

原发性肝癌的姑息治疗与经方应用

周岱翰

(广州中医药大学, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405)

通讯方式: 13902206571@139.com, 13902206571

[摘要] 原发性肝癌早期症状不明显, 病灶较隐匿, 恶性度高, 确诊多属晚期, 多数不宜手术, 故原发性肝癌的姑息治疗切中晚期肝癌或肝癌治疗后复发的临床现状, 既是肿瘤综合治疗的措施, 亦是患者的支持治疗, 包括中医药治疗, 中医药与放疗、化疗、介入及消融治疗等。经方(如鳖甲煎丸、大黄廑虫丸等)在原发性肝癌本病、兼症及配合手术或放疗、化疗治疗中的疗效确切, 常可获得带瘤生存的效果。针对肝癌治疗的现状, 姑息治疗有利于发挥中医药及经方改善肝功能的优势, 不断完善中晚期肝癌的治疗模式, 可望提高原发性肝癌患者的整体生存时间。

[关键词] 原发性肝癌; 姑息治疗; 中医药疗法; 经方; 带瘤生存

原发性肝癌(PLC, 以下简称“肝癌”)为起源于肝内肝细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞及结缔组织间质细胞的恶性肿瘤, 是常见的恶性度高的肿瘤。据国际癌症研究中心(IARC)估计, 2000 年全球肝癌发病数为 56.4 万人, 我国发病数为 30.6 万, 死亡病例约 30 万, 分别占全世界的 54.26% 和 54.64%, 由于肝癌起病隐匿, 就诊时多为中晚期, 在肿瘤相关死亡中位居第二。与 1990—1992 年第二次死因回顾调查比较, 2005 年我国原发性肝癌死亡率男性增长 58.4%, 女性增长 72.2%, 呈明显上升趋势。

1 原发性肝癌的治疗现状与困惑

本病早期临床症状不明显, 病灶较为隐匿, 每每延误诊治, 在开展甲胎蛋白(AFP)普查之前, 很难发现亚临床肝癌, 至确诊时多属中晚期, 平均生存时间约 4~6 个月。迄今为止, 对肝癌治疗手段的选择较局限, 原发性肝癌绝大多数为肝细胞癌(HCC), 全身化学药物和放射治疗欠敏感, 不适当疗法又常伴有无法接受的病死率, 决定了肝癌首选手术治疗, 即使是早期手术切除肿瘤的患者, 在亚洲的报告中术后 3 年复发率仍在 70%~100% 之间; 肝脏特有的解剖生理功能和肿瘤生物学特性亦增加了治疗的难度, 影响了疗效的提高。肝脏有肝动脉、肝静脉、门静脉 3 套血液供应系统, 病灶一旦形成则得益于丰富的血运而迅速增大和播散, 肝细胞癌 DNA 中异倍体常见而二倍体较少, 二倍体肝癌见于小肝癌, 异倍体肝癌则容易突破包膜致癌旁浸润、出现癌栓或肺转移等。影响肝癌疗效的另一重要原因乃肝病背景下荷瘤后肝脏正常生理功能的损害。现代医学治疗肝癌的方法, 包括手术、放疗、化疗和介入性治疗

等, 皆在一定程度上损害肝功能才取得癌组织减少的疗效, 肝脏为人体能量代谢和生化活动的中心, 肝功能衰竭是肝癌致死的主要原因。肿瘤和肝功能成为一对相互制约的矛盾, 肿瘤发展加重肝功能不全又影响各种抗癌措施的开展, 目前多数中药在抗肝癌治疗中有一定的护肝作用, 特别是对肝脏代偿能力和储备功能的改善, 值得进一步探讨。

2 原发性肝癌的姑息医学治疗

姑息医学治疗的理念和内容既是肿瘤综合治疗的措施, 亦是患者的支持治疗, 切中晚期肝癌或肝癌治疗后复发的临床现状, 包括中医药治疗, 姑息性手术或姑息性放疗、化疗、介入治疗等。如消化系统肿瘤的出血、梗阻, 通过姑息性手术达到减瘤、止血或造口; 脑瘤、骨肿瘤或脑、骨转移癌的颅内高压、脊髓压迫或疼痛, 通过姑息性放疗达到减压、止痛、缓解症状的效果; 对于肿瘤梗阻、出血或供血丰富的进展期肿瘤通过介入性技术达到分流、减压、止血或动脉灌注抗癌药的治疗效果。

