

固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注 治疗中晚期肝癌 58 例临床研究

张青 迟惠昌 于洁 王笑民 赵文硕

(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,北京市东城区美术馆后街 23 号,100010)

[摘要] **目的** 观察固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注治疗原发性肝癌的疗效。**方法** 112 例原发性肝癌患者,随机分为治疗组(固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注) 58 例、对照组(化学药物动脉灌注) 54 例;3~4 周灌注 1 次,每组患者至少完成 3 次治疗。主要观察患者的近期疗效、生活质量以及患者 1、2 年生存率。**结果** 治疗组的稳定率为 89.7%,一年生存率为 68.9%,二年生存率为 51.7%,均明显高于对照组($P<0.05$);并可缓解化疗药物的毒副反应,保护肝脏功能,改善患者的生活质量。**结论** 固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注治疗原发性肝癌有较好的减毒增效作用。
[关键词] 原发性肝癌;化学药物动脉灌注;中医药疗法;固本抑瘤 II 号

Clinical Study of Guben Yiliu II Combined with Chemicals Arterial Perfusion for Advanced Hepatoma of 58 Cases

ZHANG Qing, CHI Hui-chang, YU Jie, et al.

(Beijing Hospital of Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT **Objective** To study the therapeutic effect of Guben Yiliu II combined with chemicals arterial perfusion for advanced hepatoma. **Methods** Totally 112 cases of primary hepatic carcinoma (PHC) were randomly divided into 2 groups. Control group of 54 cases was treated with chemicals arterial perfusion, while Guben Yiliu II was added to 58 cases in treatment group. Perfusion was conducted once every 3 or 4 weeks for at least 3 courses. Short-term efficacy, quality of life, one-year and two-year survival rates were observed. **Results** The steady rate, one-year survival rate and two-year survival rate of treatment group was 89.7%, 68.9% and 51.7% respectively, higher than those in control group ($P<0.05$). The combined treatment could relieve adverse effect of chemotherapeutics, protect hepatic function and improve quality of life. **Conclusion** Guben Yiliu II combined with chemicals arterial perfusion has attenuation and synergy for PHC.

Key Words Primary hepatic carcinoma; Chemicals arterial perfusion; Chinese medical treatment; Guben Yiliu II

经肝动脉介入治疗(HAI±TACE)是针对难以手术切除的原发性肝癌患者的主要治疗手段,可使 50% 的患者肿瘤明显缩小^[1]。为提高肝癌的介入治疗效果,寻找既能减毒增效,又能保护肝脏功能的中药越来越受到人们的重视。固本抑瘤 II 号是以益气活血、解毒消肿为组方大法的抗肿瘤中药,本研究观察了其配合化学药物动脉灌注治疗原发性肝癌的疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

肝癌诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]的诊断与分期标准。早期:无明确肝癌症状、体征。CT、B 超发现单个肿瘤,直径 $<5\text{cm}$ 或两个肿瘤最大直径之和 $\leq 5\text{cm}$ 者。中期:症状较轻,一般情况尚好,超过 I 期标准而无 III 期证据者。晚期:有明显恶病质、黄疸、腹水或肝外转移之一者。气虚血瘀证诊断按《中医临床诊疗术语》^[3]之气虚血瘀证,以面淡晦暗,神疲乏力,少气懒言,疼痛如刺,痛处不移,舌质淡紫,或有紫斑,脉沉涩等为常见症。

纳入标准:明确诊断为原发性肝癌,不宜手术或手

术后复发者;各项检查指标结果显示,属介入治疗适应症的肝癌患者;年龄 18~70 岁;卡氏(Karnofsky)评分 ≥ 50 分,预计生存期 3 个月以上;自愿接受本研究并签署知情同意书和介入治疗同意书者;试验治疗前 1 个月内未行放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗。

1.2 排除标准

合并严重的心、肝、肾功能损害者;白细胞低于 $4\times 10^9/\text{L}$ 或血小板低于 $100\times 10^9/\text{L}$;伴有肝性脑病;伴有脑转移、骨转移者;转移性肝癌;依从性差者。

