

中药贯序疗法治疗肝癌围肝动脉栓塞化疗期患者 219 例临床观察

苏小康* 周伟生* 徐发彬* 王芳军* 赵天清* 林宜胜* 温凤媚* 崔学教*

摘要 目的:探讨中药贯序治疗在肝癌围肝动脉栓塞术(TACE)中的作用。方法:收集 438 例中晚期肝癌行 TACE 患者,分为肝郁脾虚型(14%)、气滞血瘀型(42%)、湿热蕴结型(29%)、肝肾阴虚型(15%)4 型,随症加减中药治疗。配对观察 TACE 术中碘油用量,术后肝储备功能、影像学资料、毒副反应和免疫功能的差别。结果:在中药贯序支持治疗下 TACE 术后患者肝功能 CHILD-Pugh 和 ICGR15 损害明显减轻($P < 0.05$),免疫抑制减轻,对抗发热、胃肠道反应、黄疸、腹水等毒副反应($P < 0.01$),也可以抑制脾脏肿大,但是对术中碘油用量、肿瘤大小和包膜形成影响不大($P > 0.05$)。结论:围 TACE 中药贯序支持治疗可以减轻肝功能损害,对抗术后毒副反应,减轻免疫抑制,但对影像学资料和术中碘油用量影响不大。

主题词 肝肿瘤/中西医结合疗法 栓塞,治疗性 中药贯序疗法

经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)目前认为是对不能手术切除的肝癌患者的首选疗法之一,在中晚期肝癌抑瘤减瘤和改善生存质量方面取得良好的临床效果,然而术后碘油和化疗药引起的肝硬化、门脉高压症候群及肝功能衰竭成为直接致死原因,因此,如何减轻 TACE 术后毒副作用成为提高临床疗效的重要课题。近年来,我们采用围肝动脉栓塞化疗期中药贯序治疗防治 TACE 后肝功能损害及消化道反应取得了明显效果。现报告如下。

1 临床资料

收集 2000~2002 年中山大学肿瘤医院和广州中医药大学第一附属医院住院患者,共 438 例,男 392 例,女 46 例。年龄 18~76 岁,均为原发性肝癌。诊断依据典型临床表现、血清甲胎蛋白(AFP)、超声、CT、MRI、DSA、活检和手术。其中手术后行 TACE 120 例, TACE 后二次手术切除 86 例。45 例单纯肝动脉化疗药物灌注(TACI),393 例碘油栓塞加化疗灌注(TACI+LpTACE),86 例动脉化疗灌注加碘油栓塞加明胶海绵颗粒栓塞(TACI+Lp+GsTACE)。肝外迷走血供(右膈动脉、胃左动脉)127 例。TACE 1 次 80 例,2 次 206 例,3 次 64 例,4 次 36 例,5 次以上 52 例。根据一

般状况、肝功能分级、影像学资料配对,分为中药组 219 例和对照组 219 例。

2 治疗及观察方法

2.1 TACE 技术:TACE 采用 Seldinger 技术,经股动脉穿刺插管,腹腔干、肝总动脉或肠系膜上动脉造影明确肿瘤大小、类型、范围及血供,超选至肝固有动脉、肝左右动脉或段、亚段动脉以及迷走血供实施化疗或化疗栓塞。化疗药物有表阿霉素(20~40mg);卡铂(100~200mg);羟基喜树碱(10~20mg);5-FU、氟脲嘧啶脱氧核苷(FUDR,500~1000mg);常规采用三联或两联药物。栓塞剂常规用超液化碘油,与阿霉素类药制成乳剂使用。药物与碘油用量根据肿瘤数量、大小、患者肝功能以及肿瘤内碘油充填情况而定。同时视肿瘤大小、超选程度、门静脉癌栓程度决定是否选用明胶海绵及用量。