2.1 中医药治疗肝癌

中医治疗肝病和肝癌有悠久的历史和丰富的经验。《神农本草经》所载治肝癌中药斑蝥、蟾蜍、瓜蒂至今仍为临床所常用。肝癌病位在肝, 肝气过亢凌脾致脾气亏虚, 肝郁化火伤阴致肝阴受损, 肝肾精血同源致肾阴不足, 中医肿瘤学遵循《伤寒杂病论》所创立的认病辨证原则治疗肝癌, 认病是选择有针对性的抗肝癌药治疗, 如小金丸、槐耳颗粒、安康欣胶囊、金龙胶囊、华蟾素注射液、榄香烯注射液等, 辨证则按患者当时的具体“证候”而拟定“辨证方药”治疗, 中医药抗癌对缩小癌块没有手术、放疗或化疗来

得快捷,或者没有缩小而处于稳定状态,但常能改善肝功能而缓解症状,这对延长生存时间至关重要。中医治疗肝癌的长期生存病例(带瘤生存)值得跟踪研究。

2.2 中医药配合介入性手段、放疗、化疗及靶向药物治疗肝癌

当前对不能手术切除的中晚期肝癌常选用介入性治疗,可分为血管和非血管介入疗法,前者为肝动脉、门静脉灌注或栓塞以及各种血管支架植入术,后者主要指消融治疗(射频、氩氦刀、激光、超声波等),经皮穿刺胆管等腔道内引流术及内支架植入术等,把介入手段与放射性核素结合起来,如 ^{90}Y 肝动脉栓塞、利卡丁(肝癌单克隆抗体+ ^{131}I)肝动脉灌注、放射性粒子植入等。经导管肝动脉碘油化疗栓塞(TACE)治疗肝癌是临床应用最为广泛和首选有效的方法,由于原发性肝癌的多中心性、双重血供或存在肿瘤异位寄生血管,TACE后肿瘤侧支血供形成等,难以使肿瘤完全坏死,消融治疗和放射性粒子植入可作为局部原位灭癌而提高肿瘤的坏死率。介入性治疗借助现代科技手段做到更加精细和准确来减少肿瘤负荷,其近期疗效立竿见影,但是作为体表的微创治疗,肝内的创伤并不微小,包括出血、应激炎症反应、小胆管阻塞等破坏肝细胞导致肝功能损害。中医药通过清肝祛瘀、健脾滋肾可以改善肝功能和全身状况。放射对肝细胞癌有较好的敏感度,放射技术的进步,如三维适形放射、射波刀、螺旋放射系统等提高放射的疗效。化学药物治疗肝癌由于对肝肾功能和骨髓损害,虽有一定的近期疗效,难以取得公认的生存获益,2010年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会报告亚太地区应用治胃肠癌的FOLFOX4治疗肝癌有提高中位生存期作用,源于中药砒霜(三氧化二砷)治疗肝癌有一定的临床效益。针对肿瘤的基因表达、受体或激酶抑制的靶向治疗方兴未艾,是治疗晚期癌症的生力军,多靶点药物索拉非尼(sorafenib)治疗肝癌疗效振奋,美国国立综合癌症网络(NCCN)临床指南已将其列为肝癌治疗的一线用药,治疗肝癌的分子靶向药sunitinib、pazopanib等相继应用。中医药可以减轻放疗、化疗的毒副作用,部分中医对放疗、化疗有一定的增效减毒作用,通过保护或改善肝肾功能而提高机体对放疗、化疗的耐受性;索拉非尼的常见副作用为皮疹(皮肤皴裂)和腹泻,中医病机为湿热瘀毒或脾虚湿热,辨证论治可以减轻症状而不影响疗效,发挥临床疗效协

同作用。

3 经方在治疗原发性肝癌中的应用

东汉张仲景著《伤寒杂病论》,创立一套以脏腑经络学说为核心的辨证方法,奠定了中医肿瘤学临床论治规范,《金匱要略》谓:“积者脏病也,终不移;聚者腑病也,发作有时,辗转痛移,为可治。”强调治疗肿瘤应“观其脉证,知犯何逆,随证治之”。张仲景对伤寒与杂病的辨治理论体系,成为中医临床学基石,《伤寒杂病论》方药组方凝练,配伍精当,被后世尊为“经方”。

