

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.08.013

健脾柔肝方联合替吉奥胶囊治疗中晚期原发性肝癌患者 30 例临床观察

史国军^{*}, 叶兴涛, 陆宁, 董晶, 施航, 山广志

(宁波市中医院, 浙江省宁波市海曙区丽园北路 819 号, 315010)

摘要 目的 观察健脾柔肝方联合替吉奥胶囊治疗中晚期原发性肝癌患者的临床疗效。方法 将 55 例中晚期原发性肝癌患者随机分为对照组 25 例和治疗组 30 例, 对照组口服替吉奥胶囊化疗, 治疗组在对照组的基础上口服健脾柔肝方加减, 每日 1 剂。两组均以 21 天为 1 个疗程, 共 4 个疗程。治疗前后比较两组患者中医症状评分、生活质量评分、肝脏瘤体大小。治疗后评价临床疗效、中医证候疗效、生活质量疗效及毒副反应, 随访治疗后 1 年内生存情况。结果 治疗组临床疗效的客观有效率为 30.00%, 临床受益率为 83.33%; 对照组客观有效率为 28.00%, 临床受益率为 76.00%, 两组客观有效率和临床受益率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组中医证候疗效和生活质量总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组各项症状积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组纳差、乏力、腹胀、便溏积分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后生活质量评分均较治疗前明显升高, 肿瘤大小明显减小 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组生活质量评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组白细胞减少、血小板减少、口腔炎、周围神经毒性发生例数均明显少于对照组 ($P < 0.05$)。两组生存曲线差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 健脾柔肝方联合替吉奥胶囊可以改善中晚期原发性肝癌患者的临床症状, 提高生活质量, 降低化疗毒副反应, 延长生存期。

关键词 原发性肝癌; 健脾柔肝方; 替吉奥胶囊; 生活质量; 毒副反应

原发性肝癌是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性上皮细胞肿瘤。原发性肝癌发现时往往已进入中晚期, 失去了最佳手术时机, 而放疗、全身化疗疗效不佳, 肝动脉栓塞化疗虽取得了很大进展, 但仍有局部复发和远处转移^[1]。近年来中西医结合治疗中晚期原发性肝癌取得了很大进展, 我们应用健脾柔肝方联合替吉奥胶囊治疗中晚期原发性肝癌 30 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《内科肿瘤学》^[2]。原发性肝癌分期标准参照中华人民共和国卫生部颁布的《原发性肝癌诊疗规范(2011 版)》^[3]中 TNM 分期标准。

中医辨证标准参照《中医虚证辨证参考标

准》^[4]中脾虚证标准: 症见纳差, 乏力, 气短懒言, 腹胀, 大便溏泻, 舌质淡, 苔白或腻, 脉缓。

1.2 纳入标准

1) 符合西医诊断标准及中医辨证标准; 2) TNM 分期^[3] III—IV 期者; 3) 年龄 > 18 岁; 4) 卡氏评分(KPS)^[5] ≥ 60 分; 5) 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并未治愈的第二次原发性肿瘤者; 2) 有症状未得到控制的脑转移者; 3) 合并严重的凝血机制异常及心脑血管疾病; 4) 合并骨髓及心、肝、肾、肺功能异常者; 5) 患有严重的神经、精神疾病者; 6) 合并活动性结核病患者; 7) 合并严重感染性疾病者; 8) 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

研究对象为 2012 年 8 月至 2014 年 6 月宁波市中医院肿瘤科住院的原发性肝癌患者 55 例, 采用随机数字表分为对照组 25 例和治疗组 30 例。对照组中男 16 例, 女 9 例; 年龄 38 ~ 68 岁, 平均

基金项目: 浙江省中医药科技计划(2011ZA095)

