

鸦胆子油乳经血管介入治疗老年人原发性肝癌的临床路径研究

曾普华^{1,2}, 叶书林², 郜文辉^{3*}, 潘敏求², 蒋益兰², 蔡美², 邓湘生², 潘博², 付亚丽², 张湘荣²

(1.中国中医科学院全国中医传承博士后流动站,湖南长沙 410006;2.湖南省中医药研究院附属医院肿瘤诊疗中心,湖南长沙 410006;3.湖南中医药大学中医学学院,湖南长沙 410208)

[摘要] **目的** 评价鸦胆子油乳经血管介入治疗老年人肝癌方案的有效性、安全性和临床路径的患者满意度和费用-疗效比。**方法** 将44例老年人肝癌患者随机分为临床路径治疗组(试验组)24例和常规治疗组(对照组)20例,比较两组疾病控制率(DCR)、体质量、生活质量、毒副反应、住院时间、住院费用、患者满意度等指标。**结果** 试验组和对照组DCR分别为86.4%和80.0%,差异无统计学意义($P>0.05$);体质量稳定率分别为86.4%和60.0%,KPS评分有效率分别为90.1%和70.0%,试验组生活质量QOL改善优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后试验组毒副反应发生率均少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组和对照组住院天数分别为(11.2±2.7) d和(15.3±5.1) d,住院费用分别为(18 020.1±4 181.8)元和(22 099.5±5 056.6)元,患者总满意度分别为81.8%和65.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳经血管介入治疗老年人原发性肝癌的临床路径为患者提供了优质服务,能稳定体质量,提高生活质量,减轻术后毒副反应,减少住院天数和住院总费用,提高患者满意度,值得临床推广应用。

[关键词] 原发性肝癌;鸦胆子油乳;血管介入;临床路径

[中图分类号] R273

[文献标识码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.06.019

Clinical Pathway of Javanica Oil Emulsion Through Blood Vessels Involved in Treatment of Elderly Primary Liver Cancer

ZENG Puhua^{1,2}, YE Shulin², GAO Wenhui^{3*}, PAN Minqiu², JIANG Yilan², CAI Mei², DENG Xiangsheng², PAN Bo², FU Yali², ZHANG Xiangrong²

(1. State Administration of Traditional National Key Disciplines, Changsha, Hunan 410006, China;

2. Affiliated Integrated Chinese and Western Hospital, Changsha, Hunan 410006, China;

3. Hunan Academic University of TCM, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To preliminary evaluate the effectiveness and safety of Javanica Oil Emulsion through blood vessels involved in treatment of elderly primary liver cancer programs and patient satisfaction and cost-efficacy ratio of clinical pathways. **Methods** Forty-four elderly patients were randomly divided into clinical pathway treatment group (experimental group) with 24 cases and regulatory treatment group (control group) with 20 cases. The disease control rate (DCR), weight, toxicity, quality of life, hospital stay and costs, patient satisfaction and other indicators of the two groups were compared. **Results** The DCR of experimental group and control group was 86.4% and 80.0%, respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The body weight stable rate of experimental group and control group was 86.4% and 60.0%, respectively, the KPS score response rate was 90.1% and 70.0%, respectively, the QOL of experiment group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the toxic and adverse effects of experiment group were less than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The average hospitalization time of experimental group and control group was respectively (11.2±2.7) days and (15.3±5.1) days, the average cost of hospitalization was (18 020.1±4 181.8) yuan and (22 099.5±5 056.6) yuan, respectively. The overall

[收稿日期] 2016-01-25

[基金项目] 国家中医药管理局中医传承博士后合作项目(2013);湖南省中医药科技计划重点项目(2013-12)。

[作者简介] 曾普华,男,副主任医师,医学博士后,主要从事恶性肿瘤的中西医结合诊治研究。

[通讯作者] * 郜文辉,女,副教授,医学博士,E-mail:476541034@qq.com。

satisfaction was 81.8% and 65.0%, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical path of Javanica Oil Emulsion through blood vessels involved in treatment of elderly primary liver cancer provide a quality service to the patients, it can improve quality of life, body weigh, and reduce the toxicity aspects, the number of days of hospitalization and the total cost of hospitalization after intervention, it is worthy of further promotion and application.

