

莲龙消积方改善中晚期原发性肝癌患者生活质量的临床疗效评价

储真真¹ 黄祝晓³ 李 茜³ 陈历宏² 陈正光¹ 胡振华² 蔡志强²
唐爱军² 王 佳³ 冯永嘉³ 单贝贝³

(1 北京中医药大学第一临床医学院肿瘤,北京,100700; 2 湖南省长沙市岳麓区人民医院肿瘤,长沙,410000;

3 北京中医药大学东直门医院硕士研究生,北京,100700)

摘要 目的:评价莲龙消积方改善中晚期原发性肝癌患者生活质量的临床疗效,探讨中医药治疗肝癌的效应机制,并探索肝癌治疗的最佳方式方法。方法:采用开放性随机对照研究方法,将中晚期原发性肝癌患者分为中药组(莲龙消积方组)(40例)、综合治疗组(莲龙消积方联合榄香烯西药介入组)(40例)及单纯西药介入组(45例)。疗程30d,为1个观察周期,观察比较3组中医证候、体能状况(Karnofsky Performance Score, KPS评分)、肿瘤患者生活质量(Quality of Life, QOL评分)及AFP值变化情况指标。结果:3组比较,在改善中医证候、KPS及QOL方面,中药组明显优于单纯化疗介入组,差异有统计学意义($P < 0.05$);综合治疗组降低甲胎蛋白(Alpha Fetal Protein, AFP)值明显优于中药组、化疗介入组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:莲龙消积方能够缓解中晚期原发性肝癌患者临床症状、改善AST及ALT、提高体能、改善生活质量。

关键词 莲龙消积方;生活质量;中晚期原发性肝癌

Evaluation of Clinical Efficacy of Lotus Dragon Eliminating Tumor Prescription on Improving Living Quality of Patients with Middle-late Primary Liver Cancer (PLC)

Chu Zhenzhen¹, Huang Zhuxiao³, Li Xi³, Chen Lihong², Chen Zhengguang¹, Hu Zhenhua², Cai Zhiqiang²,
Tang Aijun², Wang Jia³, Feng Yongjia³, Shan Beibei³

(1 The Oncology Department in the First Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 The Oncology Department in the People's Hospital of Yuelu District in Changsha City, Changsha 410000, China; 3 Master degree candidate of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Lotus dragon eliminating tumor prescription on improving living quality of patients with middle-late primary liver cancer (PLC), discuss the effect mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) treatment of liver cancer, and explore the most effective treatment method of liver cancer. **Methods:** Using open and comparative trial, middle-late PLC, were randomly divided into three groups, namely Lotus dragon eliminating tumor prescription group (40 cases), lotus dragon eliminating tumor prescription combined elemiene and chemotherapy drugs intervention group (40 cases), Singly western medicine chemotherapy drugs intervention group (40 cases). A treatment course of thirty days was count as an observation period. The TCM syndrome integral and AFP value change of three groups before and after treatment were observed and analyzed statistically, as well as liver function, Physical status (KPS) score, Tumor patients' quality of life QOL score. **Results:** In the improvement of traditional Chinese medicine syndrome, the comparison of KPS score and the comparison of QOL score, the effective rate of Comprehensive treatment group and the TCM group were superior to the chemotherapy interventional group, the difference has statistical significance ($P < 0.05$); The effective rate of Comprehensive treatment group to reduce the AFP was superior to the TCM group and chemotherapy interventional group, the difference has statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Lotus dragon eliminating tumor prescription can ease the clinical symptoms of middle-late stage primary liver cancer patients, AST and ALT value, enhance physical fitness and improve the quality of life.

Key Words Lotus dragon eliminating tumor prescription; Quality of life; Middle-late primary liver cancer

中图分类号: R273 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.025

原发性肝癌(简称肝癌)是我国高发且常见的严重危害人类生命和健康的恶性肿瘤之一。因其具有起病隐匿,潜伏期长、恶性度高、生存质量差、生存期短等特点,故有“癌中之王”之称,其死亡率居消化系统恶性肿瘤的第三位。肝癌发病原因主要与乙型肝炎病毒感染、长期接触黄曲霉素、饮水污染及乙醇性肝硬化等有关,而乙型肝炎病毒感染是我国肝癌发病的首要原因^[1]。因为肝癌发病原因尚不完全明确,难以预防,且病情隐匿,发展迅速,早期诊断困难,多数患者在诊断时已属中晚期,所以也使其成为临床上最难治疗的顽症之一。

