

加味一贯煎联合经导管肝动脉栓塞术 治疗原发性肝癌 42 例临床研究

卢义琼 李华波*

湖北民族学院附属民大医院,湖北省恩施市土桥大道五峰山路 2 号,445000

* 通讯作者: lihuabo_hb@163.com, 13517167756

[摘要] 目的 观察加味一贯煎联合经导管肝动脉栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效。方法 将中晚期原发性肝癌患者 80 例随机分为试验组 42 例和对照组 38 例,试验组采用加味一贯煎联合 TACE 治疗;对照组采用单纯 TACE 治疗。TACE 后 16 周评价两组患者临床疗效,并于 TACE 前后检测患者血清甲胎蛋白(AFP)水平、肝功能、卡氏评分和血氧饱和度(SaO_2)水平,同时观察患者不良反应。结果 试验组总缓解率 57.14%,对照组为 47.37%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 TACE 后血清 AFP 水平较 TACE 前均下降($P<0.05$);试验组 TACE 后第 21、28 天血清 AFP 水平显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者 TACE 后第 3 天肝功能各指标较 TACE 前均升高($P<0.05$),试验组各指标在第 28、84 天均接近 TACE 前水平($P>0.05$),对照组在第 28、84 天各项指标均明显高于 TACE 前水平($P<0.05$),试验组患者 TACE 后肝功能各指标均明显低于同期对照组($P<0.05$)。两组患者 TACE 后卡氏评分和 SaO_2 水平均较 TACE 前提高($P<0.05$),TACE 后试验组卡氏评分明显高于对照组($P<0.05$)。试验组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。结论 加味一贯煎联合 TACE 治疗原发性肝癌临床疗效显著,能提高 TACE 的治疗效率并减少并发症及不良反应。

[关键词] 原发性肝癌;一贯煎;经导管肝动脉栓塞术;甲胎蛋白;肝功能

A Clinical Observation on Supplemented Yiguan Brew Combined with Transcatheter Hepatic Arterial Chemo-Embolization for 42 Cases of Primary Liver Cancer

LU Yiqiong, LI Huabo

(Minda Hospital Affiliated to Hubei University for Nationalities, Hubei Province 445000)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Supplemented Yiguan Brew (All-the-Way-Through Brew) combined with transcatheter hepatic arterial chemo-embolization (TACE) on primary liver cancer. **Methods** Eighty cases of advanced primary liver cancer were divided into the test group of 42 cases and control group of 38 cases according to the register number. Both groups were given TACE and Supplemented Yiguan Brew was added in the test group. The therapeutic effect was evaluated 16 weeks later. The serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, liver function, Karnofsky scores, SaO_2 levels and side effects in both groups were observed. **Results** The total remission rate in the test group and control group was 57.14% and 47.37% respectively, with a significant difference between groups ($P<0.05$). The AFP levels in both groups were significantly decreased ($P<0.05$). The AFP levels in the test group were significantly lower than those in the control group on the 21st and 28th day after TACE ($P<0.05$). The liver function improved in both groups on the 3rd day after TACE ($P<0.05$). The indicators of liver function on the 28th and 84th day were closed to those before TACE in the test group ($P>0.05$). The indicators of liver function on the 28th and 84th day were significantly higher than those before TACE in the control group ($P<0.05$). The indicators of liver function in the test group were significantly lower than those in the control group at the same time point after TACE ($P<0.05$). The Karnofsky scores and SaO_2 levels were significantly increased in both groups after TACE ($P<0.05$). The Karnofsky score in the test group was significantly higher than that in the control group after TACE ($P<0.05$). The incidence of side effect in the test group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Supplemented Yiguan Brew combined with TACE is effective for primary liver cancer with better efficacy, lower complications and less side effect.

