

• 临床研究 •

温阳解毒方联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌患者的疗效评价*

宋雅楠, 庄菊花, 张遂亮, 王国玉, 倪 晶, 何赛飞, 夏 伟[△]

(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

摘要: **目的** 观察温阳解毒方联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期肝癌的临床疗效,探索中晚期肝癌的中西医结合治疗模式。**方法** 80 例中晚期肝癌患者经 TACE 治疗后随机分为对照组和治疗组,对照组不服用任何药物,治疗组服用温阳解毒方,比较 2 组患者疗效、生存期、肝功能、甲胎蛋白、KPS 评分、肿瘤复发和转移情况等差异。**结果** 治疗组和对照组患者肿瘤缓解率和稳定率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组和对照组中位生存期分别为 10 个月和 7 个月;2 组生存率比较,治疗组高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组肝功能指标显著优于对照组,甲胎蛋白显著低于对照组,KPS 评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组术后 3 个月肝外转移灶低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 温阳解毒方联合 TACE 能增强中晚期肝癌患者治疗效果,改善肝功能,尤其可减少肝癌术后转移,本研究为肝癌的中西医结合治疗提供借鉴。

关键词: 原发性肝癌;温阳解毒方;肝动脉化疗栓塞术;转移;中药

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)06-0022-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.06.006

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球范围内癌症致死的第三大恶性肿瘤^[1],而国内每年新发病例和死亡病例占全球总数的 50%以上^[2]。研究发现,HCC 起病隐匿,进展快,多数患者明确诊断时已失去手术机会,仅 9%~27%患者能够行手术切除^[3]。全身化疗和放疗对 HCC 效果不理想,经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为首选治疗方法^[4]。研究发现,TACE 近期疗效虽较为确切,但患者的 5 年生存率未见明显提高^[5],中医药在控制 HCC 病情进展、改善患者症状、延长患者生存期等方面发挥着重要作用^[6-8]。本研究根据我院上海市名中医叶景华治疗内科杂病多年的临床经验与体会,拟温阳解毒方,联合 TACE 治疗 HCC,并与单纯 TACE 治疗组比较,发现温阳解毒方联合 TACE 治疗对提高肝癌疗效具有积极意义,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

2013 年 10 月—2015 年 9 月收住在上海中医药大

学附属第七人民医院肿瘤科并诊断为原发性肝癌的癌患者 80 例。其中,男 48 例,女 22 例;年龄 32~70 岁,中位年龄为 54.5 岁;所有患者经实验室和影像学及肝动脉造影确诊,无肝外转移,既往未行外科手术、放疗、化疗,近 3 个月无抗凝药物服用史,符合卫生部医政司《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》中原发性肝癌和临床分期标准^[9]。Kaplan-Meier 评分 60~80 分,预计生存期>2 月。

随机将患者分为 2 组,每组 40 例。治疗组男 30 例,女 10 例,年龄 32~68 岁,平均年龄(53.7 ± 8.27)岁;20 例肝硬化,24 例乙肝表面抗原阳性。对照组男 18 例,女 22 例,年龄 39~70 岁,平均年龄(54.48 ± 8.36)岁;21 例肝硬化,23 例乙肝表面抗原阳性。2 组患者一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组:Seldinger 法经皮股动脉穿刺插管,先行腹腔动脉造影,再把导管选择至肝固有动脉或肝左、右动脉,确认导管所在动脉为肿瘤供养血管后,灌注丝

* 基金项目:国家自然科学基金(81703791);上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2014-12)

收稿日期:2017-12-10

作者简介:宋雅楠(1989-),女,山西太原人,博士,助理研究员,研究方向:中药药理。

[△]通信作者:夏伟,E-mail:awingxia@163.com

裂霉素 15mg,吡柔比星 30mg,卡铂针 300mg,再用明胶海绵及碘化油栓塞。6~8 周后重复,观察 2 个疗程后(于第 2 疗程 TACE 后 4 周)评价。

治疗组:采用 TACE 治疗且入院后即予温阳解毒方加减治疗。温阳解毒方组成:肉苁蓉 30g,黄芪 30g,地黄 15g,黄芩 15g,半枝莲 30g。介入后随证加减:热盛者加绵茵陈、山栀子,恶心、呕吐者加法半夏、生姜、旋覆花,疼痛者加蔓荆子、三七、延胡索、木香、郁金。观察 2 个疗程后评估。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效和生存期分析

