

· 临床研究 ·

超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草治疗
恶性肿瘤安全性的回顾性队列研究

念家云 高 宇 陈宇晗 张佳慧 李晓晓 代存芳 马云飞 丁彤晶 王笑民

(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

【摘要】目的 评价超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草治疗恶性肿瘤的安全性。**方法** 采用回顾性队列研究方法, 连续纳入 535 例恶性肿瘤患者, 超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草暴露组 365 例, 非暴露组 170 例, 详细记录研究时间窗内所有用药及不良反应事件情况。比较暴露组和非暴露组之间不良事件 OR 值。将服药剂量及服药时间进行加权计算累计暴露值, 比较暴露组内不同累计暴露值之间不良事件发生率。**结果** 由于 2 组之间存在混杂因素, 为使组间基线资料相对均衡, 进一步采用倾向评分匹配法进行 2:1 匹配, 匹配后暴露组和非暴露组之间不良事件差异无统计学意义 ($OR=1.25$, $95\% CI 0.63\sim2.47$, $P>0.05$); 暴露组内, 随着累计暴露值增大, 不良事件发生率呈增加趋势 ($\chi^2=18.544$, $P<0.001$), 高累计暴露值组不良事件发生率高于低累计暴露值组。**结论** 本研究数据暂不支持超常规剂量半枝莲/白花蛇舌草治疗恶性肿瘤可以诱发更多不良事件, 但是超大剂量、长时间使用潜在诱发肝功能异常及胃肠道不适的风险趋势。

【关键词】 超常规剂量; 半枝莲; 白花蛇舌草; 恶性肿瘤; 安全性; 回顾性队列研究

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.12.007

目前中医药是治疗恶性肿瘤的重要手段之一, 可以起到较好的减毒增效作用^[1], 清热解毒法是攻毒抗癌中最重要的治疗方法之一^[2]。半枝莲和白花蛇舌草是临床常用的清热解毒药对, 也是临床上最易超剂量使用的抗肿瘤中药^[3-5]。近年研究发现, 临床上基于精准辨证增加清热解毒中药的剂量, 即超常规剂量, 或可能增强抗癌效果、提高恶性肿瘤控制率^[6-9]。然而应用大队列、超药典剂量药物, 首先面临的问题是治疗的安全性, 唯有保证药物安全性可控, 方可进一步论证其疗效并进行推广。本研究对首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科门诊服用超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草的患者进行回顾性队列研究, 评价药物使用安全性, 报告如下。

1 资料

1.1 病例来源

选择 2018 年 1 月 1 日—2019 年 6 月 30 日在北京中医医院肿瘤科王笑民教授门诊就诊的恶性肿瘤患者, 详细记录患者研究时间窗内所有用药情况

及不良反应事件。

1.2 诊断标准

恶性肿瘤治疗相关不良事件的诊断标准参考美国癌症研究所不良事件的常用术语标准《NCI-CTCAE V4.0》, 进行不良事件分级。重点监测消化系统、心血管系统、呼吸系统相关症状及血常规、肝肾功能指标异常。

1.3 纳入标准

年龄 18~85 岁, 男女不限; 病理检查诊断明确的恶性肿瘤患者, 肿瘤类型不限; 肿瘤科门诊复诊患者, 诊次 ≥ 3 次; 患者病历信息完整。

1.4 排除标准

治疗前存在肝肾功能异常; 存在精神障碍及其他可能影响病史采集的身心问题。

2 方法

2.1 队列设置

半枝莲和蛇舌草常规推荐的最大剂量均为 30 g (参考 2015 年《中国医典》及 1999 年《中华本草》)。根据是否接受超常规剂量半枝莲和白花蛇

基金项目:北京市科技计划项目(Z191100008319006)

作者简介:念家云,男,32岁,硕士,主治医师。研究方向:中西医结合诊治肿瘤。

通信作者:王笑民, E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

引用格式:念家云,高宇,陈宇晗,等.超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草治疗恶性肿瘤安全性的回顾性队列研究[J].北京中医药,2022,41(12):1355-1359.

