

益气活血软坚解毒法治疗中晚期 原发性肝癌临床疗效观察

孙桂芝¹ 李东涛² 李 杰¹

摘要 目的:观察益气活血软坚解毒法治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。方法:近期疗效观察中晚期肝癌患者80例,根据治疗方式分为中药组(20例)、介入化疗组(30例)、中药+介入化疗组(30例),3组全部疗程均为3个月;远期疗效观察肝癌患者15例,分为中药组(14例)与中西医结合组(31例)。结果:近期疗效研究表明,中药有改善肝癌患者临床症状作用,与介入化疗结合能明显提高肝癌患者癌灶稳定率及生存质量稳定率。远期疗效生存期Kaplan-Meier分析结果显示,远期效果中药组与中西医结合组无明显差异,近期效果中西医结合组优于中药组。结论:益气活血软坚解毒法有改善肝癌患者临床症状作用,与介入化疗结合能明显提高肝癌患者癌灶稳定率及生存质量稳定率,并能提高肝癌近期疗效。

主题词 肝肿瘤/中医药疗法 益气活血 软坚散结

Clinical Therapeutic Effect of TCM Method for Invigorating Qi, Activating Blood Circulation, Softening Hard Masses and Detoxication on Primary Hepatic Cancer at Metaphase or Advanced Stage

Sun Guizhi¹, Li Dongtao², Li Jie¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100053; 2. The Second Military Medical University)

Objective: To observe clinical therapeutic effect of the TCM method for invigorating Qi, activating blood circulation, softening hard masses and detoxication on primary hepatic cancer at metaphase or advanced stage. **Methods:** For observation of the short-term therapeutic effect, 80 cases of primary hepatic cancer at metaphase or advanced stage were divided into a TCM group ($n=20$), an intervention-chemotherapy group ($n=30$) and a TCM plus intervention-chemotherapy group ($n=30$). All of them were treated for 3 months; For observation of long-term therapeutic effect, other 45 cases were divided into a TCM group ($n=14$) and a group of combined treatment of TCM and WM ($n=31$). **Results:** For short-term therapeutic effect, TCM improved clinical symptoms and signs, and TCM combined with intervention-chemotherapy could significantly raise the stabilization rate of both the tumor focus and living quality. Kaplan-Meier analysis indicated no significant difference between the TCM group and the group of TCM combined with western medicine. **Conclusion:** The TCM method for invigorating Qi, activating blood circulation, softening hard masses and detoxication can improve clinical symptoms in the patient of hepatic cancer. Combination of TCM with intervention-chemotherapy can obviously raise the stabilization rate of both the tumor focus and living quality, and the short-term therapeutic effect.

Key Words Hepatic tumor/TCM therapy; Invigorating Qi and activating blood circulation, softening and resolving hard masses

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一。我们经过数十年的潜心研究,根据传统中医理论,提出了益气活血软坚解毒(抗癌)的治疗大法,初步实验证实,以该法组方研制的肝康冲剂有诱导肝癌细胞凋亡作用^[1]。为验证益气活血软坚解毒法临床疗效,我们对其临床近期疗效及远期疗效进行了观察,报告如下。

1 临床资料

1.1 近期疗效观察病例选择标准及分组:(1)符合中西医原发性肝癌诊断标准^[2];(2)UICC TNM分期为Ⅲ至Ⅳa期患者;(3)年龄20~69岁;(4)KPS评分大于60分;(5)预计生存期大于3个月。所选80例根据治疗方式分为中药组、介入化疗组、中药+介入化疗

组。中药组20例,其中男性17例,女性3例,平均年龄(61.9 ± 11.2)岁;介入化疗组30例,其中男性21例,女性9例,平均年龄(54.5 ± 9.3)岁;中药+介入化疗组30例,其中男性25例,女性5例,平均年龄(48.0 ± 16.5)岁。

