

健脾化痰法中药联合 TACE 治疗肝癌术后复发临床研究

钟崇¹, 胡明利¹, 黄俊海¹, 吴健¹, 李惠东¹, 郭荣平²

1. 广州中医药大学第一附属医院三外科, 广东 广州 510405

2. 中山大学肿瘤防治中心肝胆外科, 广东 广州 510060

[摘要] 目的: 观察根治性切除术后复发性肝癌采用健脾化痰法中药联合经皮肝动脉栓塞化疗术(TACE)的临床疗效与安全性。方法: 将根治性切除术后复发的肝癌患者160例随机分为2组, 各80例, 对照组予单纯TACE治疗, 综合治疗组予健脾化痰法中药联合TACE治疗, 观察比较2组近期疗效、生存率以及不良反应。结果: 客观反应率(CR+PR)综合治疗组为32.5%, 对照组为27.5%, 2组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。临床获益率(CR+PR+SD)综合治疗组为83.75%, 对照组为71.25%, 2组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。综合治疗组患者中位生存期为21(8.0~65.0)月, 1、3、5年生存率分别为87.5%、27.56%和15.5%; 对照组中位生存期18.0(5.0~60.0)月, 1、3、5年生存率分别是70.0%、18.0%和6.8%, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在疼痛、白细胞减少等不良反应方面, 综合治疗组发生Ⅲ/Ⅳ级毒副反应较对照组少($P<0.05$); 其他不良反应2组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 健脾化痰法中药联合TACE治疗肝癌术后复发, 可提高生存率, 减轻不良反应。

[关键词] 肝癌术后; 复发; 健脾化痰法; TACE

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)05-0208-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.080

肝癌在全世界范围是第三大癌症死因, 严重威胁人类健康^[1]。肝癌高度恶性, 易于侵袭转移。即使接受根治性的肝切除手术, 术后高复发转移率仍然是制约肝癌疗效的最重要因素。目前对于肝癌术后复发病例, 最常用的治疗方法是采用经皮肝动脉栓塞化疗术(TACE)^[2]。中医药是中晚期肝癌的重要治疗手段之一。健脾化痰法的理论源于《金匱要略》, “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 是临床上治疗肝癌的主要中医治法。笔者的前期研究表明, 健脾化痰法中药联合手术治疗肝癌优于单纯手术治疗^[3]。本研究拟探讨对于术后复发病例, 健脾化痰法中药联合TACE与单纯TACE术对比观察, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究纳入2008年1月—2011年12月在广州中医药大学第一附属医院及中山大学肿瘤防治中心接受肝切除术后出现肝内复发的肝癌患者, 共160例。所有患者按随机信封法随机分为2组各80例。综合治疗组男59例, 女21例; 平均年

龄(45.25 ± 10.69)岁; HBsAg(+)70例, 术前AFP $\geq 25 \mu\text{g/L}$ 者56例; Child-Pugh A级71例, B级9例; 最大肿瘤大小(7.9 ± 3.4)cm; 肿瘤数目 ≤ 2 个者45例, 肿瘤数目 ≥ 3 个者35例; 合并门脉癌栓31例; TNM分期Ⅱ期35例, ⅢA期45例; 体力状态(PS)评分(1.24 ± 0.41)分。对照组男68例, 女12例; 平均年龄(47.78 ± 12.30)岁; HBsAg(+)72例, 术前AFP $\geq 25 \mu\text{g/L}$ 者60例; Child-Pugh A级69例, B级11例; 最大肿瘤大小(8.3 ± 4.6)cm; 肿瘤数目 ≤ 2 个者39例, 肿瘤数目 ≥ 3 个者41例; 合并门脉癌栓25例; TNM分期Ⅱ期32例, ⅢA期48例; PS评分(1.32 ± 0.37)分。2组患者临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 所有病例均接受肝切除手术治疗, 病理诊断为肝细胞肝癌, 并且术后出现肝内复发。中医辨证标准符合《中医新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中肝癌的脾虚肝郁证及气滞血瘀证。

