

益气活血中药对肝癌放疗后肝脏微循环及肝纤维化指标的影响

石相如¹ 章凯敏² 徐晓娅¹

(1 湖北省麻城市人民医院肿瘤科,麻城,438300; 2 湖北省咸宁市中心医院放射科,咸宁,437100)

摘要 目的:探究益气活血中药对肝癌放疗后肝脏微循环及肝纤维化指标的影响。方法:选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月麻城市人民医院收治的原发性肝癌(PLC)患者 62 例,随机分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组给予三维适形放疗,观察组在对照组的基础上联合益气活血中药治疗。统计 2 组近期临床疗效,评估治疗前后 2 组中医症候积分变化,检测并比较治疗前后 2 组甲襞微循环和肝纤维化指标的变化。结果:2 组总缓解率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组总稳定率为 96.77% 高于对照组的 77.42% ($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组腹胀、纳差、恶心呕吐、乏力、胁痛、黄疸等中医症候积分均显著下降,且观察组均低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ及 LN 等肝纤维化指标水平均显著升高,观察组袢周状态、管袢形态、流态积分及总积分均显著降低,且观察组上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:益气活血中药联合放疗可明显改善 PLC 患者肝脏微循环,降低肝纤维化程度,提高病灶稳定率,减轻患者病痛。

关键词 原发性肝癌;益气活血中药;放疗;肝纤维化;微循环

Effects of Yiqi Huoxue Herbs on Liver Microcirculation and Hepatic Fibrosis Indexes for Primary Liver Cancer after Radiotherapy

Shi Xiangru¹, Zhang Kaimin², Xu Xiaoya¹

(1 Department of Oncology, Hubei Macheng City People's Hospital, Macheng 438300, China;

2 Department of Radiology, Hubei Xianning City Central Hospital, Xianning 437100, China)

Abstract Objective: To explore the effect of Yiqi Huoxue herbs on liver microcirculation and hepatic fibrosis indexes for primary liver cancer (PLC) after radiotherapy. **Methods:** A total of 62 cases of PLC patients in our hospital from January 2016 to January 2017 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 31 cases in each group. Control group was treated with three dimensional conformal radiotherapy, and treatment group was treated with Yiqi Huoxue herbs on the basis of control group. Recent clinical curative effect of 2 groups was statistised, and TCM symptoms integral change of 2 groups before and after treatment was evaluated. The change of nailfold microcirculation and hepatic fibrosis indexes of 2 groups before and after treatment was detected and compared. **Results:** The total remission rate of 2 groups had no significant difference ($P > 0.05$). The total stability rate of treatment group was 96.77%, which was significantly higher than 77.42% of control group ($P < 0.05$); Compared with before treatment, the TCM symptoms integral of abdominal distention, poor appetite, nausea, vomiting, fatigue, pain and jaundice of treatment group after treatment significantly declined, and which in treatment group were significantly lower than that in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); Compared with before treatment, the hepatic fibrosis indexes of HA, PC-Ⅲ, C-Ⅳ and LN of 2 groups increased significantly, and the integral of week state of loops, tube shape of loops, flow pattern and total integral decreased significantly. The above indicators in treatment group were lower than that in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Yiqi Huoxue herbs combined with radiotherapy can obviously improve the liver microcirculation of the patients with PLC, reduce the degree of hepatic fibrosis, increase the stability rate of lesions, and reduce patients' pain.

Key Words Primary liver cancer; Yiqi huoxue herbs; Radiotherapy; Hepatic fibrosis; Microcirculation

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.018

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)是消化系统常见恶性肿瘤之一,临床治疗以根治性切除术疗效最佳,但该病患者早期常无明显自觉症状,确诊

时病情已至中、晚期,失去手术切除时机^[1]。近年来,放疗作为非手术治疗 PLC 的一种重要手段,已获得长足发展,特别是三维适形放疗技术通过精确

基金项目:咸宁市科学技术研究与开发项目(20150402)

作者简介:石相如(1974.04—),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤方向,E-mail:511529477@qq.com

