

本文引用:李琳霏,王容容,潘博,唐建清,蔡美,蒋益兰.肝复方联合榄香烯注射液介入治疗肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌临床研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(2):192-195.

肝复方联合榄香烯注射液介入治疗肝郁脾虚型 中晚期原发性肝癌临床研究

李琳霏¹,王容容²,潘博¹,唐建清¹,蔡美¹,蒋益兰^{1*}

(1.湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科,湖南长沙410006;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

[摘要] **目的** 观察肝复方联合榄香烯注射液经血管介入治疗肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌的临床疗效及安全性。**方法** 将60例肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌患者随机分为治疗组和对照组各30例,治疗组采用肝复方联合榄香烯注射液经血管介入治疗,对照组单行化疗栓塞治疗。4周为1个疗程,治疗2个疗程。观察比较两组治疗前后的中医临床症状、瘤体大小变化、生活质量及不良反应。**结果** 治疗后两组瘤体疗效相当($P>0.05$),但治疗组中医证候疗效、生活质量改善均优于对照组($P<0.05$),且治疗组不良反应明显低于对照组($P<0.01$)。**结论** 肝复方联合榄香烯注射液介入治疗肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌疗效确切,可改善患者临床症状、提高生活质量,安全可行,值得临床推广。

[关键词] 原发性肝癌;肝复方;肝郁脾虚;榄香烯注射液;肝动脉灌注

[中图分类号]R273;R735.7 **[文献标识码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.02.021

Clinical Study of GanFu Prescription Combined with Elemene Injection as Interventional Therapy on Liver Stagnation and Spleen Deficiency Type of Middle or Advanced Primary Liver Cancer

LI Linpei¹, WANG Rongrong², PAN Bo¹, TANG Jianqing¹, CAI Mei¹, JIANG Yilan^{1*}

(1. Oncology Department, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China;
2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and adverse reactions of GanFu prescription combined with injection as interventional therapy on liver stagnation and spleen deficiency of middle or advanced primary liver cancer. **Methods** 60 cases of liver stagnation and spleen deficiency type of advanced primary liver cancer patients were randomly divided into treatment group and control group, 30 cases in each group. The treatment group was treated with GanFu Prescription combined with elemene injection as interventional therapy, and the control group was treated with embolism for 2 courses, 4 weeks as one course. The TCM clinical symptoms, the size of tumor, quality of life and adverse reactions before and after treatment in the two groups were observed. **Results** The effect on tumor in the two groups are equal ($P>0.05$), but the treatment group in improving TCM symptoms, life of quality is better than the control group ($P<0.05$). The adverse reaction in treatment group is lower than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion** The effect of GanFu prescription combined with injection as interventional therapy on liver stagnation and spleen deficiency of middle or advanced primary liver cancer is obvious, safe and feasible. It is worthy of the clinical promotion.

[Keywords] primary liver cancer; GanFu prescription; liver stagnation and spleen deficiency; elemene injection; hepatic artery perfusion