1.2 远期疗效观察病例选择标准及分组:(1)符合原发性肝癌诊断标准;(2)开始治疗时年龄小于72岁;(3)按UICC97分期标准属于Ⅲ至Ⅳa期;(4)服用中药时间超过3个月,介入治疗者超过2次。其中符合要求患者45例,根据治疗方式分为中药组和中西医结合组。中药组14例,中西医结合组31例。中药组全部为男性,年龄(58.87 ± 11.19)岁。中西医结合组男性27例,女性4例,年龄(50.00 ± 13.51)岁。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:介入化疗组采用肝动脉导管介入化疗

1 中国中医研究院广安门医院肿瘤科,北京市宣武区北线阁5号(100053)

2 第二军医大学2003级博士后

收稿日期:2004-11-05;修回日期:2005-01-07

方案。根据患者体质及一般情况,采用顺铂(DDP)60~80mg、阿霉素(ADM)40~60mg[或表阿霉素(Epi-ADM)60~80mg]、丝裂霉素(MMC)10~20mg;或卡铂(CBP)300~400mg、5-氟尿嘧啶(5-FU)1000mg、MMC10~20mg。每月1次。中药组口服益气活血软坚解毒汤剂,药物组成:黄芪、炒白术、田三七、水红花子、藤梨根、凌霄花、炮穿山甲、白花蛇舌草等。根据中医辨证加减。每日1剂,水煎200ml,饭后早、晚9时服。中药+介入化疗组中药及化疗药物同介入化疗组和中药组。以上3组全部疗程均为3个月。

2.2 观察指标及评定方法:(1)肿瘤客观疗效评定:参考WHO肿瘤化疗疗效标准进行评价^[2]。选B超、CT、X线等检查手段,治疗前及治疗2~3个月后各查1次。完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)患者需治疗结束1个月后复查。(2)临床症状疗效评定:中医主要症状于治疗前后认真记录,比较各组间症状改善率。(3)生存质量改善评定^[2]:采用全国肿瘤协作组制定的生活质量量表进行评价。治疗后较治疗前增加10分及10分以上者为提高,减少10分及10分以上为降低,其余为稳定。

2.3 统计学方法:癌灶变化及生存质量比较用Ridit分析,临床症状改善用卡方检验。远期疗效观察用SPSS软件进行Kaplan-Meier生存分析。

3 治疗结果

3.1 各组治疗前后癌灶变化情况:从治疗前后癌灶变化(CR+PR)来看,与介入化疗组相比,各组差异不显著。但从肿瘤稳定率(CR+PR+NC)来看,介入化疗组、中药组、中药+介入化疗组分别为43.33%、65.00%、73.33%,中药+介入化疗组明显优于化疗组($P<0.05$)。

3.2 各组治疗后临床症状改善情况:表1示,与介入化疗组相比,中药组及中药+介入化疗组患者神疲乏力、食欲不振、恶心呕吐、腹胀的临床症状明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对于疼痛的症状,与介入化疗组相比,中药+介入化疗组有明显改善($P<0.05$)。

表1 各组临床症状改善情况(例)

组别	例数	症状改善				
		神疲乏力	食欲不振	恶心呕吐	疼痛	腹胀
介入化疗组	30	5/21	14/28	2/21	15/30	2/12
中药组	20	12/11**	13/16*	11/13**	14/19	6/9*
中药+介入化疗组	30	16/22**	20/28*	16/19**	21/28**	8/12*

与介入化疗组同症状比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.3 各组治疗前后患者生存质量比较:表2示,与介入化疗组及中药组比较,中药+介入化疗组患者治疗前后自下而上质量有所提高,但各组差异不显著($P>$

0.05)。但从稳定率来看,中药+介入化疗组明显优于介入化疗组($P<0.05$)。

表2 各组患者治疗前后生存质量比较

组别	例数	提高(例)	稳定(例)	降低(例)	提高率(%)	稳定率(%)
介入化疗组	30	7	8	15	23.3	50.0
中药组	20	10	6	4	50.0	80.0
中药+介入化疗组	30	12	11	7	40.0	76.7*

与介入化疗组比较,* $P<0.05$

3.4 远期疗效:表3示,以中药为主治疗的肝癌患者,平均生存期为(47±6)个月,中位生存期为61个月;以中西医结合为主治疗的肝癌患者,平均生存期为(52±5)个月,中位生存期为51个月。Log Rand统计结果: $P=0.1159$,Broslow统计结果: $P=0.0165$,说明如果强调远期效果二者无明显差异,如果强调近期效果,则中西医结合组优于中药组。

