

有补肝肾、通经络的功效；续断具有补肝肾、强筋骨、续折伤、止崩漏的功效；菟丝子具有益气养阴、强筋健骨的功效；杜仲具有补肝肾、强筋骨、安胎等功效；白芍具有敛阴止汗、平抑肝阳的功效；炒白术具有健脾益气、燥湿利水、安胎止汗的功效；苏梗可安胎止痛；党参气血双补、补脾固肾；黄芩清热解毒、泻火安胎。诸药合用，共奏益气补肾安胎之功。

已有相关文献报道，临床上很多早期流产是由于母体激素水平异常所引起，而黄体功能不全是最常见的因素。母体 $\beta$ -HCG和P水平的测定是目前常用的先兆流产的诊断及监测指标<sup>[3]</sup>。在受精卵形成1周左右机体开始分泌 $\beta$ -HCG，其浓度随孕周的增加而递增，于孕周为8~10达到峰值。P可减少子宫平滑肌和子宫对于外界刺激的敏感性，从而降低子宫的收缩次数，确保妊娠的稳定。若体内黄体分泌P过少时，可导致流产或先兆流产。 $\beta$ -HCG可以影响黄体内P的分泌，对流产也有很大的影响<sup>[4]</sup>。妊娠初期 $E_2$ 水平可反映黄体功能， $E_2$ 水平的增加反映胎盘胎儿状态良好。故 $\beta$ -HCG、P及 $E_2$ 对于反映孕妇自然流产状况至关重要。

本研究结果显示，中药组、中西医结合组与对照组在治疗期为1月时， $\beta$ -HCG、P及 $E_2$ 水平比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。继续服用补肾益气方治疗后，孕2月和3月时，中药组、中西医结合组 $\beta$ -HCG、P及 $E_2$ 水平均明显高于对照组( $P<0.05$ )。说明补肾益气方可通过升高患者血清中的

$\beta$ -HCG、P及 $E_2$ 水平，达到保胎目的。而中西医结合组3项指标水平均高于中药组，说明若患者自身孕激素水平过低，可以在给予补肾益气方的基础上，额外增加黄体酮注射液，比单纯加用中药治疗效果更好。综上所述，笔者认为补肾益气方联合黄体酮注射液治疗黄体功能不全所致自然流产，可提高孕妇血清中的 $\beta$ -HCG、P及 $E_2$ 水平，有较好的保胎效果。

#### [参考文献]

- [1] 张阳佳, 朱宝生. 复发性自然流产的病因学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(10): 1637-1640.
- [2] 叶平, 王欢欢, 叶骞, 等. 465例自然流产患者中医体质类型分布特点的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2215-2217.
- [3] Patel BG, Lessey BA. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancy loss [J]. Semin Reprod Med, 2011, 29(6): 491-506.
- [4] 赖有行, 叶青, 黄瑞玉, 等. 动态监测血清 $\beta$ -HCG、孕酮和雌二醇在预测早期先兆流产预后的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(3): 83-84.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)

## 榄香烯注射液联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌疗效观察

王小璞<sup>1</sup>, 赵昌林<sup>1</sup>, 郑丹如<sup>2</sup>

1. 广州中医药大学祈福医院肿瘤科, 广东 广州 511495

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 观察榄香烯注射液联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌的临床疗效及其不良反应。方法: 将符合纳入标准的 68 例晚期原发性肝癌患者随机分为 2 组各 34 例。治疗组接受榄香烯注射液联合 TACE 介入治疗, 对照组接受单纯 TACE 治疗。对 2 组患者进行为期 1 年的随访, 记录治疗经过、近期疗效、远期疗效 (患者总生存期), 治疗前后肿瘤指标甲胎蛋白 (AFP)、评估卡氏评分 (KPS), 观察并记录治疗过程中的不良反应。结果: 总有效率治疗组 82.35%, 对照组 55.88%, 2 组临床近期疗效比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 2 组血清 AFP 均下降, 与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 2 组 KPS 评分均升高, 2 组间 KPS 评分比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗组中位生存时间 11.2 月, 3 月、6 月、9 月和 1 年的总生存率分别为 95.8%、84.1%、62.3%及 42.5%, 对照组中位生存时间 8.9 月, 3 月、6 月、9 月和 1 年的总生存率分别为 87.0%、56.8%、41.2%及 28.6%, 2 组总生存期情况比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 治疗组在延长患者总生存期方面优于对照组。2 组骨髓抑制及胃肠道反应, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 均未出现度不良反应。

