

疏肝健脾化痰法治疗原发性肝癌的临床研究 *

黎才海

(江西省胸科医院 南昌 330006)

摘要:目的:观察疏肝健脾化痰法防治肝郁脾虚型肝癌介入化疗栓塞术后综合征的临床疗效。方法:选择江西省肿瘤医院肿瘤科肝郁脾虚型原发性肝癌患者 60 例,随机分为治疗组 30 例及对照组 30 例。两组在 TACE 术后均给予保肝、支持及对症等治疗,治疗组在上述治疗基础上合用以疏肝健脾化痰为法的逍遥散加味治疗,观察分析治疗效果。治疗前后分别评估记录患者中医证候、卡氏评分、生存期,同时检测并记录患者血清 VEGF 水平、甲胎蛋白(AFP)、T 淋巴细胞亚群等理化指标,统计并评价两组疗效。结果:治疗组中医临床证候疗效、卡氏评分、生存期均优于对照组,差别有统计学意义($P<0.05$);治疗组 VEGF、T 细胞亚群、AFP 水平与对照组治疗后对比,差别有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:逍遥散加味防治肝郁脾虚型肝癌介入化疗栓塞术后综合征疗效明确,可提高患者生活质量,降低 VEGF、AFP 水平,提高患者细胞免疫功能。

关键词:疏肝健脾化痰法;肝癌;化疗栓塞综合征;临床研究

中图分类号:R 735.7

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.04.031

原发性肝癌(PLC,以下简称肝癌)为临床常见恶性肿瘤,发病隐匿,恶性程度高,复发率高,目前尚无根治方法。因此,对肝癌患者进行有效、及时地干预治疗,提高其生存质量并延长生存期,具有重要的现实意义。肝动脉介入化疗栓塞术(TACE)已成为中晚期肝癌患者的首选治疗方案^[1],但发热、恶心呕吐、腹痛、短期的生活质量下降及肝功能减退等是 TACE 最常见的副反应(亦称为化疗栓塞综合征)。我科于 2005 年 9 月~2006 年 9 月采用逍遥散加味防治肝郁脾虚型肝癌 TACE 术后综合征 60 例,获得较好疗效。现将结果报道如下:

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2005~2006 年肝郁脾虚型肝癌住院患者 60 例,所有患者均经 B 超或 CT、AFP 检查诊断为原发性肝癌。将患者随机分为治疗组、对照组各 30 例。治疗组男性 20 例,女性 10 例;年龄 24~73 岁,平均年龄 49.75 岁;肿瘤直径 3.7~10.6 cm,平均 6.24 cm;国际抗癌协会临床分期:Ⅱ期 19 例,Ⅲ期 11 例。对照组男性 20 例,女性 10 例;年龄 27~75 岁,平均年龄 50.15 岁;肿瘤直径 4.1~11 cm,平均 6.42 cm;国际抗癌协会临床分期:Ⅱ期 20 例,Ⅲ期 10 例。两组患者性别、年龄、临床症状、肝功能、卡氏评分、临床分期等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 中医辨证标准 中医证候诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[2]中肝郁脾虚型证候。

1.3 西医诊断标准 参考 1999 年第四届全国肝癌学术会议提出的原发性肝癌临床诊断标准。

1.4 纳入病例标准 (1)全部病例均经明确的 MRI、CT 等影像学检查,结合 AFP 或肝穿刺病理确诊;(2)患者年龄在 18~75 岁;(3)符合肝郁脾虚证诊断标准;(4)预计生存期 ≥ 3 个月;(5)患者体力状况尚

好,卡氏评分 ≥ 60 分。

1.5 治疗方法 所有患者均采用 seldinger 技术经股动脉穿刺插管,先行血管造影,了解肿瘤部位、大小及供血状况,通过导管将栓塞剂选择性地注入靶血管。常用化疗药物:阿霉素 0.02~0.04 g、5-FU 0.5~1 g、丝裂霉素 0.01 g、THP 0.04 g,用量根据患者的肝肾功能 and 全身体质状况调整,用 10~30 mL 超液化碘化油加 1 种化疗药物进行乳化,将混悬剂做化学性栓塞,用明胶海绵颗粒或细条栓塞肿瘤血管,造影证实满意后结束治疗。两组患者术后均给予保肝、支持及对症等治疗。治疗组在上述治疗基础上合用逍遥散加味:柴胡 12 g、白芍 30 g、当归 10 g、白术 15 g、茯苓 15 g、丹参 15 g、赤芍 10 g、薄荷 10 g、生姜 6 g、甘草 5 g,每日 1 剂,水煎至 200 mL,每天 2 次,早晚分服。两组均以 28 d 为 1 个疗程,2 个疗程后判定疗效。

