

海南产白花蛇舌草对原发性肝癌“癌毒”的影响

罗忻^{1*}, 元琦²

(1. 海南省三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 2. 山东省济南市中医院, 济南 250012)

[摘要] **目的:**从临床症状、生活质量、肝功能及肿瘤微环境等方面探讨长期服用海南产白花蛇舌草对原发性肝癌(PLC)“癌毒”的抑制作用。**方法:**75例PLC患者根据不同的治疗方式分为复方斑蝥胶囊组(对照组)34例和白花蛇舌草组(观察组)41例。对照组服用复方斑蝥胶囊,3粒/次,2次/d。观察组采用海南产白花蛇舌草鲜草250~500g或干草60~120g·d⁻¹,水煎煮2次,分3~4次内服。两组均随访6个月或直至死亡。对主要症状、体征及生活质量(KPS)进行评分;采用CT或核磁共振成像(MRI)评价治疗前后实体瘤大小;计算两组生存率;检测治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST), γ -谷氨酰转肽酶及其同工酶(γ -GT)和甲胎蛋白(AFP)水平;检测治疗前后血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子- β (TGF- β)水平。**结果:**经有序资料卡方分析,观察组实体瘤疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组在治疗后3,6个月,主要症状、体征评分均低于对照组,KPS评分均高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组ALT,AST, γ -GT水平均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);对照组在6个月内生存率为58.8%,低于观察组的80.5%($P < 0.05$);治疗后观察组VEGF,TGF- β 和AFP低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**长期服用海南产白花蛇舌草能减轻PLC癌毒所致各种临床症状、减轻癌毒对肝细胞的损害,缩小癌肿块,改善PLC患者的炎性微环境,抑制肿瘤血管生成,从而有利于提高患者的生存率。

[关键词] 原发性肝癌; 癌毒; 白花蛇舌草; 血管内皮生长因子; 转化生长因子- β

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)22-0224-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014220224

Hainan Herba Hedyotis Effect on ‘Cancerous Toxin’ of Primary Liver Cancer

LUO Xin^{1*}, QI Qi²

(1. Department of Sanya Traditional Chinese Medicine in Hainan Province, Sanya 572000, China; 2. Ji'nan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the inhibition of cancerous toxin of preinvasive liver cancer (PLC) by longer-term using of Herba Hedyotis from clinical symptoms, quality of life, liver function and tumor microenvironment. **Method:** Seventy-five patients with PLC were randomly divided into the control group (34 cases) and the Herba Hedyotis (observation) group (41 cases) by random number table. Patients in the control group received Fufang Banmao capsules, 3 capsules twice daily. Patients in the observation group received Hainan Herba Hedyotis 250-500 g fresh herb, or 60-120 g dry herb 3 or 4 times daily after decocting for two times. Patients in both groups were followed until death or for at least 6 months. Cardinal symptom and signs, quality of life (Karnofsky Performance Status, KPS) were graded. Tumor response was evaluated on the basis of solid tumor size by CT or MRI before and after treatment. Survival rates in both groups were calculated. Levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT) and its isozyme, and alpha fetoprotein (AFP) were detected. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- β (TGF- β) were also detected. **Result:** The solid tumor curative effect in observation group was superior to that in control group ($P < 0.05$) from ordinal data card analysis. The main signs and symptoms scores

[收稿日期] 20140716(192)

[通讯作者] * 罗忻, 研究生, 主治医师, 从事中西医结合肿瘤的防治研究, Tel:13118916096, E-mail: jxjlxn@163.com

in observation group were lower than those in control group, while the KPS score in observation group were higher than that in control group at the third and sixth month after treatment ($P < 0.05$). Levels of ALT, AST and γ -GT in observation group were inferior to those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The survival rate of 58.8% in control group was lower than 80.5% in observation group during the 6 months ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, TGF- β and AFP in observation group were inferior to those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Long-term using of Herba Hedyotis can relieve a variety of clinical symptoms, reduce the damage to liver cells, shrink tumor mass, improve inflammatory microenvironment and inhibit tumor angiogenesis of PLC patients. Thus, the benefits in improving patients' survival rates are obtained.