[收稿日期]2016-05-31

[基金项目]湖南省自然科学基金项目(2016JJ6082);湖南省中医药管理局重点项目(201634)。

[作者简介]李琳霏,女,硕士,主治医师,从事中医肿瘤临床工作。

[通讯作者]*蒋益兰,女,主任医师,博士研究生导师,E-mail:tianshangren624@163.com。

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,起病隐匿,死亡率高。由于其恶性程度高,病情发展迅速,早期即有肝内播散,就诊时大多数已是中晚期,待确诊后往往已失去手术机会,加之患者多合并有肝硬化,因而手术切除率低^[1]。尽管肝癌的治疗方法有了显著进步,但其总体5年生存率仍很低。因此,多方位、多方法治疗是中晚期肝癌的主要治疗方向。目前经皮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应用最广泛且治疗效果较好的方法之一。肝复方为本院潘敏求教授治疗肝癌的经验方,经多年临床验证,治疗肝癌患者疗效确切。现将近年来本院肿瘤科运用肝复方配合榄香烯经血管介入治疗肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌患者与单纯化疗介入治疗进行临床对比观察,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全部病例均来源于2013年6月-2015年12月湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科诊断为原发性肝癌的患者。本研究共纳入60例肝郁脾虚型中晚期肝癌住院病例,按随机数字表法分为治疗组和对照组各30例。治疗组男26例,女4例;年龄36~67岁,平均(53.4±6.38)岁。其中Ⅱ期11例,Ⅲ期19例;病理分型:肝细胞癌20例,胆管癌9例,混合性肝癌1例;卡氏评分(78.37±7.71)分;肝功能Child-pugh分级:A级21例,B级9例。对照组男27例,女3例;年龄39~68岁,平均(54.6±6.19)岁。其中Ⅱ期9例,Ⅲ期21例;病理分型:肝细胞癌18例,胆管癌11例,混合性肝癌1例;卡氏评分(77.52±6.78)分;肝功能Child-pugh分级:A级23例,B级7例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 具有明确病理诊断^[2],或参照《临床诊疗指南》肿瘤分册^[3]原发性肝癌诊断标准。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中“中药新药治疗肝郁脾虚证的临床研究指导原则”,以肝郁脾虚证为观察证型。主症:胃脘或胁肋部胀痛,腹胀,食少纳呆,便溏不爽;次症:情绪抑郁或急躁易怒,善太息,肠鸣矢气,腹痛即泻,泻后痛减,舌苔白或腻,脉弦或细。具有主症3项(胃脘或胁肋部胀痛必备),或主症2项(胃脘或

胁肋部胀痛必备)加次症2项,即可诊断为肝郁脾虚证。

1.2.3 病例纳入标准 (1)经超声引导下穿刺或CT、MRI、AFP及酶学病理确诊;(2)有可测量病灶和可评估的观测指标;(3)肝功能Child-pugh分级A~B级;(4)不能手术或拒绝手术的病例;(5)门静脉主干无癌栓、无显著门脉高压;(6)无严重心、肺、肾及骨髓造血功能不全者;(7)预计生存期3个月以上;(8)卡氏评分 ≥ 60 分;(9)签知情同意书,愿意接受本治疗措施者。

1.2.4 病例排除标准 (1)妊娠及哺乳期妇女;(2)1个月内做过其他抗肿瘤治疗者;(3)肝功能严重损伤者(Child-pugh C级);(4)不能口服药物,或呕吐频繁者;(5)有腹水、黄疸、恶病质及全身多个部位转移者;(6)严重的中枢和外周神经疾患;(7)研究者认为存在不适合入选因素的患者。

1.3 治疗方法

两组患者均采用Seldinger法插管行肝动脉灌注治疗,手术操作在本院介入科进行。

1.3.1 治疗组 先注入经稀释的榄香烯注射液(大连华立金港药业有限公司,批号:1311111)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,待血流明显减慢后停止栓塞,注入明胶海绵颗粒栓塞大血管。在第1次介入术后1周服用中药肝复方(药物组成:党参15 g,黄芪20 g,白术15 g,茯苓15 g,法半夏9 g,半枝莲20 g,白花蛇舌草20 g,郁金15 g,柴胡10 g,白芍10 g,甘草6 g。由本院制剂室提供),每次150 mL,每天2次。

1.3.2 对照组 注入经稀释后的5-氟尿嘧啶、吡柔比星、丝裂霉素和进口超液化碘化油混悬液行血管化疗栓塞,注入明胶海绵颗粒栓塞大血管。治疗中化疗药具体用量根据肿瘤大小、血管贫富程度及患者体表面积、病情及耐受程度进行调整用药。术后常规予以护胃、护肝、止呕等对症支持治疗。

两组病例均以4周为1个疗程,2个疗程后评价疗效。

1.4 观察指标及疗效评定

1.4.1 瘤体 按RECIST疗效标准评价瘤体变化^[5]:分为CR(完全缓解)、PR(部分缓解)、SD(稳定)、PD(进展)。总有效率(ORR)以CR+PR计算,疾病控制率(DCR)以CR+PR+SD计算。

