

注,下焦湿毒浊瘀互结,肺肾两伤,其治疗法则以攻为主,扶正佐之为佳。

本研究收集的肾癌术后肾功能不全患者中,予消瘀泄浊饮为主方治疗,总有效率高达93.8%。而对于治疗1月的患者,采用消瘀泄浊饮为主方的治疗总有效率90.6%。此外,经过1疗程的中药治疗,患者的总体生活质量较治疗前得到了明显的提高($P < 0.05$)。结果提示,消瘀泄浊饮加味治疗肾癌术后肾功能不全有显著的疗效。同时,本次研究的样本量较小,时间跨度不够长,对方剂剂量的变化未能给予充分挖掘,均有待于后续进一步完善。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] 姜涛,张颖,胡志林,等. 肾癌术后联合 DC-CIK 免疫细胞治疗的临床研究[J]. 医学与哲学, 2016, 37(3B): 42-44.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- [4] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4976-4984.
- [5] 郑建华,杜君,陈旭升,等. 肾癌术后辅助性免疫治疗临床疗效评价[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(2): 97-100.
- [6] 许振胜,彭大为,符芳姿,等. DC-CIK 治疗肾癌研究进展[J]. 海南医学, 2014, 25(20): 3031-3035.
- [7] 高宇,王晔星. 肾癌中医病因病机探析[J]. 吉林中医药, 2013, 33(10): 978-979.

(责任编辑:刘淑婷)

深圳地区肝细胞癌特征及芪术抗癌方联合 TACE 治疗临床观察

韩志毅¹, 谢悠青², 孙新锋¹, 马文峰¹, 张卫¹, 冯文杏¹, 周小舟¹

1. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033; 2. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000

[摘要] 目的: 观察深圳地区肝细胞癌(HCC)的临床特征及中药芪术抗癌方联合 TACE 治疗方案对 HCC 患者的生存期及生活质量的影响。方法: 回顾性调查深圳市中医院肝病科门诊及住院的 260 例 HCC 患者, 分析其性别、发病年龄、病因的分布情况; 对 260 例 HCC 患者中采用芪术抗癌方联合经导管动脉化学栓塞(TACE)的 63 例(实验组)、采用 TACE 治疗的 34 例(对照组)和采用中药芪术抗癌方治疗的 14 例(中药组)进行生活质量(KPS)评分及生存分析, 评价其临床疗效。结果: 深圳地区男女 HCC 发病率比为 4.5:1, 多发于 40~60 岁, HCC 的主要病因是乙肝病毒(HBV)感染及肝硬化; 实验组 KPS 评分与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Kaplan-Meier 分析发现, 与对照组比较, 实验组及中药组在提高生存率方面, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且高于对照组; 60 岁以上患者中中药组的生存率较实验组及中药组为高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 深圳地区 HCC 多发于 40~60 岁, HBV 感染或肝硬化的男性; 部分老年 HCC 患者不行手术治疗而给予适当的中药治疗同样可以提高生存率及生活质量; 中药芪术抗癌方联合 TACE 可以提高中晚期 HCC 患者的生活质量及生存期。

[关键词] 肝细胞癌(HCC); 芪术抗癌方; 经导管动脉化学栓塞(TACE); 生存分析; 发病特征

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 07-0165-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.050

Clinical Observation of Characteristics of Hepatocellular Carcinoma and Qishu Kang'ai Prescription Combined with TACE Therapy in Shenzhen

HAN Zhiyi, XIE Youqing, SUN Xinfeng, MA Wenfeng,
ZHANG Wei, FENG Wenxing, ZHOU Xiaozhou

Abstract: Objective: To observe the clinical characteristics of hepatocellular carcinoma(HCC) in Shenzhen and the effect of Qishu Kang'ai prescription in Chinese medicine combined with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) therapy on

[收稿日期] 2017-11-17

[基金项目] 深圳市科技计划项目(JCYJ20160428181031086, JCYJ20150401163247236); 深圳市“医疗卫生三名工程”