Keywords primary liver cancer; Yiguan Brew; transcatheter hepatic arterial chemo-embolization; alpha-fetoprotein; liver function

原发性肝癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一。早期原发性肝癌患者治疗以手术切除为主,然而文献报道根治切除术后五年复发率达 62%^[1],且大部分患者确诊时已属于中晚期,失去了手术治疗的最好机会。对于不能手术切除或切除后复发的原

发性肝癌患者,经导管肝动脉栓塞术(TACE)为首选的治疗手段^[2]。然而 TACE 在疗效确切的同时,也存在着肝功能损害加剧、肝破裂、非靶器官栓塞等一系列并发症。因此,如何提高 TACE 的治疗效率,减少其并发症成为近年来肝癌治疗的研究热点。

中医药治疗肝癌注重整体调节,在改善症状方面明显优于西药^[2]。一贯煎主治肝阴亏虚、肝气不疏,临床实践证明,其可显著提高患者免疫力,缓解症状,减少并发症并减轻痛苦^[3]。本研究采用一贯煎联合 TACE 治疗原发性肝癌,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[4]制定中晚期原发性肝癌诊断标准:①具有肝硬化及乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒感染史;②同期多排 CT 扫描或动态对比增强 MRI 检查显示肝脏 1 个或多个占位,直径 ≥ 2 cm;③血清甲胎蛋白(AFP) $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 持续 1 个月,或 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 持续 2 个月;④已经出现血管侵犯。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合中晚期原发性肝癌诊断标准;②卡氏评分^[5] ≥ 60 分,预计生存期 >3 个月;③白细胞计数 $>3.5 \times 10^9/\text{L}$;④心、肝、肾功能代偿较好;⑤签署知情同意书。

排除标准:①妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及继发性肝癌等引起的 AFP 升高患者;②门静脉主干癌栓、无侧支循环建立患者;③有碘药物过敏史者。

1.3 一般资料

选取 2009 年 2 月至 2012 年 2 月在湖北民族学院附属民大医院住院的中晚期原发性肝癌患者 80 例,随机分配住院号,尾数为单数者分入试验组(42 例),尾数为双数者分入对照组(38 例)。试验组男 23 例,女 19 例;平均年龄 (48.32 ± 16.23) 岁;肿瘤直径 <5 cm 者 13 例,5~10 cm 者 19 例, >10 cm 者 10 例;病灶数量单个者 24 例, ≥ 2 个者 18 例;肝功能分级 A 级者 29 例,B 级者 13 例。对照组男 21 例,女 17 例;平均年龄 (49.65 ± 17.14) 岁;肿瘤直径 <5 cm 者 11 例,5~10 cm 者 17 例, >10 cm 者 10 例;病灶数量单个者 21 例, ≥ 2 个者 17 例;肝功能分级 A 级者 26 例,B 级者 12 例。两组患者性别、年龄、病灶部位、肝功能等一般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

TACE 治疗:两组患者均采用 Seldinger 法穿刺股动脉,将导管选择性插至肝固有动脉,左右肝动脉至病变肝动脉支,继而将化疗药物 5 氟尿嘧啶(5-

FU,江苏恒瑞医药有限公司,国药准字 H31020593) 1000 mg、表阿霉素(EADM,辉瑞制药公司,国药准字 H33021980) 50 mg、顺铂(DDP,辉瑞制药公司,国药准字 H37021358) 60 mg 及 40% 碘油 10~20 mg 经导管注入肝动脉,4 周后重复化疗栓塞,2~6 次为 1 个疗程。

对照组单纯应用 TACE 治疗。试验组患者于 TACE 术前 7 天开始口服加味一贯煎水煎剂(组成:北沙参 20 g,麦冬 10 g,生地黄 15 g,当归 8 g,枸杞子 15 g,川楝子 9~12 g。酌加白芍 15 g,丹参 12 g,黄芪 10 g),每日 1 剂,分早晚 2 次服用,1 个月为 1 个疗程,至少治疗 2 个疗程。TACE 后第 16 周评价疗效。

2.2 观察指标及方法

AFP:两组患者均于 TACE 前及 TACE 后第 1、7、14、21、28 天检测血清 AFP 水平。

肝功能:两组患者均于 TACE 前及 TACE 后第 3、28、84 天复查肝功能包括总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)。

