

健脾理气方联合介入疗法治疗肝癌 远处转移 25 例临床观察

林钧华¹ 郭伟剑²

摘要 目的:观察健脾理气中药对肝癌肝动脉化疗栓塞(TACE)促转移的干预作用。方法:50例原发性肝癌随机分为TACE组和TACE+健脾理气方组,于TACE前后测定血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平,观察生存率和远处转移率。结果:TACE治疗前后及两组间VEGF差异无显著性($P>0.05$),TACE组1、2年生存率分别为76%、40%,TACE+健脾理气方组1、2年生存率分别为72%、64%,两组2年生存率差异有显著性($P<0.01$)。两组1、2年远处转移率分别为28%、52%和8%、24%,2年远处转移率差异有显著性($P<0.05$)。结论:健脾理气中药对TACE促肝癌转移有一定的阻断作用,但TACE后短期内并未明显抑制VEGF的表达。

主题词 肝肿瘤/中医药疗法 灌注,局部 @ 健脾理气方

Clinical Observation on Jianpi Liqi Recipe for Treatment of 25 Cases of Distal Metastasis of Liver Cancer

Lin Junhua¹, Guo Weijian²

(1. Hospital of Tumor, Fudan University, Shanghai 200032; 2. Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University)

Objective: To observe interfering action of Chinese drugs for strengthening spleen and regulating Qi on promoting metastasis of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of liver cancer. **Methods:** 50 cases of primary cancer of liver were randomly divided into TACE group and TACE plus Jianpi Liqi Recipe group, and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level before and after TACE was determined and the survival rate and the distal metastasis rate were observed. **Results:** There was no significant differences before and after TACE, and between the two groups ($P>0.05$). The survival rates of 1 and 2 years were 76% and 40% in TACE group, and 72% and 64% in TACE plus Jianpi Liqi Recipe group, respectively. There was a significant difference between the two groups in the survival rate of 2 years ($P<0.01$). The distal metastasis rates of 1 and 2 years were 28%, 52%, and 8%, 24% in the two groups with a significant difference in the distal metastasis of 2 years between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** The drug for strengthening spleen and regulating Qi has a certain blocking action on TACE promoting metastasis of liver cancer, but TACE does not obviously inhibit depression of VEGF within a sort term.

Key Words Tumor of liver/TCM therapy; perfusion, local; @ Jianpi Liqi Recipe

经皮肝动脉化疗栓塞(TACE)是治疗不能切除的肝癌的主要方法,但临床发现TACE促进肝癌转移,限制了其远期效果的提高^[1]。我们于2001~2002年对50例无法手术切除的原发性肝癌患者采用随机分组进行研究,试图了解以中药干预是否能降低肝癌TACE后的远处转移。

1 临床资料

入组资料完整的病例共50例,均为首诊的原发性肝癌。TACE前均经B型超声波、CT/MRI、肝肾功能、血凝分析、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、同位素骨显像扫描、X线胸片检查。全部患者经B型超声波引导下肝穿刺取得细胞学诊断,均为肝细胞性肝癌。年龄31~74岁,中位年龄55岁,其中男性44例,女性6例,

依1982年我国肝癌病理协作组肝癌分型,块状型23例,结节型18例,小癌型4例,弥漫型5例。患者分组采用随机数字表法,分为TACE治疗组、TACE+健脾理气方组,两组临床资料分布差异无显著性($P>0.05$),具有可比性(见表1)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法: TACE组患者仅行TACE治疗, TACE+健脾理气方组患者在TACE治疗同时予健脾理气方长期口服。TACE组患者均采用经股动脉插管至肝内肿瘤靶动脉,灌注FUDR 500~1000mg, DDP40mg,碘化油与EPI-ADM60~80mg的混悬液,健脾理气方组患者用本院自制制剂肝971冲剂,组方为党参322.5g,白术215g,茯苓322.5g,鳖甲64.5g,厚朴215g,枳壳215g,生山楂322.5g,神曲322.5g,八月札645g,白花蛇舌草645g,经提取后制成颗粒,1000g,包装规格为15.5g/包,每次1包,1日3次。所有患者均完成2次TACE治疗。