[作者简介] 韩志毅(1983-), 男, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗肝脏疾病。

[通信作者] 周小舟, E-mail: zxz0815@hotmail.com。

the survival time and quality of life of patients. **Methods:** Retrospectively investigated 260 cases of patients with HCC who were in outpatients and inpatients of liver diseases in Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, analyzed their sex, age of onset and etiology. Evaluated quality of life(KPS) of 260 cases of patients with HCC and made a survival analysis, in which 63 cases(the experiment group) were given Qishu Kangai prescription in Chinese medicine combined with TACE for treatment, 34 cases(the control group) were given TACE therapy for treatment, and 14 cases(the Chinese medicine group) were given Qishu Kangai prescription for treatment, and evaluated the clinical effect. **Results:** The incidence rate of HCC in males and females in Shenzhen was 4.5 : 1, among the age of 40–60. The major causes of HCC were hepatitis B virus(HBV) infection and liver cirrhosis. There was a significant difference being found in the comparison of KPS scores in the experiment group and the control group($P < 0.05$). Kaplan–Meier analysis found that, compared with the control group, there was a statistically significant difference in the survival rate between the experiment group and the Chinese medicine group($P < 0.05$), being higher than that of the control group. The survival rate of over 60–years–old patients in the Chinese medicine group was higher than that in the experiment group, difference being significant($P < 0.05$). **Conclusions:** In Shenzhen, HCC occurs frequently in men between the ages of 40 and 60 with HBV infection or cirrhosis. Some elderly patients with HCC who receive appropriate Chinese medicine treatment but without surgery may also improve the survival rate and quality of life. The therapy of Qishu Kangai prescription in Chinese medicine combined with TACE can improve the quality of life and survival time of patients with HCC at middle stage.

Keywords: Hepatocellular carcinoma(HCC); Qishu Kangai prescription ; Transcatheter arterial chemoembolization(TACE); Survival analysis; Epidemiological feature

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球常见的肿瘤之一, HCC的死亡率高达95%, 中位生存期小于11月, 5年生存期仅为6.9%^[1]。目前的诊断技术确诊的HCC患者大部分已经是中晚期, 失去了根治的机会, 可选择的有效治疗方案有限, 导致HCC的死亡率高, 生存率低, 生存质量下降。寻找早期诊断方法和一种可以提高生存率、提高生活质量的治疗方案是目前HCC治疗的研究重点。本研究回顾性研究了中药芪术抗癌方联合经导管动脉化学栓塞(TACE)方案治疗HCC的临床疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①在肝脏内占位直径 ≥ 2 cm时, 只需CT和MRI 2项影像学检查中有一项显示肝脏占位, 具有肝脏占位在动脉期快速不均质血管强化, 而静脉期或延迟期快速洗脱特征, 即可诊断为HCC; ②在肝脏内位直径为1~2 cm时, 需要CT和MRI两项影像学检查同样显示肝脏结节具有动脉期强化及静脉期延迟的特征, 才可诊断为HCC。③血清甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 持续1月或 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续2月, 并能排除其他原因引起的AFP升高, 包括妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及继发性肝癌等。④数字减影血管造影(DSA)肝动脉碘油造影检查提示肝内结节存在动脉期快速不均质血管强化而静脉期或延迟期快速洗脱的特征, 即可诊断为HCC。

1.2 纳入标准 ①符合HCC诊断标准; ②Child–Push A~B级; ③巴塞罗那肝癌临床(BCLC)分期B期和C期^[2]。

1.3 排除标准 ①HCC终末期患者; ②妊娠及哺乳期妇女; ③合并有严重心、肺、肾功能不全或有严重的心脑血管、内分

泌、血液系统等疾病; ④由于精神病或其他原因不能配合诊疗; ⑤KPS评分标准小于50分; ⑥合并有消化道出血、黄疸、腹水等严重并发症的Child–Push C级患者。

1.4 一般资料 回顾性收集2005年8月–2014年12月在深圳市中医院肝病科门诊及住院部确诊的260例HCC患者。260例HCC患者中BCLC B期及C期的患者共有199例, 据患者最终的治疗方案把其中的111例患者分为3组: ①实验组: TACE联合中药抗癌方治疗63例; ②对照组: 纯TACE治疗34例; ③中药组: 单纯中药抗癌方治疗14例。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯采用TACE治疗。治疗根据患者实际情况进行1~3次不等的TACE治疗。常规的TACE使用Seldinger法, 经皮从股动脉处穿刺插管, 在数字减影下分别对腹腔动脉、肠系膜上动脉及膈动脉进行造影, 明确肿瘤的供血动脉后, 将导管进一步超选到肿瘤的供血动脉中, 将超液化碘油10~30 mL、丝裂霉素30 mg及平阳霉素8 mg混悬后经导管进行注射栓塞, 最后以明胶海绵颗粒栓塞动脉血管。注药完毕后, 再行数字减影造影, 观察肿瘤供血是否消失, 消失则提示手术完成。术后常规止血、抗炎、止吐及护肝治疗。

