

健脾消积口服液改善晚期肝癌患者 生存质量 32 例临床研究

黄智芬* 黎汉忠* 张作军* 谭志强* 陈 闯* 陆永奎* 陈 蔚*

摘要 目的:探讨健脾消积口服液对改善晚期肝癌患者生存质量的临床疗效。方法:62 例患者随机分为两组,治疗组 32 例与对照组 30 例均采用相同的西医药疗法,即保肝及对症支持疗法,治疗组 32 例加用健脾消积口服液治疗。结果:治疗组与对照组近期疗效总缓解率分别为 62.5% 和 40% ($P>0.05$);临床证候变化比较:治疗组与对照组总改善率分别为 75% 和 53.3% ($P>0.05$);生活质量变化比较:治疗组与对照组提高及稳定率分别为 68.8% 和 43.3%;两组患者半年、1 年生存率分别为 65.6%、37.5% 和 40%、23.3%。两组比较差异有显著性 ($P<0.05$)。结论:健脾消积口服液可改善晚期肝癌患者临床症状,提高生活质量,延长生存时间;并有稳定瘤体的作用,有效地控制病情及延缓病情发展;体现了中西医结合治疗晚期肝癌的独特优势。

主题词 @ 健脾消积口服液;肝肿瘤/中医药疗法;生活质量

Clinical Study on JianPi Xiaoji Oral Liquid for Improvement of Life Quality in 32 Cases of Late Liver Cancer

Huang Zhifen, Li Hanzhong, Zhang Zuojun, et al.

(Hospital of Tumor Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021)

Objective: To study clinical therapeutic effect of Jianpi Xiaoji Oral Liquid on life quality in patients of late liver cancer. **Methods:** 62 cases were randomly divided into a treatment group ($n=32$) and a control group ($n=30$). The two groups were treated by same western medicine therapy, i. e. liver-protecting and expectant treatment, with Jianpi Xiaoji Oral Liquid added to the treatment group. **Results:** The total short-term relieving rate was 62.5% in the treatment group and 40% in the control group ($P<0.05$). The total improving rate for clinical symptoms was 75% and 53.3%, and the increasing and stabilizing rate was 68.8% and 43.3%, the survival rate was 65.6% and 37.5%, and 40% and 23.3% for 6 months and 1 year in the two groups, respectively, with significant differences ($P<0.05$). **Conclusion:** Jianpi Xiaoji Oral Liquid can improve clinical symptoms in the patient of late liver cancer, increasing life quality, prolonging survival time, stabilizing tumor body, effectively controlling condition of illness, which reflect unique advantages of integrated treatment of traditional Chinese and western medicine in treatment of late liver cancer.

Key Words @ Jianpi Xiaoji Oral Liquid; Liver tumor/TCM therapy; Life quality

肝细胞肝癌是典型的富含血管的肿瘤,易发生浸润、远处转移。晚期肝癌临床失去手术、放疗、介入等治疗机会,患者生存质量差,生存期短,预后不佳。治疗的目标主要在于提高生活质量及延长生存期,目前中医药仍将作为肝癌综合治疗的主要手段之一。2000 年 7 月~2002 年 4 月,我们应用健脾消积口服液配合西药治疗晚期肝癌 32 例,并与单纯西药对症治疗 30 例作对照观察,现报告如下。

1 临床资料

62 例患者按国际抗癌联盟(UICC)1997 年制定的原发性肝癌 TNM 的分期标准分为Ⅲ或Ⅳ期肝癌^[1],62 例患者入院前未接受过任何常规治疗,无手术、放疗治疗、介入治疗指征。选择符合中医辨证为肝郁脾

虚、瘀毒内蕴型的病例。生活质量卡氏评分(Karnofsky)≥60 分,并能生存 2 个月以上。均经 B 超、CT 扫描及血 AFP 测定证实为Ⅲ~Ⅳ期原发性肝癌。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)测定均为阳性,按随机数字表法分为两组,治疗组 32 例,男 26 例,女 6 例;年龄 21~68 岁,平均 49.8 岁。病程 1~4 个月,平均 2.2 个月。Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 11 例;其中巨块型 19 例,结节型 6 例,弥漫型 7 例;肝功能 Childs' 分级参照文献^[2]分级为 A~C 级:A 级 16 例,B 级 11 例,C 级 5 例。对照组 30 例,男 25 例,女 5 例;年龄 20~65 岁,平均 49 岁。病程 1~3 个月,平均 2 个月。Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 7 例;其中巨块型 17 例,结节型 5 例,弥漫型 8 例;肝功能 Childs' 分级:A 级 15 例,B 级 12 例,C 级 3 例。两组性别、年龄、病种、卡氏评分、肝功能 Childs' 分级构成比经 χ^2 检验,其差异无显著性,具有可比性 ($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组患者均采用相同的西医药疗法。

