

祛毒化瘀消积方对中晚期原发性肝癌介入治疗后患者生存期和生活质量的影响

陆运鑫, 卢旭全, 吴发胜, 谭智威, 莫苑君, 赖林

广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011

[摘要] 目的: 观察祛毒化瘀消积方治疗中晚期原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE)后患者在生存期和生活质量方面的作用。方法: 将153例中晚期原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞治疗后患者随机分为2组, 治疗组77例, 在初次TACE术后开始口服祛毒化瘀消积方, 治疗1疗程为30天, 连用3周期, 可配合西药的对症、支持治疗。对照组76例, 在TACE术后只单纯配合西药的对症、支持治疗。2组均在术后开始随访, 分别以治疗90天后的卡氏评分、主要临床症状及治疗后3月、6月、1年、2年生存期进行相关性比较。结果: 治疗后, 治疗组主要临床症状评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 生活质量评价总有效率(改善+平稳)对照组55.3%, 治疗组85.7%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组6月、1年和2年生存率分别为89.5%、61.8%、36.8%, 而治疗组94.8%、84.4%、50.6%, 2组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 祛毒化瘀消积方可以提高中晚期原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后的生活质量, 改善患者临床症状, 延长生存期。

[关键词] 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 祛毒化瘀消积方; 生存期; 生活质量

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)09-0153-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.09.069

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 其主要病因是感染肝炎病毒, 黄曲霉毒素摄入, 水源污染等; 我国属乙型病毒性肝炎高发区, 这是PHC成为常见恶性肿瘤发生率位居第3位的重要原因^[1-2]。在我国第2次回顾性调查中发现, PHC的死亡率呈逐年增高的趋势^[3]。因其起病相对隐秘、恶性程度高、进展迅速, 当出现症状时绝大多数已到中晚期, 失去了手术根治切除的最佳治疗时机, 至今为止仍欠缺有效的治疗方法。对于无法手术切除的中晚期原发性肝癌患者, 肝动脉化疗栓塞术(TACE)成为一种疗效相对可靠的治疗方法, 然而, 患者的生存率及生活质量并不令人满意; 有研究显示, 中医药对提高肿瘤患者生存率、改善生活质量方面有突出的作用^[4-5]。因此, 笔者通过分析肝癌的病因病机, 对中晚期原发性肝癌患者在行TACE术后, 应用中祛毒化瘀消积方进行治疗, 在生存率及生活质量方面取得了较满意的疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 原发性肝癌的诊断及分期标准符合中华人民共和国卫生部发布的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[6]。

1.2 纳入标准 ①肿瘤占肝脏体积不超过70%, 无门脉癌栓者; ②卡氏评分 ≥ 60 分, 至少不低于3月的预计生存期; ③

未接受过免疫治疗、化疗及放疗; ④依从性好, 便于随访者。

1.3 排除标准 ①弥漫型肝癌或肝门部肝癌; ②重度腹水和严重黄疸; ③凝血功能障碍; ④心脏、肾脏功能不全、肝功能失代偿期; ⑤不愿意行TACE术治疗者。

1.4 一般资料 观察病例为2008年9月—2014年8月在广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科住院、门诊治疗的中晚期原发性肝癌患者, 共153例。其中AFP >400 ng/mL者122例, 按肝癌诊断标准^[6]确诊为原发性肝癌, AFP <400 ng/mL者31例, 经肝穿刺活检病理证实为肝细胞癌13例, 胆管细胞癌18例。采用随机数字法分为2组, 治疗组77例, 男56例, 女21例; 年龄27~66岁, 平均(41.33 \pm 9.6)岁; 卡氏评分平均(65.8 \pm 3.6)分, 肝功能Child A级52例, Child B级25例; Child C级0例; 腹胀17例, 右上腹疼痛8例, 肢体疲乏26例, 厌食24例, 黄疸29例; 介入治疗1次、2次、3次、 >3 次分别为15例、18例、37例、7例。对照组76例, 男57例, 女19例; 年龄28~64岁, 平均(40.56 \pm 8.5)岁; 卡氏评分平均(66.5 \pm 4.8)分; 肝功能Child A级54例, Child B级22例, Child C级0例; 腹胀15例, 右上腹疼痛6例, 肢体疲乏24例, 厌食22例, 黄疸27例; 介入治疗1次、2次、3次、 >3 次分别为19例、18例、34例、5例。2组资料经统