表3 肝癌患者远期生存Kaplan-Meier分析

组别	例数	平均生存期(月)	中位生存期(月)	Log Rand	Broslow
中药组	14	47±6	61		
中西医结合组	31	52±5	51	$P=0.1159$	$P=0.0165$

4 讨论

益气活血软坚解毒法治疗肝癌是我们在总结古代医学文献基础上结合几十年的临床经验提出的针对肝癌治疗大法。从中医治疗肝癌的历史源流来看,活血软坚法是较早应用于肝脏肿瘤的治疗大法,在唐宋时期就比较流行。其立论依据为《素问·至真要大论》“坚者消之”、“坚者软之”。现代研究资料显示,在肝癌的治疗中,合理应用一些活血软坚药,可以起到以下作用:(1)对肝癌细胞的直接作用;(2)抗凝与促纤溶作用;(3)提高宿主的免疫功能,增强单核细胞的吞噬活性,促进清除游离的癌细胞,遏止肿瘤的生长和扩张;(4)有利于肝硬化修复;(5)抗菌消炎作用。治疗肝癌常用的活血药主要有水红花子、桃仁、生蒲黄、三棱、水蛭、苏木等,常用的软坚药有炮穿山甲、鳖甲、龟甲、龙骨、牡蛎、海浮石、海蛤壳、海藻、昆布等。

益气法为金元以后才开始兴起的治法。如金·张元素《活法机要》云:“壮人无积,虚人则有之”^[3]。明·张景岳《景岳全书》云:“凡脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病,盖脾虚则中焦不运,肾虚则下焦不化,正气不行,则邪滞得以居之”^[4]。现代医学研究资料显示,益气药具有增强机体抗肿瘤免疫功能,部分益气药还有抑制肿瘤细胞增殖、调节肝功能及对造血系统的保护功能等。常用药物主要有生黄芪、太子参

(下转第607页)

期后多能自愈。本病的致病因素很多,其中性激素水平的变化被认为是最主要的因素^[4]。

综合分析以上结果,滋阴清肝消瘰汤治疗 28 天后,发现女性痤疮患者血清 T 水平明显降低($P < 0.05$), E_2 水平变化不明显($P > 0.05$)。这提示女性痤疮的发病与血清 T 升高有关,女性痤疮患者雄激素的减少与痤疮的好转有关。中药治疗可能与调节血清 T 水平或血清 T/ E_2 比值有关。男性痤疮患者治疗后 T 水平变化不明显($P > 0.05$), E_2 水平明显升高($P < 0.05$),且临床症状改善。说明其发病可能与 T/ E_2 比值有关。由此推测,滋阴清肝消瘰汤的作用机理可能是本方具有明显抗雄激素以及温和雌激素活性,能调节患者的内分泌水平,从而达到治疗目的。但具体的调节机制还有待进一步研究。四环素也是临床疗效肯定的药物,可明显改善临床症状,主要是通过抗菌、抗炎来实现其治疗作用,但在改善患者的性激素水平方面逊于滋阴清肝消瘰汤。体外抗菌实验结果表明,滋阴清肝消瘰汤对常引起寻常痤疮的主要病原菌(痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌)具有明显的抑制作用。两者结合,滋阴清肝消瘰汤有调节内分泌、杀菌抗炎的作用。

以往中医多认为肺胃湿热、瘀血阻滞为寻常痤疮的主要病机^[5,6]。近 10 年来中医治疗痤疮的研究无论在理论上还是治疗上都有了长足的发展。首先在理论上对痤疮病因病机的认识已不仅仅局限于传统的风热、肺热和血热,而是在此基础上提出了湿热、血瘀、痰结和肾阴不足、天癸相火过旺的新观点、新理论^[7]。范瑞强教授在多年的临床实践中发现,痤疮的发病除与肺胃血热等病因有关外,还与肝肾关系密切。中医认为,肝肾同源,肾属水,肝属木,正常生理情况下,肝肾之阴息息相通,相互制约,协调人体阴阳的平衡。若肾