[**Keywords**] primary liver cancer; brucea oil emulsion; vascular intervention; clinical pathway

在我国老年肝癌患者是需要关注的一个特殊群体,绝大多数患者确诊即达中晚期,多合并肝病病史,肝脏储备功能差,基础病变较多,机体免疫功能低下,能耐受的综合治疗手段少^[1]。近年来中药介入治疗肝癌有了广泛的应用,其主要手段包括辨证论治、成方成药的口服、中药静脉注射等^[2-4]。中药介入治疗方案经前期临床研究^[5-6]证实:临床疗效肯定,患者毒副反应轻,大大减少了介入术后住院天数和住院总费用,提高了患者满意度,适合于临床路径开发研究。考虑到老年肝癌患者的特点,课题组开展了中药鸦胆子油乳联合栓塞经血管介入治疗老年人肝癌临床路径研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[7]中原发性肝癌的诊断标准。

1.2 病例纳入标准

(1) 所有病例均经B超、CT、MRI、AFP及酶学或细针肝穿刺病理确诊;(2) 不能手术或患者拒绝手术的病例;(3) 肝功能Child分级A-B级;(4) 门静脉主干无癌栓、无显著门脉高压;(5) 无严重心、肺、肾及骨髓造血功能不全者;(6) 卡氏评分 ≥ 70 分;(7) 预计生存期3个月以上;(8) 签知情同意书,愿意接受本治疗措施者。

1.3 病例排除标准

(1) 年龄在65岁以下者;(2) 肝功能严重障碍(Child-Pugh C级);(3) 门静脉主干完全被癌栓栓塞,且侧支血管形成少;(4) 凝血功能严重减退,且无法纠正;(5) 合并活动性感染且不能同时治疗者;(6) 肿瘤远处广泛转移,估计生存期 < 3 个月者;(7) 恶液质或多器官功能衰竭者;(8) 肿瘤占全肝比例 $\geq 70\%$ 癌灶;(9) 外周血白细胞和血小板显著减少,白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ (非绝对禁忌,如脾功能亢进者,与化疗性白细胞减少有所不同),血小板 $< 60 \times 10^9/L$;(10) 合并严重的心脑血管疾病,或精神障碍等疾病;(11) 严重药物过敏史者;(12) 不愿意接受治疗观察措施者。

1.4 临床资料

病例来源于湖南省中医药研究院附属医院肿瘤中心和湘雅医院介入科2014年1月至2015年7月的老年人原发性肝癌住院患者44例,临床路径

治疗组(试验组)24例,常规治疗组(对照组)20例。试验组中:男17例,女7例,年龄最小65岁,最大80岁,平均年龄(71.5 \pm 5.7)岁,肝功能Child-pugh A级15例,B级9例,临床分期:II期18例,IIIa期6例。对照组中:男性15例,女性5例,年龄最小66岁,最大79岁,平均年龄(70.8 \pm 6.5)岁,肝功能Child-pugh A级14例,B级6例;临床分期:II期17例,IIIa期3例。两组患者性别、年龄、肝功能、临床分期等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

试验组根据课题组拟定的中药介入治疗肝癌规范方案进行,实施临床路径管理。临床科主任和介入室负责人为总协调者,由主管医师和介入医师按规范化方案实施临床路径医嘱,主管护士根据医嘱方案安排每日检验检查项目、治疗、护理、健康教育项目(饮食结构、活动计划、生活方式、预防感染、并发症预防)和出院指导。由护士长按照质量考核标准进行路径反馈管理。

