

· 临床论著 ·

中药灌注栓塞为主综合治疗原发性肝癌的临床研究

徐 凯 罗海英 李柳宁 邓 宏 白建平 郑剑霄 曾越灿 刘宇龙

摘要 目的 研究中药抗癌制剂灌注栓塞为主、中医辨证施治为辅的综合治疗方法对原发性肝癌的治疗效果和毒副反应。方法 41 例肝癌患者分为治疗组和对照组。治疗组(18 例)予莪术油微球和華蟾素、艾迪注射液、碘化油等经肝动脉灌注栓塞,对照组(23 例)给予化学治疗药物和碘化油等灌注栓塞,两组同时给予中医辨证施治。结果 治疗组、对照组稳定率分别为 77.78%、69.57%,差异无显著性。治疗后乏力、食欲不振改善情况,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。两组 6、12、24 个月的生存率分别为 61.11% 和 56.52%、27.78% 和 30.43%、22.22% 和 26.09%,差异无显著性。治疗前后的白细胞下降、血小板下降、血红蛋白下降和恶心呕吐等毒副反应,治疗组的发生率均低于对照组,其中白细胞下降、恶心呕吐差异有显著性($P < 0.05$)。结论 中药抗癌制剂灌注栓塞为主的综合治疗方法对原发性肝癌有较好的近期疗效,毒副反应轻,患者耐受性好。其远期疗效有待进一步观察。

关键词 中药灌注栓塞 综合治疗 原发性肝癌

Clinical Study on Comprehensive Treatment of Primary Liver Cancer Mainly with Chinese Medicinal Perfusion/Embolization XU Kai, LUO Hai-ying, LI Liu-ning, et al The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510120)

Objective To study the clinical efficacy and adverse reaction of comprehensive therapy mainly with Chinese anti-cancer medicinal perfusion/embolization and assisted with Chinese drug-therapy based on TCM Syndrome Differentiation in treating primary liver cancer. **Methods** Forty-one patients with liver cancer were divided into the treated group and the control group. To the treated group turmeric oil microballoon, cinobufotalin, Aidi injection and iodized oil were given via hepatic artery perfusion/embolization, and to the control group chemotherapeutic agents and iodized oil were given for instead. Besides, both groups were given Chinese herbs according to TCM Syndrome Differentiation additionally. **Results** The tumor inhibitory rate in the treated group and the control group was 77.78% and 69.57% respectively, with insignificant difference between them. The improvement of fatigue and anorexia in the treated group was better than that in the control group($P < 0.05$). The 6-month, 12-month and 24-month survival rate in the treated group and control group was 61.11% vs 56.62%, 27.78% vs 30.43% and 22.22% vs 26.09%, respectively, the difference between the two groups was insignificant. The occurrence of adverse reactions such as decreasing of white blood cells, platelet and hemoglobin, nausea and vomiting were obviously lower in the treated group than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Chinese anti-cancer medicinal perfusion/embolization has affirmative short-term clinical effect in treating primary liver cancer with few adverse reactions, which was tolerable to patients, but its long-term clinical efficacy needs further observation.

Key words Chinese medicinal perfusion/embolization, comprehensive treatment; primary liver cancer

我院于 2001 年 1 月—2002 年 9 月间,对 18 例原发性肝癌(以下简称肝癌)患者以中药抗癌制剂灌注栓塞及中医辨证治疗,同时设立化疗药灌注栓塞及中医

辨证治疗对照组进行比较研究。现将结果报道如下。

资料与方法

1 病例选择

1.1 诊断标准 按中国抗癌协会肝癌专业委员会于 1999 年 11 月在成都第四届全国肝癌学术会议上

作者单位 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510120)

通讯作者 徐 凯 Tel 020-81887233 转 34830 E-mail:

xukaiguangzhou@263.net

通过的肝癌诊断及分期标准^[1]。中医辨证分型参考 1993 年中华人民共和国卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》中有关原发性肝癌辨证分型标准^[2],分为肝郁脾虚型、气滞血瘀型、湿热蕴结型、湿瘀搏结型及肝肾阴亏型。

1.2 纳入标准 (1)符合肝癌的诊断标准 (2)有手术禁忌症或不愿手术的 I 期患者 (3)所有具备介入治疗适应症的 II 期肝癌患者和部分 III 期患者 (4)预计生存期在 3 个月以上, Karnofsky 评分在 60 分以上; (5)年龄为 18~70 岁。