1.6 观测指标和方法

1.6.1 中医证候积分 治疗前后分别观察两组病例的症状及体征,包括胃脘或胁肋胀痛,腹胀,食少纳呆,便溏不爽,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。按轻重分无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)。

1.6.2 生活质量 参照 Karnofsky(KPS)评分标准于治疗前后各记录 1 次。

1.6.3 生存分析 生存期随访从治疗日起随访至 2008 年 2 月 20 日。

1.6.4 实验室检测 血清 VEGF 水平、T 淋巴细胞亚群、甲胎蛋白(AFP),治疗前后分别检测并记录 1 次,由我院免疫实验室完成。

1.7 疗效判定标准

1.7.1 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制订。显效:症状明显好转,即治

* 江西省卫生厅中医药资助项目(编号:2005A10)

疗后临床证候总积分值比治疗前下降 $\geq 70\%$ 。有效：症状好转，即治疗后临床证候总积分值比治疗前下降 $<70\%$ 而 $\geq 30\%$ 。无效：症状无明显改善，即治疗后临床证候总积分值比治疗前下降 $<30\%$ 。

1.7.2 生活质量疗效评定标准^[2] 提高：治疗后评分比治疗前增加 ≥ 10 分；降低：治疗后评分比治疗前减少 ≥ 10 分；稳定：评分增减在10分以内者。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计分析软件处理。计量资料数据以 $(\bar{X} \pm S)$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；等级资料采用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效对比 见表 1。两组有效率比较， $u=2.68, P<0.05$ ，差别有统计学意义。

表 1 两组中医证候疗效对比 例				
组别	n	显效	有效	无效
治疗组	30	3	12	15
对照组	30	0	6	24

2.2 两组生活质量对比 见表 2。

表 2 两组治疗前后 KPS 评分比较 $(\bar{X} \pm S)$ 分				
组别	n	治疗前	治疗后	
治疗组	30	67.33 $\pm$ 5.21	71.00 $\pm$ 7.12*	
对照组	30	69.00 $\pm$ 5.48	70.33 $\pm$ 6.15	

注：与本组治疗前对比，* $P<0.05$ ；两组治疗后对比， $P>0.05$ 。

2.3 两组生存期对比 见表 3。两组比较， $P<0.05$ 。

表 3 两组生存率比较 例(%)				
组别	n	<6 个月	>6 个月	>1 年
治疗组	30	5(16.7)	25(83.3)	9(30.0)
对照组	30	12(40.0)	18(60.0)	7(23.3)

2.4 两组治疗前后 AFP、VEGF 对比 见表 4。

表 4 两组治疗前后 AFP、VEGF 比较 $(\bar{X} \pm S)$				
组别	n	AFP(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	
治疗组	30	治疗前 81.84 $\pm$ 15.71	治疗前 68.01 $\pm$ 14.35	
		治疗后 71.50 $\pm$ 17.01 [△]	治疗后 60.25 $\pm$ 12.59 [△]	
对照组	30	治疗前 79.02 $\pm$ 18.17	治疗前 65.81 $\pm$ 13.19	
		治疗后 84.04 $\pm$ 18.41	治疗后 67.01 $\pm$ 12.61	

注：与治疗前对比，[△] $P<0.01$ ；与对照组治疗后对比，* $P<0.05$ ，[△] $P<0.01$ 。

2.5 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群对比 见表 5。治疗组治疗后 CD_3^+ 和 CD_4^+ 升高，与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.05$)， CD_8^+ 较治疗前略有升高，差异无显著性， CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前升高，差异有显著性 ($P<0.05$)。对照组治疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 均降低， CD_8^+ 升高， CD_4^+/CD_8^+ 降低，差异有显著性。