舌草将患者分为暴露组（超常规剂量组）和非暴露组（常规剂量组）。暴露组：暴露组需要同时满足以下 3 点，①同一处方同时含有半枝莲和白花蛇舌草；②半枝莲和白花蛇舌草剂量均超过常规推荐范围；③至少连续服用 20 剂。非暴露组：接受中医药治疗，半枝莲和白花蛇舌草剂量均未超过常规推荐范围。

暴露组和非暴露组均接受中药治疗，抗肿瘤西医治疗（化疗或靶向）和基础病治疗不做限定，但需要详细记录相关药物使用情况及不良反应。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 一般资料：姓名、性别、年龄、癌肿类型、合并疾病、合并用药等。

2.2.2 累计暴露值：计算暴露组累计暴露值，考虑到服药剂量及服药时间可能影响研究结果，本研究将以上 2 个因素进行加权计算累计暴露值，加权方式参考以往研究^[10-11]。

$$\text{累计暴露值} = \sum_{i=1}^n M_i \times N_i$$

其中， n 代表就诊总次数， M_i 代表第 i 次就诊时中药付数， N_i 代表第 i 次就诊时超常规半枝莲和白花蛇舌草暴露指数。当剂量 $>1 \times \text{ULN}$ ， $\leq 2 \times \text{ULN}$ 时， $N=1$ ；当剂量 $>2 \times \text{ULN}$ ， $\leq 3 \times \text{ULN}$ 时， $N=2$ ；当剂量 $>3 \times \text{ULN}$ ， $\leq 4 \times \text{ULN}$ 时， $N=3$ ；当剂量 $>4 \times \text{ULN}$ ， $\leq 5 \times \text{ULN}$ 时， $N=4$ ；当剂量 $>5 \times \text{ULN}$ 时， $N=5$ 。ULN：中药常规剂量上限。

2.2.3 不良事件相关：用药后不良事件类型、不良事件发生率及 2 组间 OR 值。

2.3 统计学方法

采用 SPSS Statistics 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析；不符合正态分布计量资料以中位数（四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，比较采用 Wilcoxon 或 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验。为保证 2 组数据均衡可比，采用倾向评分匹配法和分层分析来控制混杂因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

共溯源 723 例患者，剔除不符合标准者，最终纳入 535 例，其中暴露组 365 例、非暴露组 170 例。

2 组不良事件主要为肝功能异常（转氨酶或胆红素升高）、消化道反应（腹泻、恶心）。其中暴露组发生不良事件 45 例（肝功能异常 20 例、胃肠道反应 23 例、肝功异常及胃肠道反应同时存在 2 例），非暴露组发生不良事件 14 例（肝功能异常 8 例、胃肠道反应 5 例、肾功能异常 1 例）。转氨酶及胆红素升高值多高于正常值上限 1~3 倍，消化道反应 1~3 级。

3.2 2 组匹配前后一般资料比较

2 组年龄、性别和肿瘤类型分布差异有统计学意义，为使 2 组具有可比性，采用倾向评分匹配法按照 1:2 比例对 2 组一般资料进行匹配。匹配因素包括年龄、性别、合并基础疾病、合并用药、内分泌治疗、靶向治疗、化疗、肿瘤类型，匹配参数 Caliper 值设为 0.2。因未有足够多的病例实现 1:2，最终选取暴露组 247 例，非暴露组 157 例。匹配后的均衡性度量 $L1$ 为 0.494，各个变量标准差异绝对值均 $< 10\%$ 。匹配后，2 组大部分混杂因素得到了较好控制，但因病例数有限，2 组肺部肿瘤、乳腺肿瘤比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

3.3 2 组以肿瘤类型分层的不良事件差异分析

因 2 组匹配后存在肿瘤类型分布差异，故首先以肿瘤类型分层，分析大剂量中药使用对不良事件发生的影响。同质性检验，层间 OR 值具有同质性 ($P > 0.05$)，在控制了肿瘤类型分层因素的影响后，暴露并非不良事件发生的危险因素 ($OR = 1.25$, 95% CI 0.63~2.47, $P > 0.05$)。见表 2。

3.4 暴露组不同累计暴露值不良事件发生情况

3.4.1 一般资料比较：进一步对暴露组内不同累计暴露值进行分析，按照累计暴露值的高低进行四分位数分组，将累计暴露值 5~40、40~80、80~180、180~600 分为 1 组、2 组、3 组和 4 组。4 组年龄、性别、基础病、基础病用药情况、合并抗肿瘤治疗比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但肿瘤类型差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3.4.2 肿瘤类型分层分析：妇科恶性肿瘤、乳腺恶性肿瘤、胃肠道恶性肿瘤和其他恶性肿瘤不良事件的发生与累计暴露值无关 ($P > 0.05$)；肺恶性肿瘤患者随着累计暴露值增加，不良事件发生比例增加 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组匹配前后一般资料比较[例(%)]