1.3 排除标准 (1)年龄在 18 岁以下或 70 岁以上 (2)妊娠期或哺乳期妇女 (3)合并有严重的心脑血管疾病、肾功能障碍、严重的血液系统疾病、精神病患者 (4)3 个月内已接受过抗癌治疗且有效者,如:全身化疗、放射治疗、手术治疗及介入治疗等 (5)癌灶占全肝比例 >70% 者 (6)门脉主干癌栓 (7)肝脏功能经 Child-Pugh 分级为 C 级者 (8)已有肝外转移者 (9)肝内较大动-静脉瘘不能栓塞者 (10)不愿接受研究措施者。

2 临床资料 41 例患者分为治疗组与对照组。治疗组 18 例均为男性,年龄 32~68 岁,中位数为 50 岁;I 期 1 例,II 期 3 例,III 期 14 例;肝细胞癌 5 例,临床诊断 13 例;肝功能 Child 分级:A 级 5 例,B 级 13 例,肝郁脾虚型 4 例,气滞血瘀型 3 例,湿热蕴结型 5 例,湿瘀搏结型 4 例及肝肾阴亏型 2 例。对照组 23 例中,男性 19 例,女性 4 例;年龄 34~70 岁,中位数为 52 岁;I 期 1 例,II 期 4 例,III 期 18 例;肝细胞癌 6 例,胆管细胞癌 1 例,临床诊断 16 例;肝功能 Child 分级:A 级 5 例,B 级 18 例,肝郁脾虚型 5 例,气滞血瘀型 4 例,湿热蕴结型 5 例,湿瘀搏结型 6 例,肝肾阴亏型 3 例。两组病例资料经统计学处理,差异无显著性 ($P>0.05$),具有可比性。

3 治疗方法 所有病例均采用 Seldinger 法穿刺股动脉,在数字减影动脉造影术(DSA)下利用 5-F/RH 导管选择进入肝总动脉先行造影诊断,明确肿瘤供血动脉后再超选择进入。对于肿瘤供血动脉较细,超选择困难者,则选用微导管(PS)超选择至肿瘤供血动脉。灌注应在 DSA 密切监视下进行,不能有药物反流。当肿瘤供血动脉流速明显减慢或开始反流时,应停止灌注。治疗组首先将中药抗癌制剂稀释后缓慢灌注:肝郁脾虚、肝肾阴亏两型予艾迪注射液(贵州益佰制药有限责任公司生产)50~60 ml 一次灌注,同时配合每日静脉滴注 40~60 ml,连用 10 天。气滞血瘀、湿热蕴结、湿瘀搏结 3 型予华蟾素注射液(安徽淮北金蟾

药业总公司生产)20~30 ml 一次灌注,同时配合每日静脉滴注 20~30 ml,连用 10 天。再将莪术油微球(我院制剂室生产)与碘化油按每 100 mg 莪术油微球与 2 ml 碘化油混合,制成混悬液,然后缓慢不间断的经导管注入。根据瘤体大小,中药莪术油微球灌注单次剂量一般在 0.2~1.0 g 之间。所有各型患者均口服肝复乐(湖南冷水江制药厂),每天 4~6 粒,分 3 次,连续服用至少 3 个月。

对照组灌注时,首先灌注稀释后的化疗药物吡喃阿霉素(THP-ADM)60~80 mg,顺铂(DDP)80~100 mg,再灌注丝裂霉素(MMC)12~20 mg 与超液化碘油的混悬液,根据瘤体大小及灌注中的血流速度,一般超液化碘油灌注剂量在 5~15 ml 之间。如瘤体较大,可用明胶海绵碎块灌注栓塞肝肿瘤主要供血动脉(肝内动脉 2~3 级分支)。两组患者灌注栓塞治疗为 2~4 次。

