

榄香烯乳剂治疗中晚期肝癌的疗效与安全性的临床观察

郭鹏 朱为康 李雁 沈睿 陆俊骏 史文翡

(上海中医药大学附属上海市中医医院肿瘤科, 上海, 200071)

摘要 目的:探讨榄香烯乳剂联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效与安全性。方法:选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在上海中医药大学附属上海市中医医院肿瘤科收治的中晚期肝癌患者 80 例,将患者随机分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。对照组给予 TACE 治疗,观察组在对照组的基础上联合榄香烯乳剂治疗。观察 2 组患者中医证候疗效、肝功能、生命质量以及不良反应发生率。结果:观察组中医证候改善率(80.00%)明显大于对照组(47.50%)($P<0.05$);观察组在改善患者 ALT、AST、GGT、TBIL 方面均优于对照组($P<0.05$);观察组治疗后 KPS 评分(86.49 ± 12.03)明显大于对照组(74.14 ± 13.67)($t=4.289, P<0.05$);2 组不良反应情况比较差异无统计学意义($P<0.05$)。结论:榄香烯乳剂联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者能明显改善患者中医临床症状、肝功能以及生命质量,而不良反应均可缓解,值得临床推广。

关键词 榄香烯乳剂;TACE 治疗;中晚期肝癌;临床疗效;安全性

Clinical Observation on the Efficacy and Safety of Elemene Emulsion in the Treatment of Advanced Liver Cancer

Guo Peng, Zhu Weikang, Li Yan, Shen Rui, Lu Junjun, Shi Wenfei

(Department of Oncology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract Objective: To investigate the curative effect and safety of the elemenum emulsion combined with TACE treatment in treating the middle-late stage of liver cancer. **Methods:** A total of 80 cases of middle-late liver oncology who were treated in Shanghai university of traditional Chinese medicine affiliated hospital of traditional Chinese medicine from February 2015 to February 2015 were selected and randomly divided into observation group ($n=40$) and the control group ($n=40$). The control group was given conventional treatment, and the observation group was given joint elemenum emulsion treatment on the basis of control group. TCM syndrome curative effect, liver function, quality of life and the incidence of adverse reactions of two groups were observed. **Results:** The improvement rate of TCM syndrome in observation group (80.00%) was significantly greater than the control group (47.50%) ($P<0.05$); The improvement of ALT, AST, GGT, TBIL in observation group was better than control group ($P<0.05$); after treatment, KPS score (86.49 ± 12.03) of the observation group was significantly greater than the control group (74.14 ± 13.67) ($t=4.289, P<0.05$); The adverse reaction conditions were similar between the two groups, without statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion:** Elemenum emulsion combined with TACE in the treatment of patients with middle-late stage of liver cancer can significantly improve the clinical symptoms, liver function and quality of life, and adverse reactions can alleviate, which is worthy of clinical promotion.

Key Words Elemenum emulsion; TACE treatment; Middle-late stage liver cancer; Clinical curative effect; Safety

中图分类号:R242;R735.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.033

原发性肝癌(Primary Carcinoma of Liver, PLC)是发生在肝脏内的恶性肿瘤,其中 90% 为肝细胞性肝癌。我国每年约有 11 万人死于肝癌^[1-3]。临床上发现的肝癌约 70% 都属于中晚期^[4-6]。中晚期肝癌患者大多数已发生转移,并且患者大部分有肝病既往史,因此 79% 左右的患者不可采取手术治疗。

肝动脉灌注化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)可引起肿瘤组织的缺血坏死。目前 TACE 治疗应用于肝癌的治疗较为多见^[7-9]。然而由于肝癌易复发以及易转移的生物学特性和 TACE 治疗相对较高的不良反应,使单纯的 TACE 治疗方式被部分患者拒绝。榄香烯乳剂是从中草药中

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目一凉血疏肝法治疗雌激素受体阳性乳腺癌的随机对照双盲研究(16401931500)

作者简介:郭鹏(1978.05—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合肿瘤临床方面,E-mail:gp1546@sina.com