生存质量评估:两组患者均于 TACE 前及 TACE 后 2 周进行卡氏评分^[5]和血氧饱和度(SaO_2)测定以评估患者生存质量。

不良反应:观察 TACE 后患者胃肠道反应、肝区疼痛、体温升高、血常规变化等不良反应出现情况。

2.3 疗效判定标准

根据 WHO 实体瘤疗效评估标准(RECIS)^[6]制定。治愈(CR):治疗后肿瘤消失且 AFP 恢复正常且持续 4 周以上;部分有效(PR):最大肿瘤缩小 50%以上并持续 4 周以上,无新病灶出现;好转(MR):最大肿瘤缩小 25%~50%,无新病灶出现;疾病静止(SD):最大肿瘤缩小不足 25%,但亦未增大 25%以上;疾病恶化(PD):最大肿瘤增大 25%以上或出现新病灶。总缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,试验组总缓解 24 例,占 57.14%,对照组总缓解 18 例,占 47.37%,两组临床总缓解率差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	MR	SD	PD	总缓解
试验组	42	4(9.52)	20(47.62)	7(16.67)	5(11.90)	6(14.29)	24(57.14)
对照组	38	1(2.63)	17(44.74)	8(21.05)	5(13.16)	7(18.42)	18(47.37)

表 2 两组患者 TACE 前后不同时间肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TbIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)
试验组	TACE 前	42	21.37 $\pm$ 8.65	51.23 $\pm$ 20.24	53.16 $\pm$ 17.45
	TACE 后 3 天	42	27.84 $\pm$ 9.06*	65.14 $\pm$ 21.33* Δ	64.85 $\pm$ 21.66* Δ
	TACE 后 28 天	42	22.68 $\pm$ 9.51 Δ	53.96 $\pm$ 10.12 Δ	54.25 $\pm$ 11.47 Δ
	TACE 后 84 天	42	23.38 $\pm$ 10.24	52.29 $\pm$ 15.46 Δ	53.28 $\pm$ 17.85 Δ
对照组	TACE 前	38	21.80 $\pm$ 9.42	53.46 $\pm$ 15.47	52.84 $\pm$ 19.10
	TACE 后 3 天	38	25.91 $\pm$ 8.98*	77.35 $\pm$ 26.55*	80.32 $\pm$ 20.89*
	TACE 后 28 天	38	27.85 $\pm$ 9.46*	60.66 $\pm$ 13.24*	65.84 $\pm$ 13.15*
	TACE 后 84 天	38	25.57 $\pm$ 10.21*	58.64 $\pm$ 12.98*	63.92 $\pm$ 12.56*

注:与本组 TACE 前比较,* $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$

3.2 两组患者 TACE 前后肝功能指标比较

表 2 示,两组患者 TACE 后第 3 天 TbIL、ALT、AST 均升高,与 TACE 前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组各指标降速较快,在第 28、84 天均接近 TACE 前水平($P>0.05$);对照组在第 28、84 天各项指标均明显高于 TACE 前水平($P<0.05$)。除 TbIL TACE 后第 84 天外,试验组患者 TACE 后 TbIL、ALT、AST 均明显低于同期对照组($P<0.05$)。

3.3 两组患者 TACE 前后血清 AFP 水平比较

表 3 示,两组患者 TACE 后血清 AFP 水平均下降,与 TACE 前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组 TACE 后第 21、28 天血清 AFP 水平显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组患者 TACE 前后不同时间血清 AFP 水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	AFP
试验组	TACE 前	42	10578.3 $\pm$ 12040.4
	TACE 后第 1 天	42	6572.1 $\pm$ 5087.5*
	TACE 后第 7 天	42	6355.5 $\pm$ 6458.2*
	TACE 后第 14 天	42	6050.1 $\pm$ 6231.2*
	TACE 后第 21 天	42	3961.2 $\pm$ 3578.5* Δ
	TACE 后第 28 天	42	2748.3 $\pm$ 3216.4* Δ
对照组	TACE 前	38	10681.5 $\pm$ 13005.2
	TACE 后第 1 天	38	6687.8 $\pm$ 5895.6*
	TACE 后第 7 天	38	6341.6 $\pm$ 4925.2*
	TACE 后第 14 天	38	5986.8 $\pm$ 4895.7*
	TACE 后第 21 天	38	5566.8 $\pm$ 4897.6*
	TACE 后第 28 天	38	5462.5 $\pm$ 4795.6*

