

## 健脾化瘀中药治疗肝癌临床研究

钟崇<sup>1</sup>, 李惠东<sup>1</sup>, 陈智远<sup>2</sup>, 郭荣平<sup>2</sup>

1. 广州中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广东 广州 510405

2. 中山大学肿瘤防治中心肝胆外科, 广东 广州 510061

**[摘要]** 目的: 观察手术并健脾化瘀中药治疗肝癌的临床疗效。方法: 将 120 例患者随机分为 2 组各 60 例, 治疗组采用手术并健脾化瘀法中药治疗, 对照组采用手术治疗, 观察治疗周期为 1 年, 以无瘤生存率和生存率作为主要评价指标分析疗效。结果: 至随访结束, 复发率治疗组为 80.0%, 对照组为 93.3%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。患者 1、3、5 年无瘤生存率及中位无瘤时间治疗组分别是 74.8%、29.6%、14.1% 和 22 月; 对照组分别是 71.7%、23.3%、4.8% 和 15 月, 2 组比较, 差异均有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。患者 1、3、5 年生存率及中位生存期治疗组分别是 96.7%、64.4%、40.1% 和 49 月; 对照组分别是 93.3%、62.9%、31.9% 和 44 月, 2 组比较, 差异均有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 手术并健脾化瘀中药治疗肝癌可提高治疗效果。

**[关键词]** 肝细胞癌; 健脾化瘀; 手术治疗; 复发

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2013) 12-0129-04

## Clinical Study of Chinese Herbs with Actions of Invigorating Spleen and Removing Blood Stasis in Treating Hepatocellular Carcinoma

ZHONG Chong, LI Huidong, CHEN Zhiyuan, et al

**Abstract:** **Objective:** To investigate the clinical effect of hepatectomy combined with Chinese herbs with the actions of invigorating spleen and removing blood stasis for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** One hundred and twenty HCC patients were randomized into treatment group ( $n=60$ ) and control group ( $n=60$ ). Both group received hepatectomy. The treatment group received Chinese medicinal therapy of invigorating spleen and removing blood stasis as adjuvant treatment after surgery. The observation time lasted one year. Tumor-free survival rate (TFSR) and overall survival rate (OSR) were observed to evaluate the therapeutic effect. **Results:** At the end of follow-up, the recurrence rate was 80% in the treatment group and was 93.3% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). In the treatment group, TFSR for 1, 3 and 5 year(s) was 4.8%, 29.6%, 14.1% respectively, and the median tumor-free time was 22 months; in the control group, the TFSR for 1, 3 and 5 year(s) was 71.7%, 23.3%, 4.8%, respectively, and median tumor-free time was 15 months, the difference being significant in the two groups ( $P < 0.05$ ). The one-, 3- and 5-year survival rates and median survival time were 96.7%, 64.4%, 40.1% and 49 months in the treatment group, and were 93.3%, 62.9%, 31.9% and 44 months in the control group respectively, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The hepatectomy combined with Chinese herbs with the actions of invigorating spleen and removing blood stasis is effective and safe in the treatment of HCC, and can enhance the therapeutic effect of hepatectomy for HCC patients.

**[收稿日期]** 2013-08-18

**[基金项目]** 广东省科技计划项目 (编号: 2012B061700032); 广东省医学科研基金项目 (编号: A2012216)

**[作者简介]** 钟崇 (1979-), 男, 副主任医师, 研究方向: 肝癌综合治疗, 肝胆微创外科。

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Invigorating spleen and removing blood stasis; Hepatectomy; Recurrence

肝癌是我国乃至世界上最常见和预后最差的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。手术仍是目前肝癌治疗最有效的方法之一,但术后高复发率、特别是肝内复发,是肝癌治疗的一个难题。笔者的一个前瞻性临床试验表明,ⅢA期(UICC TNM分期,2002)肝癌术后进行辅助性TACE可提高疗效<sup>[2]</sup>。最近一个Meta分析表明,中药可提高不可切除肝癌介入治疗疗效并降低其副作用<sup>[3]</sup>。但肝癌术后应用中医药治疗的临床对照研究则很少报道。笔者从2007年7月开始进行手术并健脾化痰中药治疗肝癌与单纯手术治疗肝癌的对照研究,目的是对比两者治疗肝癌的疗效与安全性。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 所有病例均接受手术治疗,术后病理确诊为肝细胞肝癌。中医辨证标准:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中肝癌的分型标准为脾虚肝郁证及气滞血瘀证者。