2.2 血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平测定:

基金项目:上海市卫生局中医药科研基金课题(00-P-13)

1 上海复旦大学肿瘤医院中医科,上海市东安路270号(200032)

2 上海第二医科大学新华医院肿瘤科

收稿日期:2004-05-08;修回日期:2004-07-15

表 1 TACE 组与 TACE+健脾理气方组病例资料

组别	例数	HBV(例)	AFP 阳性(例)	肝硬化(例)	主瘤直径(cm)	门静脉癌栓(例)	Child 分级(cm)	
							A	B
TACE 组	25	18	15	11	6.4 ± 2.4	12	23	2
TACE+健脾理气方组	25	16	18	8	6.1 ± 2.3	14	21	1

表 2 TACE 组与 TACE+健脾理气方组介入治疗前后 VEGF 水平变化($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TACE 前	TACE 后
TACE 组	25	33 ± 6.53	35 ± 7.11
TACE+健脾理气方组	25	31 ± 5.78	29 ± 6.28

分别于首次 TACE 治疗前 2 天(口服中药之前),治疗后 1 周取血样 2 次,抽取患者 2ml 静脉血,室温下放置 4 小时,待其凝固后离心(3000r/min)5 分钟,分离血清, - 80℃ 超低温冰箱中保存待测。血清 VEGF 水平检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),ELISA 试剂盒购自美国 Lifekey BioMeditech 公司,具体操作根据说明书进行。比较 TACE 治疗前后及两组间的 VEGF 差别。

2.3 治疗后随访:TACE 后每 3~6 个月查 X 线胸片、腹部 B 超或 CT、AFP,定期随访转移灶与生存期,比较两组间远处转移率、生存率的差别。远处转移指 TACE 后影像学、细胞学、组织学证实的转移灶,转移部位包括脑、肺、骨、锁骨上区淋巴结、肾上腺等。生存时间自 TACE 治疗开始计算。

2.4 统计学处理:实验数据用 SPSS 10.0 统计软件进行处理,两组均数的差异用 t 检验,生存分析使用 Kaplan-Meier 法进行统计学处理,生存率比较用 log-rank 检验,转移发生率用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 TACE 组与 TACE+健脾理气方组介入治疗前后 VEGF 水平变化:表 2 示,TACE 前后 VEGF 的变化差异无显著性,加入健脾理气中药也未显出对 VEGF 表达的抑制作用。TACE 组治疗前后比较,差异无显著性($P > 0.05$);TACE+健脾理气方组治疗前后比较,差异无显著性($P > 0.05$);TACE 组与 TACE+健脾理气方组治疗前比较,差异无显著性($P > 0.05$);TACE 组与 TACE+健脾理气方组治疗后比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

3.2 生存率统计:自患者首次行 TACE 治疗为随访开始时间,随访期 1~3 年,随访率 100%。TACE 组(25 例)1、2 年生存率分别为 76%(19 例)、40%(10 例),TACE+健脾理气方组(25 例)1、2 年生存率分别为 72%(18 例)、64%(16 例),两组 2 年生存率差异有显著性($P < 0.01$)。

3.3 TACE 组与 TACE+健脾理气方组介入治疗后远处转移发生率比较:考虑到两组转移灶的出现与生存时间的不均衡性,仅计算 2 年内的转移率。6 个月、1 年、2 年的远处转移发生率 TACE 组分别为 4 例(16%)、7 例(28%)、13 例(52%),TACE+健脾理气方组分别为 1 例(4%)、2 例(8%)、6 例(24%),经 χ^2 检验,6 个月与 1 年远处转移发生率两组差异无显著性($P > 0.05$),而 2 年内远处转移率,TACE+健脾理气方组低于 TACE 组,经统计学比较,临床差异有显著性($P < 0.05$)。