[**Key words**] primary liver cancer; cancerous toxin; Herba Hedyotis; transforming growth factor- β

癌毒内生是原发性肝癌(PLC)发生发展的重要病理基础,是 PLC 发生发展、浸润、转移最根本的因素。癌毒是多种原因导致腑功能失调,湿邪痰浊内聚,气血络脉瘀滞而化生的一类具有强烈致癌作用的毒邪,既是一种病理产物,同时又是肿瘤的直接致病起因。根据癌毒的表现包括伏毒、热毒、湿毒、痰毒和瘀毒^[1-2]。有学者将 PLC 的病机总结为“肝盛脾虚,发病肇始;滞瘀痰热,致病关键;癌毒胶着,症结所在”非常确切^[3]。因此在治疗上以抑制癌毒的产生和清除癌毒为治疗目的。

白花蛇舌草广泛生长于我国南方诸省,资源非常丰富,具有清热解毒之功效。海南产白花蛇舌草在民间小剂量水煎服作为凉茶饮,有清热解毒利湿的疗效,起到防暑降温作用,大剂量水煎服则用于多种癌症的治疗^[4]。研究显示白花蛇舌草水提物对肝癌细胞 HepG2、人结肠癌细胞株 HCT-116 的生长抑制作用;体内能抑制荷瘤小鼠 S180 肉瘤生长,并能调节荷瘤小鼠的免疫功能^[5]。笔者在既往临床实践中以白花蛇舌草为主药治疗多种恶性肿瘤,发现能逐渐使肿瘤消散,并能防止其复发^[4]。本研究笔者以 PLC 为研究对象,探讨了海南产白花蛇舌草对 PLC 癌毒的抑制和清除作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择海南省三亚市中医院肿瘤科 2011 年 5 月—2013 年 2 月就诊的 75 例 PLC 作为研究对象。根据不同的治疗方式分为白花蛇舌草治疗组(观察组)和复方斑蝥胶囊组(对照组)。观察组 41 例其中男性 30 例,女性 11 例;年龄 50~75 岁,平均(62.5±10.5)岁;已经发生转移 27 例;曾经手术治疗者 13 例,采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗 17 例,生活质量 KPS 评分(63.5±8.1)分。对照组 34 例其中男性 27 例,女性 7 例;年龄 52~73 岁,平均(61.9±9.3)岁;已经发生转移 24 例;曾经手术治疗者 12 例,采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗

13 例,生活质量 KPS 评分(62.7±9.2)分。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[6],所有患者均经病理检查证实为原发性肝癌。

1.3 纳入标准 ① PLC 分期为 II 期、III 期患者;② KPS 评分 ≥ 50 分;③ 年龄 ≤ 75 岁;④ 预计生存期超过 3 个月者;⑤ 患者和家属愿意服用中药治疗者。

1.4 排除标准 ① 正在使用其他抗肿瘤药和辅助药,西药如 5-Fu, ADM 等,中药如康艾注射液、安替可胶囊等。② 合并使用抗焦虑抑郁药、抗癫痫药、类固醇激素等;③ 合并严重的心、肺、肾、脑功能障碍者;④ 有明显出血倾向者;⑤ 对海南白花蛇舌草或复方斑蝥胶囊过敏者。

1.5 治疗方法 两组均进行基础治疗:嘱患者避免劳累,注意饮食,戒烟戒酒,保持心情舒畅;给予保肝、补充蛋白血浆、止血、利尿、止痛、镇吐及抗感染等对症支持处理措施。对照组服用复方斑蝥胶囊(西安仁仁药业有限公司,国药准字 Z20013212),3 粒/次,2 次/d。观察组采用海南产白花蛇舌草,鲜草 250~500 g·d⁻¹或干草 60~120 g·d⁻¹,水煎煮 2 次,取药液约 600 mL,分 3~4 次内服。疗程:两组患者均长期服用,随访 6 个月或直至死亡。

1.6 观察指标 ① 主要症状、体征评分:对发热、疲劳、恶心与呕吐、疼痛、失眠、纳食、腹胀等症状、体征进行观察,分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》进行,分别于治疗前治疗后 3,6 个月进行评价。② 生活质量体力状况:采用 Karnofsky (KPS) 评分,分别于治疗前、治疗后 3,6 个月进行评价。③ 实体瘤疗效:采用 CT 或核磁共振成像(MRI)观察治疗前后实体瘤大小。④ 生存率:随访观察 6 个月,计算两组生存率。⑤ 肝功能检测:包括丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST), γ -谷氨酰转肽酶及其同工酶(γ -GT)和甲胎蛋白(AFP)检测。治疗前后各检测一次。⑥ 血管内皮生长因子

(VEGF)和转化生长因子-β(TGF-β):治疗前后空腹抽血 2 mL,并放置 -80 °C 进行冻存,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒由美国诺泰公司提供,批号 13042。

1.7 疗效标准 采用实体瘤的疗效评价标准。完全缓解 (CR):全部病灶消失,无新病灶出现,肿瘤标志物降至正常,并至少维持 4 周;部分缓解 (PR):肿瘤最长径之和缩小 ≥30% 以上,并至少维持 4 周;稳定 (SD):肿瘤最长径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;进展 (PD):最大径增大 ≥20%,或出现新病灶。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实体瘤疗效比较 采用有序资料卡方检验,观察组实体瘤疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