**1.2 纳入标准** ①年龄大于18岁而小于70岁;②身体状况评分(PS)≤2分;③临床分期为:按UICC TNM<sup>[5]</sup>分期Ⅰ~ⅢA期;④术前评估可接受根治性切除者<sup>[4]</sup>。

**1.3 排除标准** ①合并其他恶性肿瘤或有严重的心脏病或严重的感染等情况;②怀孕或哺乳期妇女。

**1.4 一般资料** 纳入研究病例为2007年7月~2012年6月在广州中医药大学第一附属医院三外科及中山大学肿瘤防治中心肝胆外科首次接受治疗的肝癌患者,共120例。采用随机信封法随机分为2组各60例。治疗组男53例,女7例;平均年龄(46.7±10.4)岁;乙肝表面抗原阳性54例;术前甲胎蛋白45例≥25μg/L;肝储备功能Child-Pugh A级54例;肿瘤平均直径(7.1±3.6)cm;TNM分期Ⅰ期35例,Ⅱ~ⅢA期25例。对照组男50例,女10例;平均年龄(48.1±11.1)岁;乙肝表面抗原阳性51例;术前甲胎蛋白43例≥25μg/L;肝储备功能Child-Pugh A级57例;肿瘤平均直径(7.6±4.2)cm;TNM分期Ⅰ期32例,Ⅱ~ⅢA期28例。2组一般资料比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 行手术及西医常规治疗,包括预防感染、护肝、营养支持等治疗。

**2.2 治疗组** 在对照组治疗基础上,加用健脾化痰中药治疗。基本方:人参20g,白术、茯苓、柴胡、丹参各15g,山药12g,牡丹皮、郁金、莪术各10g,甘草6g。并随临床症状变化加减。术后3天开始服用中药,每天1剂,水煎服,治疗周期为1年。

2组患者术后1月返院复查,以后每隔2~3月定期随访,内容包括肝功能、甲胎蛋白、B超/CT等。怀疑复发转移时,入院进一步全面检查。随访至2013年6月,随访时间9~70月(中位时间42月)。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 近期指标** 观察2组患者术后1周肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBL)、凝血酶原时间(PT)]恢复情况、术后并发症(包括腹水、胸腔积液、切口感染)发生率以及住院天数。

**3.2 远期疗效** 比较2组患者复发转移情况,并比较2组无瘤生存率及生存率(采用Kaplan-meier法计算)。

**3.3 统计学方法** SPSS16.0软件包处理数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确检验法;Log-rank法比较2组无瘤生存率及生存率。

## 4 治疗结果

**4.1 2组术后恢复情况比较** 见表1。2组患者无治疗相关死亡病例。2组术后并发症发生率比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。术后1周肝功能治疗组ALT明显比对照组降低,差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),其余各项差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。住院时间治疗组比对照组短,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。

**4.2 2组复发转移情况与无瘤生存率比较** 治疗组48例复发(80.0%),对照组56例复发(93.3%),2组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。治疗组48例复发病例中17例初次复发时表现为肝内单发病灶,31例为多发病灶;对照组56例复发病例中10例初次

复发时表现为肝内单发病灶, 46例为多发病灶, 2组单发复发灶率比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。治疗组患者1、3和5年无瘤生存率分别是74.8%、29.6%和14.1%, 中位无瘤时间22(5.0~62.0)月; 对照组1、3、5年无瘤生存率分别是71.7%、23.3%和4.8%, 中位时间15(4.0~62.0)月, 2组1、3、5年无瘤生存率比较, 差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见图1。

表1 2组术后恢复情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗组(n=60)	对照组(n=60)	$\chi^2/t$ 值	P值
ALT(U/L)	86.0±31.23	93.0±30.9	2.146	0.034
ALB(g/L)	42.5±3.8	41.2±3.7	1.196	0.234
TBL( $\mu\text{mol/L}$ )	25.3±8.7	27.1±7.2	1.455	0.148
PT(s)	12.5±2.0	12.2±2.0	0.983	0.327
术后并发症[例(%)]	7(11.7%)	8(13.3%)	0.076	0.783
住院时间(d)	12.5±2.0	13.4±2.0	2.053	0.042

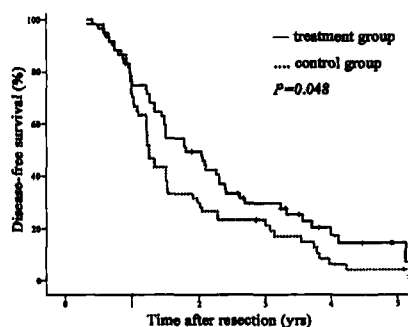


图1 2组患者无瘤生存曲线

4.3 2组生存率比较 患者1、3和5年生存率治疗组分别是96.7%、64.4%和40.1%, 中位生存期49(9.0~70.0)月; 对照组分别是93.3%、62.9%和31.9%, 中位生存期44(7.0~68.0)月。2组1、3、5年生存率比较, 差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见图2。

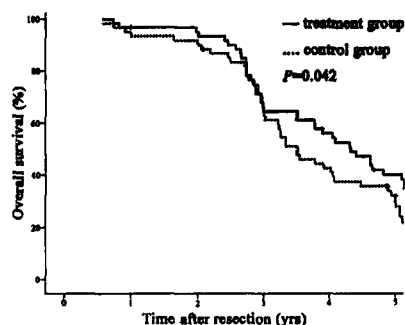


图2 2组患者生存曲线

## 5 讨论

世界上肝癌的发病率在恶性肿瘤中居第六位, 而死亡率则为第三位<sup>[1]</sup>。我国是肝癌的高发地区。目前肝癌的最有效治疗方法之一是以肝切除术为代表的体外治疗。但多年来单纯体外治疗的效果并没有进一步提高。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<sup>[2,6]</sup>。国内肝癌治疗权威汤钊猷院士对肝癌治疗的思考中指出, 中西医结合治疗的可选模式之一就是“作为手术、放疗、化疗、局部、靶向治疗的辅助疗法”<sup>[7]</sup>。本观察发现, 术后1周治疗组ALT恢复比对照组好( $P < 0.05$ ), 治疗组平均住院时间比对照组短( $P < 0.05$ ), 治疗组1、3、5年无瘤生存率及生存率均较对照组高( $P < 0.05$ ), 提示术后辅助中医药治疗确实可以提高肝癌治疗的疗效。