2.2 贯序中药治疗:原发性肝癌中医辨证分型参照刘伟胜、徐凯主编《中医临床诊治——肿瘤科专病》辨证标准进行辨证分型。(1)肝郁脾虚型(14%):疏肝解郁,健脾理气,柴胡疏肝散加减,气滞重、胁肋胀痛明显者加郁金 10g,薏苡仁 15g。(2)气滞血瘀型(42%):活血化瘀,行气止痛,消痞块,膈下逐瘀汤加减,痞块明显者可酌情加三棱 10g、莪术 15g,气血热毒重者,可加白花蛇舌草 20g、重楼 15g 清热解毒消肿,中气不足脾虚泄泻者加用党参 10g、白术 10g、黄芪 20g 健脾止泻,扶助正气;(3)湿热蕴结型(29%):清热利湿、疏肝利胆,茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤加减,上方长期服用易伤脾胃之阴,可将茵陈、大黄减半,加用生龟甲 10g、生鳖甲 15g,养阴消痞块,肋肋刺痛重者加厚朴 10g、水红花 30g,行气止痛消痞;(4)肝肾阴虚型(15%):养阴散结、凉血解毒,一贯煎加减,加生鳖甲 15g、生龟甲 10g、牡丹皮 10g、水红花 15g、半边莲 20g,软坚散结,凉血解毒增强抗癌功效,加银柴胡 15g、牡蛎 15g 敛汗清虚热,加侧柏叶 15g、白茅根 15g、三七 10g 凉血止血。介入前分别采用一方为主,随症加减中药治疗;介入后则以健脾理气、清热解毒、祛瘀散结、扶正祛邪中药为主,配合西药护肝。对照组单纯西药治疗。观察肝功能 CHILD-Pugh 分级和 ICGR15,发热、胃肠道反应、黄疸、腹水等毒副反应,脾脏肿大,术中碘油用量、肿瘤大小变化和包膜

* 广州中医药大学第一附属医院三外科,广州市机场路 16 号 (510405)

收稿日期:2003-07-11;修回日期:2003-10-01

表 1 两组围介入期临床症状变化比较

	对照组(219 例)	中药组(219 例)
腹痛(小时)	85±12.86	62±14.57*
发热(小时)	102.69±22.41	72.64±19.25*
恶心(小时)	64.28±18.27	8.46±15.26**
黄疸	76	36*
腹水	65	24**
脾肿大	35	14**
碘油用量(ml)	16.7±6.49	18.24±6.51
肿瘤缩小(cm)	1.51	1.60
包膜形成	154	159

与对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 2 两组围介入期肝功能变化比较

组别	例数	CHILD-Pugh 分级			ICGR15 (%, $\bar{x}\pm s$)
		A	B	C	
对照组 术前	219	76	117	26	15.64±3.29
术后 5d	219	42	95	82	29.14±5.67
术后 30d	219	58	92 Δ	56* Δ	22.46±5.04* Δ
中药组 术前	219	76	117	26	15.58±3.25
术后 5d	219	45	98	76	28.46±4.89
术后 30d	219	67	124	29	16.24±4.52

与本组术前比较, * $P<0.05$; 与中药组术后 30d 比较, $\Delta P<0.05$

形成。

2.3 统计学方法: 计量资料采用配对资料 F 方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 中药贯序治疗支持下临床症状改善: 表 1 示, 中药组介入术后腹痛、发热、恶心持续时间和黄疸、腹水、脾肿大出现率均低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 而术中碘油用量、肿瘤缩小和包膜形成则无明显差异。

3.2 中药贯序支持下肝功能的变化: 表 2 示, 两组术前肝功能 CHILD-Pugh 分级和 ICGR15 基本相同, 术后 5 天两组之间变化不大, 而对照组术后 1 个月时 CHILD C 级和 ICGR15 明显多于中药组和介入术前。CHILD B 级多于中药组, 但组内比较差异无显著性。中药组仅 ICGR15 高于术前, 组内 CHILD-Pugh 分级介入前后变化不明显。

3.3 中药贯序支持下免疫功能变化: 表 3 示, 中药组介

入术后 CD_3 、 CD_4 的上升在组内和组间都有显著性差异, CD_8 下降和 CD_4/CD_8 值的变化也很明显, CD_4/CD_8 在对照组介入前后也有变化。

4 讨论

经肝动脉化学药物栓塞是无法切除的肝癌综合治疗的首选方法之一, 在控制肿瘤生长, 减少术后复发的效果已经得到大家的认可^[1], 然而介入术后腹痛、发热、黄疸、腹水等消化道反应和肝功能损害则严重影响着临床治疗效果^[2]。在实践中我们发现, 许多患者经多次 TACE 治疗后, 最终的死因不是肝癌本身或转移所致的器官功能衰竭, 而是不可逆转的肝硬化、门脉高压症候群及肝功能衰竭^[3]。因而如何减轻毒副作用和肝功能损害, 同时提高 TACE 临床疗效, 是延长患者寿命的重要途径。