1.3 纳入标准 ①年龄18~70岁; ②PS ≤ 2 分;

[收稿日期] 2015-11-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81403397); 广东省自然科学基金项目(2014A030313408); 广东省科技计划项目(2012B061700032)

[作者简介] 钟崇(1979-), 男, 副主任医师, 医学博士, 主要从事肝胆胰外科研究工作。

③初次治疗为肝切除术，术后出现肝内复发者；④临床评估适合行TACE术者；⑤中医辨证分型为脾虚肝郁证及气滞血瘀证者。

1.4 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤；②有严重心脏病、血液系统疾病以及精神病患者；③肾功能不全、肝功能严重损害、肺部或其他部位严重感染者；④怀孕或哺乳期妇女；⑤患者不接受中医药治疗，或依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯TACE治疗。TACE术^[4]参考本课题组前期研究的相关方法。根据肿瘤控制情况，4~6周为1疗程，可行2~3次TACE。

2.2 综合组 在TACE治疗同时给予健脾化痰法中药治疗。处方：党参20g，白术、茯苓、丹参、柴胡各15g，山药12g，牡丹皮、郁金、莪术各10g，甘草6g。于TACE术后第1天开始服用，每天1剂，水煎服，4~6周为1疗程，治疗周期半年。

3 观察项目与统计学方法

3.1 疗效指标 按照WHO实体瘤疗效评价标准，客观反应率(ORR)=CR+PR，临床获益率(CBR)=CR+PR+NC，比较2组患者近期病灶控制情况。Kaplan-Meier生存质量法计算并比较2组生存率。

3.2 安全性指标 观察比较2组患者TACE后副作用发生率及其严重程度。

3.3 随访情况 TACE术后1月返院复查血分析、肝功能、甲胎蛋白、增强CT(或MRI)等。随访至2015年6月，随访时间5~65月(中位时间36月)。

3.4 统计学方法 统计软件选用IBM SPSS Statistics 21.0。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，*t*检验；计数资料率表示， χ^2 检验或Fisher's精确检验法；Log-rank法比较2组无进展生存率及生存率。

4 治疗结果

4.1 2组近期疗效比较 治疗2疗程后评估疗效。ORR综合治疗组为32.5%(26/80)，对照组为27.5%(22/80)，2组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。CBR综合治疗组为83.75%(67/80)，对照组为71.25%(57/80)，2组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.2 2组生存率比较 入组患者中位生存时间为20.0(5.0~65.0)月，1、3、5年生存率分别为78.8%、22.8%和12.1%。其中综合治疗组患者中位生存期为21(8.0~65.0)月，1、3、5年生存率分别为

87.5%、27.5.6%和15.5%。对照组中位生存期18.0(5.0~60.0)月，1、3、5年生存率分别是70.0%、18.0%和6.8%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见图1。

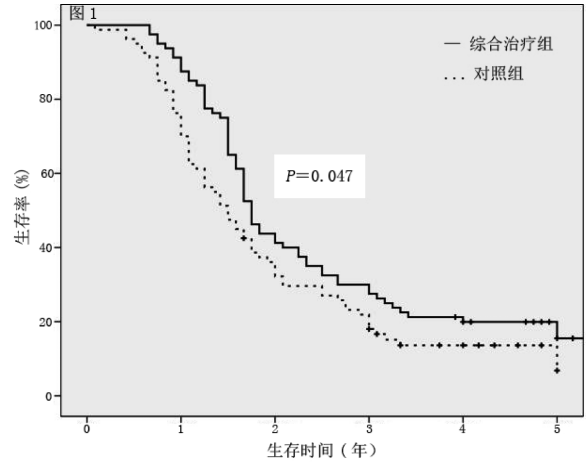


图1 2组患者生存曲线 (n=80, P=0.047)

4.3 2组不良反应比较 见表1。在疼痛、白细胞减少等不良反应方面，综合治疗组发生Ⅲ/Ⅳ级毒副反应较对照组少，经Mann-Whitney U检验，差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他不良反应2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 2组不良反应比较