肝癌可归属于中医学肝积、积聚、胁痛、臌胀等病范畴。肝癌发生主要责之于正气虚损, 肝郁脾虚, 肝之阴阳失调, 或肝气郁结, 化火伤阴, 或气滞血瘀, 痰毒蕴结, 或气郁湿阻, 湿毒内蕴。张仲景在《金匮要略》中提到“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 是健脾化痰法治疗肝癌的理论根源。周岱翰教授认为, “肝癌初中期, 以肝郁脾虚或肝郁血瘀为主”<sup>[8]</sup>。林丽珠教授也认为, 肝癌“主要病机为肝郁脾虚, 病理特点气滞、血瘀、毒聚”<sup>[9]</sup>。因此, 健脾化痰法是治疗肝癌主要治法之一。所用健脾化痰基础方中人参大补脾气为君药; 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、莪术等具有活血、化瘀、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。诸药合用, 具有健脾化痰、益气活血之功效。笔者先前实验研究表明, 健脾化痰法中药能明显抑制肝癌细胞生长与转移<sup>[10]</sup>, 与CD31/CD34的免疫组化结果一致。提示健脾化痰法可能通过抑制肝癌新生血管形成, 抑制肿瘤细胞的生长与转移, 这可能是该法治疗肝癌的机制之一。

## [参考文献]

- [1] Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(s19): 96-101.

- [2] 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.
- [3] 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: 487-919.
- [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] International Union Against Cancer (UICC), Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors[M]. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 81-83.
- [6] Guo RP, Zhong C, Shi M, et al. Clinical value of apoptosis and angiogenesis factors in estimating the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132(9): 547-555.
- [7] 汤钊猷. 中西医结合治疗肝癌的思考[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(3): 129-130.
- [8] 林丽珠. 周岱翰教授治疗原发性肝癌经验摘要[J]. 新中医, 2002, 34(10): 12-13.
- [9] 郑心婷. 林丽珠教授治疗原发性肝癌经验介绍[J]. 新中医, 2009, 41(2): 11-12.
- [10] 钟崇, 卢传辉, 苏小康, 等. 健脾化痰方对裸鼠肝癌新生血管生成的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(28): 4-5.

(编辑: 冯天保)

## 广州地区高尿酸患者中医体质类型与相关影响因素研究

郭世俊<sup>1</sup>, 蔡小丽<sup>2</sup>, 李春霖<sup>1</sup>

1. 广州中医药大学 2007 级七年制本-硕连读生, 广东 广州 510405

2. 广州市白云区中医医院, 广东 广州 510405

**[摘要]** 目的: 探讨高尿酸血症 (HUA) 患者中医体质类型与相关影响因素。方法: 采用标准化的 9 种中医体质分类量表对 984 例 HUA 患者进行中医体质辨识, 并就体质类型与性别、年龄、血尿酸 (UA)、血压、血脂、体重指数 (BMI) 的相关性进行分析。结果: 984 例 HUA 患者, 其中单一体质 533 例 (未发现单纯特禀质体质类型), 2 种体质兼夹的 403 例, 3 种体质兼夹的 48 例。平和质 185 例 (18.8%), 痰湿质 164 例 (16.7%), 湿热质 65 例 (6.6%), 气虚质 61 例 (6.2%), 气虚兼痰湿质 141 例 (14.3%), 气虚兼湿热质 79 例 (8.0%), 其余均为出现例数 < 60 的体质类型, 共计 289 例 (29.4%)。若按体质九分法将上述的兼夹体质进行拆分, 984 例患者共出现体质类型 1 483 例。不同体质类型性别间比较, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ); 不同体质类型年龄间比较, 差异也有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。提示年龄、性别均可影响体质。单一体质中, 男性以痰湿质、平和质为主; 女性以平和质、气虚质为主。兼夹体质中, 男女性均以气虚兼痰湿质、气虚兼湿热质为主, 且构成比大致相同。青年以平和质和痰湿质为主; 中年以痰湿质、气虚兼痰湿质为主; 老年以气虚质为主。不同体质类型体型分布比较, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。不同体质类型 BMI 比较, 差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。平和质、痰湿质、气虚兼痰湿质均以轻度肥胖为多, 且痰湿质 > 气虚兼痰湿质 > 平和质。湿热质、气虚质、气虚兼湿热质均以正常体型为多。不同体质类型患者 UA、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 比较, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。不同体质类型收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 比较, 差异均有显著性意义

[收稿日期] 2013-05-22

[作者简介] 郭世俊 (1988-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管方向。