中药可以通过抑制肝癌细胞生长、抑制其增殖、促进细胞分化、诱导凋亡、抑制复发转移, 或者增强机体免疫功能而达到治疗疾病的目的^[4]。黄芪、当归、五味子、枸杞子、党参、芍药、黄芩、生地黄、甘草、茯苓多糖、甘草多糖均可诱导 IL-2 和干扰素的产生, 中药云芝多糖、香菇多糖、虫草多糖能诱生 TNF。淫羊藿多糖对脾脏产生 IL-2 有促进作用。小柴胡汤能激活巨噬细胞, 增强 NK 细胞活性等。人参、刺五加、党参可刺激机体分泌肾上腺皮质激素, 甘草及甘草甜素、甘草次酸具有糖皮质激素样作用。许多中药具有细胞毒作用, 直接作用于细胞的核酸, 影响细胞代谢, 损伤 DNA, 促进细胞凋亡发生。这类中药如冬凌草甲素、大黄、藤黄、三七皂甙及大蒜油、蟾蜍、槐花、茶叶等。由此可见, 中医药在诱导细胞凋亡抗肿瘤治疗方面显示出特有的优势。虽然中药杀灭肿瘤的效力不及化疗药物, 但其多靶点的综合作用, 保证了药物长时间的持续发挥效力, 延长带瘤生存时间, 改善了生存质量^[5]。

本研究发现, TACE 术前患者介入术前证型分布依次为气滞血症型(42%)、湿热蕴结型(29%)、肝肾阴虚型(15%)、肝郁脾虚型(14%), 术后湿热蕴结型(46%)明显上升。根据患者不同证型, 术前采用活血祛

表 3 两组围介入期免疫功能变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD_3 (%)	CD_4 (%)	CD_8 (%)	CD_4/CD_8
对照组 术前	219	0.52±0.08	0.28±0.05	0.38±0.5	1.12±0.22
术后 5d	219	0.49±0.10	0.27±0.04	0.37±0.5	1.10±0.25
术后 30d	219	0.50±0.09	0.32±0.05	0.31±0.04	1.61±0.31*
中药组 术前	219	0.52±0.09	0.28±0.05	0.38±0.5	1.12±0.22
术后 5d	219	0.49±0.11	0.26±0.04	0.34±0.04	1.10±0.25
术后 30d	219	0.64±0.10*	0.46±0.10*	0.21±0.05*	1.96±0.41* Δ

与本组术前比较, * $P<0.05$; 与对照组术后 30d 比较, $\Delta P<0.01$

瘀、疏肝解郁、清热解毒、凉血解毒、健脾利水、清热利湿、活血软坚以改善肝功能^[6]。术后腹痛、发热、恶心、呕吐以及消化道症状主要与脾胃虚弱、运化失常有关,同时合并有肝胆湿热^[7],采用健脾理气佐以消导、清热利湿、化瘀散结法,方选四君子汤加味对抗 TACE 术后的化疗药物和碘油对肝脏储备功能的损害^[8]。中药组肝功能损害明显低于对照组。大量研究表明,健脾法能提高细胞的免疫水平,保护肝功能,改善体内代谢水平,对癌细胞也有一定影响^[9],与化疗同步使用可增加抗癌药物治疗效果,并且可以通过抗 DNA 损伤而阻断癌变过程^[10]。术后中药组免疫功能明显优于单纯西药组。碘油用量和术后包膜形成和肿瘤大小等影像学资料与肿瘤血供、以及肿瘤生物学特性相关,中药组与对照组之间差别不大。

围肝动脉栓塞化疗期中药贯序治疗能改善临床症状,保护肝功能,对抗术后毒副反应,减轻免疫抑制,但对影像学资料和术中碘油用量影响不大。以上研究仅从临床角度揭示了中药治疗肝癌的部分作用机制,寻找更有效的药物,深入探讨其分子作用机理,将成为今后探索中西医结合治疗原发性肝癌更为有效的途径