1.4.2 中医证候疗效评定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中“中药新药治疗肝郁脾虚证的临床

研究指导原则”以及“中药新药治疗原发性肝癌的临床研究指导原则”所确定的症状体征分级评分标准拟定。无症状为0分;时有症状,但不常引起注意为1分;症状经常出现,但正常活动未受限为2分;症状持续存在,且正常活动受限为3分。显著改善:治疗后症状体征积分比治疗前下降 $\geq 70\%$;部分改善:治疗后症状体征积分比治疗前下降 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无改善:治疗后症状体征积分比治疗前下降 $< 30\%$ 。

1.4.3 生活质量 根据《实用肿瘤内科学》^[6]中Karnofsky行为状况评分标准为指标判定。治疗后评分提高 ≥ 10 分者为改善,无变化或变化 < 10 分者为稳定,减少 ≥ 10 分为降低。第1次介入前3d、第2次介入后4周末计分。

1.4.4 不良反应 根据WHO《急性和亚急性毒副反应的表现和分度标准》^[7]评定不良反应。主要观察患者白细胞、粒细胞、红细胞、血小板及消化道反应。发生药物相关的不良反应时按照反应发生的程度停药或调整剂量。

1.4.5 肝功能 血清胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件行数据处理,计数资料用 χ^2 检验或秩和检验;计量资料符合正态性和方差齐性采用 t 检验,否则采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组瘤体疗效比较

60例患者均可评价近期疗效,无脱落病例。两组患者经治疗后,瘤体疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组瘤体疗效比较 (例)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)
治疗组	30	0	7	15	8	23.3	73.3*
对照组	30	0	6	13	11	20.0	63.3

注:与对照组比较, $\chi^2=1.28$, $*P=0.735>0.05$ 。

2.2 中医证候疗效比较

治疗组证候改善率为80.0%,其中胃脘或肋肋部胀痛、腹胀、食少纳呆等症状明显改善;对照组证候改善率为50.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗组中医证候疗效优于对照组。见表2。

2.3 生活质量(Karnofsky评分)比较

治疗组生活质量改善疗效优于对照组($P<0.05$),见表3。治疗组治疗后Karnofsky评分较治疗前升高

($P<0.05$),对照组较治疗前略降低($P>0.05$);两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组治疗后中医证候疗效比较 (例)

组别	n	显著改善	部分改善	无改善	改善率(%)
治疗组	30	8	16	6	80.0*
对照组	30	2	13	15	50.0

注:与对照组比较 $\chi^2=6.72$, $*P=0.035<0.05$ 。

表3 两组生活质量改善比较 (例)

组别	n	改善	稳定	降低	改善率(%)
治疗组	30	15	11	4	50.0*
对照组	30	8	9	13	26.7

注:与对照组比较 $\chi^2=7.1$, $*P=0.029<0.05$ 。

表4 两组治疗前后Karnofsky评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	75.37 \pm 7.71	78.63 \pm 7.33* Δ
对照组	30	74.67 \pm 6.98	73.52 \pm 6.12

注:与治疗前比较, $*P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.4 不良反应比较

治疗后不良反应主要表现为骨髓抑制和胃肠道反应,两组骨髓抑制和胃肠道反应比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表5。

表5 两组不良反应比较 (例)

不良反应	治疗组(n=30)			对照组(n=30)			χ^2	P
	0级	I-II级	III-IV级	0级	I-II级	III-IV级		
骨髓抑制	25	5	0	9	19	2	17.70	0.000
胃肠道反应	22	8	0	5	24	1	19.70	0.000

2.5 两组治疗前后肝功能比较

两组患者治疗前肝功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后AST、ALT、DBIL均较治疗前降低($P<0.05$),对照组治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 两组治疗前后肝功能变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	DBIL(mmol/L)
治疗组	30	治疗前 45.37 \pm 10.71	48.63 \pm 17.33	9.75 \pm 3.15
		治疗后 31.89 \pm 11.32* Δ	37.66 \pm 15.01* Δ	4.92 \pm 3.75* Δ
对照组	30	治疗前 44.87 \pm 11.98	49.52 \pm 16.12	8.96 \pm 4.52
		治疗后 43.75 \pm 12.56	45.04 \pm 13.86	7.62 \pm 4.26

