

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.07.011

基于扶正解毒消积方的中西医结合方案 治疗原发性肝癌的疗效分析

谷莉莉^{1,2}, 刘慧敏², 周小兵², 刘 尧², 高方媛², 王宪波^{2*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院)

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7112066); 北京市科技计划资助项目 (Z111107056811044); 北京市中医药科技发展基金科技提升专项 (KJTS2011-05)

摘要 目的 探讨基于扶正解毒消积方的中西医结合方案对原发性肝癌的临床疗效及预后的影响。方法 将 68 例原发性肝癌患者分为中西医结合组 (西医综合治疗 + 扶正解毒消积方加减) 和西医治疗组 (西医综合治疗) 各 34 例, 观察两组治疗前后肝功能、甲胎蛋白和凝血酶原活动度情况以及实体瘤疗效、肝功能 Child-Pugh 分级及生存率。结果 治疗后中西医结合组患者血清白蛋白 (ALB) 水平较治疗前明显升高, 且高于西医治疗组治疗后 ($P < 0.05$)。治疗后中西医结合组实体瘤缓解率 (33.33%) 和稳定率 (87.88%) 均高于西医治疗组的 17.24% 和 62.68% ($P < 0.05$)。两组治疗后 Child-Pugh 分级比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后中西医结合组生存率为 97.1%, 西医治疗组为 85.3%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 基于扶正解毒消积方的中西医结合方案治疗能够控制原发性肝癌的复发和进展, 提高患者的生存时间。

关键词 扶正解毒消积方; 原发性肝癌; 中西医结合治疗; 生存率

原发性肝癌 (primary liver cancer) 是我国常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断及有效治疗是提高患者生存质量、延长患者生存时间的关键。首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心多年来诊治了大量的原发性肝癌患者, 基于“病-证-症相结合”的治疗理念, 提出了“扶正、解毒、消积”的治疗原则, 临床上采用基于扶正解毒消积方病证结合的中西医结合方案治疗原发性肝癌, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准采用中华人民共和国卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)》^[1], 疾病分期根据中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[2]。

1.2 中医辨证标准

参考《中医内科学》^[3] 分为气滞血瘀、湿热聚毒、脾虚湿困、肝肾阴虚 4 种证型。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 影像学检查及甲胎蛋白 (AFP) 测定证实为原发性肝癌; 年龄 18 ~ 70 岁。

1.4 排除标准

由其他肿瘤转移的肝癌患者; 合并有其他恶性肿瘤者; 合并严重心、肾等疾病者; 精神病患者; 妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2013 年 3 月首都医科大学附属北京地坛医院门诊或住院的原发性肝癌患者, 按照配对原则共纳入 68 例, 中西医结合组和西医治疗组各 34 例。中西医结合组男 24 例, 女 10 例; 年龄 36 ~ 70 岁, 平均 (55.50 ± 9.38) 岁; 早期 8 例, 中期 19 例, 晚期 7 例; 多发结节型 15 例, 单发结节型 17 例, 巨块型 2 例; 肝功能 Child-Pugh 分级^[4] A 级 24 例, B 级 7 例, C 级 3 例; 乙型肝炎肝硬化基础发病者 25 例。西医治疗组男 25 例, 女 9 例; 年龄 40 ~ 70 岁, 平均 (54.56 ± 9.70) 岁; 早期 7 例, 中期 21 例, 晚期 6 例; 多发结节

* 通讯作者: wangxianbo638@163.com, (010) 84322301

型 14 例, 单发结节型 18 例, 肝功能巨块型 2 例; Child-Pugh 分级 A 级 23 例, B 级 8 例, C 级 3 例; 乙型肝炎肝硬化基础发病者 26 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均采用西医综合治疗方法: 肝部分切除术、射频消融术 (RFA)、肝动脉栓塞化疗术 (TACE) 和对症支持治疗。对于失去手术或介入治疗机会者仅对症支持治疗和常规保肝治疗; HBV-DNA 阳性的患者, 用核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗; 合并感染者用抗生素抗感染治疗; 有腹水者应用利尿剂; 保持电解质及酸碱平衡。