4 讨论

原发性肝癌 TACE 促转移的机制目前尚不明了,减少或控制远处转移有利于进一步提高 TACE 的远期疗效。根据已有的文献资料,从理论上推测 TACE 可能通过以下机制促进肝癌的转移:(1)增高肝癌灶内的压力,促进癌细胞经破损的血管进入血循环;(2)TACE 致肝癌灶缺氧,而缺氧可诱导多种基因、蛋白如 VEGF、尿激酶型纤溶酶激活因子受体(uPAR)、血管素(angiogenin)、血小板源生长因子(PDGF)等的表达而促进肿瘤的侵袭、血管形成与转移^[2,3]。我们曾在实验研究中发现大鼠肝动脉阻断后肝内移植性肿瘤血供下降,缺氧程度加重,伴随着 VEGF、MMP-1 基因表达水平的升高,且肿瘤血供与 VEGF 表达明显负相关^[4];临床研究发现,VEGF 在肝细胞癌中呈高水平表达,且与肝癌术后复发转移有正相关关系^[5];肝癌的分期越晚,VEGF 的表达越高,特别在肝癌已有远处转移时,其水平显著升高^[6]。可见,VEGF 可能在肝癌的转移过程中发挥重要作用。

健脾理气方治疗肝癌具多方面的效应,在肝癌的综合治疗中占有重要地位。过去研究表明,健脾理气方能提高机体的免疫功能,并能影响癌基因的表达,诱导肝癌细胞凋亡,抑制端粒酶活性^[7,8]。肝 971 冲剂由著名肿瘤专家于尔辛拟方,他认为,肝癌的癌虽在肝,但按中医辨证,本在脾胃,以四君子汤为主药,加强脾的运化能力,脾虚则气滞,用八月札、枳壳、厚朴助脾运气,脾不健运,饮食不化,以神曲、生山楂助脾运化,再结合鳖甲、白花蛇舌草软坚散结。近年研究发现扶正类中药对转移相关基因 nm23-H1 表达有调节作用^[9]。我们前期的实验研究发现,健脾理气中药能抑制 VEGF 的表

达和肿瘤血管形成,对间质胶原酶表达抑制并上调 nm23^[10],动物实验提示其能明显抑制脾脏移植肿瘤生长,使肝转移灶体积缩小,数量减少,抑制肝转移的形成^[11]。在本研究中,我们将健脾理气方用于临床抗转移。从临床研究结果分析,长期服用健脾理气方能够减少肝癌患者 TACE 后的远处转移,并有助于提高远期生存率。

本研究并未发现血清 VEGF 水平在 TACE 前后有明显的差别,也未发现中药对 VEGF 水平的影响,可能与以下因素有关:(1)肝癌 VEGF 的过度表达受多种因子的影响,TACE 导致的缺氧可能会促使缺氧诱导因子 1 α 的表达,但其表达率仅为 66.7%,表皮生长因子(EGF)刺激也是促进 VEGF 过度表达的因素之一^[12],TACE 并非是唯一促进 VEGF 表达的原因;(2)部分病例 TACE 碘油充填不完全,或未用明胶海绵栓塞,肿瘤缺氧不明显,未能诱导 VEGF 的表达;(3)TACE 治疗后患者仅作了 1 个时间点的检测,可能未能捕捉到 TACE 后 VEGF 升高的时段;(4)中药一般起效较慢,而本研究中患者服用中药前后 2 次 VEGF 检测之间间隔的时间过短,尚难作出中药对 VEGF 影响的客观评价,多时段、长间隔的检测可能更有助于了解肝癌患者 TACE 治疗后的血清 VEGF 变化规律及健脾理气中药的治疗效应。VEGF 在 TACE 促肝癌转移中的作用及中药对 VEGF 表达的影响需做更深入的研究。

参考文献

1 Liou TC, Shih SC, Kao CR, et al. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. J

Hepatol, 1995, 23(5): 563~568.