近期疗效分析:TACE 术后 1 个月采用 PET-CT 分析疗效。采用 RECIST 实体瘤疗效评价标准。CR(完全缓解)、PR(部分缓解)、SD(稳定)、PD(恶化)。缓解率为 CR+PR 例数占总例数的百分率,稳定率为 CR+PR+SD 例数占总例数的百分率。生存期为唯一终点指标,被定义为从诊断至患者死亡或末次随访信息的时间。

1.3.2 肿瘤指标和肝功能指标

治疗后随访患者肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、白蛋白(ALB)、甲胎蛋白(AFP)等指标。

1.3.3 KPS 评分

采用 KPS 评分标准,对患者治疗前后的生存质量情况进行比较。显效:治疗后比治疗前增加 20 分以上;有效:治疗后比治疗前增加 10~19 分;无效:治疗后比治疗前增加 9 分以下。提高率=(显效+有效)/n·100%。

1.3.4 PET-CT 评价复发和转移病灶

在患者 TACE 术后 1 个月和 3 个月分别采用 18F-FDG PET-CT 显像,评价患者肝内残留灶或复发灶、肝外转移病灶数。

1.3.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析。生存期分析采用 Kaplan-Meier 分析,肝功能指标、甲胎蛋白、和 KPS 评分采用 t 检验,PET-CT 病灶数比较采用 χ^2 检验。 $P<$

0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效和生存期

对照组与治疗组比较,缓解率和稳定率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较($n=40$)

分组	CR	PR	SD	PD	缓解率/%	稳定率/%
治疗组	5	13	9	12	45.00#	70.00#
对照组	4	12	10	15	40.00	62.50

注:与对照组比较,# $P>0.05$

治疗组 3 个月、6 个月、1 年和 2 年生存率分别为 85.11%、62.34%、35.19%、17.31%,对照组分别为 81.25%、54.64%、24.45%、8.81%,2 组患者生存期中位数分别为 10 个月和 7 个月,2 组生存率比较,治疗组高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

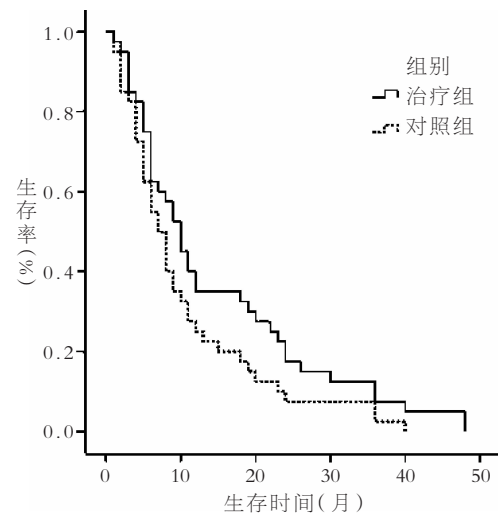


图 1 2 组肝癌不同治疗方式的生存曲线

2.2 2 组患者肝功能、甲胎蛋白和 KPS 评分比较

治疗组患者肝功能指标 ALB、ALT、AST 水平明显优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.01$);甲胎蛋白水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);KPS 评分优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 2 组患者肝功能指标、甲胎蛋白和 KPS 评分比较($n=40$)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	AKP/(U·L ⁻¹)	AFP/(μg·L ⁻¹)	KPS 评分
治疗组	43.11±14.17	49.35±14.28	28.77±3.56	329.75±58.55	558.82±161.71	87.58±7.61
对照组	56.21±13.81	59.08±12.58	25.79±3.47	334.55±63.72	633.45±146.48	75.95±9.14
t	4.186	3.24	3.80	0.35	2.16	6.184
P	0.00	0.00	0.00	0.73	0.03	0.00

2.3 复发和转移病灶比较

18F-FDG PET-CT 结果显示:2 组患者在术后 1 个月和 3 个月肝脏内瘤灶无显著差异,治疗组术后 3 个月肝外转移灶低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者术后 1 个月和 3 月病灶比较