^{*} 通讯作者: sgi307@163.com, (0574) 89085358

(54.96 ± 9.04) 岁; 临床分期^③: III 期 20 例, IV 期 5 例; 既往行手术治疗者 4 例, 介入治疗者 13 例, 射频消融术者 2 例, 伽玛刀治疗者 1 例; 治疗组中男 20 例, 女 10 例; 年龄 40 ~ 70 岁, 平均 (55.83 ± 9.00) 岁; 临床分期: III 期 23 例, IV 期 7 例; 既往行手术治疗者 5 例, 介入治疗者 16 例, 射频消融术者 1 例, 伽玛刀治疗者 3 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服替吉奥胶囊 (山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20080802) 化疗, 按照体表面积给药: 体表面积为 $< 1.25 \text{ m}^2$ 者每次 40 mg, 体表面积为 $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 者每次 50 mg, 体表面积为 $> 1.5 \text{ m}^2$ 者每次 60 mg, 每天 2 次, 于早晚饭后各服 1 次, 连服 14 天, 停药 7 天。

治疗组在对照组基础上给予健脾柔肝方加减, 基础方: 黄芪 50 g, 党参 15 g, 茯苓 50 g, 薏苡仁 50 g, 浙贝母 20 g, 连翘 15 g, 鳖甲 30 g (先煎)。胁肋胀痛者加郁金 12 g, 三棱 10 g, 莪术 10 g, 延胡索 20 g; 脘痞腹胀者加厚朴 12 g, 枳实 9 g, 乌药 15 g; 气虚下陷、少气懒言者加升麻 9 g, 北柴胡 15 g, 太子参 20 g; 大便干结者加瓜蒌 20 g, 麻仁 12 g; 五心烦热者加银柴胡 10 g, 牡丹皮 15 g, 青蒿 10 g; 眠差者加夜交藤 30 g, 酸枣仁 15 g, 合欢皮 20 g 等。水煎服, 每日 1 剂, 分两次口服。

两组均以 21 天为 1 个疗程, 共治疗 4 个疗程。

2.2 观察指标及方法

治疗前后进行中医症状评分^④, 包括纳差、乏力、气短、腹胀、便溏, 根据症状无轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。治疗前后用 KPS 评分^⑤评价生活质量。治疗前后采用 CT (荷兰飞利浦公司, Brilliance16 型) 检查肝脏瘤体大小瘤体大小 (cm^3) = 长 × 宽 × 高。安全性评价: 按美国国立癌症研究所 (NCI) 毒性分级标准^⑥ 评定, 分为 0 ~ IV 度。治疗后随访 1 年, 观察生存时间。如患者失

访, 将其最后一次的随访时间记为生存时间作为最终结果进行统计分析。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 临床疗效评价标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^⑦ 拟定, 分为完全缓解: 所有目标病灶消失, 至少维持 4 周。部分缓解: 病灶两径乘积缩小 $\geq 50\%$, 至少维持 4 周。病情稳定: 病灶两径乘积缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$, 至少维持 4 周。病情进展: 新病灶出现或原有病灶两径乘积增加超过 25%。客观有效 = 完全缓解 + 部分缓解; 临床受益 = 完全缓解 + 部分缓解 + 病情稳定。

2.3.2 中医证候疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^⑧ 制定, 积分比 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。显效: $70\% \leq \text{积分比} < 100\%$; 有效: $30\% \leq \text{积分比} < 70\%$; 无效: 达不到有效标准者。

2.3.3 生活质量疗效评价标准 参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^⑧ 制定: KPS 评分治疗后较治疗前增加 20 分且持续时间 ≥ 4 周者为显著改善, 增加 10 分者为改善, 无增加者为稳定, 减少 > 10 分者为下降。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行处理, 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, 等级资料采用秩和检验。治疗后 1 年随访采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组客观有效率为 30.00%, 临床受益率为 83.33%; 对照组客观有效率为 28.00%, 临床受益率为 76.00%。两组客观有效率和临床受益率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示, 治疗组中医证候疗效总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组原发性肝癌患者临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	客观有效	临床受益
治疗组	30	0	9 (30.00)	16 (53.33)	5 (16.67)	9 (30.00)	25 (83.33)
对照组	25	0	7 (28.00)	12 (48.00)	6 (24.00)	7 (28.00)	19 (76.00)

表 2 两组原发性肝癌患者中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	7(23.33)	16(53.33)	7(23.33)	23(76.67)
对照组	25	4(16.00)	9(36.00)	12(48.00)	13(52.00)

3.3 两组患者生活质量疗效比较

表 3 示, 治疗后治疗组生活质量总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组原发性肝癌患者生活质量疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显著改善	改善	稳定	下降	总有效
治疗组	30	6(20.00)	15(50.00)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	25	1(4.00)	7(28.00)	11(44.00)	6(24.00)	19(76.00)