[收稿日期] 2016-03-25

[基金项目] 广西科技攻关课题(桂科攻1298003-2-12)

[作者简介] 陆运鑫(1967-), 男, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤的中西医结合治疗。

[通讯作者] 卢旭全, E-mail: 360927887@qq.com。

计学处理, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用 Seldinger 技术行 TACE 术治疗, 用 Raltitrexed 3 mg/m²、EPI 40 mg/m², 超液化碘油 20~50 mL 混合成乳剂进行灌注, 再注入明胶海绵颗粒栓塞肝动脉近端; 根据病情, 30~40 天后可进行下一次 TACE 术分割栓塞治疗。TACE 术后可加西医常规对症、支持治疗, 包括护肝药、止痛药、利尿药、氨基酸制剂、脂肪乳剂、电解质及各种维生素。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上, 于 TACE 术后第 2 天开始服用祛毒化痰消积方, 处方: 生牡蛎(先煎)40 g, 炙黄芪 35 g, 鳖甲(先煎)、蛇六谷各 20 g, 党参、菟丝子、莪术、蚤休各 15 g, 柴胡、山慈姑各 12 g, 鹿角胶(烊化)、守宫各 10 g, 三七、穿山甲、全蝎、蜈蚣各 6 g。辨证加减: 气虚甚者, 加人参 10 g; 有黄疸者, 加绵茵陈 35 g; 呕逆者, 加姜半夏、姜竹茹各 10 g; 腹胀者, 加木香 10 g, 槟榔 12 g; 腹水者, 加车前子 15 g, 泽泻 10 g; 局部疼痛剧烈者, 加延胡索 25 g, 姜黄 15 g; 便秘者, 加枳实、郁李仁各 15 g; 肝功能不佳者, 加叶下珠 15 g; 食少者, 加砂仁 8 g, 鸡内金 12 g。其中炙黄芪、党参、鹿角胶(烊化)、蚤休、山慈姑、莪术、菟丝子、柴胡、蛇六谷(先煎)、鳖甲(先煎)、生牡蛎(先煎), 用清水浓煎至 400 mL, 30 min 服用 1 次, 每次 30 mL, 每天 1 剂。穿山甲、守宫、蜈蚣、全蝎、三七经加工后碾细末温水冲服, 每天治疗 2 次。治疗 30 天为 1 疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 比较 2 组治疗 90 天后生活质量有效率、主要临床症状评分改变情况及治疗后 3 月、半年、1 年、2 年后的生存率。

3.2 统计学方法 运用 SPSS19.0 统计软件将数据进行统计分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用配对样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗效果

4.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7] 关于评价主要症状评分及体征评分的标准, 根据轻、中、重程度把疲劳、腹胀、疼痛、失眠、纳食、恶心与呕吐等主要症状及体征评分分别记录为 1、2、3 分。采用评定^①标准, 增加 ≥ 10 分为改善, 减少 ≥ 10 分为下降, 两者之间为平稳。生活质量改善率 = (生活质量提高病例数 + 生活质量稳定病例数) / 组内病例数 $\times 100\%$ 。安全性检测^②参照《抗癌药物毒性反应评价标准》, 治疗前后分别检测血常规、肝肾功能、尿常规、心电图等。

4.2 2 组治疗前后主要症状、体征评分比较 见表 1。治疗后, 2 组疲劳、腹胀、疼痛、失眠、纳食、恶心与呕吐评分均低于治疗前, 且治疗组较对照组明显, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.3 2 组生活质量比较 见表 2。总有效率(改善 + 平稳)对照