3.1 经方对原发性肝癌本病的治疗

原发性肝癌在中医古籍中属“癥瘕”、“肝积”等范畴,《金匱要略·疟病脉证并治》曰:“疟疾,以月一日发,当以十五日愈;设不瘥,当月尽解;如其不瘥,当云何?师曰:此结为癥瘕,名曰疟母,急治之,宜鳖甲煎丸。”鳖甲煎丸由(炙)鳖甲等23味药组成,其中以小柴胡汤、桂枝汤、大承气汤三方10味药为基础(去枳实、甘草)合阿胶健脾疏肝,通瘀散结,加鳖甲、乌扇、鼠妇、土鳖虫、蜂窠、蜣螂软坚消癥,配合石韦、瞿麦、牡丹皮、紫葳、葶苈子、桃仁利水除痰。本方体现《黄帝内经》“结者散之,……实则泻之”之治则,再伍以疏肝养肝、调补气血之药,切中肝癌肝盛脾虚之病机,制以丸剂,为攻补兼施,缓以治之。现代研究鳖甲煎丸有抗肝纤维化作用,肝癌多数在肝硬化(肝纤维化)的基础上发生,临床观察鳖甲煎丸治疗30例经TACE后所致的肝纤维化有确切疗效^[1],实验研究证实,鳖甲煎丸对肝癌瘤株H22荷瘤小鼠有抑制作用,能显著抑制H22荷瘤小鼠癌块血管内皮生长因子(VEGF)的表达^[2]。

大黄廔虫丸亦为治疗肝癌本病的常用方药,本方出自《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》,用于治疗虚劳兼有瘀血的病证,方中大黄、廔虫(土鳖虫)、虻虫、水蛭、蛭蟥、桃仁、干漆活血化瘀,地黄、芍药养血润燥,黄芩、杏仁清热理气,白蜜、甘草健脾和中。本方攻补兼顾,峻剂丸服,意在缓攻,张仲景称谓“缓中补虚”。以本方治疗15例确诊肝癌,治疗症状好转,AFP有所下降,治疗前 $(393.1 \pm 196.9) \mu\text{g/L}$,治疗后 $(344.0 \pm 170.3) \mu\text{g/L}$,肿瘤有所缩小[治疗前 $(61.5 \pm 42.9) \text{cm}$,治疗后 $(50.0 \pm 25.4) \text{cm}$],缩小率 $(14.72 \pm 11.26) \%$ ^[3]。

3.2 经方在原发性肝癌兼症中的应用

原发性肝癌病势急骤,预后甚差,有急性癌之称,发病过程中有诸多急症和兼症,如疼痛、黄疸、腹

水、血症,及时对症治疗可有效缓解病情。

疼痛可分虚实,实痛为刺痛、剧痛、痛时拒按,为气血不通,用乌头汤方加抵当汤祛瘀止痛;虚痛乃疼痛绵绵,痛时喜暖喜按,为气血不荣,用当归四逆汤加入参益气养血、温经止痛;黄疸乃湿热郁蒸于肝胆,能严重影响肝功能,分为阳黄、阴黄,皆以茵陈蒿汤为主药利胆退黄,阳黄如橘子色,为湿热胶着,宜清热祛湿,用茵陈蒿汤合小柴胡汤治疗,阴黄如黄土色,治宜健脾退黄,用茵陈蒿汤或茵陈五苓散合理中丸方;腹水乃脾肾失司所致,因脾不运化、脾虚聚水,用五苓散合桂枝加黄芪方,因肾阳不振、水饮内停,用五苓散合真武汤;血证包括口、鼻、二便孔道出血及皮下斑块,原发性肝癌常见消化道出血及鼻衄,临床常见虚实两候,实证为热邪迫血妄行,治宜凉血止血,用泻心汤方合党参、白芍、墨旱莲、仙鹤草,虚证为气血亏损,脾不统血,治宜引血归脾,用黄土汤合党参、白芍、墨旱莲、仙鹤草。