3.4 两组患者治疗前后肿瘤大小及 KPS 评分比较

表 4 示, 两组治疗前 KPS 评分、肿瘤大小比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 KPS 评分均较治疗前明显升高, 肿瘤大小均较治疗前明显减小 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 KPS 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后两组肿瘤大小比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 两组原发性肝癌患者治疗前后肿瘤大小及 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	肿瘤大小 (cm^3)	KPS 评分 (分)
治疗组	治疗前	30	4.13 $\pm$ 1.34	66.00 $\pm$ 6.22
	治疗后	30	3.05 $\pm$ 1.04*	76.00 $\pm$ 7.70* Δ
对照组	治疗前	25	3.92 $\pm$ 1.26	65.60 $\pm$ 6.51
	治疗后	25	3.15 $\pm$ 1.09*	70.00 $\pm$ 7.07*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 5 示, 两组治疗前各症状积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗后各项症状积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 对照组治疗后气短、腹胀、便溏积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组纳差、乏力、腹胀、便溏积分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 5 两组原发性肝癌患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	纳差	乏力	气短	腹胀	便溏
治疗组	治疗前	30	1.47 $\pm$ 0.73	1.33 $\pm$ 0.80	1.67 $\pm$ 0.66	1.67 $\pm$ 0.61	1.97 $\pm$ 0.72
	治疗后	30	0.73 $\pm$ 0.69* Δ	0.63 $\pm$ 0.62* Δ	1.27 $\pm$ 0.58*	0.67 $\pm$ 0.48* Δ	1.07 $\pm$ 0.45* Δ
对照组	治疗前	25	1.44 $\pm$ 0.71	1.40 $\pm$ 0.72	1.72 $\pm$ 0.61	1.80 $\pm$ 0.65	2.04 $\pm$ 0.68
	治疗后	25	1.32 $\pm$ 0.69	1.24 $\pm$ 0.59	1.36 $\pm$ 0.64*	1.20 $\pm$ 0.64*	1.56 $\pm$ 0.65*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.6 两组患者毒副反应比较

表 6 示, 治疗组白细胞减少、血小板减少、口腔炎、周围神经毒性发生例数均明显少于对照组 ($P < 0.05$)。

表 6 两组原发性肝癌患者毒副反应比较 (例)

组别	例数	分期	白细胞减少	血小板减少	血红蛋白减少	口腔炎	肝肾功能	周围神经毒性
治疗组	30	0	20	24	26	21	28	25
		I	6	4	3	5	1	3
		II	3	2	1	4	1	2
		III	1	0	0	0	0	0
		IV	0	0	0	0	0	0
对照组	25	0	6	5	20	6	23	8
		I	8	12	3	10	1	7
		II	7	5	2	7	1	8
		III	4	3	0	2	0	2
		IV	0	0	0	0	0	0

3.7 两组患者生存时间比较

治疗后 1 年随访, 治疗组中位生存时间为 300 天, 生存率为 33.33%; 对照组中位生存时间为 200 天, 生存率为 20.00%。图 1 示, 经 Log-rank 检验显示, 两组生存曲线差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.286$, $P = 0.038$)。