[收稿日期] 2016-11-15

[基金项目] 广东省建设中医药强省项目 (20151045)

[作者简介] 王小璞 (1982-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合肿瘤内科治疗工作。

结论：榄香烯注射液联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌安全有效，可以有效控制肿瘤，降低肿瘤指标 AFP，改善患者生活质量，延长患者的生存时间。

[关键词] 原发性肝癌；肝动脉化疗栓塞术 (TACE)；榄香烯注射液；临床疗效；血清甲胎蛋白 (AFP)；卡氏评分 (KPS)；不良反应

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 05-0087-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.05.030

## Observation of Curative Effect of Elemene Injection Combined with TACE for Late Primary Liver Cancer

WANG Xiaopu, ZHAO Changlin, ZHENG Danru

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect and adverse reaction of elemene injection combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for late primary liver cancer. Methods: Divided 68 cases of patients with primary liver cancer at stage ~ into two groups with 34 cases in each randomly. The treatment group was treated with elemene injection combined with TACE, while the control group was only treated with TACE. Patients in two groups were followed up for 1 year. Recorded treatment procedure, recent effect, long-term effect (patients' overall survival) and carcinoma indexes like alpha-fetoprotein (AFP) before and after treatment. Evaluated Karnofsky performance status (KPS). Observed and recorded adverse reaction during treatment. Results: The total effective rate was 82.35% in the treatment group, and was 55.88% in the control group, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum AFP in both groups was declined, comparing with that before treatment, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). Significant difference was found in the comparison between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, KPS scores in both groups were higher than those before treatment, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). The median survival time was 11.2 months, and the overall 3-, 6-, 9-month and 1-year survival rates in the treatment group were 95.8%, 84.1%, 62.3% and 42.5% respectively. The median survival time was 8.9 months, and the overall 3-, 6-, 9-month and 1-year survival rates in the control group were 87.0%, 56.8%, 41.2% and 28.6% respectively. Compared total survival in both groups, the difference being significant ( $P < 0.05$ ). The prolongation of survival in the treatment group was superior to that in the control group. Compared myelosuppression and gastrointestinal reaction in both groups, there being no significance in differences ( $P > 0.05$ ). There was no IV degree of adverse reaction in both groups. Conclusion: The therapy of elemene injection combined with TACE for late primary liver cancer is safe and effective. It can effectively control cancer, bring down carcinoma indexes (AFP), improve patients' quality of life, and prolong their survival time.

**Keywords:** Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization (TACE); Elemene injection; Clinical effect; Serum alpha-fetoprotein (AFP); Karnofsky performance status; Adverse reaction

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，病死率居第二位，外科手术曾经是肝癌的首选方法，目前仍在肝癌的综合治疗中占据重要地位，但手术切除存在的突出问题是手术切除率低，术后复发率高<sup>[1]</sup>。肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是目前不能手术切除的中晚期肝癌患者的首选和最有效的治疗方法，但因肝癌患者大多肿瘤病灶多发或瘤负荷过大或肿瘤侵犯门静脉，从而导致单纯 TACE 治疗效果较差，治疗后肿瘤易复发转移<sup>[2]</sup>。榄香烯是从中药温莪术中提取的一种倍半萜类衍生物的有效成分，具有化疗增敏、逆转肿瘤多药耐药和提高机体的免疫功能的作用，不良反应轻微，已被广泛的应用于临床<sup>[3]</sup>。本研究将榄香烯与 TACE 有机结合起来，观察其治疗晚期原发性肝癌患者的临床

