

引用:吴永斌. 自拟扶正化瘀汤联合 TACE 术治疗原发性肝癌 32 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(6): 39-42.

自拟扶正化瘀汤联合 TACE 术 治疗原发性肝癌 32 例临床观察

吴永斌

(淮安市淮阴医院, 江苏 淮安, 223311)

[摘要] 目的:观察自拟扶正化瘀汤联合肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)巴塞罗那分期(BCLC)为B期的原发性肝癌临床疗效。方法:选择BCLC分期为B期的原发性肝癌患者64例,随机分为治疗组和对照组,每组各32例。2组均行TACE术,术中超选肝脏肿瘤供血血管后使用吡柔比星、顺铂、氟尿嘧啶行灌注化疗,并用碘化油乳剂栓塞,治疗组自入组后即同时予以自拟扶正化瘀汤口服。随访观察2组患者肝脏肿瘤近期疗效、疾病进展时间(TTP)、生存情况及介入栓塞后综合征的发生情况。结果:客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)治疗组分别为40.6%(13/32)、93.7%(30/32),对照组分别为28.1%(9/32)、78.1%(25/32),组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中位TTP治疗组为9.8个月(CI 4.4~14.6个月),对照组为7.2个月(CI 3.8~8.2个月),组间比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.675, P = 0.046$);2组1、2年整体生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组2次TACE术后出现CTCAE 2级以上疼痛、恶心、呕吐的例数少于对照组,2组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:自拟扶正化瘀汤联合TACE术治疗能在一定程度上延缓原发性肝癌患者的肿瘤生长速度、改善患者生存质量、减少介入后栓塞综合征的发生,值得临床进一步探索与研究。

[关键词] 原发性肝癌;中西医结合疗法;扶正化瘀汤;TACE术

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.016

在我国,所有恶性肿瘤中原发性肝癌的发病率高居第4位,且在肿瘤致死病因中排名第3,严重影响患者的生存质量和身心健康^[1-2]。肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)是目前临床常用于中晚期肝癌治疗且具有明确效果的措施之一^[3]。由于我国原发性肝癌患者多合并有乙肝、丙肝病毒感染甚至肝硬化等基础性肝脏疾病,肝功能储备能力差,因此临床上发现部分患者行TACE术后多出现恶心、呕吐、发热、疼痛、食欲减退、肝肾功能损害,甚至是患者难以承受的不良反应,临床称之为栓塞后综合征。因此,探索一种既能延缓肿瘤生长又能减少

TACE术后相关并发症、提高患者生存质量的治疗方法有着重要意义。笔者采用自拟扶正化瘀汤联合TACE术治疗巴塞罗那分期(BCLC)B期的原发性肝癌患者,取得了一定疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2017年1~6月我院收治的BCLC分期为B期的原发性肝癌患者64例,随机分为治疗组和对照组,每组各32例。治疗组中,男22例,女10例;年龄42~57岁,平均(48.7±7.2)岁;肝功能Child-Pugh分级:A级7例,B级25例;肿瘤最大直径(12.6±0.8)cm。对照组中,

作者简介:吴永斌,男,医学硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗肝病

[2] 张学虹,郭占军,兰仓锋. 疏肝益气养阴法配合雷公藤多苷片治疗激素抵抗型肾病综合征临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(3): 209-213.

[3] 中华医学会. 临床诊疗指南肾脏病学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 32-33.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994: 33.

[5] 林萍,吕天洋,张鸿睿,等. 中老年肾病综合征患者临床与随访资料[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4870-4872.

[6] 樊利杰,杨祖福,刘方竹. 益气活血祛湿中药治疗难治性肾病综合征气虚血瘀夹湿证疗效及对凝血/纤溶指标、免疫功

能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(14): 1521-1523.

[7] 支亚军. 自拟益肾固元汤结合醋酸泼尼松片治疗肾病综合征临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(11): 978-981.

[8] 赵国秀,马鸿斌,魏锦慧. 温阳利水汤联合西医治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征疗效观察[J]. 河北中医, 2017, 39(10): 1526-1530.

[9] 郑栓,郑建国,王东海. 益气温阳补肾汤联合西药治疗肾病综合征效果观察及对血清IL-8、IL-13及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(12): 1664-1667.