2.2 实验组 行TACE术后服用中药芪术抗癌方治疗。芪术抗癌方组成及用法: 黄芪、炒白术、灵芝、白花蛇舌草、莢术、薏苡仁、山药、鸡内金等(中药饮片或颗粒由三九制药生产), 每天1剂, 分2次服用, 治疗30天为1疗程。

2.3 中药组 患者因年龄及经济等原因, 拒绝其他治疗方案, 要求进行纯中药治疗。予中药芪术抗癌方治疗, 治疗30天为

1 疗程, 所有患者均至少服用 1 疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①HCC 人群特征; ②生活质量评价 KPS 评分: 治疗 1 疗程后以 KPS 评分量表评价患者的生活质量; ③生存率比较分析。

3.2 统计学方法 数据采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析, 计数资料采用χ² 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 生活质量评价 KPS 评分治疗后较治疗前增加 20 分为生存质量明显好转, 治疗后较治疗前增加 10 分为生存质量有好转, 治疗后分数没有增加为生存质量无好转。

4.2 HCC 性别及年龄分布特征 见图 1, 图 2。260 例 HCC 患者男 213 例, 女 47 例, 男女比例约为 4.5 : 1。HCC 可发生于任何年龄, 并随着年龄增长呈一个上升到高峰后呈下降的趋势。发病率从 20 岁开始上升, 40 岁达到高峰, 在 70 岁以后下降, 发病年龄高峰 40~60 岁。

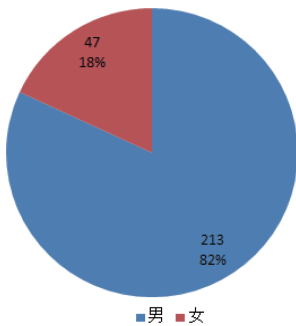


图 1 HCC 性别分布图

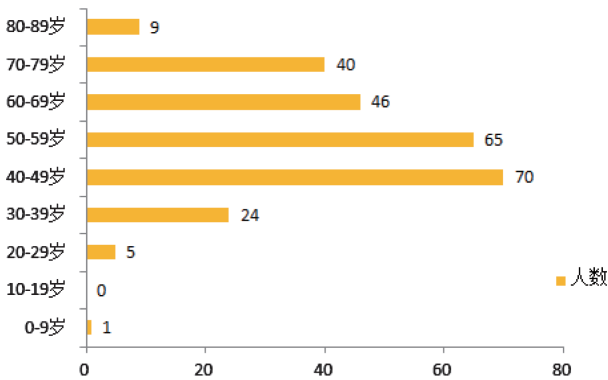


图 2 HCC 年龄分布图

4.3 HCC 危险因素分析 见表 1。在 260 例 HCC 患者中, 存在或曾经存在乙型肝炎病毒感染的患者达到 96%; 有肝硬化基础的患者达到 98%; 其他影响因素中饮酒占 5%, 吸烟占 3%, 260 例患者中有 1 例患者并无病毒性肝炎感染, 是在酒精性肝硬化基础上发展为肝癌。

4.4 HCC 患者 BCLC 分期分布情况 见图 3。260 例 HCC 患

者中, BCLC 0 期 1 例; A 期 47 例, 占 18%; B 期 130 例, 占 50%; C 期 69 例, 占 27%; D 期 13 例, 占 5%。

表 1 HCC 危险因素分析

Table with 4 columns: 危险因素, 乙型病毒性肝炎, n, 构成比(%). Rows include 病毒性肝炎基础, 肝硬化, 其他影响因素.

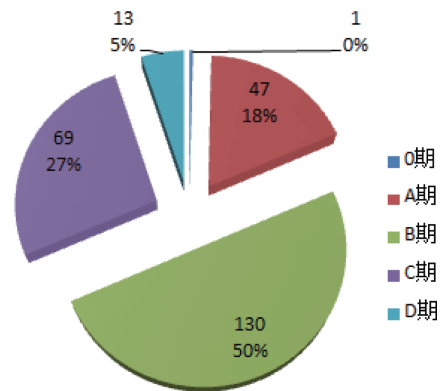


图 3 HCC 患者 BCLC 分期分布图

4.5 3 组 KPS 情况比较 见表 3。实验组与中药组 KPS 评分的好转率明显高于对照组, 且实验组、中药组好转率分别与对照组比较, 差异均有统计学意义(P<0.05)。

表 3 3 组 KPS 情况比较

Table with 6 columns: 组别, n, 明显好转, 好转, 无好转, 好转率(%). Rows include 实验组, 对照组, 中药组.