通信作者:朱为康(1977.10—),男,硕士,副主任医师,研究方向:中医预防治疗肿瘤方面,E-mail:mecnu@163.com

提取的抗癌物质,属于天然来源的抗肿瘤药物。其主要功能是抑制肿瘤细胞的生长、浸润以及转移,诱发肿瘤细胞凋亡。本研究为了探讨榄香烯乳剂联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在上海中医药大学附属上海市中医医院肿瘤科收治的 80 例中晚期肝癌患者。其中 60 例通过体检发现,25 例因右上腹痛就诊。按照随机表法,将患者随机分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组中男 26 例,女 14 例;年龄 34 ~ 63 岁,平均年龄(54.18 ± 12.62)岁;块状型肿瘤 28 例,结节型肿瘤 12 例;肿瘤最大直径(6.5 ± 1.7)cm;Child 分级 A 级 34 例,B 级 6 例。对照组:男 29 例,女 11 例;年龄 31 ~ 65 岁,平均年龄(53.27 ± 10.76)岁;块状型肿瘤 27 例,结节型肿瘤 13 例;肿瘤最大直径(6.3 ± 1.9)cm;Child 分级 A 级 33 例,B 级 7 例。2 组患者基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。患者均可主动配合完成调查,并取得监护人或患者本人的书面知情同意。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 根据中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年修订的 PLC 诊断标准进行确诊,国际抗癌联盟(UICC)的肝癌 TNM 临床分期标准进行分期,所有患者均为中晚期。

1.3 纳入标准 1)患者通过临床症状、实验室检查、影像学检查以及病理学检查明确确诊为中晚期肝癌;2)无手术切除指征;3)无其他重要脏器疾病;4)卡氏评分(KPS) > 60 分。

1.4 排除标准 1)心脏病及糖尿病未得到有效控制的患者;2)凝血功能障碍的患者;3)对榄香烯过敏的患者;4)严重黄疸、不可控制的胸水或腹水等不适宜行肝动脉栓塞的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)临床资料缺失者;2)有精神病史、脑部疾病史或智能障碍;3)治疗依从性差,不能遵医嘱治疗。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 对照组给予 TACE 治疗。TACE:采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,选择性插管分别至腹腔干及肠系膜上动脉,注射造影剂,选择性插管至肿瘤供血动脉,经导管灌注吡喃阿霉素 40 ~ 60 mg,丝裂霉素 6 ~ 12 mg,再根据患者具体情况,选择肿瘤供血动脉分支给予碘化油结合明胶海绵进行栓塞。TACE 治疗一般间隔 4 ~ 6 周。术后均配合保肝

等常规治疗。

1.6.2 观察组 观察组在对照组的基础上联合榄香烯乳剂治疗。榄香烯乳剂:榄香烯乳剂(大连华立金港药业有限公司,国药准字 H10960114)0.6 g 第 1 ~ 14 天,深静脉滴注,21 d 为 1 周期。

1.7 观察指标 观察 2 组患者中医证候疗效、肝功能、生命质量以及不良反应发生率。肝功能包括谷丙转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(Total Bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)。生命质量根据卡氏评分(Karnofsky, KPS)判断,采用 Karnofsky 功能状态评分标准进行评价。不良反应包括腹痛、发热、胃肠道反应、骨髓抑制等情况。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》判定标准进行评定。中医临床症状包括乏力、胁痛、腹胀、便溏等。显著改善:中医临床症状明显改善,证候积分减分率 $\geq 70\%$ 。部分改善:中医临床症状均有好转,证候积分减分率为 $\geq 30\%$ 。无效:中医临床症状均无好转,证候积分减分率不足 30%。总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 本组总病例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。组间比较采用 t 检验计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;用百分比来表示计数资料,数据对比采取 χ^2 进行校验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候疗效 观察组中医证候改善率(80.00%)明显大于对照组中医证候改善率(47.50%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	显著改善	部分改善	无效	总有效率
观察组($n=40$)	11(27.50)	21(52.50)	8(20.00)	32(80.00)
对照组($n=40$)	3(7.50)	16(40.00)	21(52.50)	19(47.50)
χ^2				9.141
P				0.002

2.2 治疗前后肝功能相关指标变化 观察组治疗前与对照组治疗前患者 ALT、AST、GGT、TBIL 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗前与治疗后患者 ALT、AST、GGT、TBIL 比较均有改善作用,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组在改善患者 ALT、AST、GGT、TBIL 方面均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后肝功能相关指标变化 (mmol/L)

组别	ALT	AST	GGT	TBIL
观察组 (n = 40)				
治疗前	135.37 ± 32.43* [△]	116.59 ± 23.37* [△]	125.61 ± 38.79* [△]	30.47 ± 6.49* [△]
治疗后	45.96 ± 18.35 [▲]	35.63 ± 25.58 [▲]	38.68 ± 20.97 [▲]	28.68 ± 5.97 [▲]
对照组 (n = 40)				
治疗前	128.39 ± 28.37 [△]	108.58 ± 25.39 [△]	118.68 ± 34.95 [△]	29.49 ± 4.91 [△]
治疗后	69.59 ± 20.56	65.06 ± 28.65	77.17 ± 24.63	26.52 ± 5.16

注:2 组患者治疗前组间比较,* $P > 0.05$;2 组患者治疗前后组内比较,[△] $P < 0.05$;2 组患者治疗后组间比较,[▲] $P < 0.05$

表 3 2 组不良反应发生率比较[例(%)]