(收稿日期:2019-06-19)

男24例,女8例;年龄41~56岁,平均(46.4±7.8)岁;肝功能Child-Pugh分级:A级9例,B级23例;肿瘤最大直径(12.8±0.6)cm。2组患者性别、年龄、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤最大直径等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[4]中的相关诊断标准;或经超声、CT引导穿刺、手术术后病理诊断为肝细胞癌。

1.2.2 中医辨证标准 参照《现代中医肿瘤学》^[5]和《中药新药临床研究指导原则》^[6]中相关标准拟定原发性肝癌气滞血瘀证的辨证标准。症见:右肋疼痛较剧,如锥如刺,入夜更甚,甚至痛引肩背,右肋下结块较大,质硬拒按,或同时见左肋下肿块,面色萎黄而暗,倦怠乏力,脘腹胀满,甚至腹胀大,皮色苍黄,脉络暴露,食欲不振,大便溏结不调,月经不调,舌质紫暗有瘀点瘀斑,脉弦涩。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)根据BCLC分期标准^[7]判定为B期,肝功能Child-Pugh分级为A或B级。

1.4 排除标准 1)严重肝肾、凝血功能异常者;2)不接受口服中药及TACE术;3)预计生存期<3个月。

2 治疗方法

2.1 对照组 行TACE术。采用Seldinger法穿刺右侧股动脉置入导管鞘,引入4.0F RH导管行肝动脉造影(5 ml/s,共25 ml),造影示肝内结节状肿瘤染色,超选肿瘤供血动脉置管,术中静脉推注格拉司琼3 mg、地塞米松5 mg,同时向肿瘤供血动脉内注入碘化油乳剂(碘化油10 ml+ADM 20 mg),病灶碘油沉积可。术毕拔管、股动脉穿刺点消毒并压迫止血后包扎,术后常规予以保肝降酶、水化利尿、监测生命体征等处理。每4~5周重复治疗1次,所有患者至少完成2个治疗周期。术后1个月评价疗效。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加服自拟中药扶正化瘀汤。方药组成:川芎9 g,生地黄10 g,当归20 g,白花蛇舌草20 g,炒白芍15 g,甘草6 g,茯苓12 g,党参15 g,炒白术15 g,半枝莲20 g,半边莲20 g,露蜂房10 g,蛇莓20 g,蜈蚣20 g。中药统一采用我院中药煎煮仪煎煮,每剂中药煎煮取汁

400 ml,每次200 ml,于早晚餐后1 h服用。从入组第1次介入术前开始服用(术前6 h禁食),连续服用至第2次介入术后1个月评价治疗效果时。若患者依从性较好,则继续服用中药至下一治疗周期。

治疗结束后采用电话随访或门诊随访至2019年6月30日。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)肿瘤近期疗效;2)疾病进展时间(TTP):指患者肝癌诊断明确到PD的时间;3)总生存时间(OS):指患者肝癌诊断明确至患者死亡或随访截止的时间;4)治疗的安全性:TACE术出现栓塞后综合征,按美国国家癌症研究所提出的常见不良事件评价标准3.0版(CTCAE 3.0)分级^[8]。

3.2 疗效标准 依据患者腹部彩超、CT或MRI等影像学检查,观察评估患者治疗前后肝脏肿瘤体积的变化。并参照改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[9]进行判定。完全缓解(CR):患者所有肝脏目标病灶(动脉期强化影)均消失;部分缓解(PR):患者肝脏目标病灶(动脉期强化影)直径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(SD):患者肝脏目标病灶缩小未达PR或增大未达进展;进展(PD):患者肝脏目标病灶(动脉期强化影)直径总和增大 $\geq 20\%$ 或肝脏出现新发病灶。肿瘤客观缓解率(ORR)以第2次TACE术后1个月(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 计算;疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组近期疗效比较 2组第2次TACE术后1个月,ORR治疗组为40.6%,对照组为28.1%,2组差异有统计学意义;DCR治疗组为93.7%,对照组为78.1%,差异亦有统计学意义。(见表1)

表1 2组近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
治疗组	32	0	13(40.6)	17(53.1)	2(6.3)	13(40.6) ^a	30(93.7) ^a
对照组	32	0	9(28.1)	16(50.0)	7(21.9)	9(28.1)	25(78.1)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2组TTP比较 治疗组和对照组患者共行

TACE 术介入治疗 256 次,平均次数分别为(3.8 ± 0.4)次和(3.2 ± 0.2)次,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中位 TTP 治疗组为 9.8 个月(CI 4.4 ~ 14.6 个月),对照组为 7.2 个月(CI 3.8 ~ 8.2 个月),2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 3.675, P = 0.046$)。

3.4.3 2 组生存情况比较 至 2019 年 6 月 30 日,64 例患者均死亡,治疗组中位 OS 为 18.2 个月(CI 7.9 ~ 23.2 个月),对照组中位 OS 为 14.3 个月(CI 11.3 ~ 13.4 个月)。治疗组 1、2 年生生存率分别为 69.7%、38.2%,对照组 1、2 年生生存率分别为 54.9%、37.5%;2 组患者整体生存率比较,差异无

