

# 益气化瘀解毒方加减联合化疗栓塞治疗 中晚期原发性肝癌 37 例总结<sup>①</sup>

湖南省中医药研究院附属医院(410006) 曾普华 郜文辉<sup>②</sup> 蒋益兰 蔡美 潘敏求

**摘要** 目的:探讨益气化瘀解毒方加减联合化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。方法:将 67 例中晚期原发性肝癌患者随机分为两组,治疗组 37 例采用益气化瘀解毒方加减联合化疗栓塞治疗,对照组 30 例单行化疗栓塞治疗。结果:治疗组有效率(CR+PR)为 59.6%,而对照组仅为 46.7%,两组比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。结论:益气化瘀解毒方加减联合化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌疗效满意。

**关键词** 原发性肝癌;化疗栓塞;中西医结合疗法;益气化瘀解毒方

目前经皮肝动脉化疗灌注栓塞(TACE)为治疗不能手术切除的中晚期原发性肝癌的首选方法,因其存在的局限性及不良反应,远期疗效并不理想。中医药联合 TACE 治疗具有明显的减毒增效作用,提高了患者的生存质量,并能调节机体免疫功能,阻断肝肿瘤的血管生成,从而发挥抗复发和转移作用,提高患者的远期生存率。近年来,笔者运用益气化瘀解毒方加减联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌 37 例,疗效满意,并与单用化疗栓塞治疗的 30 例进行对照观察,现报告如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 两组 67 例均为 2008 年 9 月~2011 年 10 月我院住院病人,按随机数字表法分为 2 组。治疗组 37 例中,男 30 例,女 7 例;年龄 25~69 岁,平均 53.6 岁;肝功能 Child-pugh: A 级 25 例, B 级 12 例;临床分期: II 期 24 例, III a 期 13 例。对照组 30 例中,男 24 例,女 6 例;年龄 26~70 岁,平均 54.5 岁;肝功能 Child-pugh: A 级 20 例, B 级 10 例;临床分期: II 期 19 例, III a 期 11 例。两组性别、年龄、肝功能、临床分期等资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《临床诊疗指南·肿瘤分册》(中华医学会编著,2005 年人民卫生出版社出版)中原发性肝癌的诊断标准拟定。

1.3 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)不能手术或拒绝手术治疗者;(3)肝功能 Child 分级 A~B 级;(4)门静脉主干无癌栓、无显著门脉高压者;(5)无严重心、肺、肾及骨髓造血功能不全者;(6)卡氏

评分 $\geq 70$ 分;(7)预计生存期在 3 个月以上;(8)签知情同意书,愿意接受本治疗方案者。

## 2 治疗方法

两组均采用 Seldinger 法插管行肝动脉化疗灌注,先注入经稀释后的吡柔比星 40~60mg 和氟尿嘧啶 0.75~1g,后将进口超液化碘化油 10~15ml 与丝裂霉素 8mg 混悬液缓慢注入,血流明显减慢停止栓塞,完毕后拔除导管,加压包扎止血。4 周重复 1 次,术后护肝、护胃及对症支持治疗。两组均行 2 次化疗栓塞治疗。治疗组在化疗栓塞 1 周后服益气化瘀解毒方。处方:黄芪 30g 人参 10g 白术 15g 女贞子 20g 八月札 15g 莪术 15g 丹参 20g 半枝莲 30g 蛇舌草 30g 蜈蚣 3 条 壁虎 10g。腹痛者加香附、延胡索各 15g;发热者加生石膏 30g、柴胡、黄芩各 15g;黄疸者加茵陈 30g、生大黄 10g、栀子 10g;恶心呕吐者加半夏、砂仁各 10g、代赭石 30g;腹胀者加大腹皮 15g、木香 10g、猪苓 15g。每日 1 剂,水煎,每日两次内服。连服 60 天。对照组则单行化疗栓塞治疗。

## 3 疗效观察

3.1 观察项目 (1)近期疗效。(2)生活质量。(3)免疫功能。(4)血清中 VEGF、bFGF 水平检测。(5)毒副反应。

3.2 统计学方法 资料录入数据库,用 SPSS16.0 软件行统计学处理,计数资料采用  $t$  检验,计量资料采用  $\chi^2$  检验。检验水平  $\alpha = 0.05$ 。

3.3 疗效标准 (1)近期疗效标准<sup>[1]</sup>。CR(完全缓解):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(部分缓解):肿瘤最

① 本研究系 2010 年国家自然科学基金资助项目(编号:81001522)

② 湖南中医药大学中医学院(410007)

长径之和缩小 $\geq 30\%$ 以上,并至少维持 4 周;SD(稳定):肿瘤最长径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;PD(进展):最大径增大 $\geq 20\%$ ,或出现新病灶。总有效率以(CR + PR)计算。(2)生活质量评定。按 Karnofsky 评分标准评价,治疗后增加 $> 10$ 分者为改善;无变化为稳定;减少 $< 10$ 分为降低。第 1 次介入前 3 天、第 2 次介入后 4 周末计分。

3.4 两组近期疗效比较 治疗组 37 例中,PR 22 例,SD 14 例,PD 1 例,总有效率为 59.6%。对照组 30 例中,PR 14 例,SD 10 例,PD 6 例,总有效率为 46.7%。两组比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。

3.5 两组生活质量变化比较(见表 1)

表 1 两组治疗后生活质量变化比较

组别	n	改善	稳定	降低	总有效率%
治疗组	37	23	6	8	78.4*
对照组	30	12	5	13	56.7

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

3.6 两组治疗前后免疫功能变化情况比较(见表 2)

