

扶正化积丸辅助治疗中晚期原发性肝癌的临床观察

王 达*,王 燕,陈树泉(莱芜市中医医院肿瘤科,山东莱芜 271100)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3706-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.34

摘要 目的:观察扶正化积丸辅助治疗中晚期原发性肝癌的疗效及不良反应。方法:选取不适合或不愿接受手术、放化疗的中晚期原发性肝癌患者122例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各61例。对照组患者予保肝等保守治疗,观察组患者在保守治疗基础上加用扶正化积丸,1粒/次,3次/d。两组均治疗30 d。比较两组患者瘤体变化、主要临床症状评分、生存质量、血液流变学指标、甲胎蛋白(AFP)、实验室检查指标及不良反应等。结果:治疗后,观察组患者瘤体稳定率为67.2%,生存质量改善率为27.9%,AFP含量为(563.35±143.17)pg/L,肝区疼痛、腹胀、纳呆、乏力评分及血液流变学指标血浆黏度、全血黏度、血沉均显著下降,与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);仅观察组出现1例患者腹泻,对症治疗后缓解,未见其他明显不良反应。结论:扶正化积丸可稳定瘤体,改善患者主要临床症状、生存质量和血液流变学指标,对原发性肝癌具有良好的辅助治疗作用。

关键词 扶正化积丸;原发性肝癌;辅助疗效;血液流变学

Clinical Observation of Fuzheng Huaji Pills in the Adjunctive Treatment of Middle and Advanced Primary Liver Cancer

WANG Da, WANG Yan, CHEN Shu-quan (Dept. of Oncology, Laiwu Hospital of TCM, Shandong Laiwu 271100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and ADR of Fuzheng huaji pills in the adjunctive treatment of middle and advanced primary liver cancer. METHODS: 122 patients with middle and advanced primary liver cancer who had lost the chance or were unwilling to accept surgery, radiotherapy or chemotherapy were randomly divided into control group (61 cases) and study group (61 cases). The control group received conservative treatment such as hepatoprotectives; the study group was treated with Fuzheng huaji pills 1 pills per time, 3 times a day, additionally for 30 days. The tumor volume changes, major clinical symptom scores, quality of life, hemorheology indexes and alpha-fetal protein (AFP), lab index and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, tumor stable rate of study group was 67.2%, the improvement rate of life quality 27.9%, and AFP (563.35±143.17)pg/L; the scores of liver pain, abdominal distension, loss of appetite and fatigue, and plasma viscosity, whole blood viscosity, erythrocyte sedimentation rate decreased greatly, there were significant differences, compared to control group ($P<0.05$). One patient in study group suffered from diarrhea, and the symptom was relieved after symptomatic treatment; no obvious ADR was found. CONCLUSIONS: Through stabilizing tumor, improving major clinical symptom, life quality and hemorheology indexes, Fuzheng huaji pills play a synergistic treatment effect on primary liver cancer.

KEYWORDS Fuzheng huaji pills; Primary liver cancer; Adjunctive efficacy; Hemorheology

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤,其病死率仅次于肺癌,居第二位。原发性肝癌进展隐匿且迅速,多数患者发现时已处中晚期,无法手术切除,其他治疗方法,如放疗、化疗、射频消融、经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)、分子靶向治疗只适合部分患者,且5年生存率较低,约为5%^[1-2],因此寻找其他有效保守治疗手段临床意义重大。祖国医学博大精深,对肝癌的描述及治疗方法的记载由来已久,尤其重视对疾病的病因机制探索和辨证分型施治,取得了良好的疗效^[3-5]。笔者根据临床经验,将扶正化积丸用于辅助治疗中晚期原发性肝癌患者,效果比较满意。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院收治的失去手术或放化疗机会的中晚期原发性肝癌患者122例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各61例。其中,对照组患者男性41例,女性20例;年龄29~74岁,平均年龄(50.3±5.5)岁;Child分极:A级10例,B级36例,C级15例;临床分期:Ⅱ期35例,Ⅲ期26例。治疗组患者男性44例,女性17例;年龄32~77岁,平均年龄(49.5±7.1)岁;Child分极:A级8例,B级37例,C级16例;临床分期:Ⅱ期38例,Ⅲ期23例。两组患者的年龄、性别、病情等一般资料比较,差异