组别	腹痛	发热	乏力	胃肠道反应	骨髓抑制
观察组 (n = 40)	23(57.50)	5(12.50)	5(12.50)	18(45.00)	17(42.50)
对照组 (n = 40)	25(62.50)	6(15.00)	6(15.00)	21(52.50)	15(37.50)
χ^2	0.208	0.105	0.105	0.450	0.208
P	0.648	0.745	0.745	0.502	0.648

2.3 生命质量 对照组治疗前 KPS 评分为(71.64 ± 11.49),治疗后 KPS 评分为(74.14 ± 13.67);观察组治疗前 KPS 评分为(71.68 ± 12.61),治疗后 KPS 评分为(86.49 ± 12.03)。观察组治疗后 KPS 评分明显大于对照组治疗后 KPS 评分,差异有统计学意义($t = 4.289, P < 0.05$)。

2.4 不良反应 2 组不良反应发生率情况比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。所有患者经过对症处理后均可缓解。见表 3。

3 讨论

PLC 在我国恶性肿瘤死亡顺位中占第 2 位,仅次于肺癌^[10-12]。PLC 在病程早期的临床表现极不典型,一旦有肝区疼痛等症状出现,说明肿瘤已属中晚期,通常在几周内即发展为恶病质,常常在一年内患者就可出现死亡。

PLC 传统首选的治疗方法是手术切除,但对患者自身状况要求很高,大部分患者未能满足。TACE 为不可耐受手术切除 PLC 的一种治疗手段,这种治疗手段与全身静脉给药相比病灶局部药物浓度大、临床效果好、见效快、不良反应相对较少。榄香烯乳剂主要成份是萜烯类化合物,可抑制肿瘤细胞的有丝分裂能力,诱导其凋亡。实验表明,榄香烯乳剂对肿瘤细胞 DNA、RNA 及蛋白质合成有抑制作用^[13-14]。其机制是萜烯类化合物作用于细胞周期 S 与 G2、M 期的调控点,阻滞其进入 G2、M 期;榄香烯乳剂还能作用于肿瘤细胞的细胞膜,参与自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞对肿瘤杀伤的免疫调控作用。榄香烯乳剂的不良反应也相对较小,对正常细胞影响较小。

本研究中,观察组中医证候改善情况明显优于对照组($P < 0.05$),并且在改善患者 ALT、AST、GGT、TBIL 方面均优于对照组($P < 0.05$),观察组治疗后的生命质量也优于显大于对照组($P < 0.05$),观察组的发生率也要低于对照组。

综上所述,榄香烯乳剂联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者能明显改善中医临床症状,而不良反应均可缓解,值得临床推广。

参考文献

- [1]于笑笑,汪晓军. 中药诱导肝癌细胞凋亡的研究进展[J]. 北京医学,2016,38(9):948-951.
- [2]赵玲玲,董亚冰,潘伟云,等. 原发性肝癌腹水临床诊治研究新进展[J]. 医学信息,2016,29(19):19-21.
- [3]唐建信,姜楠. 循环肿瘤细胞在原发性肝癌中的应用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2016,5(5):334-337.
- [4]吴垒,孟弘婧,董胜利,等. 射频消融在原发性肝癌治疗中的应用进展[J]. 中国现代医生,2017,55(6):160-163.
- [5]刘赞,武帅,王斌,等. 肝动脉化疗栓塞术联合索拉非尼对中晚期肝癌的疗效及对肿瘤血管形成的影响[J]. 中国药物与临床,2017,17(9):1345-1347.
- [6]隋菱. 血清 AFU、LAP 和 GGT 联合检测在早期原发性肝癌诊断中的应用与评价[J]. 中国实验诊断学,2016,20(7):1088-1089.
- [7]张贺,乔森. TACE 联合其他治疗方式治疗不可切除原发性肝癌的研究进展[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(7):194-195.
- [8]李楠,陈斌,黄勇慧,等. 乏氧对肝癌 TACE 治疗影响的分析[J]. 中国肿瘤外科杂志,2016,8(5):338-341.
- [9]马耀凯,武清,顾小强,等. 原发性肝癌 TACE 术后应用多烯磷脂酰胆碱改善肝功能的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2016,16(84):6-7.
- [10]张新杰,饶智国. MicroRNA 在肝癌基因治疗中的研究进展[J]. 临床误诊误治,2017,30(5):113-116.
- [11]旋静,王晓枫,舒遵华,等. 耳针配合止痛药治疗肝癌疼痛 1 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(17):109-110.