治疗组与对照组均辨证用药:肝郁脾虚型予逍遥散加减:柴胡 12 g 郁金 12 g 白芍 15 g 茯苓 15 g 白术 15 g 甘草 6 g,气滞血瘀型予膈下逐瘀汤加减:当归 10 g 川芎 10 g 桃仁 10 g 牡丹皮 12 g 赤芍 15 g 乌药 10 g 延胡索 12 g 香附 10 g 枳壳 10 g 甘草 6 g,湿热蕴结型予甘露消毒丹加减:滑石 15 g 茵陈 30 g 黄芩 12 g 石菖蒲 10 g 藿香 12 g 白豆蔻 6 g(后下),湿热瘀毒型予茵陈蒿汤加减:茵陈蒿 30 g 栀子 12 g 大黄 12 g 郁金 12 g 赤芍 15 g,肝肾阴亏型予一贯煎加减:北沙参 15 g 麦冬 15 g 当归 12 g 生地黄 15 g 枸杞子 15 g 香附 12 g。水煎服,每天 1 剂。自入院始至少连续服用 3 个月。

4 观察指标 观察两组肝癌的病灶变化、症状缓解、生存率及不良反应等,病灶大小变化参照 WHO 肿瘤病灶疗效标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)。症状缓解参照《中药新药临床研究指导原则》症状分级量化表^[4],不良反应参照 WHO 临床实验常见毒副反应分级标准^[5]。

5 统计学方法 计量资料治疗前后及两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 瘤体变化 治疗组 CR、PR、NC、PD 分别为 0、2、12、4 例,有效率、稳定率分别为 11.11%、77.78%;对照组 CR、PR、NC、PD 分别为 0、3、13、7 例,有效率、稳定率分别为 13.04%、69.57%;经 χ^2 检验,两组差异无显著性 ($P>0.05$)。

2 两组治疗前后临床症状缓解情况比较 见表 1。治疗组治疗后乏力、食欲不振较治疗前有显著改善 ($P<0.05$)。疼痛、腹胀缓解不明显。对照组治疗后较治疗前症状有所缓解,但差异无显著性($P>0.05$)。治疗组较对照组乏力、食欲不振减轻明显,差异有显著性($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后临床症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	时间	疼痛	乏力	食欲不振	腹胀
治疗 18	治疗前	2.01±1.16	2.98±0.73	2.55±0.17	1.98±0.86
	治疗后	1.61±0.57	1.76±0.51*	0.79±0.26*	1.54±0.68
对照 23	治疗前	2.04±0.99	2.99±0.86	2.46±0.29	2.00±1.02
	治疗后	1.83±0.96	2.84±1.01 [△]	1.84±0.97 [△]	1.97±0.88

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗组治疗后比较,[△] $P<0.05$

3 两组生存率比较 所有病例治疗后生存均满 2 年,并随访至 2004 年 9 月。治疗组失访 2 例,随访率为 88.89%;对照组失访 3 例,随访率 86.96%。治疗组、对照组 6、12、24 个月生存率分别为 61.11%(11/18)、56.52%(13/23);27.78%(5/18)、30.43%(7/23);22.22%(4/18)、26.09%(6/23);经 χ^2 检验,两组间差异无显著性($P>0.05$)。

4 两组不良反应比较 两组白细胞下降、血小板下降、血红蛋白下降和恶心呕吐等不良反应发生率治疗组均低于对照组,其中白细胞下降及恶心呕吐两组差异有显著性($P<0.05$)。

表 2 两组治疗后不良反应比较 (例)

不良反应	治疗组($n=18$)					对照组($n=23$)				
	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
白细胞下降	5	0	0	0	27.78*	9	4	2	0	65.21
血小板下降	3	2	0	0	27.78	6	4	0	0	43.48
血红蛋白下降	2	2	0	0	22.22	7	2	0	0	39.13
恶心呕吐	8	2	0	0	55.56*	15	5	2	1	100

注:与对照组比较,* $P<0.05$

讨 论

肝癌是肿瘤中多发和高病死率疾病,除早期发现并行手术治疗外,对不宜手术的病例,介入治疗是较好的治疗手段,多作为非手术治疗的首选方法。20 世纪 80 年代起,国内外已普遍开展了化疗灌注栓塞的临床研究,疗效确切,但对肝功能损害严重。肝癌患者本身肝脏大多已有明显的器质性和功能性改变,即肝炎、肝硬化和肝功能损伤。肝功能的恶化和肝硬化的并发症一直是肝癌患者的主要死因之一。因此在肝癌的治疗中,必须保护肝功能和机体的免疫机制,而不是破坏和削弱它们。在这方面中医药有独特的优势,其抗癌、低毒、保肝和增强免疫机制的独特性能,可扩大肝癌介入