组 55.3%, 治疗组 85.7%, 2 组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

项目	时间	治疗组(n=77)	对照组(n=76)	P
疲劳	治疗前	2.16± 0.45	2.19± 0.43	>0.05
	治疗后	1.04± 0.37 ^{①②}	1.48± 0.42 ^①	<0.05
腹胀	治疗前	1.81± 0.32	1.76± 0.30	>0.05
	治疗后	0.74± 0.35 ^{①②}	1.23± 0.37 ^①	<0.05
疼痛	治疗前	1.76± 0.42	1.86± 0.44	>0.05
	治疗后	0.73± 0.33 ^{①②}	1.52± 0.48 ^①	<0.05
失眠	治疗前	1.65± 0.34	1.56± 0.41	>0.05
	治疗后	0.93± 0.36 ^{①②}	1.24± 0.45 ^①	<0.05
纳食	治疗前	2.41± 0.79	2.63± 0.76	>0.05
	治疗后	1.25± 0.76 ^{①②}	2.17± 0.81 ^①	<0.05
恶心与呕吐	治疗前	1.65± 0.54	1.62± 0.51	>0.05
	治疗后	0.87± 0.54 ^{①②}	1.38± 0.56 ^①	<0.05

与治疗前比较, ① $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P<0.05$

表2 2组生活质量比较 例(%)

组别	n	改善	平稳	下降	总有效
治疗组	77	24(31.2)	42(54.5)	11(14.3)	66(85.7) ^①
对照组	76	10(13.2)	32(42.1)	34(44.7)	42(55.3)

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.4 2 组生存率比较 见表 3。治疗组半年、1 年、2 年生存率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组生存率比较 例(%)

组别	n	3月	半年	1年	2年
治疗组	77	76(98.7)	73(94.8) ^①	65(84.4) ^①	39(50.6) ^①
对照组	76	74(97.4)	68(89.5)	47(61.8)	28(36.8)

与对照组比较, ① $P<0.05$

5 讨论

对于肝癌的治疗, 早期手术切除是其主要的治疗方法, 而中晚期患者, 已无手术治疗机会, 目前尚缺乏有效的治疗手段。肝动脉栓塞化疗(TACE)是丧失手术机会的肝癌有效治疗手段之一^[8]。目的是造成肿瘤缺血性和化学性坏死, 消灭肿瘤血管支配区域内的癌细胞^[9], 从而控制病灶, 延长生存期。但 TACE 术治疗毒副反应较大, 往往导致患者生活质量下降, 影响后续的进一步治疗。因此, 寻求能减毒增效的药物配合 TACE 术治疗是提高中晚期肝癌疗效的一种途径。

肝癌属中医学积聚、肝积、黄疸等病范畴。现代医学认为, 感染肝炎病毒、黄曲霉素摄入、水源污染等是肝癌的主要致病因素, 传统医学中称这些致病因素为“癌毒”^[10]。中医学认为, 肿瘤发生的根本原因是正气内虚, 毒瘀内结。正如《素

问》曰：“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚”。《诸病源候论》中亦说：“积聚者，由阴阳不和，脏腑虚弱……搏于脏腑之气所为也。”中医藏象学说认为，肝为将军之脏，主升、主降、主疏泄，喜条达、恶抑郁，肝藏血，体阴而用阳，得命门而谋虑。一切影响肝脏气机升降功能的因素，都可能导致其发病，如果人体正气充足、脏腑阴阳运行正常，进入人体的有害物质、邪毒可以及时清除到体外或杀灭；当机体正气衰弱、脏腑运行失常、阴阳失衡时，邪毒就有可趁之机客居于体内，如果不能及时清除，久而久之势必会影响肝脏气机升降的功能，从而阻碍血液的正常运行，滞留而成瘀，毒瘀互结而成肿块。再者癌毒久居体内而不去，必耗气伤津，正气渐衰；正气渐衰而无力抵御癌毒，癌毒渐盛；从而因实至虚、因虚至实，最终形成虚实夹杂的症候。所以，肝癌的基础病因在于“正虚”，而发病病理在于“毒”与“瘀”，扶正祛毒、化瘀消积是肝癌的主要辨证治疗原则^[12-13]。