的重点内容。

参考文献

- 1 Barone M, Ettorre GC, Ladisa R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2003, 50(49): 183-187.
- 2 Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003, 97(4): 1042-1050.
- 3 苏小康, 郑云, 李锦清. Wnt 信号传导途径与肿瘤转移的关系. *国外医学肿瘤学分册*, 2002, 29(S): 63-66.
- 4 李锦毅, 黄飞, 李德新, 等. 中医药诱导肿瘤细胞凋亡的免疫学机制. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(2): 20-22.
- 5 周学义, 山顺林, 薛玉保. 中药配合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌疗效观察. *肿瘤研究与临床*, 2002, 14(6): 418-419.
- 6 钟毅, 徐凯, 周红. 肝癌证候初步研究. *中医研究*, 2000, 13(5): 7-9.
- 7 杨宇飞, 朱尧武, 吴煜, 等. 中医药治疗恶性肿瘤综合疗效标准探讨及初步运用. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(6): 340-343.
- 8 周岱翰. 原发性肝癌临床研究现状与前景. *中医杂志*, 2002, 43(5): 391-392.
- 9 倪红梅, 徐燎宁. 中医对原发性肝癌发病机理的认识及治疗. *贵阳中医学院学报*, 2002, 24(2): 52-55.
- 10 李东涛, 孙桂芝, 吴志奎. 中医药治疗原发性肝癌作用机理实验研究进展. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(11): 72-74.

第三届全国名老中医治疗疑难病经验专修班 招 生 通 知

中医杂志社北京东方中医药培训中心, 依托中国中医研究院、中华中医药学会在科研、临床、教学及学术上所具有的独一无二优势, 聚集了国内大批中医药界知名教授、专家、名老中医, 并形成了雄厚的师资力量。为了将全国名老中医治疗疑难病的临床经验直接快速地传授给广大医务工作者, 我培训中心仍将采取以面对面的讲座形式直接传授名老中医的临床经验, 并于2004年在北京继续举办第三届名老中医治疗疑难病系列高级专修班。北京东方中医药培训中心将以其更良好的信誉, 诚邀广大医务工作者前来学习与交流。

1. 2004年8月19~24日“全国中医治疗常见多发病高级培训班”。主讲内容: 糖尿病、神经衰弱、气管炎、慢性肠胃炎等。主讲人: 林兰、李俊龙、韩学杰等教授。2. 2004年9月15~20日“全国不孕不育症高级专修班”。主讲内容: 慢性前列腺炎、男性内分泌疾病、男性功能障碍、月经失调、女性不孕症等。主讲人: 王琦、李曰庆、蔡连香、沈明秀、陈武山等教授。3. 2004年10月8~13日。“全国中西医结合治疗肝病、肿瘤高级专修班”主讲内容: 慢性重型肝炎、乙型肝炎、黄疸、脂肪肝等。主讲人: 汪承柏、沈绍功、陈立华、钱英、林洪生等教授。4. 2004年10月15~19日。“全国中医急症诊疗高级专修班”主讲内容: 急性心脑血管系统疾病、急性胃肠系统疾病、急性呼吸系统疾病等。主讲人: 沈绍功、罗侃、李国勤等教授。5. 2004年10月28~11月2日。“全国中西医结合治疗心血管病、脑病高级专修班”主讲内容: 心律失常、老年性痴呆、肺心病、高血压等。主讲人: 谢海洲、周玉萍、吴幼卿等教授。6. 2004年11月4日~9日谢海洲教授临床系列讲座, 主讲人: 谢海洲教授。

以上各班第1天为报到时间, 报到时需交3张1寸免冠照片。每班学费680元。欲参加学习者请先交报名费10元(请注明班别), 并附个人简况(从事职业、联系地址、邮政编码、联系电话等), 我中心收到报名费及信函后即做安排, 在开班前一个月内发入学通知书。学习结业后颁发中英文对照结业证书(盖钢印)和中华中医药学会继续教育学分证书。凡参加学习班学员的优秀论文, 符合标准者, 《中医杂志》将优先发表或在当年增刊中发表。

报名联系地址: 北京东城区东直门内南小街16号, 中国中医研究院内中医杂志社北京东方中医药培训中心。邮政编码: 100700, 联系电话(010)64013009, 传真(010)64050201, 联系人: 梅丽。办学地点: 中国中医研究院内。

京教社广字(东城)2004002号