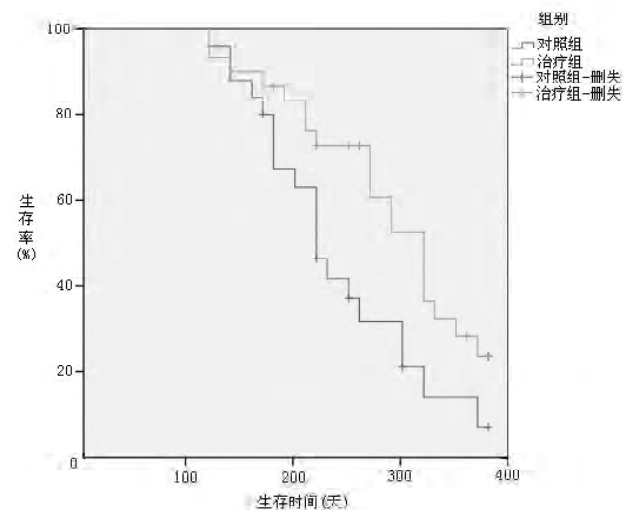


图 1 两组原发性肝癌患者生存曲线图

4 讨论

中医学根据原发性肝癌临床症状属于“胁痛”“积聚”“癥瘕”“黄疸”“鼓胀”等范畴,认为其形成主要是机体正气虚弱,以致邪毒侵袭,或饮食不节,七情失和,脏腑蓄毒,气血乖逆,继而引起气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热蕴、毒结,日久不散,而渐生肿瘤。而正虚之中,脾虚至为关键,因此预防恶性肿瘤发病要重视健脾益气^[9]。同时肝癌“从脾论治”已有大量研究^[10-11],故本课题组“从脾论治”对肝肿瘤的靶向治疗^[12]。

健脾柔肝方中黄芪为健脾补虚要药,具有补气升阳、益卫固表功效,现代药理研究表明,黄芪有增强机体免疫功能、保肝降酶的作用^[13];党参补中益气,养血和胃,有增强机体免疫功能、反突变作用,还可化疗增效、调节造血功能^[14 527];茯苓、薏苡仁健脾渗湿、安神,对多种癌瘤有抑制和杀伤活性^[14 532-533]。浙贝母清热化痰,开郁散结,具有抗肿瘤、镇痛、抗氧化的作用^[15]。连翘解毒、消痛散结,药理研究显示对肿瘤细胞有抑制活性,增强白细胞的吞噬功能^[14 347];鳖甲滋阴潜阳,软坚散结,药理研究表明其有抑制肝癌、胃癌细胞活性的作用^[14 553-554]。诸药合用,共奏健脾益气、软坚散结、扶正抗癌的功效。前期动物实验显示,健脾柔肝方是通过抑制肿瘤组织血管内皮生长因子的表达,从而达到干预肿瘤、侵袭转移的目的^[16-17]。

替吉奥胶囊为第二代氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药,进入临床后快速成为新一代疗效可靠、高耐受度的氟尿嘧啶类口服化疗药。如何进一步减轻抗肿瘤药物的毒副反应,提高临床疗效,仍是广大临床工作者需要面对的课题。

本临床研究结果表明,健脾柔肝方联合替吉奥胶囊治疗中晚期原发性肝癌,与单用替吉奥胶囊的对照组比较,临床客观疗效虽无统计学意义,但在中医证候疗效、生活质量疗效、毒副反应方面有明显优势。健脾柔肝方具有减轻药替吉奥胶囊引起的消化道反应和骨髓抑制,具有增效减毒的作用。治疗后 1 年随访显示,两组生存曲线差异有统计学意义($P < 0.05$),提示中晚期原发性肝癌采用健脾柔肝方联合替吉奥中西医结合治疗,在预防肿瘤复发转移、延长患者的生存期方面也有显著优势。

参考文献

- [1] ZIMMERMAN MA, GHOBRIAL RM, TONG MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators [J]. Arch Surg, 2008, 143(2): 182-188.
- [2] 孙燕, 周际昌, 储大同. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 364-365.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [4] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [5] 周宜强. 实用中医肿瘤学 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 583.
- [6] TROTTI A, COLEVAS AD, SETSER A, et al. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1991: 5.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 215.
- [9] 蒋士卿, 李创业, 康斐. 论脾与恶性肿瘤的关系 [J]. 中医学报, 2011, 26(6): 643-645.
- [10] 孟胜喜. 肝癌从脾论治浅析 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1439-1440.
- [11] 魏琳, 杨晨光. 中医辨证与辨病相结合治疗晚期原发性肝癌 52 例 [J]. 陕西中医, 2002, 23(7): 585-586.
- [12] 史国军, 山广志, 叶兴涛. 肝癌从脾论治与靶向治疗的相关性探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2501-2502.
- [13] 孙秀玲, 姜明霞. 黄芪药理作用机制的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(17): 140-141.
- [14] 周岱翰. 临床中医肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [15] 王云飞, 顾政一, 何承辉. 贝母属植物化学成分与药理活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(4): 110-114.
- [16] 山广志, 邱慧颖, 史国军, 等. 健脾柔肝汤对荷肝癌 H22 小鼠肿瘤组织 VEGF 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2465-2468.
- [17] 史国军, 山广志, 邱慧颖. 健脾柔肝汤对肝癌小鼠瘤组织 VEGF 及 MVD 表达影响的研究 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(6): 627-629.