不良反应	综合组(n=80)		对照组(n=80)		P值
	I/II级	III/IV级	I/II级	III/IV级	
恶心/呕吐	43	2	48	3	0.313
疼痛	16	2	25	8	0.008
WBC减少	11	2	21	4	0.027
Hg降低	4	1	4	1	1
PLT减少	11	1	17	2	0.160
ALT/AST升高	52	13	50	20	0.355
TBL升高(n)	35	6	41	11	0.055
BUN/Cr升高(n)	3	1	2	1	0.704

5 讨论

肝细胞癌(简称肝癌)的发病率在全球恶性肿瘤中位居第六位，死亡率为第3位^[2]。我国是肝癌高发地区，其肝癌死亡人数占全世界肝癌死亡人数50%以上。目前肝癌的根治性治疗是以肝切除术为代表的外科治疗^[2]。但肝癌手术切除后5年复发率高达70%，高复发转移率是制约肝癌疗效进一步提高的最主要因素^[6]。研究表明影响肝癌治疗的因素除了肿瘤本身因

素,还有外科手术切缘、术后是否恰当运用辅助性治疗等^[2,5]。TACE是不可切除性肝癌以及复发性肝癌的主要治疗方法之一^[2,6]。

中医药治疗肝癌历史悠久,在肝癌综合治疗上发挥重要作用^[7]。中医学认为,肝癌病因病机主要为正气虚损、肝郁脾虚,或气滞血瘀,瘀毒蕴结,或气郁湿阻,湿毒内蕴等。Meta分析表明,中药可提高TACE在不可切除性肝癌中的疗效^[8]。中药与TACE的结合治疗肝癌,有采用中药成分混合碘化油进行栓塞治疗^[9],或者采用中药口服配合TACE治疗肝癌^[10]。本研究所用健脾化痰方药组合具有健脾化痰、益气活血之功效。方中用党参补益脾气为君药;白术苦温健脾燥湿,茯苓甘淡健脾渗湿,与山药健脾养胃共为臣药;牡丹皮、丹参,郁金,莪术具有活血、化痰、止痛功效,为佐药;甘草及柴胡分别具有调和及引经作用,为使药。本次观察结果显示,综合治疗组ORR和CBR均较对照组有所提高,但差异尚无统计学意义($P > 0.05$)。生存期则综合治疗组比对照组平均延长3月,差异有统计学意义($P < 0.05$),与国内外的研究结果一致。分析其原因,可能与健脾化痰中药的作用主要是“健脾”属于扶正治法。联合TACE有利于改善肝癌“正气虚损、肝郁脾虚”病理机制,因此有利于提高患者的生存率。

中医药联合TACE治疗肝癌的另一个作用是减轻不良反应。本研究综合治疗组在疼痛及白细胞减少不良反应方面较对照组轻,体现了中医药增效减毒的优势所在。

[参考文献]

[1] Asham EH, Kaseb A, Ghobrial RM. Management

of hepatocellular carcinoma [J]. Surg Clin North Am, 2013, 93(6): 1423-1450.

[2] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245-1255.

[3] Zhong C, Li HD, Liu DY, et al. Clinical study of hepatectomy combined with jianpi huayu therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(14): 5951-5957.

[4] 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.

[5] Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10): 1437-1445.

[6] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1118-1127.

[7] 曹洋. 原发性肝癌的中医药治疗体会[J]. 新中医, 2013, 45(7): 194-195.

[8] Cheung F, Wang X, Wang N, et al. Chinese medicines as an adjuvant therapy for unresectable hepatocellular carcinoma during transarterial chemoembolization: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 487919.

[9] 李海凤, 周伟生, 严英. 鸦胆子油经肝动脉栓塞联合中医辨证治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(5): 527-532.

[10] 王强, 龙晶. 中医药联合肝动脉栓塞术治疗原发性肝癌临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(3): 73-75.

(责任编辑: 冯天保)