注:与本组 TACE 前比较,* $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$

3.4 两组患者 TACE 前后卡氏评分与 SaO₂ 比较

表 4 示,两组患者 TACE 后卡氏评分和 SaO₂ 水平均较 TACE 前提高($P<0.05$)。TACE 后试验组卡氏评分明显高于对照组($P<0.05$),SaO₂ 水平两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组患者 TACE 前后卡氏评分与 SaO₂ 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	卡氏评分(分)	SaO ₂ (%)
试验组	TACE 前	42	61.4 $\pm$ 11.2	88.7 $\pm$ 2.1
	TACE 后	42	83.2 $\pm$ 22.8* Δ	94.5 $\pm$ 2.3*
对照组	TACE 前	38	62.3 $\pm$ 14.8	89.1 $\pm$ 3.2
	TACE 后	38	71.9 $\pm$ 21.5*	93.1 $\pm$ 2.0*

注:与本组 TACE 前比较,* $P<0.05$;与对照组 TACE 后点比较, $\Delta P<0.05$

3.5 不良反应

对照组 38 例患者出现 30 例不良反应,发生率为 78.94%,表现为中性粒细胞降低,食欲减退、恶心呕吐、乏力等症状。试验组 42 例患者中有 25 例出现不良反应,发生率为 59.52%,主要为恶心、呕吐、发热。试验组不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

4 讨论

原发性肝癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其起病隐匿,进展迅速,预后极差。中医认为原发性肝癌属于“肝积”、“积聚”、“臌胀”、“黄疸”等范畴,其形成是由于正气先虚,邪气外侵所致气滞血瘀,聚痰酿毒而成。发病之初多为肝郁脾虚,血瘀气阻;病至晚期,邪毒耗气伤血,则见肝肾阴虚、生风动血,因而主要从活血、理气、祛湿、清热、补气、养血、滋阴、温阳等几个方面辨证施治^[7]。

一贯煎出自清代名医魏玉璜的《续名医类案》,

是临床上滋阴疏肝的首选方剂,其主要特点是以脏腑制化关系来作为遣药立法的依据^[3]。肾为肝之母,滋水即能生木,以柔其刚悍之性,故重用生地黄为君,滋阴养血,补益肝肾。现代药理研究证明^[8],生地黄的主要有效成分地黄寡糖和梓醇具有较强的抗氧化活性,其清除自由基的能力甚至强于常用的抗氧化剂 2,6-二叔丁基。肺主一身之气,肺气清肃,则治节有权,诸脏皆滋其灌溉,而且养金即能制木,以平其横逆之威;胃为阳上,本受木克,但土旺则不受其侮,故以沙参、麦冬清肺益胃,二者为臣。沙参茎叶提取物具有增强免疫低下小鼠网状内皮系统吞噬能力的作用^[9]。麦冬为百合科沿阶草属多年生常绿草本植物,含多种甾体皂苷,现代药理学研究证明^[10],其具有极强的升白细胞和镇静的作用。研究提示,麦冬多糖 MDG 可以有效减轻血管内皮细胞 Ca^{2+} 超负荷,激活多种内皮生成因子,因而具有促血管生长的作用^[7]。当归入肝,补血活血,而辛香走散,乃血中气药,故用以为佐。更加川楝子泄肝通络,条达气机,故用以为佐。川楝子有效成分为川楝素,其乙醇提取物可能通过加快病毒三磷酸腺苷的分解代谢,造成能量的供不应求而具有强抗病毒作用,也有研究提示其可能通过线粒体途径诱导肝癌细胞凋亡^[11]。我们在传统一贯煎的配方基础上酌情加用白芍、丹参、黄芪。丹参、黄芪具有健脾益胃、理气化湿和胃之功效,药理学研究发现^[12],丹参、黄芪等具有提高和改善机体新陈代谢,促进蛋白质合成,增进网状内皮系统的吞噬功能;白芍具有养血柔肝、缓中止痛、敛阴收汗之功效。诸药合用,使肝体得以濡养,肝气得畅,胸胁胁痛等症可以解除。本研究显示,加味一贯煎联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌,其总缓解率及患者术后血清 AFP 水平均显著优于单纯应用 TACE,提示加味一贯煎可以提高 TACE 的治疗效率。