中药介入治疗方案包括鸦胆子油乳联合栓塞经血管介入治疗、辨证中药汤药(茵陈蒿汤加减)、中成药(肝复乐)和中药注射剂(复方苦参注射液)以及术后护肝、护胃等对症处理等。鸦胆子油乳联合栓塞经血管介入治疗方法:采用Seldinger法插管行肝动脉灌注,先注入经稀释后的鸦胆子油乳30~60 mL,然后将进口超液化碘化油10~30 mL混悬液缓慢注入瘤体,待血流明显减慢停止栓塞,注入明胶海绵颗粒栓塞大血管,完毕后拔除导管,加压包扎止血。

对照组根据病情所需行常规肝动脉介入治疗的患者,按照常规治疗方式管理。常规肝动脉介入治疗方法:先注入经稀释后的吡柔比星40~60 mg、氟脲嘧啶0.75~1 g,后将丝裂霉素6~12 mg和进口超液化碘化油10~30 mL混悬液缓慢注入瘤体,待血流明显减慢停止栓塞,注入明胶海绵颗粒栓塞大血管,完毕后拔除导管,加压包扎止血。术后护肝、护胃及对症支持治疗。

1.6 观察项目

包括疾病控制率、体质量、毒副反应方面、卡氏评分和QOL评分^[8]、住院时间和住院费用、患者满意度等。

1.7 评价标准^[9]

(1)瘤体按 RECIST1.1 评价标准,如 CR:全部病灶消失,无新病灶出现,肿瘤标志物降至正常,并至少维持4周;PR:肿瘤最长径之和缩小 $\geq 30\%$ 以上,并至少维持4周;SD:肿瘤最长径之和缩小未达PR,或增大未达PD;PD:最大径增大 $\geq 20\%$,或出现新病灶。(2)体质量评估 增加:治疗后比治疗前增加 $\geq 1\text{Kg}$;稳定:治疗后比治疗前,增减不足 1Kg ;减少:治疗后比治疗前减少 $\geq 1\text{Kg}$;(评价时需除外体腔积液、浮肿等因素引起的体质量变化)。(3)Karnofsky 评估 显效:治疗后增加20分以上;有效:治疗后增加10分以上;稳定:治疗后增加不足10分或无变化;无效:治疗后下降10分以上。(体质量和KPS评分标准参照2002年《中药新药临床研究指导原则》)(4)介入术后常见毒副反应评价参考抗癌药物常见毒副反应分级标准(WHO)。(5)临床路径管理出院标准:病情好转,如发热、腹痛、胃肠反应、肝功能损伤、骨髓抑制等栓塞术后常见毒副反应恢复正常即可出院。

1.8 统计处理

采用 SPSS 17.0 软件行统计学处理,计数资料用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,计量资料采用 t 检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疾病控制率

试验组 PR 8 例,SD 11 例,PD 3 例,疾病控制率(CR+PR+SD)86.4%;对照组 PR 7 例,SD 9 例,PD 4 例,疾病控制率 80.0%,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组疾病控制率比较 (例)

组别	例数	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	稳定 (SD)	进展 (PD)	疾病控制率(%) (CR+PR+SD)
试验组	22	0	8	11	3	86.4
对照组	20	0	7	9	4	80.0

2.2 体质量变化

试验组体质量增加者 8 例,稳定者 11 例,减少者 3 例,体质量控制率(增加+稳定)86.4%;对照组体质量增加者 3 例,稳定者 9 例,减少者 8 例,体质量控制率 60.0%,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组体质量比较 (例)

组别	例数	增加	稳定	减少	稳定率(%)
试验组	22	8	11	3	86.4*
对照组	20	3	9	8	60.0

注:两组体质量比较,* $P<0.05$ 。

2.3 毒副反应

治疗后试验组毒副反应发生率均小于对照组,

差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。治疗后两组均未出现明显心电图异常,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

表 3 两组毒副反应比较 [(例)%]

组别	例数	腹痛	发热	恶心呕吐	肝毒性	骨髓抑制
试验组	22	9(40.9%)*	7(31.8%)*	10(45.5%)*	8(36.4%)*	3(13.6%)*
对照组	20	12(60.0%)	10(50.0%)	15(75.0%)	13(65.0%)	8(40.0%)