[17] 于海英,高绍英,郝云霞. TP方案联合华蟾素治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1):

* 主治医师。研究方向:中西医结合肿瘤临床。电话:0634-6210401。E-mail: zglwdd@163.com

55.
[18] 刘宝东. 华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(15): 1 263.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-05-15)

(编辑:黄 欢)

均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)患者体质弱、病程晚,仅愿接受保守治疗;(2)经B超或磁共振成像(MRI)、CT等影像检查及病理检查确诊,有可测量病灶,卡氏(KPS)评分 >70 分,预计生存时间 >3 个月者;(3)中医辨证为气滞血瘀或气虚血瘀,证见胁腹结块,固定不移,两胁窜痛或胀痛,胸闷腹胀,或倦怠短气,消瘦乏力,或伴腹水,大便不实,舌淡,或舌质紫可见瘀斑、瘀点或舌下脉络曲张,脉弦涩或脉弱无力者。排除标准:(1)继发性肝癌者;(2)不能按规定完成用药、依从性差或接受放疗及其他局部治疗者;(3)合并严重的凝血机制异常及心脑血管疾病,或精神障碍等疾病者;(4)同时服用其他中药抗癌制剂或免疫调节剂者;(5)严重门脉高压、失代偿期肝硬化者;(6)临床辨证分型不属于气滞血瘀或气虚血瘀型者;(7)妊娠、哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予常规保肝,补充白蛋白,维持机体水、电解质平衡,利尿等基础治疗;观察组患者在对照组基础上加服扶正化积丸(莱芜市中医医院自制制剂,批号:鲁20110193HZ,规格:9g/丸)1粒/次,3次/d。30d为1个疗程。1个疗程结束后1个月复查。

1.4 观察指标

(1)近期临床疗效:分别于治疗前和完成治疗后1个月对患者行CT或B超检查,按世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤疗效标准评价瘤体变化。完全缓解(CR):肿瘤可见病灶完全消失,持续4周以上;部分缓解(PR):肿瘤可见病灶减小50%以上,持续4周或以上;稳定或无变化(NC):肿瘤可见病灶缩小不超过50%或增大不超过25%;进展(DR):1个或多个病灶经治疗后增大超过25%或是出现新的病灶。有效=CR+PR,稳定=CR+PR+NC。(2)临床症状:观察患者治疗前后肝区疼痛、腹胀、乏力、纳呆等的变化情况。0分为无症状;1分为时有症状,但不常引起注意;2分为症状经常出现,但正常活动未受限;3分为症状持续存在,且正常活动受限^①。(3)生存质量:两组患者治疗前后进行KPS评分,治疗后增加大于10分为改善,小于10分及以上为降低,其他为稳定。(4)甲胎蛋白(AFP):治疗前后测定AFP含量。(5)全自动生化仪、自动血沉分析仪等测定全血黏度低切、全血黏度高切、血浆黏度、纤维蛋白原、血沉、红细胞压积等血液流变学指标。(5)检查血、尿常规,肝肾功能,心电图,记录治疗过程中的不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布者采用秩和检验,组内比较采用配对 t 检验;总体率之间的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后瘤体变化比较

治疗后1个月,两组患者的瘤体变化有效率均为0%;观察

组瘤体稳定率为67.2%,明显高于对照组(49.2%),差异有统计学意义($\chi^2=4.0768, P=0.043$)。两组患者治疗后瘤体变化比较见表1。

表1 两组患者治疗后瘤体变化比较(例)

Tab 1 Comparison of tumor volume changes between 2 groups(case)

组别	n	CR	PR	NC	DR	有效率, %	稳定率, %
对照组	61	0	0	30	31	0	67.2
观察组	61	0	0	41	20	0	49.2

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

治疗后,观察组患者肝区疼痛、腹胀、纳呆、乏力的评分显著下降,与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后临床症状评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后临床症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s, n=61$)

Tab 2 Comparison of clinical symptom score between 2 groups(score, $\bar{x} \pm s, n=61$)

临床症状	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肝区疼痛	2.42±0.45	1.87±0.43*	2.40±0.58	0.95±0.27**
腹胀	1.63±0.33	1.48±0.47	1.58±0.43	0.91±0.35**
纳呆	2.22±0.50	1.77±0.39*	2.32±0.61	1.24±0.21**
乏力	2.10±0.37	1.68±0.54*	2.15±0.58	1.17±0.32**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗后KPS评分比较