疗效，对其临床治疗效果进行综合评价。

### 1 临床资料

2013 年 6 月—2015 年 7 月在广州中医药大学祈福医院肿瘤中心住院的原发性肝细胞癌患者。经病理和(或)细胞学证实，由 CT 或 MRI、B 超检查明确诊断的 ~ 期原发性肝癌，临床分期标准采用美国癌症联合会 (AJCC) 的 TNM 分期标准<sup>[4]</sup>；无明显心肺疾患、严重肾及骨髓功能障碍；预计生存期在 6 月以上；年龄 18~75 岁；病人一般状况评分卡氏评分 (KPS) > 50 分；无介入治疗禁忌症。临床试验共纳入 84 例患者，符合评定标准者 68 例。采用简单随机方法按 1:1 对照原则分为 2 组各 34 例。男 52 例，女 16 例；年龄 29~74 岁，平均年龄 (47.2 ± 8.4) 岁；KPS 评分 60~100 分，平均 (79.25 ±

5.04)分。其中48例被诊断为 期,20例为 期肝癌;9例合并腹腔积液,18例合并低蛋白血症,4例合并轻度黄疸,2组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯 TACE 术治疗。在数字减影血管造影(DSA)设备监视下,按 Seldinger 穿刺技术规范行股动脉穿刺,选择性插管分别至腹腔干和(或)肠系膜上动脉,高压注射对比剂进行动脉造影,观察肝脏内病灶的供血状况,然后进行选择性或超选择插管至肿瘤供血动脉,根据肿瘤的供血状况、患者肝脏功能及肿瘤的大小等,选择越过正常肝脏组织的肿瘤供血动脉分支给予碘化油 10~15 mL 与奥沙利铂 40 mg/m<sup>2</sup> 制成的混悬液行化疗栓塞术。共进行 2 疗程,疗程间隔 3 月。

2.2 治疗组 在 TACE 治疗的基础上加用榄香烯外周静脉静滴。自 TACE 介入治疗第 1 天开始用 5% 葡萄糖溶液 500 mL,加入榄香烯注射液(大连华立金港药业)600 mg,静脉点滴,连续使用 14 天为 1 疗程。共进行 2 疗程,疗程间隔 3 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 对患者进行为期 1 年随访。每 3 月复查肝脏增强 CT 或 MRI,比较治疗前后肿瘤体积的大小、数目的增减和血清甲胎蛋白(AFP)水平,评估治疗效果,评估 KPS,观察并记录患者总生存期和不良反应。

3.2 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验及单因素方差分析的方法进行统计学处理,非正态分布的计量资料采用秩和检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,生存分析采用 Kaplan- Meier 分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 完全缓解(CR):肿瘤完全消失并持续 4 周以上;部分缓解(PR):肿瘤直径缩小 >50%,持续 4 周以上,无新的病灶出现;无变化(NC):肿瘤缩小  $\leq 50%$  或增大 25% 以内,持续 4 周以上,无新的病灶出现;疾病进展(PD):肿瘤增大 25% 以上,或有新病灶出现。总有效率(ORR)=(CR+PR+NC)/N  $\times 100\%$ 。全身情况均按国际标准行 KPS 进行估计。注:碘油沉积部位不作为肿瘤评判。

4.2 2 组近期疗效比较 见表 1。完成治疗后,2 组近期疗效比较,经  $\chi^2$  检验, $\chi^2=5.28$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 2 组近期疗效比较

Table with 7 columns: Group, n, CR, PR, NC, PD, Total Effective Rate (%). Rows for Treatment Group and Control Group.