注:两组毒副反应比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组心电图比较 (例)

组别	例数	正常	异常
试验组	22	22	0
对照组	20	20	0

2.4 生活质量

2.4.1 卡氏评分比较 试验组显效 3 例,有效 9 例,稳定 8 例,无效 2 例,有效率(显效+有效+稳定)为 90.1%;对照组显效 1 例,有效 5 例,稳定 8 例,无效 6 例,有效率为 70.0%,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组 KPS 疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	有效率(%)
试验组	22	3	9	8	2	90.1*
对照组	20	1	5	8	6	70.0

注:两组 KPS 比较,* $P<0.05$ 。

2.4.2 QOL 评分比较 两组治疗前后评分差值比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见表 6。

表 6 两组 QOL 对比 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	Δd
试验组	22	74.09 \pm 6.56	66.91 \pm 6.02	7.18 \pm 2.84
对照组	20	72.70 \pm 6.98	74.10 \pm 7.00	1.40 \pm 1.67 \blacklozenge

注:两组前后 QOL Δd 比较, $\blacklozenge P<0.01$ 。

2.5 患者住院时间与住院费用比较

两组住院时间与住院费用比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 7。

表 7 两组住院时间、住院费用比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	住院时间(d)	住院费用(元)
试验组	22	11.2 \pm 2.7	18 020.1 \pm 4 181.8
对照组	20	15.3 \pm 5.1 \blacktriangle	22 099.5 \pm 5 056.6 \blacktriangledown

注:两组住院时间比较: $\blacktriangle P<0.05$;两组住院费用比较: $\blacktriangledown P<0.05$ 。

2.6 患者满意度比较

试验组满意 11 例,一般 7 例,不满意 4 例,总满意度(满意+一般)为 81.8%;对照组满意 3 例,一般 10 例,不满意 7 例,总满意度为 65.0%,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 8。

表8 两组患者满意度比较 (%)

组别	例数	满意	一般	不满意	总满意度(%)
试验组	22	11	7	4	81.8 [▲]
对照组	20	3	10	7	65.0

注:两组住院满意度比较:▲ $P<0.05$ 。

2.7 临床路径变异分析

在试验组路径管理中因病情加重死亡1例,自行退出1例,余无特殊变异情况。

3 讨论

随着人口老龄化的增长,老年肿瘤患者占新发肿瘤患者的比例呈上升趋势。据统计,未来20年该比例将达到70%^[10]。老年人原发性肝癌患者的治疗已成为肿瘤临床研究中的一个重要内容。《灵枢·天年》曰:“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减,目始不明。六十岁,心气始衰,苦悲忧,血气懈堕,故好卧。七十岁,脾气虚,皮肤枯。八十岁,肺气虚,魄离,故言善误。九十岁,肾气焦,四脏经脉亏虚。百岁,五脏皆虚,神气皆去,形骸独具而终矣”。随着年龄的增长,脏腑气血日渐衰败,老年人原发性肝癌患者除肿瘤本身引起的一些病变以外,还具有如下特点:(1)有多年肝病病史,肝脏储备功能差;(2)合病基础病多,治疗难度大^[11];(3)免疫功能低下,不耐攻伐,不良反应重^[12];(4)心理负担重,对生老病死的认识、病痛的折磨以及经济压力的考虑,多数老年患者普遍存在不同程度的心理障碍^[13]。因此,老年人原发性肝癌的诊治亟需个体化、规范化。