一般资料		匹配前			匹配后		
		暴露组 (n=365)	非暴露组 (n=170)	P 值	暴露组 (n=247)	非暴露组 (n=157)	P 值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]		60(51, 67)	57(49, 62)	<0.05	58(48, 65)	57(50, 63)	>0.05
性别	男	135(37.0)	44(25.9)	<0.05	76(30.8)	44(28.0)	>0.05
	女	230(63.0)	126(74.1)		171(69.2)	113(72.0)	
恶性肿瘤类型	肺部肿瘤	213(58.4)	48(28.2)	<0.05	108(43.7)	48(30.6)	<0.05
	妇科肿瘤	20(5.5)	13(7.7)	>0.05	16(6.5)	13(8.3)	>0.05
	乳腺肿瘤	59(16.2)	63(37.1)	<0.05	56(22.7)	51(32.5)	<0.05
	胃肠道肿瘤	33(9.0)	22(12.9)	>0.05	27(10.9)	22(14.0)	>0.05
	其他肿瘤	40(11.0)	24(14.1)	>0.05	40(16.2)	23(14.6)	>0.05
合并基础病	心血管疾病	74(20.3)	28(16.5)	>0.05	44(17.8)	28(17.8)	>0.05
	糖尿病	28(7.7)	14(8.2)	>0.05	19(7.7)	13(8.3)	>0.05
	高脂血症	25(6.8)	11(6.5)	>0.05	17(6.9)	10(6.4)	>0.05
	其他慢性病	21(5.8)	11(6.5)	>0.05	16(6.5)	11(7.0)	>0.05
合并基础病用药		119(32.6)	47(27.6)	>0.05	75(30.4)	45(28.7)	>0.05
抗肿瘤治疗	内分泌治疗	12(3.3)	23(13.5)	<0.05	11(4.5)	11(7.0)	>0.05
	化疗	9(2.5)	1(0.6)	>0.05	1(0.4)	1(0.6)	>0.05
	靶向治疗	24(6.6)	0	<0.05	0	0	-

表 2 暴露组和非暴露组以肿瘤类型分层的不良事件差异[例(%)]

组别	例数	肺恶性肿瘤	妇科恶性肿瘤	乳腺恶性肿瘤	胃肠道恶性肿瘤	其他恶性肿瘤	合计
暴露组	247	14(63.63)	4(66.66)	4(66.66)	1(33.33)	4(100.00)	27(65.85)
非暴露组	157	8(36.36)	2(33.33)	2(33.33)	2(66.66)	0	14(34.14)
OR 值		0.74	1.83	1.88	0.38	1.63	1.25
95% CI		0.28~1.91	0.27~12.0	0.33~10.7	0.03~4.54	1.33~2.00	0.63~2.47

表 3 不同累计值暴露组基线特征比较[例(%)]

基线特征		1 组(n=120)	2 组(n=73)	3 组(n=95)	4 组(n=77)	统计量	P
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]		58.5(48.3, 66.0)	59(49.5, 66.5)	60(50.0, 68.0)	64(57.5, 70.5)	$H=7.5$	>0.05
性别	男	41(34.2)	19(26.0)	43(45.3)	32(41.6)	$\chi^2=7.7$	>0.05
	女	79(65.8)	54(74.0)	52(54.7)	45(58.4)		
恶性肿瘤类型	肺肿瘤	54(45.0)	39(53.4)	67(70.5)	53(68.8)	$\chi^2=18.8$	<0.05
	妇科肿瘤	6(5.0)	6(8.2)	2(2.1)	6(7.8)	$\chi^2=4.2$	>0.05
	乳腺肿瘤	27(22.5)	14(19.2)	11(11.6)	7(9.1)	$\chi^2=8.4$	<0.05
	胃肠道肿瘤	17(14.2)	9(12.3)	4(4.2)	3(3.9)	$\chi^2=10.0$	<0.05
	其他肿瘤	16(13.3)	5(6.8)	11(11.6)	8(10.4)	$\chi^2=2.0$	>0.05
合并基础病	心血管疾病	21(17.5)	18(24.7)	19(20.0)	16(20.8)	$\chi^2=1.5$	>0.05
	糖尿病	9(7.5)	7(9.6)	7(7.4)	5(6.5)	$\chi^2=0.5$	>0.05
	高脂血症	6(5.0)	4(5.5)	10(10.5)	5(6.5)	$\chi^2=2.9$	>0.05
	其他慢性病	9(7.5)	6(8.2)	2(2.1)	4(5.2)	$\chi^2=3.9$	>0.05
合并基础病用药		38(31.7)	28(38.4)	26(27.4)	27(35.1)	$\chi^2=2.5$	>0.05
其他抗肿瘤治疗	内分泌治疗	7(5.8)	3(4.1)	1(1.1)	1(1.3)	$\chi^2=5.1$	>0.05
	化疗	3(2.5)	2(2.7)	2(2.1)	2(2.6)	$\chi^2=0.1$	>0.05
	靶向治疗	4(3.3)	5(6.8)	6(6.3)	9(11.7)	$\chi^2=5.3$	>0.05