(下接第 682 页)

润剂小胶质细胞激活,从而致使活性氧自由基产生和神经元坏死,激活炎症反应级联反应,以及反馈促进趋化因子的分泌和炎症反应因子的分泌,进一步致使炎症细胞释放肿瘤坏死因子和包细胞介素明显上升,且这些炎症反应因子公认为于脑卒中后抑郁症预后及病情直接相关。IL-6、IL-8 和 TNF- α 是重要促炎因子,调查研究表明脑卒中后抑郁症患者 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平明显上升^[17-18]。本研究结果表明,观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平降低且观察组治疗后低于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可降低炎症反应因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平。

NPY 是含 36 个氨基酸残基的一种多肽,主要聚于纹状体、海马、杏仁核及下丘脑等组织。NPY 在突触前神经末梢与肾上腺素递质有共存现象,同时发现 NPY 与 5 羟色胺和肾上腺素间有相互调节作用^[19]。近年来报道显示 NPY 水平与抑郁症明显相关,认为 NPY 可能参与了抑郁症的病理生理过程^[20]。本研究结果表明,观察组治疗后 NPY 水平增加且观察组治疗后高于对照组,说明乌灵胶囊联合西药可降低 NPY 水平。

综上所述,乌灵胶囊联合西药治疗脑卒中后抑郁患者临床疗效明显,可降低炎症反应因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,及提高 NPY 水平,且不良反应少,故而具有重要研究价值,值得进一步推广应用。但本研究存在一些局限性,观察例数较少、观察疗程较短及观察指标较少,因此还需后续做多中心、多样本深入研究,提供可靠依据。

参考文献

[1] Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, et al. The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(1): 74-80.
 [2] 祁亚伟,李学,吴少璞,等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.
 [3] Nabavi SF, Habtemariam S, Di LA, et al. Post-Stroke Depression Modulation and in Vivo Antioxidant Activity of Gallic Acid and Its Synthetic Derivatives in a Murine Model System[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 348.

[4] Wang L, Tao Y, Chen Y, et al. Association of post stroke depression with social factors, insomnia, and neurological status in Chinese elderly population[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(8): 1305-1310.
 [5] 王庆海,宋书昌,冯娜娜,等. 醒脑安神通络针法治疗脑卒中后抑郁 60 例疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(1): 73-74.
 [6] Zhang L, Sui RB. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study on the Metabolism Changes of Cerebellum in Patients with Post-Stroke Depression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1393-1402.
 [7] 徐会彬,张改革,沈艳娜. 中西医结合治疗卒中后抑郁的临床观察[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(19): 109-110.
 [8] 王冬柏. 中医药治疗老年卒中后抑郁的研究进展[J]. *当代医学*, 2015, 21(10): 381.
 [9] 齐霁. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁的临床研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(24): 167.
 [10] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1): 55.
 [11] 陈彦方. 中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-III) [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 243.
 [12] 周红叶. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁症疗效观察[J]. *新中医*, 2015, 17(6): 25-26.
 [13] 祁亚伟,李学,吴少璞,等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.
 [14] 张国玲,杨桂梅,柏林,等. 乌灵胶囊联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁障碍和神经功能缺损的临床疗效[J]. *黑龙江医学*, 2015, 39(2): 179-180.
 [15] 陈剑,阮淑琼. 乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁患者的有效性和安全性[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10): 29-31.
 [16] 王丽靖,叶淑萍,周宏,等. 盐酸舍曲林片治疗脑卒中后抑郁的临床效果分析[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(13): 143-145.
 [17] 李晓鹤. 脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症反应因子的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(10): 1410-1411.
 [18] 张申,赵丹鹏,刘扬,等. 艾地苯醌对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经细胞因子、单胺类递质代谢及炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3709-3710.
 [19] 沈显群,龚自力. 血清高迁移率族蛋白 B1 白细胞介素-18 和-23 S100B 及同型半胱氨酸和神经肽 Y 水平检测对缺血性脑卒中预后的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(19): 16-17, 18.
 [20] 庞华,翁栩,熊昕,等. 瑞舒伐他汀钙对老年缺血性脑卒中患者 S100A8、S100A9、Hcy 和 NPY 水平的影响[J]. *中国药房*, 2015, 17(8): 1105-1108.

(2017-09-21 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 678 页)

[12] 王艳苓,张蓉. 原发性肝癌发生相关因素研究进展[J]. *肝脏*, 2016, 21(6): 515-518.
 [13] 党晓敏,尚东,杜娟,等. 榄香烯乳联合化疗对小鼠 Lewis 肺癌组织 S100A4 及 MMP-9 蛋白表达的影响[J]. *广州中医药大学学*

报, 2017, 34(6): 897-902.

[14] 屠洋洋,俞耀军,林海鸿,等. 榄香烯体外和体内抑制人胃癌 SGC-7901 细胞株的增殖作用及机制[J]. *浙江医学*, 2015, 37(24): 1963-1968.

(2018-01-25 收稿 责任编辑:徐颖)