对照组患者治疗后KPS评分改善8例,稳定22例,降低31例;观察组患者治疗后改善17例,稳定31例,降低13例。观察组生存质量改善率(27.9%)明显高于对照组(13.1%),差异有统计学意义($\chi^2=4.0751, P=0.044$)。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗后,对照组患者血液流变学各指标均无明显改变,观察组患者血浆黏度、全血黏度和血沉均降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血液流变学指标比较见表3。

表3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s, n=61$)

Tab 3 Comparison of blood rheology indexes between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=61$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血浆黏度, mpa·s	2.09±0.34	1.98±0.47	2.13±0.30	1.63±0.49**
全血黏度低切, mpa·s	19.47±4.31	18.58±3.60	19.82±3.71	16.05±2.98**
全血黏度中切, mpa·s	9.47±2.08	9.58±2.32	9.87±2.45	7.75±1.47**
全血黏度高切, mpa·s	6.33±1.90	6.16±0.82	6.45±0.89	5.08±0.63**
红细胞压积, %	50.12±8.06	49.74±12.24	51.07±7.72	47.20±9.35
纤维蛋白原, g/L	4.34±0.81	4.52±0.78	4.41±0.62	4.33±0.77
血沉, mm/h	32.93±8.21	31.66±5.15	33.59±7.34	27.31±3.68*

注:与治疗前后比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后主要实验室指标比较

治疗后,两组患者白细胞计数(WBC)升高,丙氨酸转氨酶(ALT)及AFP降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<$

0.05),且组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血红蛋白(HGB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后主要实验室指标比较见表4。

表4 两组患者治疗前后主要实验室指标比较($\bar{x}\pm s, n=61$)

Tab 4 Comparison of main laboratory indexes between 2 groups($\bar{x}\pm s, n=61$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	5.88 \pm 1.69	7.18 \pm 2.36*	5.89 \pm 1.63	7.42 \pm 2.23*
HGB, g/L	112.63 \pm 24.63	107.36 \pm 24.16	113.58 \pm 22.36	109.23 \pm 24.33
AST, U/L	95.88 \pm 17.69	90.78 \pm 22.36	95.89 \pm 39.63	88.32 \pm 25.23
ALT, U/L	80.63 \pm 24.53	56.32 \pm 19.33*	80.58 \pm 35.36	56.23 \pm 14.33*
ALB, g/L	35.71 \pm 3.60	34.42 \pm 4.97	35.46 \pm 3.86	33.60 \pm 6.56
A/G	1.48 \pm 0.23	1.44 \pm 0.26	1.48 \pm 0.25	1.44 \pm 0.23
BUN, mmol/L	5.58 \pm 2.09	5.74 \pm 1.36	5.50 \pm 1.09	5.72 \pm 1.58
Cr, mmol/L	90.61 \pm 24.53	93.01 \pm 22.33	90.15 \pm 22.36	94.23 \pm 27.34
AFP, pg/L	883.77 \pm 139.70	670.13 \pm 124.45*	889.56 \pm 138.11	563.35 \pm 143.17**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.6 不良反应

治疗组有1例患者出现腹泻,给予止泻剂,症状缓解;无过敏反应病例。两组患者治疗前后进行安全性指标检测,未见异常。

3 讨论

原发性肝癌归属于祖国医学“癥积”“肝积”“黄疸”“鼓胀”“胁痛”等证范畴,多因饮食不节、疲劳过度,或邪毒(如乙肝病毒、黄曲霉毒素等)内侵,致脏腑气血亏虚,气滞、血瘀、湿热、痰毒等互结于肝脏所致^[4]。该病为本虚标实之证,本虚即脾气不足、正气亏损;标实指邪毒内蕴、气血瘀滞、痰湿蕴结^[4]。在其疾病的变化过程中,由于病情复杂,正、邪之间相互消长,不断变化,所以治疗时应依据肿瘤各个阶段的不同特点,把祛邪与扶正辨证地结合起来,早期重在祛邪,中期宜攻补兼施,晚期重在补虚扶正。从辨证分型而言,气滞血瘀证最为多见,其余常见证型包括肝郁脾虚证、脾胃气虚证、肝肾阴虚证、肝胆湿热证等^[3]。