表 4 不同肿瘤类型各累计暴露组间
不良事件发生情况比较[例(%)]

肿瘤 类型	1 组 (n=120)	2 组 (n=73)	3 组 (n=95)	4 组 (n=77)	χ^2 值	P 值
肺 (n=213)	3(9.7)	5(16.1)	10(32.3)	13(41.9)	7.9	<0.05
妇科 (n=20)	0	1(25.0)	0	3(75.0)	4.3	>0.05
乳腺 (n=59)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	2.1	>0.05
胃肠道 (n=33)	0	1(50.0)	1(50.0)	0	4.4	>0.05
其他 (n=40)	1(25.0)	0	1(25.0)	2(50.0)	2.4	>0.05
合计 (n=365)	5(11.1)	8(17.8)	13(28.9)	19(42.2)	18.5	<0.05

4 讨论

半枝莲和白花蛇舌草是临床常用的抗肿瘤中药药对,其中半枝莲性味辛、苦、寒,归肺、肝、肾经,具有清热解毒、化瘀利尿的作用;白花蛇舌草性微苦、甘,寒,归胃、大肠、小肠经,具有清热解毒、利湿通淋的功效。基础研究发现,半枝莲和白花蛇舌草均有抗癌作用^[12-14]。临床发现,运用含超剂量半枝莲和白花蛇舌草的方剂治疗恶性肿瘤,可在一定程度上稳定病灶、延长生存期^[3, 7-9]。目前该药对治疗肿瘤的临床疗效还需要进一步研究证明,而评价安全性是进行疗效评价的重要前提。本研究设计了较大样本量的回顾性队列研究,评价二者超量使用的安全性。研究通过监测临床上运用超常规剂量半枝莲和白花蛇舌草后不良反应的类型、人群分布、临床严重程度及其变化趋势,估计不良反应发生率及其影响因素,为规范临床合理使用,及时、有效控制治疗风险提供数据支持。

本研究结果发现,暴露组与非暴露组相比,不良事件发生率无显著差异。但在暴露组内,随着累计暴露值增加,不良事件发生率也逐渐增加。提示随着剂量增大和服药时间延长,肝功能损伤及胃肠道不适可能呈增加趋势。该结果在肺癌患者中较为明显,但肺癌出现不良事件患者中,25%正在服药靶向药物,50%以上为老年,40%以上合并基础病,因此不确定以上因素是否增加不良事件易感性。尽管增大药物剂量和服药时间潜在增加不良事件风险,但本研究中绝大部分转氨酶高

于正常值上限 1~3 倍,消化道不适症状也多为轻度,暂未发现严重不良事件。提示本研究中不良事件程度尚处于可控范畴。

本研究存在一定局限性:①研究采用回顾性方法,通过问卷调查和病历资料查询等方式溯源,可能存在回忆偏倚和病历记录不完整。②由于治疗方法的特殊性,导致患者来源较为单一,为保证 2 组患者组间具有更好均衡性,本研究仅纳入单中心、单个医生长期复诊的患者。③可能存在疾病进展快、瘤负荷大、恶性程度高的患者,需要增加半枝莲和白花蛇舌草用药剂量及疗程,因此不能除外肿瘤或抗肿瘤治疗本身导致不良事件增加可能。④目前超剂量中药安全性的研究极少,缺乏可参考的文献,给研究设计带来一定挑战,例如暴露因素的设定和累计暴露值的计算。本研究对于暴露因素的设定主要是基于研究团队内部共识,而累计暴露值的计算方式是参考类似的研究。⑤研究样本量有限,但不良事件发生率较低,今后研究中需要进一步扩大样本量,甚至采取前瞻性队列研究。⑥研究结果仅供参考,中药的合理应用遵循配伍禁忌原则,强调病证结合、辨证施治为前提,以毒为能,关注临床易感^[15]。临床医生应该在准确掌握适应症基础上,逐渐调量,严密监测,以保证安全性。