组别	例数	CR	PR	SD	PD
对照	34	0	13	12	9
观察	41	0	24	13	4

2.2 两组 6 个月内生存率比较 对照组 6 个月内有 14 例患者死亡,生存率为 58.8%,观察组有 8 例患者死亡,生存率为 80.5%,观察组生存率高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 两组不同时点主要症状、体征评分和 KPS 评分比较 治疗后 3 个月,两组主要症状、体征评分较治疗前下降,KPS 评分比治疗前上升 ($P < 0.01$);治疗后 6 个月,两组主要症状、体征评分均比治疗前 3 个月升高,KPS 评分则比治疗前 3 个月下降 ($P < 0.01$);观察组在治疗后 3,6 个月,主要症状、体征评分均低于对照组;KPS 评分均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.4 两组治疗后 ALT,AST,γ-GT 比较 治疗后两组 ALT,AST,γ-GT 均比治疗前有所升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),但观察组 ALT,AST,γ-GT 升高水平均低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组治疗前后血清 VEGF,TGF-β 和 AFP 水平比较 治疗后两组 VEGF,TGF-β 和 AFP 持续升高 ($P < 0.01$),观察组上升幅度小于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

表 2 两组不同时点主要症状、体征评分和 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	主要症状、体征评分	KPS
对照	34	治疗前	14.5 ± 2.63	62.7 ± 9.2
	34	疗后 3 个月	9.3 ± 3.81 ¹⁾	70.2 ± 8.5 ¹⁾
	20	疗后 6 个月	12.2 ± 2.95 ²⁾	54.4 ± 11.9 ²⁾
观察	41	治疗前	15.2 ± 2.75	61.9 ± 9.3
	41	疗后 3 个月	6.7 ± 2.42 ^{1,3)}	76.8 ± 7.7 ^{1,3)}
	33	疗后 6 个月	9.9 ± 3.18 ^{2,3)}	65.7 ± 10.6 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗后 3 个月比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组同期治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 ALT,AST,γ-GT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT	AST	γ-GT
对照	34	治疗前	125.2 ± 38.5	118.6 ± 29.5	85.2 ± 12.3
	20	治疗后	169.7 ± 44.6 ^{1,2)}	163.8 ± 38.2 ^{1,2)}	124.9 ± 24.5 ^{1,2)}
观察	41	治疗前	123.3 ± 36.9	122.7 ± 34.7	87.6 ± 14.5
	33	治疗后	142.5 ± 35.7 ^{1,3)}	140.1 ± 34.6 ^{1,3)}	108.9 ± 18.7 ^{1,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组 VEGF,TGF-β 和 AFP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF /ng·L ⁻¹	TGF-β /μg·L ⁻¹	AFP /μg·L ⁻¹
对照	34	治疗前	36.5 ± 9.6	50.7 ± 9.4	264.5 ± 142.6
	20	治疗后	58.4 ± 14.9 ¹⁾	84.8 ± 16.2 ¹⁾	675.8 ± 244.7 ¹⁾
观察	41	治疗前	35.7 ± 10.8	48.6 ± 10.5	248.6 ± 137.3
	33	治疗后	44.6 ± 13.5 ^{1,2)}	65.1 ± 14.9 ^{1,2)}	492.3 ± 209.4 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

在我国乙型肝炎病毒感染是肝癌发生的重要危险因素,中医学者将其称为湿热伏邪,若热毒不甚,缓灼津液为痰,湿气营气杂合化浊,阻滞气机则成肥气,此即现代学医脂肪肝、肝纤维化;若病邪深入日久多瘀,肝络瘀滞,而生积聚(肝炎后肝硬化);湿热痰瘀为祟,病及血络,瘀阻而变生诸病如鼓胀、血证、消渴、水肿等(肝硬化失代偿);湿热痰瘀久积肝络,日盛为毒,损伤肝络,败坏形体,凝结成癥积(肝癌)。可见湿热伏邪在不同的阶段产生了痰、瘀等病理产物,痰瘀、湿热不断损伤肝络,最后湿热痰瘀互结壅盛而形成“癌毒”^[2-3]。因此临床上清热解毒、化痰散瘀为治疗癌毒之常用方法。