阴不足,相火过旺,一方面虚火上炎灼肺,引起肺热血热;另一方面肾阴不足,“水不涵木”,可导致肝阴不足,肝经郁热。治宜滋阴清肝,凉血解毒,并据此拟定了滋阴清肝消瘰汤(女贞子、墨旱莲、柴胡、郁金、丹参、鱼腥草、生地黄、甘草)。方中女贞子、墨旱莲相合为传统古方二至丸,其中女贞子甘苦清凉,滋阴养肝;墨旱莲甘酸微寒,养阴凉血,两药共奏滋阴清肝之功,是为君药。柴胡、郁金辛寒疏肝清热凉血,助女贞子、墨旱莲清泻肝肾之虚火,用为臣药。丹参、生地黄凉血清热解毒,鱼腥草清肺解毒,用为佐药。甘草调和诸药并能清热解毒,用为使药。诸药合用,共奏滋阴清肝,凉血解毒之功效。在药理学方面,女贞子、墨旱莲、丹参、生地黄具有调节内分泌作用。丹参、生地黄、柴胡均能调节丘脑—肾上腺轴,从而抑制肾上腺分泌。丹参具有明显的抗雄激素活性及温和的雌激素活性。同时丹参、鱼腥草具有抗炎、抗菌的作用,可抑制葡萄球菌、大肠杆菌、白喉杆菌等的生长。

参考文献

- 1 陈信生. 范瑞强教授论治痤疮经验. 新中医, 2001, 33(9): 71~72.
- 2 禰国维, 范瑞强. 中药消瘰灵治疗痤疮的多中心随机对照研究. 广州中医学院学报, 1995, 12(3): 6~8.
- 3 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 259~261.
- 4 Yamaguchi T, Nagasawa T, Satoh M, et al. Itch-associated response induced by intradermal serotonin through 5-HT₂ receptors in mice. Neurosci Res, 1999, 35(2): 77~83.
- 5 王热周, 钱爱云. 泻肺清胃丸和丹连酊治疗寻常痤疮的临床观察. 四川中医, 2003, 21(5): 64~67.
- 6 张素洁. 中医药治疗痤疮的信息分析与思考. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(1): 38~40.
- 7 陈达灿. 中医临床诊治皮肤性病科专病. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 280~299.

(上接第 599 页)

(沙参)、白术(生或炒)、茯苓等。

关于肿瘤治疗应用解毒法,古代应用也较早,如宋代东轩居士《卫济宝书》曰:“一曰癌,……服排脓、败毒、托里、内补等散”^[5]。肝癌中应用解毒法是建国以后建立起来的。现代药理研究证实,一些清热解毒中药除具有一定程度的直接或间接的抗癌及抑癌作用外,还具有散肿、退热、消炎、抗菌、抗病毒作用;能清解癌毒产物在体内的蓄积,中和毒素,防治感染。治疗肝癌解毒药主要有藤梨根、凌霄花、白花蛇舌草、半枝莲、败酱草、金荞麦、干蟾皮等。清热解毒等多苦寒败胃,往往与健脾益气法联合应用。

我们的临床研究提示,益气活血软坚解毒法具有

改善肝癌患者临床症状作用,与介入化疗结合能明显提高肝癌患者癌灶稳定率及生存质量稳定率,并能提高肝癌近期效果。远期疗效观察说明中西医结合治疗肝癌具有一定优势。

参考文献

- 1 李杰, 孙桂芝, 朴炳奎, 等. 中药肝康冲剂提取诱导人肝癌细胞系 BEL-7402 细胞凋亡的实验研究. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1997, 4(3): 234.
- 2 中国抗癌协会编. 新编常见恶性肿瘤诊治规范. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 389.
- 3 余桂清主编. 历代中医肿瘤案论选粹. 北京: 北京出版社, 1988: 317.
- 4 明·张介宾. 景岳全书·上册(崑岳楼藏版). 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 407.
- 5 宋·东轩居士撰. 卫济宝书·卷上. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 10.