- 2 Rofstad EK, Danielsen T. Hypoxia-induced metastasis of human melanoma cells; involvement of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. Br J Cancer, 1999, 80(11): 1697~1707.
- 3 Rofstad EK, Rasmussen H, Galappathi K, et al. Hypoxia promotes lymph node metastasis in human melanoma xenografts by up-regulating the urokinase-type plasminogen activator receptor. Cancer Res, 2002, 62(6): 1847~1853.
- 4 Guo WJ, Li J, Ling WL, et al. Influence of hepatic arterial blockage on blood perfusion and VEGF, MMP-1 expression of implanted liver cancer in rat. World J Gastroenterol, 2002, 8(3): 476~479.
- 5 El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver; possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. Hepatology, 1998, 27(6): 1554~1562.
- 6 Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol, 1998, 33(3): 376~378.
- 7 郭伟剑, 于尔辛, 郑颂国, 等. 健脾理气药诱导人肝癌细胞 SMMC7721 凋亡的研究. 世界华人消化杂志, 2000, (8): 52~55.
- 8 孟志强, 郭伟剑, 于尔辛, 等. 健脾理气方药物血清对肝癌细胞端粒酶活性及凋亡的影响. 世界华人消化杂志, 2000, (8): 879~882.
- 9 韩克起, 周立荣, 黄传继. 扶正抗癌方对大鼠移植性肝癌 p53、nm23-H1 表达的影响. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(4): 222~223.
- 10 陈震, 于尔辛, 宋明志, 等. 健脾理气抗肿瘤肝转移及其机理初步研究. 中国临床医学, 2002, (9): 46~48.
- 11 陈震, 黄雯霞, 程琳, 等. 健脾理气中药上调 nm23 表达. 中国癌症杂志, 2002, 12(2): 120~122.
- 12 黄耿文, 杨连粤, 杨建青, 等. 肝细胞癌中表皮生长因子与血管内皮生长因子过量表达的关系. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6): 564~566.

(上接第 20 页)

例 4: 李某, 男, 46 岁。因右胁胀痛 1 周于当地医院检查发现胆囊内有 1.3cm × 1.1cm 大小的结石。患者就诊时自诉右胁胀痛, 向胸背放射, 每于进食油腻食物时加剧, 尿黄, 大便软, 纳差, 舌质红, 苔薄白, 脉弦滑。查莫非氏阳性, 血常规、肝功能均正常, B 超提示为胆囊结石。证属气郁湿困, 砂石阻滞。治宜理气化湿, 利胆排石。药用: 金钱草 30g, 茵陈 15g, 青皮、陈皮、枳实、木香、郁金、法半夏各 10g, 柴胡、炙升麻、生大黄各 6g。服 3 剂, 胁痛消失, 照方化裁治疗 2 个月余, 诸症尽除。B 超未发现胆囊结石。

按: 石结于内, 非降不出。但一味攻降, 亦难全功, 升清即可降浊。方中运用大量下气降浊排石之剂, 佐以升麻、柴胡以升清, 且柴胡配郁金等又能舒肝理气。盖肝气得升, 胆气得降, 升降协调, 结聚之石自出。

3 上下同治, 升降并重

例 5: 姜某, 女, 35 岁。因进食有梗阻感, 吞吐不利 5 日, 经服半夏厚朴汤不效来诊。现进食梗阻, 仅进少量稀粥, 惧进硬食, 喉间如物阻塞, 口干不欲饮, 胸胁苦满, 神疲, 舌红, 苔薄黄, 脉细数。查食道纤维镜示为慢性食管炎。诊断为慢性食管炎。证属痰气阻隔兼热结津亏之噎膈。治宜降逆开郁, 化痰泻火。药用: 葛根、法半夏、射干、桔梗各 10g, 玫瑰花 8g, 山药、石斛、金银花、连翘、紫苏子各 15g。服 5 剂, 进食稍舒, 继续以此方化裁治疗月余, 诸症尽除而愈。

按: 本证属痰气交阻, 津亏热结, 食管狭窄之虚实夹杂证。方以半夏、厚朴、紫苏子等降气化痰、开郁散结; 玫瑰花疏肝解郁; 桔梗、葛根等升散利咽, 疏通食道, 并引药达病所, 以奏升降降浊之功。本方集升降补泻于一炉, 升中有降, 泻中有散, 故能安脏腑消沉疴。