Clinical Observation on 30 Patients with Primary Hepatic Carcinoma in the Middle and Advanced Stage Treated with *Jianpi Rougan Fang* (健脾柔肝方) Combined with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule

SHI Guojun, YE Xingtao, LU Ning, DONG Jing, SHI Hang, SHAN Guangzhi

(Chinese Medical Hospital of Ningbo City, Zhejiang, 315010)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effects of *Jianpi Rougan Fang* combined with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule in the treatment of 30 patients with primary hepatic carcinoma in the middle and advanced stage. **Methods** Fifty-five patients with primary hepatic carcinoma in the middle and advanced stage were divided into the control group (25 cases) and the treatment group (30 cases). Both groups took Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule for chemotherapy. The treatment group also took modified *Jianpi Rougan Fang*, one dose daily. Twenty-one days were considered as a treatment course, and both groups were given four treatment courses in all. Scores of Chinese medical symptom, quality of life, and size of hepatic tumors in two groups were compared before and after the treatment. The clinical effects, curative effects of Chinese medical symptom, quality of life, and toxic and side effects were evaluated after the treatment. The survival situation within one year after the treatment was also followed-up. **Results** The objective response rate of clinical effects and the clinical beneficial rate were 30.00% and 83.33% in the treatment group, but 28.00% and 76.00% in the control group, respectively, with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). In the treatment group, the total effective rates of curative effects of Chinese medical symptom and quality of life were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, scores of symptoms in the treatment group were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$). After the treatment, scores of poor appetite, fatigue, abdominal distension and loose stool in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After the treatment in both groups, KPS score were significantly higher and the tumor size significantly decreased than those before the treatment ($P < 0.05$). After the treatment, score of the quality of life in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). In the treatment group, cases with leukopenia, thrombocytopenia, stomatitis, and peripheral neurovirulence were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in survival curve between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Jianpi Rougan Fang* combined with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule may improve clinical symptoms and quality of life, reduce toxic and side effects of chemotherapy, and prolong survival time of patients with primary hepatic carcinoma in the middle and advanced stage.

Keywords primary hepatic carcinoma; *Jianpi Rougan Fang* (健脾柔肝方); Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule; quality of life; toxic and side effects

(收稿日期: 2015-07-26; 修回日期: 2015-10-11)

编辑: 王利芬

第七届中国中医妇科学术大会通知 (第一轮征文)

为促进国内外从事中医妇科领域学者进行学术交流, 加强中医药国际化传播, 共同提高中医药诊治妇科疾病水平。由世界中医药学会联合会主办, 世界中医药学会联合会妇科专业委员会承办, 湖南安邦制药有限公司协办的“第七届中国中医妇科学术大会”, 以妇科疑难病诊疗研究为主题, 拟定于 2016 年 9 月在昆明市举行, 届时将举办妇科疑难病诊治高级研讨班, 并设“安邦杯”妇科养血颗粒有奖征文活动, 评选优秀学术论文。同时邀请国内外著名妇科专家进行专题学术讲座及大会学术交流。现将有关事宜通知如下:

一、征文内容

1. 名老中医对妇科疑难病的中医诊疗方案及学术经验; 2. 妇科疑难病诊治的中医优势及其特色疗法; 3. 新技术、新疗法在诊治妇科疑难病中应用及最新研究进展; 4. 历代医家诊治妇科疑难病经验挖掘与文献整理; 5. 妇科养血颗粒组方研究、药理作用及临床应用; 6. 妇科养血颗粒药效基础及安全性观察; 7. 妇科养血颗粒深层次开发思路及远景规划。

二、征文要求

1. 论文要求未在公开杂志发表, 主题鲜明, 论据充分, 内容详实, 文责自负。2. 中英文论文均以 word 格式投稿, 全文篇幅在 4000 字左右。3. 所有论文一律采用电子投稿 (fkfh189@163.com)。4. 投稿截止日期: 2016 年 7 月 31 日。

三、会议负责人及联系方式 刘丹卓 13787132521 fkfh189@163.com