与对照组比较, ①P<0.05

4.6 3 组生存分析情况 见图 4, 图 5, 图 6。分别把 3 组患者的生存期通过 Kaplan-Meier 进行分析, 实验组与对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 对照组与中药组比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 实验组与中药组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。3 组中实验组和中药组 1 年、3 年、5 年生存率及总生存率均高于对照组。60 岁以上患者中中药组的生存率较实验组及中药组为高, 差异均有统计学意义(P<0.05)。

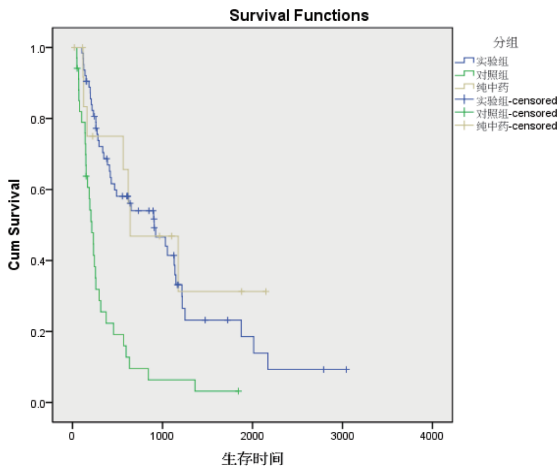


图4 Kaplan-Meier生存分析比较图

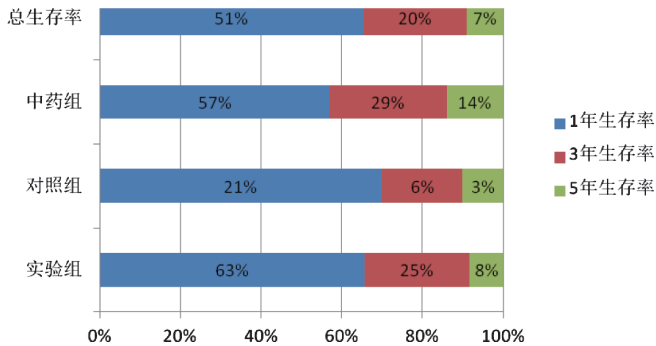


图5 3组1年、3年及5年生存率情况

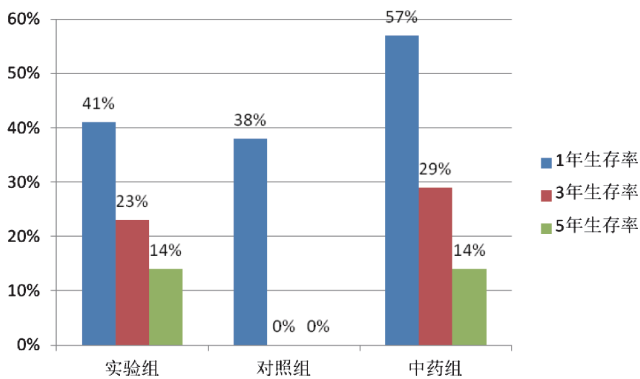


图6 3组中60岁以上患者1年、3年、5年生存率情况

5 讨论

HCC是威胁人类健康的主要问题，主要病因包括乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)感染，大量饮酒、肝硬化、肥胖和胰岛素抵抗基础上的非酒精性脂肪性肝病及黄曲霉素摄入等^[3]。HCC一旦发现，大部分已经是中晚期，现有可选择的治疗手段包括手术切除、肝移植、局部消融、TACE、放射治疗及全身治疗(索拉菲尼、化疗、免疫治疗和中医药)^[4]，中晚期患者

已失去根治治疗方案(手术切除、肝移植、局部消融)的机会，可选择的只有姑息治疗方法。如何提高中晚期患者的生存期和生活质量是今后研究的重点和难点。

本研究发现，在深圳地区，HBV感染是HCC发生最主要的病因，男女比例为4.5:1，高发于40~60岁；HCC确诊时82%(BCLC B期50%，BCLC C期27%，BCLC D期5%，见图3)的患者已经是中晚期。有研究发现，在中国HCC的病因主要有HBV、HCV、黄曲霉素超量摄入、大量饮酒及吸烟，其中75%的HCC与HBV相关^[5-6]，HBV感染患者易发生染色体改变、基因突变导致p53抑制、胚胎肝或肝祖细胞基因过量表达导致HCC的发生^[7]。世界范围内HCC男女发病率约为3.7:1，70%~80%的HCC没有临床症状，确诊时已是中晚期^[8-9]，而深圳地区HCC男女比例为4.5:1，诊断中晚期患者高达82%，这些可能与深圳地区HBV高流行和社会快节奏有关。