在肝癌治疗上,强调综合治疗的原则,早期进行手术切除或肝移植,中晚期采取动脉栓塞、局部消融、化疗、生物治疗以及中医药治疗等综合模式^[2]。介入治疗是通过经肝动脉灌注化疗药持续性的杀死癌细胞,通过栓塞肿瘤的供血动脉使肿瘤缺血坏死,从而达到抑制肿瘤生长目的,是目前公认的不可切除的中晚期肝癌主要治疗手段^[3],但由于价格昂贵,有些患者接受不了。中医药作为目前强调的综合治疗的一部分,发挥着越来越重要的作用,并逐渐成为肝癌治疗的趋势。为了发挥中医药治疗优势,提高对原发性肝癌的治疗效果,我们开展了莲龙消积方治疗原发性肝癌的临床研究,该项研究是在辨病与辨证相结合的原则指导下,探索肝癌治疗的最佳措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所有病例(125例)来源于湖南省长沙市岳麓区人民医院(即:现在的湖湘肿瘤医院)2012年9月至2014年3月收集的住院病例,采用开放性随机对照研究的方法分为3组,即中药组40例,综合治疗组40例,化疗介入组45例。其中男106例,女19例,年龄范围23~69岁,平均年龄为(49.8±10.2)岁;肝癌III期患者59例,IV期患者66例。3组患者入组时的一般情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例纳入标准 1)参照2010年中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范》^[4]制定,符合原发性肝癌的诊断标准,确诊为中晚期原发性肝癌(主要以临床诊断及临床TNM分期诊断为主);2)根据2002年《中药新药临床研究指导原则》^[5]及21世纪全国高等中医药院校教材《中医内科学》^[6],符合中医肝郁脾虚、气血瘀滞的证型标准;3)无严重心、肺、肾及消化道等重要脏器疾病,肝功能Child-Pugh分级为A、B级,Karnofsky评分60分以上;4)预计生存

期在3个月以上,情况尚好;5)1个月内未参加过药品临床试验;6)愿意接受本研究治疗,依从性较好者。

1.3 病例排除标准 1)继发性肝癌者;2)伴有心、肝、肾等重要脏器严重损害者;3)伴上呼吸道感染未得到控制者;4)肝细胞肝癌手术后复发者,有神经系统严重病变者;4)周内出现消化道出血或有出血倾向性疾病患者;5)高黄疸、全身广泛转移、门静脉主干完全栓塞以及终末期患者;6)肝内肿瘤播散;合并其他疾病,无法完成TACE治疗;7)介入治疗禁忌证者;8)妊娠或哺乳期妇女;9)估计自然生存期在2个月以下,或Karnofsky评分<60分者;10)治疗观察过程中依从性差,未能按疗程用药而无法判断疗效;或资料不全而影响疗效判断者;11)最近1个月内接受过放疗、介入、化疗或手术治疗者。

1.4 治疗方法及疗程 中药组:口服莲龙消积方,日1剂,早晚2次分服,100 mL/次;莲龙消积方药物组成:半枝莲15 g、穿山龙30 g、莪术8 g、鸡内金30 g、郁金10 g、生黄芪30 g、薏苡仁30 g、生甘草6 g。制成免煎颗粒,连续口服30 d为1个疗程。综合治疗组:在口服莲龙消积方基础上,应用榄香烯及化疗药行肝动脉栓塞术。用法用量:口服莲龙消积方同中药组,将化疗药物(奥沙利铂200 mg,5-氟尿嘧啶1 000 mg,吡喃阿霉素40 mg)经股动脉缓慢推入肿瘤供血动脉后,再将榄香烯乳注射液600 mg推入。介入方法:采用改良Seldinger穿刺方法,经股动脉穿刺后将导管插入肝固有动脉或左、右肝动脉或肿瘤供血的动脉内给予灌注药物,且与超液化碘油10 mL充分混合成乳剂栓塞。(主要器材设备:西门子数字减影机,Cordis公司的导管、导丝、穿刺针和支架、引流导管等)。介入治疗前1周开始口服莲龙消积方,连续服30 d,行1周期介入治疗。化疗介入组:介入用药:奥沙利铂200 mg,5-氟尿嘧啶1000 mg,吡喃阿霉素40 mg。介入方法同综合治疗组;疗程:行1周期介入治疗。各组均常规给予护肝、制酸护胃等对症支持治疗。

1.5 观察指标及疗效评价标准 主要根据患者中医症候积分、肿瘤标志物AFP值变化、KPS及肿瘤患者QOL来评价疗效。1)中医症候积分^[5]:观察症状包括肝区疼痛、乏力、消瘦、黄疸、腹胀、纳差、便溏、口干口苦等。并将这些中医证候各症状体征分为轻度、中度、重度,分别记以1分、3分、5分,记录各组治疗前后中医症候量化积分,观察各组患者治疗前后的中医证候,中医证候积分减分率 $\geq 70\%$,认