基金项目:2003 年广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(E2003112)

* 广西医科大学附属肿瘤医院中西医结合科,南宁市河堤路 71 号(530021)

收稿日期:2003-12-12;修回日期:2004-01-29

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

即对症支持疗法,给予白蛋白、甲氧咪胍、心得安、肝泰乐、肌苷、维生素 K₁ 或 K₃、联苯双酯丸等,阿片类药物缓解患者疼痛,针对腹胀纳差、胃肠道出血等对症处理。治疗组加用健脾消积口服液。药物组成:太子参 10g,黄芪 10g,白术 10g,茯苓 10g,陈皮 6g,薏苡仁 15g,白花蛇舌草 10g,麦芽 10g,枳壳 10g,甘草 6g,青皮 10g,莪术 10g(由广西医科大学附属肿瘤医院制剂室生产,批准文号:桂药制字 2000-004 号,每支 10ml 相当于原生药 3g)。每次 10ml,每日 3 次,两组患者均服用 1 个月为 1 个疗程,1 个疗程后评价疗效。根据病情可继续服用。观察时间为治疗开始至随访终止(2003 年 4 月 30 日)。

2.2 观察指标:(1)生活质量:治疗前后记录患者的症状、体征(如肝区痛、腹胀、纳呆等),肝功能、AFP 及相关免疫指标的变化,生活质量变化,1 个月后复查肝 B 超或 CT 扫描等。(2)生存时间:自治疗第 1 天算起,每年随诊 1 次,随访终止时间为 2003 年 4 月 30 日。

2.3 统计学处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,生存期综合比较采用 Log-rank 检验,两时点生存率比较采用 U 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:根据《中国常见恶性肿瘤诊治规范——原发性肝癌》的诊断标准^[3],分完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(NC),恶化(PD);以卡氏评分标准^[4]为指标,凡治疗结束后评分增加 ≥ 10 分者为提高,减少 ≥ 10 分者为降低,增加或减少 ≤ 10 分者为稳定。按《中药新药临床研究指导原则》^[5]进行症状分级评定,中医症状积分、单项证候评分的总计分为中医证候积分,依据治疗前后积分变化情况评定证候疗效。临床证候积分值下降 $\geq 2/3$ 为显著改善,积分下降 $\geq 1/3$ 而 $< 2/3$ 为部分改善,积分无变化者为无改善。

3.2 治疗结果

3.2.1 近期疗效比较:治疗组 PR1 例(3.1%),NC19 例(59.4%),PD12 例(37.5%),总缓解率(PR+NC)62.5%;对照组 NC12 例(40.0%),PD18 例(60.0%),总缓解率(NC)40.0%。两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3.2.2 临床证候变化比较:治疗组显著改善 10 例(31.2%),部分改善 14 例(43.8%),无改善 8 例(25.0%),总改善率 75%;对照组显著改善 3 例(10.0%),部分改善 13 例(43.3%),无改善 14 例(46.7%),改善率 53.3%。两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3.2.3 生活质量变化比较:治疗组改善 9 例(28.1%),稳定 13 例(40.7%),下降 10 例(31.2%),改善率 68.8%;对照组改善 3 例(10.0%),稳定 10 例(33.3%),下降 17 例(56.7%),改善率 43.3%。两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。说明健脾消积口服液可直接改善患者生活质量,延长生存期。

3.2.4 生存时间比较:全部病例均随访至 2003 年 4 月 30 日(生存时间从患者治疗开始至死亡或末次随访时间)。治疗组失访 2 例,随访率 93.8%;对照组失访 4 例,随访率 86.7%。失访病例按截尾值统计,两组生存曲线差异有显著性($P < 0.01$);采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,治疗组与对照组 0.5 年、1 年生存率分别为 65.6%、37.5%和 40%、23.3%;中位生存期平均为 6.3 个月、4.1 个月。经 U 检验两组 1 年生存率差异有显著性($P < 0.05$),提示健脾消积口服液能延长晚期肝癌患者的生存期。