综上所述,本研究结果还需要进一步实验证实,尤其是需要进行剂量-效应相关性的动物实验,通过控制混杂因素,明确诱发不良事件的独立危险因素,为临床用药提供一定参考。

参考文献

- [1] QI F, ZHAO L, ZHOU A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer[J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 16-34.
- [2] 王俊壹,程海波. 清热解毒法与以毒攻毒法在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3417-3419.
- [3] 丁彤晶,杨永,王笑民. 王笑民教授用大剂解毒攻毒药治癌经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 333-336.
- [4] 马婷婷,张甘霖,张博然,等. 半枝莲和白花蛇舌草药对的研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3491-3494.
- [5] 杜江洋,徐元,王楠,等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分

- 诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 99-107.
- [6] 许筱梅, 袁房均, 张有顺, 等. 攻癌夺命组方对肝癌细胞系 HepG2 的杀伤作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 145-148.
- [7] 王振宇, 钱祥, 刘鲁明, 等. 大剂量半枝莲联合沙利度胺治疗胰腺癌经验浅述[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(3): 219-220.
- [8] 沈婕, 何胜利, 刘鲁明. 刘鲁明运用大剂量半枝莲治疗胰腺癌经验[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 14-15.
- [9] 程培育, 王皓, 韩冬, 等. 王笑民应用大剂量中药治疗肿瘤经验[J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 453-456.
- [10] 宁春红, 李春慧, 马梦莹, 等. 一般人群中累积心率水平对新发糖尿病的影响[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(06): 553-558.
- [11] 皇甫春梅, 宋永健, 闫丽丽, 等. 累积总胆固醇暴露值对新发脑卒中影响的前瞻性队列研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(10): 1267-1273.
- [12] 蔡芸芸, 高嵩, 刘鲁明, 等. 半枝莲提取物通过 Hippo/YAP 通路抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖、侵袭转移和成瘤能力的研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 2947-2951.
- [13] 靳祎祎, 林珊, 杨弘, 等. 白花蛇舌草调控 TGF- β /Smad 信号通路介导的 EMT 抑制大肠癌细胞转移的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(8): 1090-1094.
- [14] 徐楚楚, 苏晓兰, 潘雨烟, 等. 基于网络药理学的白花蛇舌草-半枝莲药对治疗胃癌前病变作用机制研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(8): 901-906.
- [15] 高月. 基于临床的中药安全性及合理用药策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 140-143.

Safety of supranormal dose of *Scutellaria barbata* and *Hedyotis diffusa* in treating malignant tumor: a retrospective cohort study

NIAN Jia-yun, GAO Yu, CHEN Yu-han, ZHANG Jia-hui, LI Xiao-xiao, DAI Cun-fang, MA Yun-fei, DING Tong-jing, WANG Xiao-min

(Oncology Department, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT Objective To evaluate the safety of supranormal dose of *scutellaria barbata* and *hedyotis diffusa* in the treatment of malignant tumor. **Methods** A retrospective cohort study was conducted in this study in which 535 patients with malignant tumor were continuously enrolled, including 365 patients in exposure group and 170 patients in non-exposure group. All drugs and adverse events were recorded in detail in the study time window. The adverse event OR values between the exposed group and the non-exposed group were compared. The cumulative exposure values was calculated by weighting the dosage and time of taking medicine, and the incidence of adverse events among different cumulative exposure values in the exposure group was compared. **Results** Because of the confounding factors between the two groups, propensity score matching method was further used for 2:1 matching in order to make the baseline data of the two groups relatively balanced. After matching, the difference was not statistically significant between the exposed group and the non-exposed group ($OR=1.25$, 95% CI 0.63~2.47, $P>0.05$). In the exposure group, with the increase of cumulative exposure, the incidence of adverse events increased ($\chi^2=18.544$, $P<0.001$). The incidence of adverse events in the high cumulative exposure group was significantly higher than that in the low cumulative exposure group. **Conclusion** The data in this study could not support the evidence that supranormal dose of *scutellaria barbata* and *hedyotis diffusa* may induce more adverse events in treating malignant tumors. However, the risk of abnormal liver function and gastrointestinal discomfort may be caused by ultra-large dosages and long-term use.

Keywords Supernormal dose; *Scutellaria barbata*; *Hedyotis diffusa*; malignant tumor; safety; retrospective cohort study

(收稿日期: 2022-04-06)