3.3 经方配合手术或放疗、化疗治疗肝癌

早期小肝癌首选手术,中期肝癌争取手术或减瘤治疗,中晚期肝癌对放疗和化疗有一定的敏感性,配合经方治疗可以提高疗效。肝癌术后体虚,张仲景谓:“虚劳里急,诸不足,黄芪建中汤主之。”有作者选 21 例肝癌,于手术或放疗、化疗疗程中或疗程后采用鳖甲煎丸合逍遥散辨证加减论治,治后完全缓解(CR)28.6%,部分缓解(PR)23.8%,稳定(SD)23.8%,总有效率 76.2%^[4]。有作者观察大黄廑虫丸联合化疗治疗中晚期肝癌,随机分为治疗组(化疗加大黄廑虫丸)和对照组(单纯化疗)各 26 例,结果治疗组患者在近期疗效、0.5~2 年生存率皆明显优于对照组,同时治疗组的毒副反应低于对照组($P < 0.05$)^[5]。

4 提高原发性肝癌生存期的思考与展望

长期以来,癌症的治疗多采取手术为主,辅以放疗、化疗的治疗模式,随着基础医学深入研究及大量循证医学证据的问世,明确癌症是一种全身性疾病,单一的治疗难以获得较好效果,多学科综合治疗才能兼顾全面而取得好疗效。肝癌恶性程度高、疗效较差,必须按照肿瘤的部位、大小、生物学特性、患者的肝功能及全身状况,有序组合各种治疗手段以期达到最佳效果。随着对肿瘤基因组学解读和病理变化的深刻认识,2006 年世界卫生组织将肿瘤论述为可控性疾病,即局部属实、整体属虚的一类慢性疾

病,在治疗的漫长过程中,当邪正对峙、邪难压正的情况下,可以出现“带瘤生存”的特殊阶段^[6],此时通过辨病和辨证进一步拓宽经方在肝癌临床的应用范围,能够改善症状,延长生存时间。“带瘤生存”观念体现肝癌治疗过程中的务实态度,避免不切合实际的过度治疗,中晚期肝癌即使出现远处转移或黄疸、腹水,及时进行多学科结合的姑息治疗,亦能获得改善肝功能和全身状况而延长生存期。

如何提高原发性肝癌的整体生存时间,在于实施经过循证医学验证的临床指南,探索建立适宜我国的中晚期原发性肝癌的诊疗方案是一项系统工程。Ⅰ、Ⅱ 期肝癌的治疗目的在于提高肝癌局部癌灶的完全坏死率,争取无瘤生存(目前占肝癌少数);而Ⅲ、Ⅳ 期肝癌在于姑息性治疗,争取部分无瘤、部分带瘤生存(占肝癌多数)。针对当前在分期指导治疗中,相关分期标准对患者肝功能状况关注不足,而肝癌患者的肝功能状况能制约治疗措施和导致终末性事件,临床学家逐渐接受巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期系统作为评估肝细胞癌患者预后和指导分期治疗的标准手段。融入了有关患者的功能状态、癌灶的数量和大小,癌症的症状及按 Child-pugh 分级确定的肝功能数据,确定总体严重程度。在中晚期肝癌治疗中引入 BCLC 分期系统有利于避免过度治疗,发挥中医药及经方改善肝功能的优势,不断完善中晚期肝癌的治疗模式,提高原发性肝癌的整体生存时间。

参考文献

- [1]李平,周映梅,谢太喜,等.鳖甲煎丸抗肝癌介入治疗致肝纤维化的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2008,28(1):55-56.
- [2]张绪慧,梁磊,蔡长青,等.鳖甲煎丸对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及对 VEGF 表达的影响[J].湖南中医杂志,2010,26(1):88-89.
- [3]赵宁宁,陶汉华,陈树全.大黄廑虫丸治疗原发性肝癌 15 例[J].辽宁中医杂志,2006,33(11):1463.
- [4]钱彦方,腰向颖.中医药论治肝癌 21 例分析[J].湖北中医药学报,2010,25(3):13-14.
- [5]吴洁,申弘道.大黄廑虫丸联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J].西部中医药,2011,24(10):54-55.
- [6]周岱翰.中药抗肿瘤研究的评析与前景[J].新中医,2008,40(11):3.

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[编辑:黄 健]