4 讨论

原发性肝癌是我国的一种常见癌肿,临床所见的肝癌 90%以上为中晚期^[4]。目前,肝细胞癌(简称肝癌)治疗的发展趋势更强调通过西医、中医及其他有效的手段和方法的综合治疗措施,降低肝癌的侵袭性、减少术后复发和转移、提高 5 年生存率和远期治愈率^[5]。中医综合治疗在恶性肿瘤此阶段的治疗中占重要地位。更多的研究表明,中医中药在晚期肿瘤治疗中具有肯定的疗效,并发挥着越来越重要的作用。

本病属于中医的“肝积”、“臌胀”、“黄疸”范畴,大多数认为主要是由于肝郁气滞、久而化火生毒致瘀,气、瘀、毒互结所致。从中医角度看肝癌的症状,常见的像疲乏乏力、胃纳减退、恶心、腹泻等,显然都和脾胃有关。脾胃虚弱,运化失常,可以引起这些证候。中医学认为,“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。健脾消积口服液方中太子参、白术、茯苓、甘草、黄芪健脾益气,燥湿和中;陈皮、青皮、枳壳、麦芽行气消积,和胃止痛;薏苡仁健脾益胃,利湿消肿;莪术活血化瘀,散结止痛;白花蛇舌草清热解毒,消肿散结。诸药合用,具有健脾益气、行气消积的功能。现代药理研究证实,健脾气中药具有提高机体免疫功能,增强机体抗病能力的作用。太子参、白术、黄芪等扶正中药,能提高和改善机体物质代谢,促进蛋白质的合成,增进网状内质系统的吞噬功能,有显著的抑瘤作用^[6]。枳壳引气宽中活血,行气扶正,加强散结消症的作用,增强免疫功能,抑制肿瘤生长。茯苓多糖激活局部补体,通过影响巨噬细胞、淋巴细胞或其他细胞及体液因子,从而协同杀伤肿瘤细胞。薏苡仁含多糖体和薏苡酯,有增强机体免疫功能,抑制癌症细

胞的作用^[7]。白花蛇舌草对小鼠和人有免疫调节作用,通过刺激机体的免疫系统而抵抗肿瘤的生长和其他疾病的发生^[8]。因此,应用本方能切中病机,既能扶正又可祛邪,邪气去则正气不伤,且无毒副作用。临床研究表明,生活质量 Karnofsky 评分提高及稳定率治疗组与对照组分别为 68.8%和 43.3%;治疗组与对照组 0.5 年、1 年生存率分别为 65.6%、37.5%和 40%、23.3%;0.5 年、1 年生存率与潘敏求等的报道基本相同^[9]。健脾消积口服液可提高Ⅲ~Ⅳ期原发性肝癌患者的生活质量,延长生存期;并有稳定瘤体的作用。在整体治疗疾病方面,能改善症状,改善机体的全身状况;体现了中医治疗肿瘤的特点在于对机体的多层次,多环节,多靶点的整体调节。中西医结合的方法适合于多因素复杂性疾病,如对基因调控失常性疾病的治疗,因此,对恶性肿瘤的治疗有不可替代的优势。

参考文献

- 1 周际昌主编.实用肿瘤内科学.北京:人民卫生出版社,1999:487-488.
- 2 中华人民共和国卫生部医政司编.中国常见恶性肿瘤诊治规范(第2.9分册.原发性肝癌).第2版.北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:2-12.10-11.
- 3 中华人民共和国卫生部编.中药新药临床研究指导原则(第3辑).1997:3-36.
- 4 王冠庭主编.中西医结合实用消化系肿瘤学.上海:上海科技教育出版社,1995:369-377.
- 5 黎浩浩,梁俊雄,陈积圣.托里消毒散对手术前后肝癌患者细胞免疫功能的影响.中国中西医结合杂志,2001,21(10):739.
- 6 饭岛治.癌的副作用预防和十全大补汤的效果.癌与化疗疗法,1987,4(16):1525.
- 7 刘春安,彭明主编.抗癌中草药大辞典.武汉:湖北科学技术出版社,1994:677-1122.
- 8 单保恩,张金艳,杜肖娜.白花蛇舌草的免疫学调节活性和抗肿瘤活性.中国中西医结合杂志,2001,21(5):370-373.
- 9 潘敏求,孙光泉,刘礼意,等.肝癌治则机理研究.中国中西医结合外科杂志,1995,1(5):311.