4.3 2 组血清 AFP 水平及 KPS 评分变化情况比较 见表 2。治疗后,治疗组 AFP 低于对照组,2 组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组 KPS 明显高于对照组,2 组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2 组治疗后 AFP 及 KPS 分别与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 2 组血清 AFP 水平及 KPS 评分变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table with 4 columns: Group, AFP (ng/mL) before/after, KPS (score) before/after. Rows for Treatment Group and Control Group.

与对照组比较,①  $P<0.05$

4.4 2 组疾病总生存期比较 见图 1。对患者进行为期 1 年的随访。治疗组中位生存时间 11.2 月,3 月、6 月、9 月和 1 年的总生存率分别为 95.8%、84.1%、62.3% 和 42.5%;对照组患者中位生存时间 8.9 月,3 月、6 月、9 月和 1 年的总生存率分别为 87.0%、56.8%、41.2% 和 28.6%,治疗组在延长患者总生存期方面优于对照组。

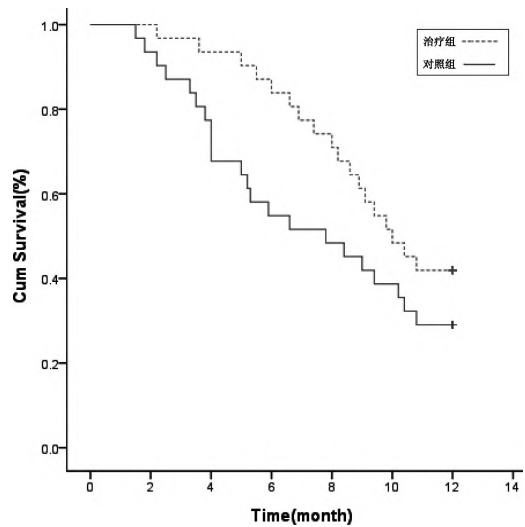


图 1 2 组总生存期 (OS) 曲线比较

4.5 2 组不良反应发生情况比较 见表 3。治疗组治疗后外周静脉炎为主要副反应,采用深静脉置管术滴注或减慢滴注速度可以有效减少该不良反应。2 组治疗后全身不良反应主要表现为骨髓抑制和胃肠道反应,经对症治疗后可缓解。2 组均无度骨髓抑制及胃肠道反应,差异无统计学意义( $P>0.05$ )

表 3 2 组不良反应发生情况比较

Table with 7 columns: Group, n, Bone Marrow Suppression (0, 1, 2), Gastrointestinal Reaction (0, 1, 2). Rows for Treatment Group and Control Group.

5 讨论

原发性肝癌恶性程度高、进展迅速、预后差、自然生存期短,又因其起病隐匿,大部分患者在就诊时已失去手术机会,TACE 治疗现已成为晚期原发性肝癌的标准治疗手段之一[5-7],单纯 TACE 治疗效果欠佳,部分出现肿瘤复发转移。目前,综合治疗已成为临床治疗晚期原发性肝癌患者的主要方法。近年

来,大量临床研究证实,中药治疗配合化疗起到显著的减毒增效作用<sup>[8-9]</sup>。为了改善临床对晚期原发性肝癌患者的疗效、预后以及生存质量,延长患者的生存期,探讨综合治疗新模式,我们采用榄香烯注射液联合 TACE 疗法进行临床研究。

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),其原理主要是在 CT 或 X 线的引导下,将导管经皮动脉穿刺,选择性的插入肿瘤的供血大动脉中进行血管造影,在血管中注射动脉栓塞剂如碘化油乳剂,栓塞肿瘤重要供血动脉,使肿瘤供血减少,使得肿瘤细胞生长增殖抑制,死亡增加,或向血管中注入化疗药物,直接杀伤肿瘤细胞<sup>[10-12]</sup>。