1.3 一般资料

选择 1999 年 3 月~2004 年 3 月在首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科经动脉灌注治疗的中晚期原发性肝癌患者,共 112 例。按随机数字表法将患者分为治疗组(固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注)和对照组(化学药物动脉灌注)。其中治疗组 58 例,男 38 例,女 20 例;年龄 18~70 岁,平均 (56.5 ± 8.5) 岁;单纯型 35 例,硬化型 10 例,炎症型 13 例;中期 25 例,晚期 33 例;单癌灶 $\leq 5\text{cm}$ 者 18 例, $>5\text{cm}$ 者 13 例;多癌灶 $\leq 3\text{cm}$ 者 14 例, $>3\text{cm}$ 者 13 例;伴有门脉癌栓者 9 例。对照组 54 例,男 35 例,女 19 例;年龄 18~70 岁,平均 (58.0 ± 7.0)

岁;单纯型 29 例,硬化型 11 例,炎症型 14 例;中期 26 例,晚期 28 例;单癌灶 $\leq 5\text{cm}$ 者 16 例, $>5\text{cm}$ 者 13 例;多癌灶 $\leq 3\text{cm}$ 者 12 例, $>3\text{cm}$ 者 13 例;伴门脉癌栓者 9 例。两组性别、年龄、病程、病种等方面差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

固本抑瘤 II 号由生黄芪、党参、白术、茯苓、鸡血藤、枸杞子、莪术、肿节风、女贞子、茜草等组成。水煎服,2 个月为 1 个疗程。顺铂(DDP) 50mg、5-氟尿嘧啶(5-FU) 1000mg、西艾克(VDS) 4mg、表阿霉素(E-ADM) 60mg(用注射用水溶解)等药物分别加入 1000ml 生理盐水中行化学药物动脉灌注。动脉灌注方法:采用 Seldinger 技术,在 X 线监视下,行经皮股动脉穿刺,引入导管至腹腔动脉或肝总动脉,行血管造影检查,确定靶血管,并观察肿瘤的血供情况,超选择插管至肝固有动脉以远。然后将所选化疗药物沿导管缓慢灌注,约 30 分钟。3~4 周灌注 1 次,每组患者至少完成 3 次治疗。术中动脉灌注地塞米松 10mg、恩丹西酮 16mg;术后抗感染、保肝治疗。

2.2 观察指标及方法

观察患者化疗毒副反应(按 WHO 分级标准)、生活状况(按 Karnofsky 评分)以及近期疗效、远期疗效等。实验室指标:纤维蛋白原以双缩脲比色法检测;纤溶酶活性以优球蛋白溶解时间测定;血栓素(TXB_2)及 6-酮前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 以放射免疫法检测;T 细胞亚群以间接免疫荧光法检测;NK 细胞活性以乳酸脱氢酶法检测。

2.3 统计学方法

所有数据用 SPSS 11.0 统计软件进行处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 疗效判定标准

以《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]规定的原发性肝癌的疗效判定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)进行判定。生活质量以 Karnofsky 评分为指标,治疗前后评分增加 10 分以上者为好转,增加或减少未超过 10 分者为稳定,减少超过 10 分者为恶化。

3.2 两组临床疗效比较

近期疗效:治疗组 58 例,CR 1 例,PR 31 例,NC 20 例,PD 6 例,有效率(CR+PR)为 55.2%,稳定率(CR+PR+NC)为 89.7%;对照组 54 例,CR 0 例,PR 27 例,NC 14 例,PD 13 例,有效率(CR+PR)为

50.0%,稳定率(CR+PR+NC)为 75.9%。两组有效率比较差异无显著性意义($P>0.05$),而稳定率比较差异有显著性意义($P<0.05$)。提示治疗组稳定率明显优于对照组。

生活质量:治疗组治疗后 Karnofsky 评分好转 30 例,稳定 19 例,恶化 9 例;对照组 Karnofsky 评分好转 18 例,稳定 15 例,恶化 21 例。两组比较差异有显著性意义($P<0.05$),提示固本抑瘤 II 号配合化疗药物动脉灌注治疗后患者的生活质量明显优于单纯化疗。