中晚期HCC患者的治疗方法有限，如何选择或联合现有的治疗手段提高HCC患者的生存率和生活质量是一个值得深入研究的问题。笔者回顾研究发现，中药芪术抗癌方联合TACE较单纯TACE可以提高BCLC B期和C期HCC患者的KPS评分，提高1年、3年、5年的生存率，表明中药联合TACE可提高BCLC B期和C期HCC患者的生活质量，并延长其存活时间；中药组的生存率高于实验组和对照组，可能与中药组样本量少，患者都是老年人，代谢及肿瘤生长较缓慢有关，也提示部分老年HCC患者可以在不采用手术干预情况下适当给予中医药治疗可以延长其存活期。

研究发现，TACE治疗的HCC患者2年生存率在20%~60%，常见栓塞后综合征，如腹痛、恶心、肠梗阻及发热^[10-11]。本研究组前期研究发现，深圳地区HCC的中医证型主要有气虚血瘀证、气滞血瘀证、肝胆湿热证和肝肾阴虚证；并研究了芪术抗癌方对气虚血瘀证HCC患者的临床疗效，发现芪术抗癌方可以提高HCC患者的生活质量，减少HCC的复发^[12]。芪术抗癌方中黄芪、芪术健脾活血为君，白术、鸡内金、山药补脾散结为臣，白花蛇舌草、薏苡仁、灵芝养肝利湿为佐，全方共奏健脾养肝、活血散结之效，突出“脾胃为后天之本”“存得一分胃气，保得一份命”的保胃气思想。现代药理研究发现，芪术抗癌方中黄芪、芪术联用可以抑制肿瘤的生长及肿瘤血管的生成^[13]；白术中的白术多糖、白术挥发油可以有效抑制肿瘤血管的形成及转移^[14-15]，白花蛇舌草注射液可以抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡^[16]，灵芝可以提高肝癌切除后患者的免疫力，抑制肝癌小鼠瘤体的增长^[17-18]。

中医药治疗HCC的得到了国内的重视，成为指南推荐的治疗方法，为中晚期HCC患者的治疗提供了有效、无创的治疗方法。本研究提示了中药芪术抗癌方治疗HCC的临床疗效，联合TACE可以改善HCC患者的预后，值得进一步研究其作用机制及临床应用。

[参考文献]

- [1] Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92 (10): 1862-1868.
- [2] Richani M, Kolly P, Knoepfli M, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(1): 82-90.
- [3] Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5282-5294.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *传染病信息*, 2017, 30(3): I-XVII.
- [5] Zhu RX, Seto WK, Lai CL, et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3): 332-339.
- [6] Fan JH, Wang JB, Jiang Y, et al. Attributable causes of liver cancer mortality and incidence in china[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7251-7256.
- [7] Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1 Suppl): S84-S101.
- [8] Cheng S, Chen M, Cai J. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: 2016 edition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8867-8876.
- [9] International Agency for Research on Cancer [EB/OL]. <http://www-dep.iarc.fr/>.
- [10] Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools[J]. *Biologics*, 2012, 6: 207-219.
- [11] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37(2): 429-442.
- [12] 孙新锋. HCC 回顾性调查与抗癌方联合 TACE 治疗 HCC 的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [13] 臧文华, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪莪术配伍对人肝癌裸鼠原位移植瘤新生血管生成的影响[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(3): 516-518.
- [14] 王郁金, 苏衍进. 白术挥发油对小鼠 H22 肝癌血道转移的抑制作用及机理研究[J]. *陕西中医*, 2009, 30(6): 735-736.
- [15] 周剑, 苏德春, 宋国权. 白术多糖对 H22 癌小鼠抗肿瘤作用实验研究[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(17): 9-10.
- [16] 李文婷, 赵凤鸣, 戴紫函, 等. 白花蛇舌草注射剂抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 增殖及调控 Bcl-2/CytC 信号通路诱导线粒体凋亡[J]. *中成药*, 2015, 37(10): 2264-2267.
- [17] 金玲, 刘菊妍, 孙升云, 等. 灵芝孢子油软胶囊对 H22 肝癌小鼠抑瘤作用及免疫功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(4): 715-718.
- [18] 甄作均, 王峰杰, 范国勇, 等. 灵芝孢子粉对肝细胞肝癌患者术后细胞免疫功能的影响[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2013, 2(3): 171-174.

(责任编辑: 刘淑婷)