统计学意义($P > 0.05$)。

3.4.4 2 组治疗安全性比较 2 组患者第 1、2 次 TACE 术前均无 CTCAE 2 级以上疼痛。第 1 次 TACE 术前伴腹痛的患者,治疗组与对照组分别有 9 例和 11 例,2 组差异无统计学意义;第 2 次 TACE 术前伴腹痛的患者,治疗组与对照组分别有 12 例和 19 例,2 组差异有统计学意义,出现疼痛的患者术前均未用药物止痛治疗。治疗组第 1 次 TACE 术后发生 CTCAE 2 级以上疼痛、恶心、呕吐的例数少于对照组,2 组差异有统计学意义。2 组 CTCAE 2 级以上发热的例数差异无统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组 CTCAE 发生情况比较(例)

组别	例数	疼痛(≥2 级)		发热(≥2 级)		恶心(≥2 级)		呕吐(≥2 级)	
		第 1 次术后	第 2 次术后	第 1 次术后	第 2 次术后	第 1 次术后	第 2 次术后	第 1 次术后	第 2 次术后
治疗组	32	8	15	9	13	11	17	7	12
对照组	32	16	23	11	17	22	32	14	24
χ^2 值		5.326	5.263	1.607	1.852	4.231	4.987	5.231	5.225
P 值		0.023	0.035	0.214	0.276	0.044	0.041	0.020	0.032

4 讨 论

我国是原发性肝癌发病率较高的国家^[10],而原发性肝癌早期临床症状多不典型,约 60% ~ 80% 的患者于发现时就已失去手术机会,而肝移植、局部肿瘤消融又具有较严格的治疗指征,因而限制了其中晚期肝癌患者中的应用。据有关报道,晚期原发性肝癌患者行 TACE 术后的中位生存时间较常规化疗可延长 3 ~ 5 个月^[11]。但临床中部分原发性肝癌患者肝动脉存在解剖上的变异,并受到门静脉供血和病灶微小侧支循环形成等因素的影响,仅行 TACE 术疗效有时欠佳,同时发现肿瘤局部缺血缺氧刺激还可导致机体血管内皮生长因子合成释放增多,加速肿瘤病灶新生毛细血管再生,影响治疗的整体疗效^[12]。另外,由于患者自身体质、肿瘤的分化程度等存在较大的差异性,因此 TACE 的疗效个体差异较大,在延缓肝脏肿瘤生长和提升癌肿患者生存质量方面仍不能满足临床实际需求^[13]。

中医学中有关肝癌的相关论述多见于“肥气”“积气”“积证”中。根据不同证型各采用疏肝健脾、行气活血、清热解毒、养血柔肝等治疗方法。中晚期肝癌患者体质多存在肝阴不足,病久累及于肾,出现肝肾两虚,因此治疗上多采用扶正祛邪的治疗方案。中医学认为,中药配合手术、放化疗治疗肿瘤具有减毒增效的作用,主要是一方面中药可以补

气生血使患者免疫功能尽快恢复,另一方面中药本身具有直接抗肿瘤的治疗作用。从现有文献来看,目前 TACE 术联合中药治疗主要从以下两方面进行,一是介入操作术中具有抗肿瘤作用的中药直接注入肿瘤病灶;二是在介入前后服用中药以减轻化学药物毒副作用及抗肿瘤、增强机体免疫力等^[14]。临床中由于受到提取技术限制,单纯提取某种中药有效成分进行术中灌注对基层医院来说可操作性不大,因此我们采用中药内服的方式,所用中药复方制剂由我院具有多年工作经验的药剂科人员熬制。有研究组通过对过去 22 年的回顾性队列分析,证实肝癌术后患者长期服用中药复方制剂后,生存时间及转移复发率均得到了有效改善^[15]。现代药理研究发现,生地黄具有明确的抗炎、消肿、抗组胺类治疗效果^[16];川芎具有酰胺类生物碱作用,有明确的行气活血、清除氧自由基等作用^[17];当归具有补血活血、润肠通便之功效,主治瘀血肿痛、血脉瘀滞等^[18];半枝莲所提取的挥发油在一定程度上能抑制肿瘤细胞 AGS、U937 的生长,从而具有明确的体外抗肿瘤作用^[19];半边莲具有显著的抗肿瘤、调节血管内皮细胞、镇痛抗炎、抑制 α -葡萄糖苷酶、抗心肌缺血再灌注等现代药理作用^[20];蜈蚣具有解疮毒、溃痈肿、利水消肿等功效^[21];白花蛇舌草具有清热解毒、利湿通淋等功效,现代药理研究