中西医结合组在西医综合治疗的基础上给予扶正解毒消积方加减, 基础方: 党参 15 g, 黄芪 15 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 沙参 15 g, 麦冬 15 g, 当归 15 g, 熟地黄 15 g, 蜈蚣 3 条, 七叶一枝花 15 g, 穿山甲 15 g, 鳖甲 15 g。兼肝肾阴虚者, 加枸杞子、女贞子、墨旱莲各 15 g 等; 兼肾阳虚者, 加补骨脂、益智仁、菟丝子各 15 g 等; 兼脾胃虚弱者, 加山药、薏苡仁各 15 g 等; 气滞明显者, 加八月札 15 g、青皮 10 g、陈皮 10 g 等; 瘀血明显者, 加桃仁 10 g、红花 10 g、川芎 15 g 等; 癥积明显者, 加牡蛎 15 g、法半夏 10 g、浙贝母 15 g 等; 热毒明显者, 加白花蛇舌草、半边莲、半枝莲各 15 g 等; 有出血者, 加三七粉 (冲服) 3 g、仙鹤草 15 g、侧柏叶 15 g 等; 有黄疸或转氨酶升高者, 加茵陈、金钱草、垂盆草各 15 g 等; 食欲不振者, 加鸡内金、焦山楂、焦神曲、焦麦芽各 15 g 等; 脘腹胀满者, 加瓜蒌 30 g、枳实 10 g、厚朴 10 g 等; 大便黏滞不爽者, 加黄连 6 g、木香 10 g、白扁豆 15 g 等; 小便不利者, 加车前子、白茅根各 15 g 等; 心烦失眠者, 加酸枣仁 30 g、合欢皮 15 g、合欢花 15 g 等。每日 1 剂, 水煎分早晚餐后 30 min 服用。两组均 3 个月为 1 个疗程, 连续治疗 4 个疗程。

2.2 观察指标与方法

观察两组治疗前后肝功能、AFP 和凝血酶原活动度 (PTA) 情况。肝功能检测: 包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (ALB), 采用日立 7600 生化分析仪; AFP 检测采用雅培 i2000 化学发光分析仪; PTA 检测采用日本东亚公司 ACLTOP 血凝仪。

实体瘤变化: 根据治疗前后影像学检查结果评

价患者实体瘤变化。

肝功能 Child-Pugh 分级^[1]: 于治疗前后进行评分, 5~6 分为 A 级, 7~9 分为 B 级, 10~15 分为 C 级。

生存率比较: 治疗后比较两组患者生存率, 生存率为治疗后 12 个月患者生存例数占该组总例数的百分比。

2.3 疗效评定标准

采用《实体瘤疗效评价标准—RECIST》^[2]拟定。完全缓解 (CR): 完全消失, 并维持 4 周以上, 或行肝部分切除术患者无复发; 部分缓解 (PR): 最长径的总和缩小 30% 或以上, 并维持 4 周以上; 稳定 (SD): 最长径的总和缩小 30% 以下, 或增大 20% 以下; 进展 (PD): 病灶最长径的总和增加 20%, 或出现新的病灶, 或行肝部分切除术患者有复发。缓解率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%, 稳定率 = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验、非参数检验, 两组生存率比较采用 Log-rank 法。

3 结果

3.1 两组患者生存率比较

中西医结合组 34 例患者治疗过程中死亡 1 例, 生存率为 97.1%。西医治疗组 34 例患者治疗过程中死亡 5 例, 生存率为 85.3%。两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 12 个月的观察期内, 中西医结合组死亡患者的平均生存时间为 11.0 个月, 西医治疗组死亡患者的平均生存时间为 7.6 个月, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者外科手术治疗情况

中西医结合组肝癌早期患者 8 例, 4 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 1 例 TACE 治疗, 3 例未接受手术治疗; 中期患者 19 例, 7 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 2 例行肝部分切除术, 8 例 TACE 治疗, 2 例未接受手术治疗; 晚期患者 7 例, 2 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 1 例 RFA 治疗, 2 例 TACE 治疗, 2 例未接受手术治疗。西医治疗组肝癌早期患者 7 例, 3 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 2 例 TACE 治疗, 2 例未接受手术治疗; 中期患者 21 例, 6 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 2 例行肝部