时间	组别	n	肝内残留灶 或复发灶	肝外转移灶
术后 1 月	治疗组	40	21	2
	对照组	40	25	3
术后 3 月	治疗组	34	24	6*
	对照组	33	27	14

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

近年来,肝癌的发病率呈逐年增高,且呈现持续增高趋势,多数肝癌在明确临床诊断时已进展至中晚期,错过了最佳手术时机。TACE 是治疗中晚期肝癌近期疗效确切的方法,可有效抑制癌细胞扩散,越来越多地被用于临床。但容易引起患者肝功能损伤、胃肠道反应等副反应,且远期疗效尚无有说服力的客观数据。如何提高肝癌生存期和提升生活质量,是一个有待解决的重要医学问题^[10]。

中医药疗法在中晚期肝癌治疗方面有其独特的理论体系,开展中西医结合治疗肝癌,兼顾了疾病与症状、癌肿与宿主、局部与整体等多个方面,使治疗更加全面,进一步增强了减毒增效作用^[11-13]。本研究采用温阳解毒方联合 TACE 治疗中晚期肝癌,并与单纯 TACE 治疗的疗效进行比较分析,为中西医结合治疗肝癌提供客观依据。

肝癌的致病关键为“多因相合,癌毒内生,暗结恶肉,癥积形成”。肝癌为有形结块聚于胁下,其病理必然与气滞、血瘀有关。然而,仅以气滞、血瘀又很难解释肝癌的证候表现。其复杂错综的临床症状,凶险的预后趋势,说明肝癌必有相对特异的致病因素,即“癌毒”作祟。癌毒袭人,易耗正气。癌毒具有耗损性,在肝癌的病程中,自始至终表现一系列正气被癌毒耗伤的表现,如气血亏虚、气阴两虚、肝肾亏虚等证,证见神疲、倦怠、乏力、懒言、自汗盗汗、头晕耳鸣、脉细弱等,而且通常在没有干预治疗的情况下,虚弱病情加重,逐渐出现肝肾阳虚的症状。曹继刚等^[14]提出,脏器虚衰、肝络痹阻是肝癌的基本病机,认为肝

脾虚衰是肝癌发生的根本原因,肝脏脉络瘀滞痹阻是肝癌发生发展的重要因素。邵铭^[15]认为,肝癌的主要病机是正气亏虚,正如《医宗必读·积聚》所云:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”原发性肝癌后期出现门脉高压所致腹水,常合并黄疸、上消化道出血、肾功能衰竭等是临床上较为棘手的并发症,皆为后期肺肝肾阳虚,气化蒸腾无力,水湿停聚为患。中医治疗肿瘤的特色是整体观念和辨证论治,而扶正驱邪法可应用于中晚期肝癌的全过程。本研究根据上海市名中医叶景华治疗内科杂病多年的临床经验与体会,将现代基础医学试验与中医肿瘤临床结合进行研究,拟温阳解毒方。肾主水,与膀胱相表里,肾阳充沛则可温煦推动五脏六腑功能,使膀胱气化,水自水道而出;肺为水之上源,可通调水道,宣肺行水,故本方重用肉苁蓉温补肾阳为君药,黄芪温补肺气以宣肺利水为臣药,地黄补益肝肾,取“阴中求阳”之意,黄芩、半枝莲清热解毒利湿,为佐使之药。

研究结果发现,温阳解毒方可明显可加快患者肝功能恢复,改善患者生活质量(KPS 评分),加快降低甲胎蛋白水平,对比明显优于对照组($P<0.05$)。值得注意的是,本研究采用评估肝癌 TACE 预后情况最精确的影像技术 18F-FDG PET-CT^[16-17],评估了 2 组患者治疗后肝癌残留和复发灶,以及转移灶情况,结果显示温阳解毒方治疗组肝外转移灶低于单纯 TACE 组,提示温阳解毒方有可能降低肝癌细胞的侵袭能力^[18-20]。

综上所述,温阳解毒方可明显缩短患者恢复时间,同时可加快患者肝功能的恢复,为患者进一步治疗提供较多机会,不仅提高患者的生活质量,亦将会提高肝癌综合治疗的效果。

参考文献:

- [1] Narsinh KH, Duncan DP, Newton IG, et al. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(1): 203-217
- [2] Bai K, Cao Y, Huang C, et al. Association of histone methyltransferase G9a and overall survival after liver resection of patients with hepatocellular carcinoma with a median observation of 40 months [J]. Medicine, 2016, 95(2): e2493.
- [3] Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma [J]. BMC Gas-

- troenterology, 2011, 11(1): 143.
- [4] 李猛. 健脾活血方联合 TACE 术对肝癌患者生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 854-856.
- [5] Xie H, Yu H, Tian S, et al. What is the best combination treatment with transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma? a systematic review and network meta-analysis [J]. Oncotarget. 2017, 8(59): 100508-100523.
- [6] 石芳毓, 姜丽丽, 谢吻, 等. 中药注射剂联合肝动脉插管栓塞化疗术治疗肝癌的网状 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 180-187.
- [7] 张百红, 王湘辉, 凌昌全. 中药治疗晚期肝癌的生存期分析[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(3): 13-16.
- [8] 刘德明. 中晚期肝癌患者经中药联合介入治疗的多层螺旋 CT 影像及肝功能动态观察 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(21): 98-99.
- [9] 李照, 朱继业. 《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1655-1657.
- [10] Sorski L, Melamed R, Matzner P, et al. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition[J]. Brain Behav Immun, 2016, 19(58): 91-98.
- [11] Kudo M, Ueshima K, Kubo S, et al. Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) (2015 revised version) [J]. Hepatol Res, 2016, 46(1): 3-9.
- [12] 许军, 施长杲, 秦汉林, 等. 益气养阴解毒方对晚期肝癌介入治疗减毒增效作用的临床研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 541-545.
- [13] 刘海荣, 黄国红. 介入热化疗栓塞术对中晚期肝癌的治疗效果观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(12): 57-58.
- [14] 曹继刚, 邱幸凡, 陈月雀, 等. 原发性肝癌的基本病机及治则探讨[J]. 中医学报, 2008, 36(4): 28-29.
- [15] 庄陈英, 邵铭. 邵铭治疗原发性肝癌经验[J]. 四川中医, 2011, 29(10): 15-16.
- [16] Yang K, Zhang XM, Yang L, et al. Advanced imaging techniques in the therapeutic response of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(20): 4835-4847.
- [17] Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic significance of 18F-FDG uptake in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization or concurrent chemoradiotherapy: a multicenter retrospective cohort study [J]. J Nucl Med, 2016, 57(4): 509-516.
- [18] 贺天临, 马璐璐, 谢国群, 等. 清热解毒方配合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 19(5): 31-34.
- [19] 李玉龙, 孙保国, 项婷, 等. 健脾解毒方延长脾虚肝癌大鼠带瘤生存与 MHC I/MHC II 的关系[J]. 中药材, 2014, 37(3): 454-460.
- [20] 李菁, 许利纯. 疏肝健脾解毒方联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(12S): 113-114.

(编辑:徐建平)

Clinical Research of Wenyang Jiedu Formula with TACE in the Treatment of Advanced Primary Hepatic Carcinoma

SONG Yanan, ZHANG Juhua, ZHANG Suiliang, WANG Guoyu, NI Jing, HE Saifei, XIA Wei

(The 7th People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137 China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical effects of Wenyang Jiedu(WYJD) formula with TACE on advanced primary hepatic carcinoma (PHC), and explore the treatment model of integrated Chinese and Western medicines for advanced PHC. **Methods** 80 advanced PHC patients were randomly divided into control group and treatment group after TACE. The treatment group was treated with WYJD formula, while the control group with nothing. Clinical effects, survival time, liver function, APF, KPS scores, tumor recurrence and metastasis were detected. **Results** There were no significant differences in remission rate, stability rate and survival rate between treatment group and control group ($P>0.05$). The median survival time of treatment group and control group were 10 months and 7 months, respectively. Liver functions were improved, AFP value significantly decreased, KPS scores significantly increased, and metastasis was better in treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** WYJD formula had a good effect on advanced PHC, especially on inhibiting liver metastasis. The study provided an experimental basis for integrated Chinese and Western medicines of PHC.

KEY WORDS: primary hepatic carcinoma; Wenyang Jiedu formula; transcatheter arterial chemoembolization; metastasis; traditional Chinese medicine