注:与治疗前比较, $*P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3 讨论

肝动脉化疗栓塞是非手术治疗肝癌的主要治疗方法之一^[8]。然而,单纯的化疗介入治疗因一系列不

不良反应使患者的生活质量下降,患者依从性差,进而影响治疗效果。近年来大量的临床研究表明中药联合化疗具有增效减毒的作用,中药介入治疗肝癌也有了广泛的应用,主要手段包括成药成方的口服、血管介入、中药静脉注射等^[9-10],且适用于老年肝癌患者^[11]。因此,研究并探索出一种科学有效的中西医结合方法治疗中晚期肝癌具有十分重要的意义。

本院肿瘤科学术带头人潘敏求教授认为肝癌的发生、发展可归纳为正气亏虚,瘀毒内结,治疗应从“瘀、毒、虚”着手,以扶正祛邪为原则,疏肝健脾、祛瘀解毒为治法,拟逍遥散合四君子汤为基础加减组成肝复方,扶正抗癌,标本兼治,经多年临床验证治疗肝癌疗效确切。肝复方中党参、黄芪平补气血、健脾生津,柴胡疏肝解郁同为君药;白术、茯苓、法夏健脾和胃为臣药;郁金疏肝理气,活血化瘀止痛;白芍滋阴柔肝,养血舒肝;半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,又可抗肿瘤,为佐药;甘草调和诸药,为使药。共达疏肝健脾理气、祛瘀解毒之功效。肝癌肝郁脾虚证主因肝气郁滞,脾脏虚弱,久之瘀毒内结而成,故治以疏肝健脾、化瘀解毒为法。榄香烯注射液的主要成分是从传统中草药姜科植物温郁金(温莪术)中提取获得的萜烯类化合物,其主要成分莪术具有破血行气、消积止痛的功效。临床研究发现该药物有与抗代谢化疗药物相似的特征,有直接抑制肿瘤的作用^[12]。

本临床研究采用口服中药肝复方与榄香烯注射液经血管介入治疗相结合,能缓解肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌患者的主要症状,减轻介入治疗后的不良反应,在一定程度上保护肝癌患者介入术后肝功能、骨髓造血功能,起到减毒作用;能改善临床症状,稳定瘤体,在一定程度上延缓肿瘤生长,从而起到增效作用。本观察结果显示,治疗组治疗后瘤体

大小变化与对照组无明显差异,而在改善临床症状、提高生活质量、保护肝功能等方面均优于对照组,毒副反应明显低于对照组。表明辨证口服中药联合榄香烯注射液肝动脉介入治疗原发性肝癌可以稳定瘤体,提高患者生活质量,且不良反应小,安全可行,疗效确切,值得临床进一步推广运用。

参考文献:

- [1] Lau WY. Management of hepatocellular carcinoma [J]. JR Coll Surg Edinb, 2002, 47(1):389-399.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病分会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6):833-839.
- [3] 中华医学会.《临床诊疗指南》肿瘤分册[J]. 北京:人民卫生出版社, 2005:325-326.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:187.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [6] 周际昌. 实用肿瘤内科学(第2版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:537.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京:北京医科大学出版社, 1991:10-11.
- [8] 梁宏元, 卢再鸣. 原发性肝癌综合介入治疗现状与困惑[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1):44-47.
- [9] 李焱, 程明. 中晚期肝癌治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3):233-236.
- [10] 曾普华, 郜文辉, 潘敏求, 等. 益气化瘀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.
- [11] 曾普华, 叶书林, 郜文辉, 等. 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[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(6):74-77.
- [12] 谢恬, 李铖璐, 王淑玲, 等. 榄香烯脂质体系列靶向抗癌天然药物基础研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4):507-512.

(本文编辑 马薇)