远期疗效:随访至 2006 年 3 月,治疗组 2 例、对照组 1 例失访,随访率 97.3%,失访者按死亡统计。治疗组 0.5、1、2 年的生存率为 82.4%、68.9%、51.7%,对照组分别为 74.7%、48.1%、31.5%。两组比较,1、2 年生存率差异有显著性意义($P<0.05$),提示治疗组远期疗效明显优于对照组。

3.3 两组患者气虚血瘀证出现率比较

治疗前肿瘤患者的气虚血瘀证占 56.2%,其中治疗组为 58.6%,对照组为 53.7%,两组比较差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后两组气虚血瘀证患者所占比例分别为 44.8%和 62.9%,差异有显著性意义($P<0.01$)。说明固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注治疗可以减少患者气虚血瘀证的出现率。

3.4 两组患者动脉灌注后外周血细胞抑制程度比较

介入治疗后,按照 WHO 分级标准对两组患者白细胞、血小板、血红蛋白的抑制程度进行分级评价。表 1 示,固本抑瘤 II 号配合化疗药物动脉灌注可以减轻血细胞的下降程度,尤其对白细胞有较好的保护作用($P<0.05$)。

3.5 两组治疗前后肝功能变化比较

治疗前,治疗组丙氨酸氨基转移酶(ALT)有 39 例正常($<40\text{U/L}$),19 例异常(其中 $<80\text{U/L}$ 者 18 例,1 例为 96U/L);对照组 ALT 有 40 例正常,14 例异常(均 $<80\text{U/L}$),两组比较差异无显著性意义。治疗后,治疗组 ALT 有 52 例正常,6 例异常(均 $<80\text{U/L}$),异常者经保肝治疗后,有 4 例恢复正常;对照组 ALT 有 30 例正常,24 例异常(其中 $<80\text{U/L}$ 者 14 例, $>80\text{U/L}$ 者 10 例),异常者经保肝治疗后,有 20 例恢复正常,两组比较差异有显著性意义($P<0.05$)。

3.6 两组治疗前后血液流变学及免疫功能变化比较

表 2 示,治疗前,两组血液流变学及免疫功能各项指标差异均无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,对照组各指标无明显变化($P>0.05$);治疗组 TXB_2 、纤维蛋白原明显降低,纤溶酶活性明显升高,NK 细胞活性及 T_4/T_8 升高($P<0.05$)。

表 1 两组患者动脉灌注后对外周血细胞的抑制程度比较(例)

组别	例数	白细胞					血红蛋白					血小板				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
治疗组	58	17	21	13	7	0	22	18	13	5	0	26	23	9	0	0
对照组	54	12	14	18	9	1	19	18	10	7	0	20	23	10	1	0

表 2 两组患者治疗前后血液流变学及免疫功能变化比较(x±s)

组别	时间	例数	纤维蛋白原 (pg/ml)	纤溶酶 (U)	TXB ₂ (pg/ml)	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	NK 细胞活性(%)	T ₄ /T ₈
治疗组	治疗前	58	362.6±76.4	52.2±7.8	284.6±110.4	277.8±91.5	16.8±9.2	1.34±0.7
	治疗后	58	334.4±70.8*	44.6±7.6*	242.2±102.8*	289.8±85.5	23.2±8.4*	1.58±0.8*
对照组	治疗前	54	356.8±82.6	51.0±8.4	282.8±118.8	286.6±74.6	18.6±10.2	1.40±0.8
	治疗后	54	368.6±74.8	53.6±6.8	264.4±130.6	248.8±82.4	16.4±7.8	1.33±0.9