表 5 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 $(\bar{X} \pm S)$					
组别	n	$CD_3^+(\%)$	$CD_4^+(\%)$	$CD_8^+(\%)$	CD_4^+/CD_8^+
治疗组	30	治疗前 57.23 $\pm$ 6.04	35.29 $\pm$ 4.53	26.94 $\pm$ 3.22	1.31 $\pm$ 0.66
		治疗后 63.18 $\pm$ 5.22	39.42 $\pm$ 4.77	27.67 $\pm$ 2.89	1.42 $\pm$ 0.68
对照组	30	治疗前 58.71 $\pm$ 5.73	36.26 $\pm$ 2.86	26.45 $\pm$ 2.14	1.37 $\pm$ 0.70
		治疗后 55.31 $\pm$ 4.56	34.25 $\pm$ 2.36	29.63 $\pm$ 3.01	1.16 $\pm$ 0.31

2.6 两组 TACE 术后化疗栓塞综合征发生率比较 治疗组发生 15 例，占 50.0%；对照组发生 22 例，占 73.3%。两组比较，差异显著。

3 讨论

肝动脉化疗栓塞术是不能或不愿接受手术的原发性肝癌病人的首选治疗方法。在 TACE 治疗中，由于肿瘤坏死物质吸收入血而导致发热；肿瘤

坏死前肿胀，导致肝被膜紧张，引起腹痛等不良反应。TACE 治疗后，由于化疗药物刺激胃肠道黏膜及肿瘤坏死物质的吸收、化疗药物的细胞毒性作用造成脾胃功能、机体正气进一步受损，血瘀证加重，极大地影响了肝动脉化疗栓塞术的应用范围与治疗效果。而且多次肝动脉化疗栓塞引起的肝实质损害可使肝脏代偿功能下降，甚至出现肝脏萎缩，这种肝功能的损害势必影响到患者的远期生存。

目前 80% 以上的原发性肝癌病人就诊时已属中晚期，中晚期肝癌属于中医学“积聚”、“痞块”的范畴，肝癌与脾虚有着密切的关系。《难经·五十六难》曰：“脾之积名曰痞气，在胃脘，覆大如盘。久不愈，令人四肢不收，发黄疸，饮食不为肌肤。以冬壬癸日得之。何以言之？肝病传脾，脾当传肾，肾以冬适王，王者不受邪，脾复欲还肝，肝不肯受，故留结为积。故知痞气以冬壬癸日得之。”从脾积的发病部位和症状“在胃脘，覆大如盘。久不愈，令人四肢不收，发黄疸，饮食不为肌肤”看，它与肝癌极为相似。原发性肝癌常见主症：纳呆、消瘦、胁痛、上腹肿块等，肝癌晚期的几大症状：发热、黄疸、腹水等，皆可从脾虚气滞的角度来认识。另外，肝癌患者普遍存在“瘀血”证之病理改变，其发生贯穿于肝癌病变过程的始终。总之，原发性肝癌的主要病机是肝脾同病、肝郁脾虚、瘀血阻滞，治疗重点是调理肝脾两脏，疏肝健脾、活血化瘀是治疗原发性肝癌的有效方法。逍遥散中白术、茯苓、炙甘草健脾扶正，柴胡、薄荷疏肝解郁，白芍柔肝养阴，生姜和胃降逆，丹参、赤芍活血化瘀，诸药联合应用脾气健旺，气血生化有源，脾虚气滞血瘀得以纠正。研究表明^[3]健脾理气中药能明显减轻患者的临床症状，提高患者的生活质量，使生存率有所提高，能显著提高 T 淋巴细胞免疫功能，还能降低 VEGF、AFP 水平。健脾理气中药具有一定的抑制癌细胞、诱导癌细胞凋亡^[4]、保护肝脏、提高免疫功能等多方面效应，对放化疗具有解毒增效作用^[5]，辅助介入栓塞治疗有助于减少化疗栓塞综合征的发生。综上分析，逍遥散加味联合介入治疗的疗效明显优于单纯介入治疗，是治疗中晚期肝癌行之有效的方法，值得进一步研究。

参考文献

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 23-24
[2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 45-47
[3] 赵增虎, 杜欣, 刘秀芳, 等. 肝动脉化疗栓塞结合健脾理气中药治疗中晚期肝癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(1): 62-63
[4] 郭伟剑, 于尔辛, 郑颂国, 等. 健脾理气药诱导人肝癌细胞 SMMC 7721 凋亡的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(1): 52-55
[5] 于尔辛. 中西医结合实用消化系肿瘤学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1995. 369-418

(收稿日期: 2011-04-11)