通信作者:徐晓娅(1988.07—),女,硕士研究生,医师,研究方向:肿瘤化疗,E-mail:xuxiaoya1988@126.com

定位肿瘤病变后给予根治剂量,从而最大程度降低放疗对正常肝组织的不良影响,但有研究指出长时间放疗会造成放射性肝损伤,不利于 PLC 患者恢复^[2]。中医认为 PLC 患者长期以来肝失疏泄、气滞血瘀,致使正虚邪实,治疗应以益气活血、培补正气为主^[3]。有研究^[4]表明,益气活血中药可减轻放疗不良反应,改善肝脏微循环,提高放疗的远期疗效。本研究旨在探讨益气活血中药对肝癌放疗后肝脏微循环及肝纤维化指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 PLC 患者 62 例,依据随机数字表法分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组中男 22 例,女 9 例;年龄 55 ~ 73 岁,平均年龄 (59.9 ± 7.2) 岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 19 例,B 级 12 例;肝癌分期^[5]:I 期 12 例,II 期 15 例,III 期 4 例。观察组中男 20 例,女 11 例;年龄 53 ~ 75 岁,平均年龄 (59.5 ± 6.9) 岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 18 例,B 级 13 例;肝癌分期:I 期 13 例,II 期 15 例,III 期 3 例。2 组主要一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经麻城市人民医院医学伦理委员批准(审批号:2017 年 006 号)。

1.2 诊断标准 西医诊断均符合中国抗癌协会肝癌专业委员会颁布的《原发性肝癌临床诊断与分期标准》^[6]中的相关诊断标准,且经病理学检查确诊。中医诊断符合《中药新药临床试验指导原则》^[7]拟定的肝癌诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述中、西医诊断标准者;年龄 18 ~ 80 岁;无手术适应证或放弃手术者;Karnofsky 功能状态评分 ≥ 60 分者;依从性好;患者及其家属均知情同意。

1.4 排除标准 预计生存期 < 3 个月者;不符合三维适形放疗适应证者;严重活动性肝病者;重度肝硬化伴肝功能失代偿者;心、肺及肾功能不全者;凝血功能异常者;对本研究所用药物过敏者等。

1.5 脱落与剔除标准 自愿退出者;治疗期间因疾病或其他不可抗力导致多个脏器功能衰竭者;未按规定治疗方案治疗、复查者;因资料不全影响疗效及安全性判定者。

1.6 治疗方法 2 组均给予保肝、补充蛋白质、维持水、电解质平衡等基础治疗。对照组给予三维适形放疗治疗,患者体位固定后行静脉双期碘造影剂增强 CT 扫描定位,扫描层距 5 ~ 10 mm,精确勾画肿瘤靶体积,以靶体积外扩 0 ~ 2.0 cm 为计划靶体积(PTV),选

择射线入射方向,修正剂量分布区域,以 95% 等剂量线包绕 PTV。采用 8MV-X 医用直线加速器(Varian 2100 C)实行放疗计划:PTV $\leq 1/2$ 肝脏体积时,3 ~ 5 Gy/次,1 次/d,1 周照射 5 d,1 个疗程放疗总剂量 45 ~ 55 Gy;PTV $> 1/2$ 肝脏体积时,2.5 Gy/次,1 次/d,1 周照射 5 d,1 个疗程放疗总剂量 55 ~ 62.5 Gy。

观察组在对照组基础上从放疗开始到放疗后 3 个月给予益气活血中药,组方:黄芪 30 g,沙参、女贞子、香附、生地黄各 20 g,瓜蒌 15 g,当归、百部各 12 g,红花、川芎、杏仁各 10 g,甘草 6 g。水煎服用,1 剂/d,分早晚 2 次口服。

1.7 观察指标 1)统计 2 组近期临床疗效;2)比较治疗前后 2 组中医症候积分,包括腹胀、纳差、恶心呕吐、乏力、胁痛、黄疸等,将症状按无、轻、中、重等程度分别记 0 ~ 3 分,分值越低,患者症状越轻;3)采用甲襞微循环检测仪检测并比较治疗前后 2 组微循环指标变化,包括袢周状态、管袢形态、流态等积分及总积分,积分越低,患者微循环状态越好;4)分别于治疗前后采集 2 组患者外周静脉血 5 mL,抗凝处理后,采用放射免疫分析法测定透明质酸(HA)、III 型前胶原(PC-III)、IV 型胶原(C-IV)及层粘连蛋白(LN)等肝纤维化指标水平。

1.8 疗效判定标准 采用世界卫生组织实体瘤疗效评价标准^[8]评估近期疗效。完全缓解(CR):所有肿瘤全部坏死或消失,并维持 > 1 个月;部分缓解(PR):肿瘤坏死 $\geq 50\%$;疾病稳定(SD):肿瘤增大 $< 25\%$ 或坏死 $< 50\%$;疾病进展(PD):肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。总缓解率 = (CR + PR)例数/总例数 $\times 100\%$;总稳定率 = (CR + PR + SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对上述数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期临床疗效比较 治疗后对照组总缓解率为 61.29%,总稳定率为 77.42%,观察组分别为 67.74% 和 96.77%,2 组总缓解率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组总稳定率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后 2 组中医症候积分比较 与治疗前比较,治疗后观察组腹胀、纳差、恶心呕吐、乏力、胁痛、黄疸等中医症候积分均显著下降,且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 1 2 组近期临床疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总缓解率	总稳定率
对照组(<i>n</i> = 31)	3(9.68)	16(51.61)	5(16.13)	7(22.58)	19(61.29)	24(77.42)
观察组(<i>n</i> = 31)	4(12.90)	17(54.84)	9(29.03)	1(3.23)	21(67.74)	30(96.77)*