目前经肝动脉化疗灌注栓塞(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为治疗不能手术切除的中晚期原发性肝癌的首选方法,因其存在的局限性和不良反应,远期疗效并不理想。中医药配合介入治疗具有明显的减毒增效作用,能改善肝脏储备功能,提高患者的生存质量,调节机体免疫功能,下调肝癌术后血管生成水平,从而发挥抗复发和转移作用,在一定程度上延缓术后病情发展,提高患者远期生存率^[5-6]。研究表明^[14]在肝功能储备低下的背景下,化疗栓塞易致肝损伤,而中药鸦胆子油乳主要由油酸、亚油酸、硬脂酸及软脂酸、花生四烯酸等组成,其中鸦胆子油酸对癌组织有良好的亲和力和靶向性,因而具有良好的抗癌活性^[15]。鸦胆子油具有抗癌、低毒、栓塞和留滞于肿瘤局部的突出特点,是肝癌介入治疗较为理想的微血管栓塞剂。本研究从疾病控制率、体质量、毒副反应方面、卡氏评分和QOL评分、住院时间和住院费用以及患者满意度等方面进行分析,表明中药鸦胆子油乳联合栓塞经血管介入治疗老年人肝癌临床疗效肯定。

临床路径(clinical pathway, CP)是指医院内的一组成员(包括医师、护士以及管理者等)根据某种疾病或手术制定的一种医护人员共同认可和遵守的诊疗模式。作为一种新的管理理念和模式,在维持、保证及改善医院的医疗质量,进行医疗质量的正确评价中临床路径发挥了重要的作用,其目的是减少患者康复延迟和资源浪费,提高服务质量,降低医疗成本^[16]。本研究从试验组与对照组比较分析显示中药鸦胆子油乳经血管介入治疗老年人肝癌临床路径为患者提供了优质服务,能稳定患者体质量,减轻介入术后毒副反应,提高生活质量,减少介入术后住院天数和住院总费用,提高患者满意度,值得进一步推广应用。

参考文献:

- [1] 殷海涛,张皓,李晓林.老年肿瘤患者的特点与药物治疗新趋势[J].实用老年医学,2013,27(1):8-11.
- [2] 郭鑫,陆定波.抗癌消癥颗粒剂减少肝癌介入术后并发症的临床观察[J].湖北中医杂志,2011,33(7):42.
- [3] 林宜圣,王芳军,鲁琳,等.外敷双柏油膏在肝癌TACE术后肝区疼痛的疗效观察[J].中医临床研究,2011,3(13):21-22.
- [4] 王斌,田华琴,梁贵文,等.肝积方联合鸦胆子油乳介入治疗对中晚期原发性肝癌患者生活质量的影响[J].中国中西医结合杂志,2009,29(3):257-260.
- [5] 曾普华,郝文辉,潘敏求,等.益气化痰解毒方加减联合鸦胆子油乳经血管介入治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(1):18-21.
- [6] 曾普华,刘伟胜,潘敏求,等.原发性肝癌围血管介入期中医证候演变规律初步探讨[J].湖南中医药大学学报,2008,3(28):54-56.
- [7] 中华医学会.临床诊疗指南·肿瘤分册[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 万崇华,方乾,张灿珍,等.肝癌患者生存质量测定量表的制定与考评[J].中国行为医学科学,1998,(3):170-173.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].中国医药科技出版社,2002.
- [10] 张国铎,钱晓萍,刘宝瑞.老年肿瘤患者的内科治疗进展[J].实用老年医学,2008,22(3):224-228.
- [11] 袁玲.与老年肿瘤相关伴随疾病的诊断与治疗[J].实用老年医学,2013,27(1):4-5.
- [12] 于正洪.老年人肿瘤研究现状[J].医学研究生报,2011,24(4):337-339.
- [13] 余真.老年肝癌患者的心理护理[J].中国肿瘤外科杂志,2013,5(4):269-270.
- [14] 王艳红,张哲,乐凡,等.肝癌TACE中化疗和栓塞与肿瘤抑制和肝损伤关系的临床研究[J].临床肝胆杂志,2008,24(4):272-274.
- [15] 石修璞,赵浩如.鸦胆子油的研究进展[J].西北药学杂志,2010,25(3):240-242.
- [16] 吴燕子,曹祝萍,马集云,等.对临床路径应用中若干问题的探讨[J].中国医院管理,2008,28(5):23-24.

(本文编辑 贺慧娥)