临床验方扶正化积丸由山茱萸、乌梅、焦楂、藤梨根、党参、炒白术、陈皮、莲子、炒山药、砂仁、薏苡仁、炒扁豆、甘草等组成。方中乌梅祛邪且能生津扶正,祛邪而不伤正;焦楂活血化瘀、消食化积;山茱萸肉补益肝肾^[7]。以上三味均具有酸之共性,三者相配既可活血化积散结,又能补益肝肾脾胃,发挥酸性收敛、顾护五脏正气的功能,有扶正祛邪双重作用,共为君药。藤梨根、山慈菇加强祛邪之力,党参、白术、山药提升扶正之功,共同体现本方正邪兼顾之特点,共为臣药。陈皮破滞气、益脾胃,薏苡仁祛湿、健脾,二者相合共行脾胃之气,为佐药。脾胃之气行则中焦之气通顺,三焦之气亦随之涌动,气机通畅,痰瘀尽去。甘草为使,调和诸药。全方具有扶正祛邪、化痰散结、健脾益胃的功效。临床用于气滞血瘀型或气虚血瘀型原发性肝癌多能收到奇效,制成丸剂后便于患者服用,临

床顺应性明显提高。

本研究结果显示,扶正化积丸辅助常规保守治疗原发性肝癌,可明显提高肿瘤稳定率和患者生存质量改善率,这也与该组患者肝区疼痛、腹胀、纳呆、乏力等主要临床症状评分及AFP含量显著下降相吻合。多数肝癌细胞可释放促凝因子,诱发红细胞及血小板聚集,患者血流缓慢,血液处于高凝状态,难以维持脏器和组织的正常血液灌注、营养;同时,由于趋边效应,血液中的肿瘤细胞从血管轴心处向管壁移动,易于穿过血管壁进入到周围组织而发生肿瘤的转移^[8-9],因此血流变化与肿瘤的生长、转移也有一定关系^[10]。观察组患者血浆黏度、全血黏度(低切、中切、高切)和血沉明显降低,表明扶正化积丸在一定程度上改善了肝癌患者异常的血液流变学状态,一方面可以保证重要脏器的血流供应;另一方面也可能防止肿瘤转移。同时,治疗过程中仅1例患者出现腹泻,无其他明显不良反应出现,除ALT降低外,主要肝肾功能指标无明显改变,均表明药物安全性良好。

综上所述,我院自制扶正化积丸可有效稳定瘤体,改善患者临床症状、生存质量和血液流变学指标,对原发性肝癌具有较好的辅助治疗作用。然而,本研究的随访时间不长,对疗程结束后患者生存率等的观察仍在进行中。

参考文献

- [1] Hsu C, Po-Ching-Liang, Morita S, et al. Perspectives on the design of clinical trials combining transarterial chemoembolization and molecular targeted therapy[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(3/4): 168.
- [2] Madkhali AA, Fadel ZT, Aljiffry MM, et al. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(1): 11.
- [3] 孙超,高蕊,吴煜,等.原发性肝癌的中医证候研究[J]. *中医学报*, 2014, 29(5): 626.
- [4] 汪猛,秦凯健,杨梦琪,等.原发性肝癌的中医药诊治研究进展[J]. *中医药导报*, 2015, 21(3): 49.
- [5] 戚益铭,吴霜霜,沈敏鹤,等.中医药治疗原发性肝癌研究述评[J]. *中医学报*, 2015, 30(1): 14.
- [6] 曾普华,邵文辉,潘敏求,等.益气化痰解毒方加减联合鸭胆子油乳经血管介入治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(1): 18.
- [7] 曹喻灵,雷小勇.山茱萸现代药理作用研究进展[J]. *湘南学院学报:医学版*, 2013, 15(2): 76.
- [8] 杨联君,李立波,李彬,等.原发性肝癌患者的血流变学指标变化与临床分析比较[J]. *中国药物经济学*, 2014(S2): 253.
- [9] 何捷,武哲丽,叶小卫.血液流变学检测对原发性肝癌的研究进展[J]. *光明中医*, 2014, 29(7): 1 560.
- [10] 张波.胸腔镜肺癌根治术患者围术期的免疫状态和血流变指标变化研究[J]. *海南医学院学报*, 2012, 18(11): 1 611.

(收稿日期:2015-04-23 修回日期:2015-06-26)

(编辑:黄欢)