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 2 治疗前后 2 组中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	腹胀	纳差	恶心呕吐	乏力	胁痛	黄疸
对照组(<i>n</i> = 31)						
治疗前	2.32 ± 1.22	2.18 ± 1.01	1.96 ± 0.89	2.53 ± 1.24	2.09 ± 1.04	2.01 ± 0.97
治疗后	2.20 ± 1.00	2.15 ± 1.00	1.91 ± 0.86	2.18 ± 1.19	1.88 ± 0.89	1.90 ± 0.91
观察组(<i>n</i> = 31)						
治疗前	2.35 ± 1.23	2.20 ± 1.02	2.00 ± 0.93	2.55 ± 1.20	2.07 ± 1.01	2.00 ± 1.01
治疗后	1.27 ± 0.68**△△	1.12 ± 0.75**△△	1.05 ± 0.56**△△	1.58 ± 0.82**△	1.34 ± 0.87**△	1.19 ± 0.68**△△

注:与治疗前比较,***P* < 0.01;与对照组比较,△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01

表 3 治疗前后 2 组微循环指标比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	袢周状态	管袢形态	流态	总积分
对照组(<i>n</i> = 31)				
治疗前	1.71 ± 1.09	1.54 ± 1.12	1.95 ± 1.23	5.13 ± 1.02
治疗后	1.60 ± 1.07	1.45 ± 1.10	1.81 ± 1.18	4.72 ± 0.99
观察组(<i>n</i> = 31)				
治疗前	1.69 ± 1.02	1.56 ± 1.15	1.94 ± 1.25	5.15 ± 1.00
治疗后	1.10 ± 0.65**△	1.00 ± 0.59*△	1.19 ± 0.87**△	3.83 ± 0.87**△△

注:与治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与对照组比较,△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01

表 4 治疗前后 2 组患者肝纤维化指标水平比较($\bar{x} \pm s$,μg/L)

组别	HA	PC-Ⅲ	C-Ⅳ	LN
对照组(<i>n</i> = 31)				
治疗前	125.02 ± 17.58	134.58 ± 17.87	100.02 ± 13.21	139.60 ± 16.25
治疗后	202.15 ± 21.21**	224.68 ± 24.65**	141.34 ± 15.39**	197.85 ± 22.24**
观察组(<i>n</i> = 31)				
治疗前	127.38 ± 18.11	133.92 ± 18.06	101.21 ± 12.90	141.01 ± 17.00
治疗后	155.02 ± 19.54**△△	178.45 ± 19.33**△△	113.36 ± 14.04**△△	157.64 ± 17.92**△△

注:与治疗前比较,***P* < 0.01;与对照组比较,△△*P* < 0.01

2.3 治疗前后 2 组微循环指标比较 与治疗前比较,治疗后观察组袢周状态、管袢形态、流态积分及总积分均显著降低(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),且观察组显著低于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。见表 3。

2.4 治疗前后 2 组肝纤维化指标水平比较 与治疗前比较,治疗后 2 组 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ及 LN 等肝纤维化指标水平均显著升高,且观察组均显著低于对照组(*P* < 0.01)。见表 4。

3 讨论

PLC 是我国最常见的恶性肿瘤之一,患者生存期短,病死率高,治疗颇为棘手。手术切除病灶是早期 PLC 患者的有效治疗手段,但符合手术治疗条件的 PLC 不足 1/4^[9]。近年来,精确外放疗等非手术疗法日渐成为治疗 PLC 晚期患者和辅助手术治疗

的重要手段。其中三维适形放疗能够精确定位病灶,集中射线照射病灶靶区,最大程度减少肿瘤周围正常组织的受照剂量,组织增益比高,但随着放疗时间的延长,患者易出现纳差、乏力、肝区疼痛、黄疸等放射性肝纤维化或肝损伤症状^[10-11]。

中医认为射线属热毒之邪,主要损耗机体正气和阴血,患者体内正虚邪盛、阴亏血滞、毒瘀互结损伤肝脏脉络,故防治应以养阴清肝、益气活血化瘀为主。本研究所用益气活血中药由黄芪、沙参、女贞子、香附、生地黄、瓜蒌、当归、百部、红花、川芎、杏仁及甘草组成,其中黄芪、瓜蒌、甘草等可益气健脾、培补正气,有助于机体免疫功能恢复,进而减轻或解除机体的抗肿瘤免疫抑制^[12];当归、红花、川芎、香附等可活血化瘀、疏肝行气,有助于恢复机体气血运