治疗的适应症,减轻灌注栓塞治疗的不良反应。

中药莪术油微球是我院与沈阳药科大学在“九五”期间共同研制的中药抗癌栓塞剂,主要用于肝癌的灌注栓塞治疗。莪术油是从浙江瑞安产的莪术中所提取。中医学认为,莪术辛、苦、温,入肝、脾经,功能行气破血、消积止痛。古代中医学家早已将莪术用于肿瘤的治疗,如《本草图经》言“治积聚诸气,为最要之药。”《明医指掌》中谓“止痛消瘀,瘕痞癥,通经最宜。”《本草通玄》曰“专走肝家,破积聚恶血,疏痰食作痛。”有研究认为,从莪术中提取的莪术油内含莪术醇、 β -榄香烯、莪术二酮等多种抗癌活性成分,除能直接杀伤癌细胞、调整机体免疫功能和抗肝作用外,尚能通过诱导肿瘤细胞凋亡而抑制其增殖^[6]。含药微球一方面栓塞微动脉,导致肿瘤组织缺血、缺氧;另一方面因栓塞导致局部血流变慢,有利于从微球中缓释出的莪术油停滞于局部肿瘤组织而杀灭癌细胞。灌注莪术油微球导致的肿瘤坏死程度远较空白微球严重,提示其功效应归于微球的栓塞与莪术油抗癌的复合作用^[7]。艾迪注射液能抗癌、提高机体免疫力、改善临床症状、延长患者生存期^[8],华蟾素能直接损伤包括肝癌在内的 3 种消化系统肿瘤细胞 DNA,并由此导致细胞坏死^[9]。碘化油是常用的造影制剂,目前常用于血管内栓塞治疗肝癌等实体瘤,具有良好的末梢栓塞作用。

本研究显示,以中药莪术油微球灌注栓塞为主的中医综合方案治疗肝癌,其抗肿瘤作用与对照组比较差异无显著性,两组的 6、12、24 个月生存率比较,差异无显著性,但两组间不良反应发生率比较,差异有显著性,说明中药抗癌制剂介入灌注栓塞治疗肝癌,在减轻不良反应方面有优势。与文献报道的同类研究比较,本研究对实体瘤疗效和 2 年内生存率方面不具有优势,可能与纳入病例较少及我院收治的多为晚期病例有关。本研究表明中医药参与的治疗方案对减轻症状、毒副反应、保护机体正常功能方面有一定优势。

参 考 文 献

1 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌诊断标准.中华肝脏病杂志 2000 8(3):135.
Hepatocarcinoma Speciality Committee of Anti-cancer Association. Diagnosis standard of primary carcinoma of liver. Chin J Hepatol 2000 8(3):135.

2 中华人民共和国卫生部制定发布.中药新药临床研究指导原则.第 1 辑.1993:70—71.
Ministry of Health, P. R. China. Guiding principle of clinical research on new drugs of TCM. 1 st Vol. 1993:70—71.

3 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results

- of cancer treatment. *Cancer* 1981 ;47(1):207—214.
- 4 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:211—212.
 - Zheng XY. Guiding principle of clinical research of new drugs of TCM. Beijing: China Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002:211—212.
 - 5 陈振东, 孙燕, 王肇炎. 实用肿瘤并发症诊断治疗学. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1997:369.
 - Chen ZD, Sun Y, Wang ZY, et al. Practical diagnostics and therapeutics of tumor complication. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 1997:369.
 - 6 杨骅, 王仙平, 郁琳琳, 等. 榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡. *中华肿瘤杂志* 1996 ;18(3):169—172.
 - Yang H, Wang XP, Yu LL, et al. The antitumor activity of elemene is associated with apoptosis. *Chin J Oncol* 1996 ;18(3):169—172.
 - 7 吴万垠, 邓嵘. 经肝动脉灌注莪术油微球对大鼠移植性肝癌的治疗作用. *中华肝脏病杂志* 2000 ;8(1):24—26.
 - Wu WY, Deng R. Therapeutic efficacy of microsphere-entrapped curcuma aromatica oil infused via hepatic artery against transplanted hepatoma in rats. *Chin J Hepatol* 2000 ;8(1):24—26.
 - 8 吴继萍. 艾迪注射液的药效与应用. *中医研究* 2003 ;16(2):59—61.
 - Wu JP. Potency and application of Aidi injection. *Tradit Chin Med Res* 2003 ;16(2):59—61.
 - 9 张振玉, 张昆和, 王崇文, 等. 华蟾素对三种消化系统肿瘤细胞杀伤机制研究. *中药药理与临床* 1999 ;15(5):28—29.
 - Zhang ZY, Zhang KH, Wang CW, et al. Cytotoxicity of cinobufotalin on three digestive tract tumor cells *in vitro*. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* 1999 ;15(5):28—29.