定显效, $\geq 30\%$ 认定有效, 不足 30% 则无效。2) 肿瘤标志物 AFP 值变化: 将 AFP 下降分为 3 种情况, 即下降至正常、下降未至正常、升高。其中将下降至正常、下降未至正常作为总下降率的标准。3) KPS^[7]: 采用 Kamofsky 评分法 (KPS 百分法) 评定, 依据患者病情、能否正常活动、生活自理程度, 把患者的健康状况视为总分 100 分, 10 分一个等级。改善为增加 10 分以上者, 稳定为治疗前后变化不超过 10 分者, 恶化为治疗后下降 10 分以上者, 其中将改善作为总改善率的标准。4) 肿瘤患者 QOL^[8]: 参照 1990 年中国试行的肿瘤患者生活质量评分评定, 其主要依据患者食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解及配合、同事理解及配合、自身对癌症的认识、对治疗的认识、日常生活、治疗不良反应及面部表情等状况进行积分。生活质量满分为 60 分, 生活质量极差为 < 20 分, 差的为 21 ~ 31 分, 一般的为 31 ~ 40 分, 较好的为 41 ~ 50 分, 良好的为 51 ~ 60 分。治疗后增加 10 分为有效, 无变化为稳定, 增加 20 分以上

为显效, 下降 10 分为无效。其中将显效和有效作为总有效率的标准。

$$\text{中医证候减分率} = \frac{\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}}{\text{治疗前积分}} \times 100\%$$

1.6 统计学方法 使用 SPSS 17.0, 计量资料采用 *t* 检验、秩和检验等, 计数资料采用卡方检验、Fisher 精确检验等, $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候治疗前后量化积分比较 各组与治疗前比较, 经 *t* 检验, 均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 3 组治疗后差值组间比较, 经单因素方差分析, 3 组治疗后组间比较差异有统计学意义 ($P = 0.000 < 0.05$); 中药组、综合治疗组与化疗介入组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明 3 组均能改善肝癌患者的中医证候, 中药组、综合治疗组对于中医证候的改善明显优于化疗介入组。见表 1。

表 1 3 组患者中医证候治疗前后量化积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	P 值	前后差值	组间 P 值
中药组	40	23.95 ± 7.53	13.93 ± 6.16	0.000	10.03 ± 8.31	0.000
综合治疗组	40	23.85 ± 8.42	12.08 ± 8.39	0.000	11.78 ± 6.31	
化疗介入组	45	24.29 ± 7.31	18.33 ± 7.19	0.000	5.96 ± 3.46	

2.2 AFP 值治疗后变化情况比较 3 组治疗后 AFP 值比较, 经卡方检验, 差异有统计学意义 ($P = 0.007 < 0.05$)。3 组组间进行两两比较, 综合治疗组与中药组、化疗介入组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示中药组具有降低 AFP 值的效果, 综合治疗组降低 AFP 值明显优于中药组及化疗介入组。见表 2。

表 2 3 组患者 AFP 治疗后变化情况比较 [(n)%]

组别	例数	下降至正常	下降未至正常	升高	总下降率
中药组	36	(3)8.33%	(14)38.89%	(19)52.78%	47.22
综合治疗组	35	(5)14.29%	(26)74.28%	(4)11.43%	88.57
化疗介入组	39	(3)7.69%	(21)53.85%	(15)38.46%	61.54

2.3 KPS 评分改善疗效比较 3 组患者 KPS 评分疗效比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。3 组进行两两比较, 表明中药组、综合治疗组与化疗介入组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.0167$), 提示中药组、综合治疗组提高患者体能的疗效明显优于化疗介入组。见表 3。

2.4 生活质量 QOL 评分疗效比较 3 组 QOL 评分疗效比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P =$

$0.002 < 0.05$)。3 组进行两两比较, 中药组、综合治疗组与化疗介入组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明中药组和综合治疗组对中晚期原发性肝癌患者生活质量的改善均优于化疗介入组, 综合治疗组改善最佳。见表 4。

表 3 3 组患者 KPS 评分改善疗效比较 [(n)%]

组别	例数	改善	稳定	恶化	总改善率
中药组	40	(19)47.50%	(17)42.50%	(4)10.0%	47.50
综合治疗组	40	(21)52.50%	(17)42.50%	(2)5.00%	52.50
化疗介入组	45	(5)11.11%	(32)71.11%	(8)17.78%	11.11

3 讨论

在古今医家对肝癌病因病机认识的基础上, 结合对文献资料的研究总结, 我们认为肝脾功能失调, 肝郁脾虚是肝癌形成的基础。肝主疏泄, 喜条达而恶抑郁, 肝气不舒、郁结犯脾可致脾气虚, 脾虚运化失司, 日久则气血瘀滞、邪毒蕴结于肝脏而成癌肿; 且癌肿进一步发展日久耗伤正气, 正不遏邪又进一步助长了癌肿的发展, 故中晚期原发性肝癌病理总属本虚标实、虚实夹杂, 虚实互为因果, 病机以肝郁脾虚、气血瘀滞为主, 而瘀血阻滞贯穿肝癌发生发展的始终。

