199,CA125,CA153,CA50,CA724,CA242 比较

表 5 二组治疗前后 CA153 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）u/mL

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	67±0.7	36±0.6	23±0.12
对照组**	50	63±0.5	61±0.3	3±0.02

与试验组比较 $P<0.01$，*与试验组比较 $P>0.05$。

表 6 二组治疗前后 CA125 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）Ku/L

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	98±0.7	36±0.6	60±0.92
对照组**	50	96±0.5	90±0.3	5±0.06

与试验组比较 $P<0.01$

表 7 二组治疗前后 CA199 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）Ku/L

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	58±0.7	36±0.6	20±0.82
对照组**	50	56±0.5	50±0.3	5±0.09

与试验组比较 $P<0.01$

表 8 二组治疗前后 CA242 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）Ku/L

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	108±0.7	36±0.6	70±0.62
对照组**	50	106±0.5	100±0.3	5±0.02

与试验组比较 $P<0.01$

表 9　二组治疗前后 CA50 改变比较 U/L（$\overline{X}$ ±SD）Ku/L

	例	治疗前	治疗后	差　值
试验组	50	110±0.7	36±0.6	60±0.22
对照组**	50	116±0.5	110±0.3	6±0.01

与试验组比较 $P<0.01$

2.6.实体瘤疗效

实体瘤治疗组有效率为 95%　对照组为 50%　两组有效率比较有显著性差异（$p<0.05$）见表 9。

表 9 两组患者治疗前后疗效比较（例数）

	n	CR	PR	SD	有效率%
试验组	50	20	11	19	62★
对照组	50	12	9	29	42

★P< 0.01 说明治疗组总有效率与对照组比较有极显著差异。

3　讨　论

由于我国是乙肝病患大国，每年死于肝癌的患者约为 11 万，约占全世界肝癌死亡率的 45%，我国已成为肝癌第一大国[4]，中医学肝癌依据其临床表现，可归属与“胁痛，积聚，黄疸，鼓胀”等疾病的范畴[5]。其机制一般认为是人体内部脏腑、经络、气血、津液等化生、传输中的瘀、毒、虚的集中反映。“肿瘤的侵袭与转移是多因素多基因综合作用的结果。黏附，降解，移动是其主要的三个步骤，而机制十分复杂[6]。肿瘤血管生成是肿瘤生长,转移不可缺少的生物过程，如果没有新生血管生成，肿瘤的生长不超过 1-2cm,肿瘤的转移也是通过新生血管把肿瘤细胞运送到大循环从而转移到靶器官[7]。血管生成在肿瘤的发展和转移过程中起到非常重要的作用，抑制这一过程将能明显阻止肿瘤组织的发展和扩散转移[8]，因此临床上检测血清肿瘤标志物可评价恶性肿瘤的转移。刘宝瑞[9]认为免疫系统在预防肿瘤的发生发展中的一个重要作用是预防主体被病毒感染，抑制病毒诱导的肿瘤。王肯堂曰“痰积既久，如泡渠壅遏藏久，则倒流逆上，瘀浊臭秽无所有不有……”。痰血又可胶结为病。“毒”是瘀结病理作用于机体的体，包括致病因素和癌肿转传变和转移性，又有“癌毒”之称。“癌肿”一旦留结，阻碍经气，结痰留瘀成肿块；瘤体夺精自养，正气亏虚，更无力制约癌肿。癌肿愈强，愈益耗伤正气，如此癌肿与日俱增，机体日益虚弱。

肿瘤标志物不仅存在于肿瘤组织中，而且也存在于正常组织内，甲胎蛋白（AFP），α-L-岩藻糖苷酶（AFU），r-谷氨酰转肽酶（r-GT），癌胚抗原（CEA），糖抗原 CA199,CA125,CA153,CA50,CA724,CA242 是临床上公认的癌症肿瘤标志物[10]。α-L-岩藻糖苷酶（AFU）是一种溶酶体酸性水解酶，广泛存在于人体各组织，尤以肝脏组织为最高，最近一项研究表明；血清中 AFU 在诊断肝癌时的特异性及敏感性分别是 90%及 97.5%，且肝癌患者在介入治疗后的 AFU 大幅下降，说明其可用于肝癌患者治疗效果的评估及预后判断[11]，联合检测几种肝癌血清肿瘤标志物，可以优势互补，提高诊断效率[12]，王平研究后得出早期原发性肝癌等假阴性率达到 40%，因此单检测 AFP 容易造成漏诊和误诊[13]。通过临床研究用癌痛消干预西医常规治疗的肝癌，复发转移发生率明显低于对照组，肿瘤标志物明显降低。癌痛消液是笔者多年经验方，中医临床针对肝癌患者主要存在肿瘤痰热瘀毒病机[14]，用清热解毒，行气去痰，活血化瘀法，方中昆布，制半夏，海藻去痰行气，蟾酥，全虫，蜈蚣，水蛭活血化瘀，共凑化痰活瘀之功。蟾酥清热解毒、抗毒抗癌为主药，另外清热解毒药大多具有抗病原体活性[15]，有很好的解热、抗炎、抗感染作用。能降解内毒素，拮抗外毒素；能兴奋垂体—肾上腺皮质系统，抑制炎症反应；抑制各种炎症介质的合成与释放，能抑制多种类型的变态反应，抑制过敏介质的释放并对抗其作用。如半枝莲、山慈菇、穿心莲、白花蛇舌草、七叶一枝花可抑制肿瘤细胞的增殖和转移，可增强化疗药物的疗效，提高机体免疫功能[16] 实验表明；中药能抑制基质金属蛋白酶的表达，干扰内皮细胞与细胞外基质的相互作用，阻止肿瘤血管网的形成[17] [18]。蟾酥参与对癌细胞的直接杀伤，提高机体的免疫力[19]。