表 1 两组原发性肝癌患者治疗前后肝功能及血清 AFP、PTA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	AFP (ng/ml)	PTA (%)
中西医结合组	治疗前	34	55.24 $\pm$ 52.56	28.76 $\pm$ 30.02	37.87 $\pm$ 8.04	188.21 $\pm$ 487.40	74.30 $\pm$ 22.19
	治疗后	33	39.95 $\pm$ 22.80	23.46 $\pm$ 21.74	41.38 $\pm$ 9.05 [*] Δ	154.74 $\pm$ 416.85	78.51 $\pm$ 18.75
西医治疗组	治疗前	34	60.36 $\pm$ 58.66	35.69 $\pm$ 55.63	35.61 $\pm$ 7.82	174.19 $\pm$ 481.51	77.02 $\pm$ 19.34
	治疗后	29	48.47 $\pm$ 73.45	35.02 $\pm$ 50.50	36.74 $\pm$ 6.63	142.07 $\pm$ 479.40	76.55 $\pm$ 19.74

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与西医治疗组同一时间比较, $\Delta P < 0.05$

分切除术, 2 例 RFA 治疗, 9 例 TACE 治疗, 2 例未接受手术治疗; 晚期患者 6 例, 2 例应用 RFA 联合 TACE 治疗, 2 例 TACE 治疗, 2 例未接受手术治疗。两组患者手术治疗情况基本一致。

3.3 两组患者治疗前后肝功能及血清 AFP、PTA 水平比较

表 1 示, 西医治疗组治疗后 ALT 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 而中西医结合组治疗前后 ALT 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中西医结合组患者治疗后血清 ALB 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 中西医结合组治疗后 ALB 水平高于西医治疗组 ($P < 0.05$)。两组治疗前后及组间 TBIL、AFP、PTA 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 两组患者实体瘤疗效比较

表 2 示, 中西医结合组实体瘤缓解率和稳定率均高于西医治疗组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组原发性肝癌患者治疗后实体瘤疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	缓解率 (%)	稳定率 (%)
中西医结合组	33	3	8	18	4	33.33	87.88
西医治疗组	29	2	3	13	11	17.24	62.68

3.5 两组患者治疗前后肝功能 Child-Pugh 分级比较

表 3 示, 两组治疗后肝功能 Child-Pugh 分级与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后组间比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组原发性肝癌患者治疗前后肝功能 Child-Pugh 分级比较 (例)

组别	时间	例数	A 级	B 级	C 级
中西医结合组	治疗前	34	24	7	3
	治疗后	33	24	8	1
西医治疗组	治疗前	34	23	8	3
	治疗后	29	18	6	5

4 讨论

原发性肝癌属于中医学“肝积”、“积聚”、“癥瘕”、“臌胀”、“黄疸”、“胁痛”等范畴, 病

位在肝, 其本在脾, 与肾密切相关。肝癌的病理性质为正虚邪实、本虚标实、虚实夹杂。正虚表现在初期以脾胃气虚为主, 中期气阴两虚, 后期肝肾阴阳俱虚; 邪实主要责之毒、瘀、虚, 三者互为因果, 恶性循环^[8]。因此, 治疗当以扶正祛邪为基本原则, 通过补益气血、滋补肝肾、调整阴阳, 提高机体抗癌能力, 达到“正盛邪却”的目的; “邪祛正自安”即只有消除癌毒, 机体气血津液才能正常运行, 脏腑功能才能得到恢复, 故祛邪消积之法当贯穿肝癌治疗的始终。肝癌早期正气尚可, 其治重在祛邪; 中期机体正气久耗受损, 以致邪盛正虚, 此时治宜攻补兼施; 晚期正气大衰, 机体难以耐受攻伐, 故治疗当以扶正补虚为主, 兼以祛邪消积。因此, 扶正、解毒、消积是治疗本病的重要法则。