榄香烯(Elmene)是从中药姜科植物温郁金(温莪术)中提取获得的萜烯类化合物。榄香烯注射液以  $\beta$ -榄香烯为主要成分,于 1994 年作为国家二类抗肿瘤新药上市应用。原发性肝癌的中医证型以气滞血瘀、湿热毒瘀型最为多见<sup>[13]</sup>,而莪术具有破血行气、消积止痛的功效。另外,有研究表明,榄香烯注射液具有较强的杀灭肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞凋亡和分化,抗肿瘤细胞浸润、迁徙和转移,抗肿瘤血管生成,逆转肿瘤细胞耐药,对放化疗增敏并提高机体免疫功能等作用<sup>[14]</sup>。因此,目前榄香烯注射液在临床中被广泛应用于治疗多种实体瘤、恶性胸腹腔积液以及脑转移癌,配合放化疗综合治疗对恶性肿瘤有良好的疗效。

本研究采用榄香烯注射液配合 TACE 联合治疗晚期原发性肝癌患者。结果显示,榄香烯注射液 TACE 治疗组的肿瘤控制有效率为 82.35%,而单纯 TACE 对照组为 55.88%,联合治疗的治疗组明显高于对照组,提示联合治疗的协同作用大于单纯 TACE 治疗效果( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后肿瘤指标 AFP 从治疗前的 $(387.27 \pm 24.52)$ ng/mL 下降至治疗后的 $(91.45 \pm 21.06)$ ng/mL,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗组患者治疗后 KPS 升高明显,从治疗前的 $(62.78 \pm 8.22)$ 上升到治疗后的 $(81.22 \pm 7.36)$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外,本研究表明,联合治疗组的中位生存时间 11.2 月,3 月、6 月、9 月和 1 年的总生存率分别为 95.8%、84.1%、62.3%和 42.5%,明显高于对照组,可见联合治疗不仅可以提高患者的生活质量,也可以延长患者的生存时间。在治疗过程中,患者主要的不良反应为不同程度的骨髓抑制和胃肠道反应,经对症治疗均可缓解。2 组患者均无 IV 度不良反应。

综上所述,榄香烯注射液联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌安全有效,可以提高疗效,改善患者的生活质量,有效延长总生存期,值得临床推广和更进一步的研究。

#### [参考文献]

[1] Petruzzi NJ, Frangos AJ, Fenkel JM, et al. Single-center comparison of three chemoembolization regimens for hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv

Radiol, 2013, 24(2): 266-73.

- [2] Hsu KF, Chu CH, Chan DC, et al. Superselective transarterial chemoembolization vs hepatic resection for resectable early-stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class a liver function[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3): 466-471.
- [3] Zhu AX. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: dawn of a new era? [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17: 1247-1256.
- [4] Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC[J]. Surg Oncol, 2009, 99: 269-272.
- [5] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 994.
- [6] Bassi N, Caratozzolo E, Bonariol L, et al. Management of ruptured hepatocellular carcinoma: Implications for therapy[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 1221-1225.
- [7] Akbulut S, Kayaalp C, Yilmaz M, et al. Effect of autotransfusion system on tumor recurrence and survival in hepatocellular carcinoma patients [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(10): 1625-1631.
- [8] 骆丹, 叶丽红. 中药治疗肝癌在实验研究领域的发展现状及趋势[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2964-2968.
- [9] 严英, 钟秀驰, 周伟生, 等. 中药制剂介入治疗恶性肿瘤的药理与临床研究概述[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(3): 185-187.
- [10] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"[J]. J Hepatol, 2012, 57(6): 1258-1267.
- [11] 赵丹懿, 张阳, 李曼奇, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗恶性肿瘤对肝功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(7): 516-518.
- [12] 漫彦文, 刘剑勇. 肝细胞癌 TACE 治疗的新进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(3): 295-298.
- [13] 武嫣斐, 王素萍, 孙建民, 等. 原发性肝癌中医证型临床分布及证型标准[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(2): 21-23.
- [14] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.

(责任编辑:刘淑婷)