显示其含有黄酮类、萜醌类、甙类等多种化学成分,具有良好的抗菌消炎、抗肿瘤、调节免疫等作用^[22];蛇莓具有清热解毒、消瘀散肿等功效,现代医学发现其含有齐墩果酸成分对肝癌有较强的抑制作用^[23];蜂房主要含有黄酮类、甙类等多种化学成分,目前研究已发现,其具有明确的抗炎、抗菌、抗肿瘤、镇痛、增强免疫力等多种药理作用^[24];白芍主要含有芍药苷、羟基芍药苷等,现代药理研究发现其具有显著的止痛、抗炎、保肝、镇静、增强免疫功能等作用^[25];茯苓具有益脾和胃、宁心安神功效,现代药理研究显示其有明确的抗肿瘤、抗纤维化、抗炎、抗氧化、免疫调节、抑菌等多方面的药理作用^[26];白术具有健脾益气、燥湿利水、止汗安胎等功效,现代研究发现其具有促进机体胃肠蠕动、调节胃酸胃蛋白酶、解痉、抗肿瘤、免疫调节等作用^[27]。诸药合用,具有健脾益气、理气止痛、消痞散结、补血安神等功效,符合中晚期肝癌“扶正祛邪”的治疗原则,从而达到祛邪不伤正的目的。

本研究显示,TACE术联合扶正化痰汤能在一定程度上延缓肿瘤的生长、缓解介入术后栓塞综合征,尽管治疗组第1年生存率略高于对照组,但2组中位OS差异无统计学意义,提示原发性肝癌诊治仍需提倡“早诊断、早治疗”,从而延长患者生存期。

参考文献

[1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015(65):87-108.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAUDE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016(66):1151-1132.

[3] 陈德连, 胡坚超, 江会红, 等. TACE联合调强放疗治疗晚期肝癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(9):799-802.

[4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7):635-647.

[5] 杨金坤. 现代中医肿瘤学[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2004.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:208-210.

[7] LLOVET JM, BRU C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma; the BCLC staging classification[J]. Semin Liver Dis, 1999(19):329-338.

[8] PIFFARETTI G, TOZZI M, KMAZZI C, et al. Splenic artery aneurysms; postembolization syndrome and surgical complications[J]. Am J Surg, 2007(193):166-170.

[9] LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60.

[10] 董绍斌, 王富珍, 张爽, 等. 原发性肝癌合并HBV感染者基因特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017;31(2):92-97.

[11] 杨婉婷, 侯恩存. 参芪扶正注射液联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌效果与安全性的Meta分析[J]. 中国医药导报, 2017, 19(14):110-113.

[12] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷. TACE术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(4):349-353.

[13] 覃文办, 李永标, 唐超莉, 等. TACE联合替吉奥治疗原发性肝癌的近期疗效、毒副作用及生存情况观察[J]. 中国医药导报, 2017, 23(14):71-74.

[14] 宋慧娴, 乔飞, 邵铭. 中医药治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 26(1):174-176.

[15] 郝明志, 林海澜, 陈起忠, 等. 八宝丹胶囊联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(9):602-605.

[16] 孙章艳, 邓燕. 六味地黄方对色素性皮肤病临床及机制的研究进展[J]. 河北中医, 2016, 38(8):1276-1280.

[17] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2017, 19(9):1341-1347.

[18] 张尚智, 朱田田, 晋玲, 等. 当归单体成分与复合制剂功效研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(12):128-130.

[19] 王翊豪, 许晓义, 杨斯琪, 等. 半枝莲药理作用及化学成分提取的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(6):116-118.

[20] 孙嘉婧, 刘勇, 方伟. 复方半边莲注射液对阿奇霉素肾病大鼠模型的药理学作用研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(1):42-46.

[21] 杨勇琴, 张成桂, 自加吉, 等. 东方蝾螈醇提物对3种人工肝癌细胞株的细胞毒性研究[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(5):66-69.

[22] 侯山岭. 中药白花蛇舌草化学成分及药理活性研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(6):140-141.

[23] 李明, 赫军, 马秉智, 等. 中药蛇莓化学成分和抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(5):594-595.

[24] 王中华, 马瑛. 不同产地和药用部分的蜂房中重金属含量比较[J]. 中国药房, 2017, 28(15):2119-2123.

[25] 杨丽梅, 岳广欣. 白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J]. 河北中医, 2017, 39(4):614-617.

[26] 李浩杰, 王翠敏, 李叶, 等. 防己茯苓汤不同剂型治疗下肢深静脉血栓后遗症效果比较研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(15):1597-1614.

[27] 岳美颖, 潘媛, 敖慧. 白术化学、药理与临床研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(5):66-68.