当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例

过建春* 施军平*

慢性乙型肝炎(慢性乙肝)肝纤维化是形成肝硬化的必经之路,如何阻止这一病变的进展,具有重要的临床意义,因此,抗肝纤维化治疗显得非常重要。为了观察当飞利肝宁胶囊(肝勃宁胶囊)的抗肝纤维化作用,我们于 2003 年 2 月~2003 年 12 月对本院门诊及住院的 76 例慢性乙肝患者血清肝纤维化标志物:透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘蛋白(LN)的变化,进行了临床对照研究,并同时检测血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,结果显示,当飞利肝宁胶囊具有较好的抗肝纤维化作用。现报告如下。

1 临床资料

76 例均为本院门诊及住院的慢性乙肝患者,随机分成两组,治疗组 40 例,轻度 12 例,中度 24 例,重度 4 例;男 32 例,女 8 例;年龄 23~58 岁,平均 34.6 ± 9.2 岁;平均病程 8.2 ± 4.5 年。对照组 36 例,轻度 10 例,中度 23 例,重度 3 例;男 30 例,女 6 例;年龄 26~55 岁,平均 36.8 ± 7.7 岁;平均病程 7.8 ± 5.3 年。两组病例性别、年龄、病程及血清肝纤维化指标、细胞因子水平差异均无显著性意义($P > 0.05$),具可比性。

2 治疗方法

治疗组患者均服用当飞利肝宁胶囊(四川美大康药业有限公司生产,批号:991306),每次 1.0g,每日 3 次口服,同时根据病情使用甘利欣、门冬氨酸钾镁、苦黄等,不加用其它抗肝纤维化药物。对照组除不用当飞利肝宁胶囊外,其余用药与治疗组相同。疗程为 6 个月。

3 治疗结果

3.1 对肝纤维化标志物的影响:治疗组和对照组治疗前后血

清肝纤维化标志物比较,两组治疗 3、6 个月后,HA、PCⅢ、C-Ⅳ、LN 水平较治疗前均明显下降($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组 HA、PCⅢ、C-Ⅳ、LN 水平下降更为显著($P < 0.05$),具有统计学差异,而 LN 水平与对照组无明显差异($P > 0.05$)。相关资料略。

3.2 治疗组治疗前后细胞因子比较:治疗组和对照组治疗前后血清肝细胞因子水平比较,两组治疗 6 个月后,TGF- β_1 、TNF- α 水平较治疗前均明显下降($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组下降更为显著($P < 0.05$),具有统计学差异。相关资料略。

4 讨论

肝纤维化是现代医学概念,中医并无此称谓。根据其病理特征及临床表现,可归属于“胁痛”、“臌胀”、“积聚”、“黄疸”等病的病理过程中的某一阶段。本病的病因病机众多,观点侧重不同,有强调“湿热”、“疫毒”、“痰瘀”或“肝郁”者,亦有强调“正虚”、“血瘀”者。治则上强调“顾正气”和“攻补兼施”,常用治法有:活血化痰、清热利湿、疏肝理气、健脾化湿、滋养肝肾等。

本组资料的研究结果表明,虽然治疗组和对照组在治疗 3 个月后血清肝纤维化标志物均较治疗前明显下降($P < 0.01$),但治疗组治疗 6 个月,与治疗 3 个月相比血清肝纤维化标志物仍持续下降($P < 0.01$),其中尤以与反映肝纤维化程度相关性较好的 HA 和 PCⅢ 下降明显($P < 0.01$),而对照组治疗 6 个月与治疗 3 个月时相比未见上述指标的进一步改善($P > 0.05$),说明对照组肝纤维化标志物的下降很可能只是肝脏炎症程度改善的结果,治疗组则即使剔除炎症因素的影响,仍然表现出良好的持续降低血清肝纤维化标志物的治疗效果。本组资料的初步研究结果表明,当飞利肝宁胶囊可能具有较为确切的抗肝纤维化作用。

* 杭州市第六人民医院,浙江省杭州市文晖路 201 号 (310014)

收稿日期:2004-08-26