行,进而改善肝脏微循环,提高血氧含量,增强癌/肿组织对放射线的敏感性^[13-14];沙参、女贞子、生地黄、百部和杏仁等可滋补肝肾、清热养阴,有利于缓解机体因射线所致的热毒损伤。本研究结果显示,治疗后2组总缓解率比较,差异无统计学意义,但观察组总稳定率显著高于对照组,且与治疗前比较,治疗后观察组腹胀、纳差、恶心呕吐、乏力、胁痛、黄疸等中医症候积分显著下降,并显著低于对照组,提示益气活血中药有助于稳定癌瘤,并可有效减轻放疗的不良反应,缓解患者病痛,与相关研究^[15]结果相似。

中医认为“肝主筋其华在爪”,而PLC患者因肝病日久,气血瘀阻,其华不容。本研究通过检测患者的甲襞微循环情况得以观察其肝脏微循环变化,研究结果显示与治疗前比较,治疗后观察组袢周状态、管袢形态、流态积分及总积分均显著降低,且均显著低于对照组,提示活血益气中药可明显改善经放疗治疗的PLC患者的肝脏微循环状态,与赵增虎等^[16]的研究结果相似。HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ和LN是常用的肝纤维化指标,检测值越高,肝纤维化越严重。有研究^[17]指出放疗射线损伤肝窦内皮细胞,进而破坏肝实质细胞,最终导致肝纤维化。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后2组HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ及LN等肝纤维化指标水平均显著升高,但观察组均显著低于对照组,提示益气活血中药有助于修复因射线受损的肝细胞,减轻肝纤维化程度,推测这与方剂中黄芪、女贞子和川芎中的活性成分有关^[18-19]。

综上所述,益气活血中药联合放疗可明显改善PLC患者肝脏微循环,降低肝纤维化程度,减轻患者病痛,提高病灶稳定率,临床疗效优于单独放疗。

参考文献

- [1]樊嘉,王征.原发性肝癌综合治疗新进展[J].国际消化病杂志,2013,33(2):73-74,92.
- [2]陈冬,王仁本.原发性肝癌外放疗临床应用现状[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(1):76-80.

- [3]王文志,宓余强.原发性肝癌的中医病因病机浅析[J].中医学报,2013,28(1):14-15.
- [4]张志强,刘洋,陈晓乐,等.姜黄素衍生物C15对白血病K562/A02细胞多药耐药的逆转作用[J].中国医院药学杂志,2015,35(18):1637-1642.
- [5]陆录,钦伦秀.美国癌症联合委员会肝癌分期系统(第8版)更新解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(2):141-145.
- [6]中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
- [7]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:209-211.
- [8]岳丽娟,侯新丽,薛辉,等.培美曲塞联合顺铂在晚期乳腺癌中的应用[J].国际肿瘤学杂志,2014,41(7):545-548.
- [9]刘会春.中国原发性肝癌治疗指南解读[J].肝胆外科杂志,2013,21(1):12-14.
- [10]Meyer T. Primary liver cancer[J]. British Journal of Cancer,2013,108(4):995-996.
- [11]Moon Won Lee, Sang Gyu Park, Hyun Young Woo, et al. Mo1415-Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Portal Vein Tumor Thrombosis in Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. Gastroenterology,2017,152(5):S1175-S1176.
- [12]钱庆庆,金辉,孙光春.异甘草素抗肿瘤作用研究进展[J].中国药师,2013,16(6):908-910.
- [13]李国峰,白勇,杜鹏强.中药在肿瘤放射增敏中的研究进展[J].中成药,2014,36(7):1502-1505.
- [14]尹丽,朱广迎.肿瘤放射敏感性影响因素的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(8):629-633.
- [15]庞军,陈浩涛,陈燕,等.立体定向放射治疗联合中药治疗原发性大肝癌的临床研究[J].中国癌症防治杂志,2012,4(2):158-162.
- [16]赵增虎,王明贤,李海,等.益气活血中药对原发性肝癌三维适形放疗肝脏微循环影响的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(7):381-383.
- [17]赵增虎,王明贤,宁宇,等.益气活血中药防治放射性肝损伤纤维化形成的临床研究[J].河北中医,2015,37(10):1482-1484.
- [18]王景春,刘蔚,杨瑞玲,等.川芎多糖对人肝癌细胞HepG2增殖及凋亡的影响[J].南京中医药大学学报,2014,30(5):461-464.
- [19]张明发,沈雅琴.女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展[J].药物评价研究,2014,37(3):280-284.

(2017-03-16 收稿 责任编辑:王明)