表4 3组患者 QOL 评分疗效比较[(n)%]

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总改善率
中药组	40	(8)20.00%	(23)57.50%	(7)17.5%	(2)5.0	77.50
综合治疗组	40	(6)15.00%	(26)65.00%	(5)12.50%	(3)7.50	80.00
化疗介入组	45	(4)8.89%	(16)35.56%	(18)40.00%	(7)15.56	44.45

基于肝癌本虚标实的病理属性,肝郁气滞、血瘀、邪毒的病理因素^[9],我们确立了扶正祛邪的治疗原则,活血化瘀,健脾疏肝,解毒消积的治疗方法。筛选并制定了莲龙消积方,评价其改善中晚期原发性肝癌患者中医证候、肝功能、AFP值及生活质量的疗效。通过观察莲龙消积方对125例中晚期原发性肝癌患者生活质量的改善情况,研究表明莲龙消积方能够有效缓解中晚期原发性肝癌患者临床症状、改善AST及ALT、提高体能、改善生活质量。

莲龙消积方主要由半枝莲、穿山龙、莪术、生黄芪、鸡内金、郁金、薏苡仁、生甘草组成。莲龙消积方中以半枝莲为君药,其辛苦寒,入肝肾经,活血化瘀,解毒止痛可以促进肝积肿块缩小、消散,缓解肝区疼痛。黄芪甘温善入脾胃,为补中益气之要药,通过补气而达到生血、生津之效,从而扶助正气,改善肝积患者体力状况。穿山龙入肝经,活血通络;莪术为苦泄辛散温通之品,为化瘀要药,活血之力甚强,既能破血散瘀、消癥化积,又能行气止痛,二药相须为用增强半枝莲活血化瘀止痛之效。郁金辛苦寒,主入肝胆经,味辛能行能散,其活血止痛功效能进一步增强半枝莲、莪术之力,又兼以行气解肝气之郁结,畅情志之条达。薏苡仁甘淡,主入脾胃经,《本草纲目》有曰:“薏苡仁,阳明药也,能健脾益胃。”肝积之本虚以脾气亏虚为主,或肝郁犯脾而致脾气虚,故益气健脾为治疗肝积所必不可少的措施,薏苡仁健脾渗湿,一方面能够加强黄芪益气健脾功用,一方面渗湿避免痰湿内生而加重肿块凝聚。鸡内金宽中健脾,消食磨胃,促进消食化积,增强食欲。甘草味甘,熟则能补,生则能通,既能补脾益气,又能清热解毒,用之调和诸药,缓急止痛。全方具有活血化瘀、健脾疏肝、解毒消积之功。

莲龙消积方改善肝癌患者生活质量取得疗效的机制可能有以下2点:1)基于中晚期原发性肝癌本

虚标实、虚实夹杂的病理属性及肝郁脾虚、气血瘀滞的病机特点,在辨病与辨证相结合原则的指导下,确立的莲龙消积丸契合肝癌的病因病机和发生发展的规律,以活血化瘀,解毒消积、健脾疏肝为主,并根据患者具体临床症状,随证加减,从整体上缓解病情发展,改善提高患者生活质量;2)中药现代药理研究表明多种中药具有抗肿瘤、提高机体免疫功能及保护肝功能的作用,莲龙消积方中所选用的半枝莲、黄芪、莪术、薏苡仁等药可通过抑制肝癌细胞生长、诱导细胞凋亡分化及调节免疫等多种机制达到抗肿瘤、调节免疫及保护肝脏功能的目的。

莲龙消积方治疗原发性肝癌的临床应用,表明了中医药能够较好地提高肝癌患者的生活质量,对于肝癌治疗有积极意义,体现了中医辨证论治、辨证与辨病相结合的治疗优势,其临床疗效我们仍在进一步深入研究。

参考文献

- [1] 储真真,冯久桓,陈历宏,等. 中医药治疗原发性肝癌研究进展[J]. 中医学报,2013,28(10):1446-1448.
- [2] 刘蒙,董卫国. 原发性肝癌非手术治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(12):1224-1228.
- [3] 李征,米登海,杨克虎,等. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(6):672-678.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[S]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- [5] 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,2002:208-216.
- [6] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:384.
- [7] (美)亚伯拉罕. 贝塞斯达临床肿瘤学手册[M]. 北京:科学出版社,2012:875.
- [8] 孙燕. 癌瘤三阶梯止痛指导原则[M]. 2版. 北京:北京医科大学出版社,2002:100-101.
- [9] 储真真,陈信义. 六味地黄丸变法治疗中晚期肝癌之我见[J]. 中华中医药杂志,2013,27(6):1340-1342.

(2015-11-23 收稿 责任编辑:洪志强)