(收稿 2004-09-29 修回 2004-11-20)

自拟杀胚止痛止血消瘀汤治疗异位妊娠的疗效观察

贾 曦¹ 袁瑞兰² 陶林芬²

笔者 2001 年 1 月—2003 年 9 月在临床中运用自拟杀胚止痛止血消瘀汤治疗异位妊娠 16 例, 取得满意疗效, 现报告如下。

临床资料 36 例均为住院患者, 均有停经史伴不规则阴道流血, 突发下腹胀痛或撕裂样痛, 疼痛拒按。妇科检查: 阴道有少量血, 宫颈举痛, 子宫大小正常, 患侧附件可触及包块、压痛明显, 拒按。B 超示: 子宫大小正常, 宫旁有低回声, 包块直径 3~4 cm, 直肠凹陷处有少量积液。实验室检查: 血、尿 HCG 阳性, 符合《妇产科学》(郑怀美主编, 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1980:116) 中异位妊娠诊断标准。按患者意愿分为两组。治疗组 16 例, 平均年龄(27.36±3.67)岁, 停经天数(42.57±5.47)天。对照组 20 例, 平均年龄(28.54±3.67)岁, 停经天数(49.24±3.65)天。两组资料比较, 差异无显著性($P>0.05$)。

治疗方法 治疗组: 息隐(米非司酮片)50 mg, 1 天 2 次空腹温开水送服, 共 3 天。中药自拟杀胚止痛止血消瘀汤: 仙鹤草 30 g 茜草根 12 g 三七 6 g 五灵脂 10 g 三棱 9 g 莪术 9 g 刘寄奴 15 g 生地黄 18 g 牡丹皮 15 g 半枝莲 30 g 香附 15 g 元胡 18 g 全蝎 3 g 赤芍 15 g 川芎 9 g 川牛膝 9 g 天花粉 6 g 每天 1 剂, 水煎 3 次, 取汁共 600 ml, 分 4 次温服, 每次 150 ml, 共 5 天。对照组: 口服息隐, 剂量及

服法同治疗组, 并加常规西药, 即: 头孢噻肟钠 2 g 加入生理盐水 250 ml 中, 每天 2 次静脉滴注以抗炎。两组均以 5 天为 1 个疗程。

结 果

1 疗效评定标准 治愈: 治疗 1~2 个疗程, 胚胎发育停止, 症状、体征消失, B 超示子宫双附件正常, 血、尿 HCG 阴性; 好转: 治疗 1~2 个疗程, 胚胎发育停止, 症状消失, 体征好转, 包块缩小, 血、尿 HCG 阴性; 无效: 在治疗 1~2 个疗程内出现手术指征而行手术治疗。

2 结果 治疗组 16 例, 治愈 14 例, 有效 2 例, 总有效率 100%; 对照组 20 例, 治愈 6 例, 有效 10 例, 无效 4 例, 总有效率 80%, 两组总有效率比较, 差异有显著性($P<0.05$)。

体 会

中医学认为, 异位妊娠属于少腹“积聚”、“瘕”病症范畴, 审其病因为气滞血瘀, 冲任脉络不畅, 辨其病机为胚胎异位于胞宫之外, 临床治疗理当抓住时机, 以杀胚死胎为主, 以防异位妊娠破裂, 造成腹腔内大出血, 继而并发失血性休克危及患者生命。自拟杀胚止痛止血消瘀汤中, 天花粉、元胡、全蝎、刘寄奴杀胚止痛, 三棱、莪术、五灵脂、川芎、赤芍软坚散结, 仙鹤草、茜草根、三七止血消瘀, 生地黄、牡丹皮、半枝莲清热消炎, 加用息隐确保杀胚成功。对未破裂异位妊娠治疗, 效果确切满意, 安全可靠, 并避免手术创伤, 值得推广应用。

(收稿 2004-07-21 修回 2004-09-10)

1. 作者单位: 新疆兵团北屯农十师疾病控制中心(新疆北屯 836000) 2. 新疆兵团北屯医院