表 2 两组治疗前后免疫功能指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	NK	CD <sub>3</sub>	CD <sub>4</sub>	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>
治疗组	37	治前	18.15 $\pm$ 3.81	41.21 $\pm$ 8.59	29.06 $\pm$ 5.11	1.12 $\pm$ 0.26
		治后	36.15 $\pm$ 5.16 $\Delta$	58.19 $\pm$ 7.13 $\Delta$	40.06 $\pm$ 4.06 $\Delta$	1.69 $\pm$ 0.21 $\Delta$
		差值	17.98 $\pm$ 2.49*	16.98 $\pm$ 1.64*	11.02 $\pm$ 2.05*	0.59 $\pm$ 0.07*
对照组	30	治前	18.46 $\pm$ 3.58	40.59 $\pm$ 9.16	30.11 $\pm$ 6.12	1.20 $\pm$ 0.21
		治后	11.85 $\pm$ 2.52	36.76 $\pm$ 8.12	23.10 $\pm$ 5.64	1.01 $\pm$ 0.12
		差值	7.62 $\pm$ 1.01	4.13 $\pm$ 1.04	7.10 $\pm$ 1.15	0.20 $\pm$ 0.09

注:与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$ ;与对照组比较,\* $P < 0.01$

3.7 两组治疗前后 VEGF 和 bFGF 水平变化比较(见表 3)

表 3 两组治疗前后 VEGF 和 bFGF 水平变化比较(pg/ml  $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	n	术前	术后 1 周	术后 1 个月
VEGF	治疗组	37	287.57 $\pm$ 9.16 $\Delta$	302.14 $\pm$ 4.21*	149.18 $\pm$ 4.52*
	对照组	30	294.24 $\pm$ 7.19	375.64 $\pm$ 7.48	201.28 $\pm$ 5.19
bFGF	治疗组	37	10.29 $\pm$ 3.46 $\Delta$	20.46 $\pm$ 7.58*	9.18 $\pm$ 3.21*
	对照组	30	9.87 $\pm$ 2.91	25.94 $\pm$ 8.31	14.92 $\pm$ 5.09

注:与对照组比较, $\Delta P > 0.05$ ,\* $P < 0.05$

3.8 两组毒副反应比较 治疗组治疗后白细胞下降、恶心呕吐等副反应发生率分别为 27.1%、46.7%;而对照组分别为 51.4%、80%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 4 讨 论

原发性肝癌是严重危害人类生命健康的重大疾病,其发病率及死亡率有逐步升高的趋势。目前,而经肝动脉化疗栓塞术(TACE)已成为肝癌的非手术治疗的主要手段。但其远期疗效尚有待提高,5 年生

存率仅为 7%~10%<sup>[2]</sup>。由于我国肝癌病人中约有 90% 有乙肝病毒感染背景,合并肝硬化发生率为 85%~90%,TACE 术后常易出现恶心、呕吐、腹痛、发热等栓塞后综合征,常伴有肝功能损害、骨髓和免疫抑制等毒副作用,术后容易复发和转移,严重影响了术后远期生存率的提高。现代研究表明,肝癌 TACE 治疗后残留病灶的复发与肝内外转移是限制其疗效的主要原因。血管介入术后肝肿瘤侧支循环的建立是肝癌复发和转移及其预后不良的主要因素。血管生成水平显著升高可能是其主要分子生物学机制。预示着抗血管生成治疗联合 TACE 应用具有强大的抗癌优势。另有研究证实,化疗栓塞治疗促进了血液中 VEGF 和 bFGF 表达;血液中 VEGF 和 bFGF 的表达可能在一定程度上反映了化疗栓塞术后肿瘤血管生成状况。中医学认为,“瘀、毒、虚”是肝癌的基本病机。中晚期肝癌患者临床上常以肝区疼痛、乏力、食欲不振、腹胀等为主症,上腹肿块、肝区疼痛是“瘀”的客观表现;肝癌发展快,病情变化凶,肝炎病毒感染、黄曲霉素以及饮水污染是肝癌的主要病因因素,这些都属中医“毒”的范畴;肝癌病人常见纳差、腹胀、神疲、乏力、恶心、呕吐、腹泻、消瘦等“脾虚”之症;且瘀、毒、虚三者始终并存,互为因果,恶性循环,贯穿于肝癌整个病程。故中医治疗以“益气化痰解毒法”为主。本研究的临床效验方中黄芪、人参、白术、女贞子等益气健脾、补益肝肾;八月札、莪术、丹参等行气化痰散结;半枝莲、蛇舌草等清热解毒;蜈蚣、壁虎等以毒攻毒,全方药物配伍精要,补而不滞,清而不伐,攻补同用,标本兼治。组方药物富含人参皂甙、多糖、姜黄素、总黄酮、动物多肽毒素、糖蛋白等多种抗肿瘤活性成分,其中人参、莪术、半枝莲等多味中药有效成分经现代药理学研究提示有抗血管生成作用<sup>[3]</sup>。本研究结果提示,益气化痰解毒方加减联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌,发挥了协同抗肿瘤作用,改善患者的主要临床症状及生活质量,提高了机体免疫功能,并能减轻白细胞下降、恶心呕吐等毒副反应,降低了 VEGF 和 bFGF 水平,这可能在一定程度上抑制了肝肿瘤血管新生,有望发挥抗复发和转移作用,从而提高远期疗效,该研究值得进一步探讨。

#### 参考文献

[1] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学 2004, 2: 85-90.  
 [2] 汤钊猷. 汤钊猷临床肝癌学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2001, 124.  
 [3] 曾普华,刘伟胜. 原发性肝癌化疗栓塞术后积极抗血管生成的重要性——中医药抗血管生成研究的思路和方法初步探讨[J]. 现代肿瘤医学 2007, 7(15): 1022-1025.

(收稿日期: 2011-11-15)