祛毒化瘀消积方中山慈姑味辛能散，寒能清热，有解毒散结消肿之功；全蝎能以毒攻毒，解毒散结而消肿；蜈蚣善走窜通达，以毒攻毒，味辛又能散结；三药均入肝经，共为君药；臣以炙黄芪、党参益气健脾；鹿角胶、菟丝子温肾助阳，补益精血；二者相合，培补正气，既补先天，又补后天，亦可弥补其他药物攻伐太过而伤正之弊；守宫能解毒散结，以助祛毒；《四川中药志》载：天龙能破血积包块。佐以莪术入肝经血分、气分，破血消癥，行气止痛；重楼入肝经血分，清热解毒，化瘀止痛；三七、蛇六谷祛瘀散结；生牡蛎、鳖甲味咸能软坚散结；使以柴胡疏肝理气；穿山甲性善走窜，内达脏腑，外通经络，活血祛瘀力强，能通利经络；诸药合用，有祛毒化瘀，消积扶正的功效。组方针对肝癌病因病机的特点，重在祛除癌毒，化解瘀积，兼以扶正。祛毒化瘀消积方具有标本兼治的作用。

本研究结果显示，经治疗后治疗组主要临床症状评分均高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；对照组生活质量情况总有效率(改善+平稳)55.3%，治疗组85.7%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；对照组6月、1年和2年生存率分别为89.5%、61.8%、36.8%，而治疗组为94.8%、84.4%、50.6%，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示祛毒化瘀消积方能提高肝动脉化疗栓塞术后中晚期原发性肝癌患者的生活质量，改善其临床症状、延长其生存期。此外，在消化道反应、肝功能损害及骨髓抑制等毒副作用方面，治疗组均比对照组为低，可能得益于祛毒化瘀消积方的扶正清毒作用，提示祛毒化瘀消积方能减轻TACE术的毒副作用。有关的机理可能是通过修复病变脏腑，恢复其生理功能，清除体内的致癌毒素，调整机体的内环境，从而达到抑制甚至

杀灭肿瘤细胞、改善患者生活质量、延长存活时间的目的，值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈萍, 李江, 苏菲, 等. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素评估[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(10): 1218-1221.
- [2] 黄元亮. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的相关性临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22): 5407-5409.
- [3] 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 256-260.
- [4] 林坤鹏, 林帆, 裴正浩, 等. 肝动脉化疗栓塞联合康艾注射液治疗原发性肝癌的Meta分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(18): 3336-3343.
- [5] He Q, Liu Y, Zou Q, et al. Transarterial injection of H101 in combination with chemoembolization overcomes recurrent hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(18): 2353-2355.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-931.
- [7] 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: 209.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第1辑[M]. 1993: 70-73.
- [9] 宋秀云, 樊晋川, 黄仁炳, 等. 165例恶性肿瘤病人的T细胞亚群NK细胞数及淋巴细胞增殖反应功能观察[J]. 四川医学, 2004, 25(3): 350-351.
- [10] Eugenio Caturelli, Domenico A Sienna, Saverio Fusilli, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization. for Hepatocellular Carcinoma in patients with Cirrhosis: Evaluation of Damage to Nontumorous Liver Tissue- long term Prospective Study [J]. Radiology, 2000, 12(4): 123-128.
- [11] 任凤梅, 黄龙军. 解毒法抗肝癌的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1187-1189.
- [12] 何仁强, 李配富, 张宁, 等. 扶正化毒消癥方干预原发性肝癌中晚期患者36例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 296-300.
- [13] 钱彦方. 中医药论治肝癌的思考[J]. 中医临床研究, 2012, 4(19): 1-4.

(责任编辑: 刘淑婷)