目前对肿瘤的治疗不仅仅是为了延长患者的生命,更重要的是提高其生活质量,但是介入治疗的高毒副作用对患者的生活质量产生了极大的影响,所以介入治疗联合中医药成为抗肿瘤治疗的一个重要方向。本研究显示,试验组在肝功能改善情况、卡氏评分等方面显著优于对照组($P < 0.05$)。另外试验组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),提示加味一贯煎可显著降低 TACE 导致的一系列并发症及不良反应。加味一贯煎联用 TACE 发挥了中西医综合治疗方法在肝癌治疗中的优势,即可协同增

效,又可减轻 TACE 的不良反应,能在提高疗效的同时使患者的生活质量得到进一步提高。

参考文献

- [1] 张弛,李静. 原发性肝癌的治疗进展[J]. 辽宁医学院学报,2012,33(2):175-179.
- [2] 吴汉平,冯敢生. 肝癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床放射学杂志,2005,24(3):273-276.
- [3] 杨波,王征,章健. 一贯煎的临床应用现状[J]. 中医药临床杂志,2006,18(4):412-413.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南·肿瘤分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:295-376.
- [5] 王贞. Karonfsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用[J]. 护士进修杂志,2012,27(9):827-828.
- [6] Edeline J, Boucher E, Rolland Y. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer,2012,118(1):147-156.
- [7] 刘庆,张彦博,马传红. 原发性肝癌的中医治法与方药[J]. 中西医结合学报,2005,3(4):260-262.
- [8] 袁保刚,何全磊,尹丹丹,等. 生地黄提取物的抗氧化活性研究[J]. 西北农林科技大学学报,2011,3(3):137-140.
- [9] 吕方军,叶国华,许一平. 北沙参茎叶提取液对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(4):936-937.
- [10] 范俊. 麦冬多糖药理研究进展[J]. 中医药学刊,2006,24(4):626-627.
- [11] 施玉樑,汤勉芝. 细胞的死亡和川楝素的诱发凋亡作用[J]. 中国神经科学杂志,2004,20(6):461-465.
- [12] 金沈锐,祝彼得,秦旭华. 丹参、黄芪及野菊花注射液对正常人肝细胞增值的影响[J]. 四川生理科学杂志,2005,27(1):19-20.

(收稿日期:2012-08-10;修回日期:2012-10-19)

[编辑:崔京艳]

验方知识产权保护暨名医高峰论坛征文通知

为研究开发具有自主知识产权的验方,推动中医复兴,北京国苏医药研究院拟于 2013 年 4 月在北京举办“验方知识产权保护暨名医高峰论坛”。现征文稿如下:1. 验方(含民间偏方、祖传秘方、自拟方等)的临床病例分析与应用研究、市场推广、品牌经营与知识产权保护;2. 针灸特色疗法、推拿特技的临床运用与疗效分析;3. 民族医、民间中医、师承中医传承方向、发展目标与发展瓶颈等方面的学术论文。

大会将邀请资深专家作验方的市场推广、品牌开发、知识产权保护、专利申请等方面的专题讲座,欢迎验方持有人及各地医务人员投稿参会。截稿日期:2013 年 3 月 28 日,来稿请寄:北京市朝阳区幸福一村甲 55 号,北京国苏医药研究院办公室收,邮编:100027。联系电话:(010)56011318、56011319。E-mail:y56011319@126.com。