在随机、对照的试验中 100 例病人在治疗后随访 5 年，随访期间，癌痛消组 50 例，，每二年进行生化指标，肿瘤标志物（AFP、AFU、r-GT、CEA 糖抗原 CA199,CA125,CA153,CA50,CA724,CA242）普查。5 年后 1 例检查到 HCC，未用药组 4 例检查到 HCC 及癌转移。说明癌痛消能降低肿瘤标志物的浓度，预防癌症的发生及转移。

参考文献：

[1] 陆再英,钟南山.内科学北京[M].北京:人民卫生出版社，2008:457-459.

[2]周仲英.中医内科学 北京[M]. 北京:中国中医药出版社，2002:466

[3]贾英杰.中西医结合肿瘤学 武汉[M]. 武汉:华中科技大学出版社 2009:734

[4]Han YF,Zhao J,Ma LY,et al Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis B virus –related hepatocelluar carcinoma World j Gastroenteid 2011,17(38);4258-4270.

[5]王新星,张珞,孙振.中药治疗原发性肝癌的现状[J].医学研究生学报, 2012, 25(12):1341-13443.

[6]刘文清,高双全,黄伟.KAII／CD82 与 E 钙黏蛋白在结直肠癌的表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23（8）:750-751.

[7]张春丽.中药对肿瘤血管生成的抑制作用的研究影响[J].北京中医药,2013,30(2):156-159

[8]周明，胡亮，余聂芳.新型血管生成抑制剂 Borrelidin 抗肿瘤作用及其合成的研究进展[J].肿瘤药学,2013 ,3(2):82-86.

[9]刘宝瑞.再谈肿瘤疫苗与免疫细胞疗法[J].医学研究生学报 , 2012, 25(8):785.

[10]雷鸣.原发性肝癌血清肿瘤标志物的研究进展[J].中国医学创新 ,2010 , 7(7):189-190

[11]Fawzy MontaserM,amin sakrM,Omar KhalifaM.Alpha L-fucosidase as a tumor marker of hopetocelluar carcinoma Arabj Gastroenterol,2012,13: 9-13.

[12]赵睿，王启之.肝癌诊断的肿瘤标志物研究进展[J]，国际消化病杂志,2013,33(1):29-31.

[13]王平. AFP,CA199,β2 MG 联合检测在肝癌诊治中的应用[J],中国实用医药 2008,(31):28-29.

[14]方肇勤,梁超,任红艳 .肝癌常用治法复方抑制肝癌细胞恶性增殖的机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(1);34-37.

[15] 周宜强.实用中医肿瘤学 北京[M].北京:中医古籍出版社, 2005:55-63

[16]林洪生,李树奇,柄奎.中药复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究[J].中国中西医结合外科杂志,998,4(5):277-279.

[17] 黄文林.肿瘤分子靶向治疗[M]北京:人民卫生出版社,2009:1.

[18] 张前;赵言群;解华;牛欣.中药对肿瘤血管生成的影响[J].中华中医药杂志;2006,4:9.

[19]彭贝,巩子鹏,陈涛.华蟾酥注射液治疗肝癌的基础与临床研究进展[J].药物评价研究,2011,34(1):62-66.

资金项目：

河南省科技攻关项目 No.0524410093

作者简介：

岳靖宇，郑州市人民路，河南中医学院第一附属医院艾研中心。

相似参考文献：

癌痛消方中活血化瘀药对肝癌血液流变学和肿瘤血管密度影响的研究

篇首： 肿瘤的发生和转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系，肿瘤与环境既是相互依存、促进，又是相互拮抗、斗争的关系，这是现代肿瘤生物学的一个关键和核心的问题。肝癌之所以生命力顽强，是因为有一个适应其生存的肿瘤微环境(tumor microenvironment)，表现在肝癌荷瘤机体处于一种血液高凝状态，肝癌细胞制造的这种状态下，使得血管通透性增加，血液浓缩，血细胞压积增加，血液失去流动性，致使微循环障碍，促进血管内凝血的发生，而瘀血证普遍存在。瘀血症致使肝癌组织缺血缺氧。缺氧能引起血管新生，刺激肝癌细胞的增殖;缺血导致肿瘤细胞营养贫瘠而限制其发展时，做为优势种群的肿瘤细胞便会扩散(或转移)。而癌痛消方源自膈下逐瘀汤，经临床、实验检验证实有良好抗肝癌疗效，其中运用大量活血化瘀药物以改善肝癌瘀血症，但有学者认为活血化瘀药物可促进肿瘤的转移，致使临床上治疗肿瘤应用活血化瘀药物存有疑虑。本课题研究目的在于探讨癌痛消方中活血化瘀药通过改善肝癌血液流变学及对肿瘤血管密度的影响，以明确癌痛消方中活血化瘀药物抗肝癌的疗效机制。