与本组治疗前比较, * P<0.05

4 讨论

肝癌属于中医学“积聚”、“~~癥瘕~~”、“黄疸”、“~~癰~~胀”、“胁痛”等范畴。由于肝癌起病隐匿,发病时往往已属晚期,约 2/3 患者失去手术机会,经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 被认为是针对难以手术切除的原发性肝癌的首要治疗手段。Josep 等对不能切除肝癌的 TACE 随机研究结果进行 meta 分析后认为^[4],TACE 确实能够提高不能切除的肝癌患者的生存率,并且有可能成为标准治疗方法。但在我国,85%的肝癌患者合并肝硬化,晚期肝癌多伴有肝储备功能不良,代偿能力较低,以及化学药物的毒副作用等,影响了 TACE 的治疗效果,尤其是远期疗效。为降低 TACE 的副作用,临床上多采用中药配合介入治疗。

中药配合介入治疗原发性肝癌通过辨证论治在不同病期用于不同证型的肿瘤,可以增强化疗药物的疗效,减轻化疗药物的毒副作用。徐伯平等^[5]观察发现,健脾疏肝法能有效改善肝癌介入栓塞术后患者的生活质量。蒋梅^[6]对 32 例中晚期肝癌患者介入治疗后服用健脾中药,经治疗 1 个月后复查腹部 CT 评价疗效,其中 CR 2 例,PR 22 例,NC 8 例,甲胎蛋白 (AFP) 值阳性的 28 例中,有 23 例明显下降(平均值由术前的 480 μg/L 降至 110 μg/L),各项免疫功能指标均有所提高,治疗前后差异有显著性意义 (P<0.01)。徐伯平等^[7]用中药防治肝癌栓塞化疗术 (TACE 或 TAE) 后的毒副反应,发现清热柔肝法对 TACE 后的发热和疼痛具有良好的防治作用。黄国贤等^[8]用健脾补气中药配合肝动脉栓塞化疗术治疗肝癌,发现健脾补气中药能防治肝癌介入治疗后所引起的肝储备功能的损害。

我们认为^[9],中晚期肿瘤患者普遍存在气虚血瘀证,而化疗是导致气虚血瘀证的主要原因之一。在动脉灌注化学药物时也增加了患者气虚血瘀证的出现率,因此伍用益气活血方剂是合理和必要的。本研究发现,固本抑瘤 II 号可以降低患者 TXB₂ 和纤维蛋白原,增

强溶酶活性;并能提高 NK 细胞活性及 T₄/T₈ 比值。两组患者的稳定率、一年生存率及二年生存率差异均有显著性意义;提示固本抑瘤 II 号可缓解化疗药物的毒副反应,保护肝脏功能,改善患者的生活质量。固本抑瘤 II 号方中生黄芪味甘微温,为补气要药,广泛用于气虚证;党参补中益气,生津养血;莪术破血行气;鸡血藤养血活血;茯苓、白术健脾除湿;肿节风清热解毒,活血化瘀。全方既补益气血,又活血化瘀,同时抑瘤消肿。配合动脉灌注化疗药物,既可改善血液高凝状态,又可提高其细胞免疫功能。

参考文献

[1] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoebolization: a multicenter randomized trial. Group CHC. J Hepatol, 1998, 29(1) : 129~134.

[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·第二分册:原发性肝癌. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991:12.

[3] 中医临床诊疗术语·证候部分. 北京:中国标准出版社, 1997:13.

[4] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoebolization improves survival. Hepatology, 2003, 37(2) : 429~442.

[5] 徐伯平, 张蓓, 胡丕丽, 等. 健脾疏肝法对肝癌介入栓塞术后患者生活质量的影响. 广东医学, 2001, 22(9) : 858~859.

[6] 蒋梅. 健脾法对中晚期肝癌介入治疗后免疫功能的影响. 江西中医学院学报, 2000, 12(3) : 101, 121.

[7] 徐伯平, 黄国贤, 胡丕丽, 等. 清热柔肝法防治肝癌栓塞化疗后综合征的研究. 癌症, 2000, 19(8) : 804~806.

[8] 黄国贤, 张蓓, 张亚奇, 等. 中药对肝癌介入治疗后肝储备功能的影响. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(3) : 149~150.

[9] 张青, 郁仁存, 唐武军, 等. 固本抑瘤 II 号抗肿瘤的临床研究. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(7) : 41~42.

(收稿日期:2006-05-08;修回日期:2006-07-25)