“邪之所凑, 其气必虚”、“百病皆生于气”、“积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”故扶正解毒消积方以党参、黄芪为君药, 益气养血、健脾补中, 体现了原发性肝癌扶正培本的治疗原则; “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”、“有胃气则生, 无胃气则死”, 脾胃为后天之本, 气血化生之源, 方中白术、茯苓健脾益气、和胃化湿, 脾气得健、则正气得复, 与党参相合有四君子汤之意, 提高机体免疫功能、抗突变、抑制肿瘤细胞生长^[9]; 沙参、麦冬为滋补肝肾方一贯煎的主要药物, 两药共奏滋养肺胃、养阴生津之功; 当归、熟地黄补血养阴、滋阴补肾、活血调经, 与黄芪、党参相配有益气生血之功; 蜈蚣味辛性温, 归肝经, 有熄风镇惊、解毒散结、通络止痛之功, 可有效抑制肝癌细胞增殖^[7-8], 与白术、茯苓、沙参、麦冬共为臣药; 七叶一枝花清热解毒具有消肿止痛、解毒抗癌的作用; 鳖甲、穿山甲味咸, 具有活血软坚散结、滋阴润燥的功效, 此三味药与当归、熟地黄共为佐药。诸药相合共奏健脾养阴、活血除瘀、软坚散结、清热解毒之功, 全方标本兼治, 祛邪而不伤正, 充分体现了中医药理论在临床应用中的指导作用。

本研究结果表明,在西医综合治疗的基础上,以扶正解毒消积方为基础方,根据不同的证型辨证施治,在改善肝脏合成功能、控制肿瘤进展、延长患者生存时间方面显示了较好的疗效。治疗后中西医结合组肿瘤缓解率和稳定率优于西医治疗组,提示扶正解毒消积方在原发性肝癌治疗的早期阶段能够有效控制肿瘤的进展速度、缩小瘤体。中西医结合组死亡患者的生存时间长于西医治疗组 ($P < 0.05$),表明扶正解毒消积方能够有效提高肝癌患者的生存时间。综上,基于扶正解毒消积方的中西医结合治疗方案在控制瘤体增长和提高患者生存率等方面具有较好的疗效。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 49(6): 324-325.
- [3] 田德禄. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 384-385.
- [4] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评定标准—RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [5] 黄振步, 黄兆明, 陈光群. 健脾化痰解毒法治疗晚期原发性肝癌 36 例疗效观察 [J]. 新中医, 2011, 43(5): 54-56.
- [6] 林丽珠. 中医药在原发性肝癌综合治疗中对生存质量的维护作用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(2): 202-203.
- [7] 刘国清, 田秉漳, 皮执民, 等. 蜈蚣油性提取液对肝癌细胞增殖的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(4): 55-56.
- [8] 刘细平, 陈宏伟, 钟德. 蜈蚣提取液对肝癌 Bel-7404 细胞体外抗癌作用的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(32): 3935-3938.

Efficacy Analysis of Integrative Therapy Based on *Fuzheng Jiedu Xiaoji Formula* (扶正解毒消积方) for Primary Liver Cancer

GU Lili^{1,2}, LIU Huimin², ZHOU Xiaobing², LIU Yao², GAO Fangyuan², WANG Xianbo²

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To research the efficacy and prognosis of integrative therapy based on *Fuzheng Jiedu Xiaoji Formula* (vital qi-supporting, toxin-resolving and accumulations-dispersing formula, FJXF) for primary liver cancer (PLC). **Methods** Totally 68 cases of PLC were randomized into the integrative medicine group (comprehensive therapy + modified FJXF) and western medicine group (comprehensive therapy), with 34 in each. The liver function, alpha-fetoprotein (AFP), prothrombin activity, efficacy in solid tumors, Child-Pugh classification of severity of liver disease and cumulative survival rate were observed before and after treatment. **Results** The level of serum albumin (ALB) was significantly increased in the integrative medicine group after treatment ($P < 0.05$). The ALB level in the integrative medicine group was significantly higher than that in the western medicine group after treatment ($P < 0.05$). The response rate i. e. 33.33% and stable rate i. e. 87.88% of solid tumor in the integrative medicine group were significantly higher than those i. e. 17.24% and 62.68% respectively in the western medicine group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in Child-Pugh grades at each time point ($P > 0.05$). The survival rate in the integrative medicine group was 97.1% higher than 85.3% in the western medicine group, but the difference was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Integrative therapy based on FJXF can control recurrence and progression of PLC and improve the survival rate.

Keywords *Fuzheng Jiedu Xiaoji Formula* (扶正解毒消积方); primary liver cancer; integrative medicine; survival rate

(收稿日期: 2013-05-30; 修回日期: 2013-08-20)

编辑: 侯建春