海南产白花蛇舌草的干燥或新鲜全草具有清热

解毒、利尿消肿、活血止痛、抗菌消炎和抗肿瘤等功效,临床广泛用于各种肿瘤的治疗。主要含有黄酮类、萜醌类、萜类、多糖类、甾醇类、烷烃类、有机酸类等成分^[7]。其中萜类成分有熊果酸和齐墩果酸、黄酮类如白花蛇舌草总黄酮和槲皮素、多糖类、甾醇类及萜醌类均具有抗肿瘤活性^[8]。体外实验显示白花蛇舌草提取物对人类口腔表皮样癌细胞、人低分化胃腺癌细胞、小鼠黑色素瘤细胞、人骨髓细胞白血病细胞、人肝癌细胞、人宫颈癌细胞、人肺癌细胞等的增殖有明显的抑制作用^[9]。

本组资料显示,观察组在治疗后3,6个月,主要症状、体征评分均低于对照组,KPS评分均高于对照组,治疗后观察组ALT,AST, γ -GT水平低于对照组,观察组实体瘤疗效优于对照组,均提示了长期服用海南产白花蛇舌草对PLC患者发热、疲劳、恶心与呕吐、疼痛、失眠、纳食、腹胀等癌毒表现有减轻作用,对实体瘤有缩小作用,并能减轻癌毒对肝正常细胞的损伤、保护肝功能,从而有利于患者生活质量的提高。

肿瘤微环境对肿瘤的增殖、侵袭、迁移及新生血管的形成具有重要影响。痰、瘀、湿、热等癌毒病理因素蓄积、体内平衡状态被打破的恶性循环过程,形成了有利于肿瘤发生、发展的肿瘤微环境。肿瘤微环境中的炎性微环境可能是癌毒病机中热毒的表现;肿瘤患者普遍存在高凝血症,并且微环境中的VEGF等促使血管大量增生,这与癌毒病机理论中的血瘀特点相符合等等^[10]。VEGF是体内一种强有效力的促血管生成因子,能直接或间接参与血管生成,这是肝癌细胞浸润和转移的重要途径^[11]。TGF- β 是体内炎性微环境的重要观测指标,TGF- β 能够刺激人体内的血管生成,并且具有明显的免疫抑制作用,对黏细胞内附分子及细胞外基质表达进一步增加,同时强化了肿瘤细胞在肝脏内的转移潜能^[12]。AFP则是PLC的血清学标志物,反映了肝细胞的损伤程度。本组资料显示,治疗后观察组VEGF,TGF- β 和AFP水平低于对照组,提示了长期服用白花蛇舌草能抑制PLC患者的炎性微环境,抑

制肿瘤血管生成,从而有利于抑制癌细胞的浸润和转移,这正是白花蛇舌草对癌毒的抑制作用的体现。

综上,长期服用白花蛇舌草能减轻PLC癌毒所致各种临床症状、减轻癌毒对肝细胞的损害,缩小癌肿块,改善PLC患者的炎性微环境,抑制肿瘤血管生成,从而有利于提高患者的生存率。

[参考文献]

- [1] 任凤梅,黄龙军.解毒法抗肝癌的理论探讨[J].中华中医药杂志,2014,29(4):1187.
- [2] 王书杰,韦艾凌.肝癌“湿热伏邪”——“癌毒”发病机制及疗法探讨[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):266.
- [3] 姜家康,陈瑞睿,刘洪星,等.关于“肝之癌毒”理论的简述[J].中医药信息,2012,29(4):12.
- [4] 罗忻.白花蛇舌草治疗恶性肿瘤[J].中医杂志,2007,48(3):249.
- [5] 曾永长,梁少瑜,罗佳波,等.白花蛇舌草提取物(HDNF)体内外抗肿瘤实验研究[J].中药材,2011,34(4):594.
- [6] 中国肿瘤防治办,中国抗癌协会.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,1991:16.
- [7] 望琴,倪峰.白花蛇舌草抗肿瘤有效成分的研究进展[J].海峡药学,2013,25(4):23.
- [8] 钱韵旭,赵浩如,高展.白花蛇舌草提取物的体外抗肿瘤活性[J].江苏药学与临床研究,2004,12(4):36.
- [9] 朱立俏.白花蛇舌草的化学成分和抗肿瘤活性的研究进展[J].化工时刊,2012,26(10):37.
- [10] 樊庆胜,王茂强.原发性肝癌肿瘤标志物对疗效、转移和预后评估的研究进展[J].临床医学工程,2011,18(1):82.
- [11] 钟崇,郭荣平,石明,等.VEGF与MMP-9在肝癌组织中的表达及其临床意义[J].癌症,2006,25(5):599.
- [12] 郭艳,李玲玲.原发性肝癌患者血清TGF- β_1 ,IL-8及T细胞亚群水平的变化[J].中国老年学杂志,2013,33(16):3996.

[责任编辑 何希荣]