

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.05

调肝理脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者的临床观察

杜卫星, 叶青, 李金科, 谭华炳, 胡波, 汪晓, 雷志雄, 曹玲

(湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科, 湖北 十堰 442000)

摘要:[目的]探讨调肝理脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者的临床效果。[方法]采用回顾性研究方法,2011年2月~2014年8月选择在我院诊治的晚期原发性肝癌患者98例作为研究对象,根据治疗方法的不同分为中药组60例与常规组38例,常规组给予基于替吉奥胶囊的化疗方案治疗,中药组在常规组治疗的基础上给予调肝理脾方治疗,记录与随访2组近远期预后情况。[结果]中药组与常规组的治疗总有效率分别为66.7%和42.1%,中药组的治疗总有效率明显高于常规组($P < 0.05$)。2组毒副反应主要为血液毒性反应、肝肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等,2组毒副反应情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后中药组与常规组的KPS评分分别为(78.13±4.24)分和(69.14±5.10)分,都明显高于治疗前的(57.24±6.19)分和(58.14±7.30)分($P < 0.05$),且治疗后中药组的KPS评分明显高于常规组($P < 0.05$)。中药组的6个月与1年生存率分别为91.7%和66.7%,都明显高于常规组的71.1%和50.0%($P < 0.05$)。[结论]调肝理脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者能提高治疗疗效,不增加毒副反应的发生,改善临床功能症状,延长远期生存时间,有很好的应用价值。

关键词:调肝理脾方;替吉奥胶囊;晚期原发性肝癌;毒副反应;生存率

中图分类号:R735.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2017)05-0340-04

Clinical observation of Tiaoganlipi decoction combined with S-1 capsule in the treatment of advanced primary liver cancer patients

DU Wei-xing, YE Qing, LI Jin-ke, TAN Hua-bing, HU Bo, WANG Xiao, LEI Zhi-xiong, CAO Ling

(Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Hubei Medical College, Hubei 442000, China)

Corresponding author: YE Qing, E-mail: yeqing064@163.com

Abstract:[Objective]To investigate the clinical effect of Tiaoganlipi decoction combined with S-1 capsule in the treatment of advanced primary liver cancer patients. [Methods]From February 2011 to August 2014,98 patients with advanced primary liver cancer in our hospital for treatment were selected as the research object,all the patients were divided into 2 groups according to the different treatment methods,Chinese medicine group of 60 patients and 38 patients of normal group. The normal group was treated with chemotherapy of S-1,while the Chinese medicine group was added Tiaoganlipi treatment based on the treatment in control group. Recent and long-term prognosis was recorded. [Results]The total effective rate of the Chinese medicine group and the normal group were 66.7% and 42.1% respectively,and the total effective rate of the Chinese medicine group was significantly higher than that of the normal group($P < 0.05$). The toxicity of the two groups were mainly in the blood toxicity,liver and kidney function abnormalities,gastrointestinal reactions,nervous system reactions. The two groups of adverse reactions were not significantly different($P > 0.05$). After the treatment,KPS scores in the Chinese medicine group and the normal group were 78.13±4.24 points and 69.14±5.10 points,which were significantly higher than that before treatment of 57.24±6.19 points and 58.14±7.30 points($P < 0.05$),and the KPS score in the Chinese

收稿日期:2016-12-09

基金项目:湖北省重大科学技术成果(No:十科鉴字[2013]第65号)

作者简介:杜卫星,男,硕士,副主任医师,从事中医临床基础方面工作

通讯作者:叶青,E-mail:yeqing064@163.com

medicine group after treatment was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The 6 months and 1 year survival rates of the traditional Chinese medicine group were 91.7% and 66.7%, respectively, which were significantly higher than those of the normal group of 71.1% and 50.0% ($P < 0.05$). [Conclusion] Tiaoganlipi decoction combined with S-1 capsule in the treatment of advanced primary liver cancer patients can improve the curative effect. It does not increase the side reaction, can improve the clinical symptoms of function, prolong the survival time of the long-term and has good application value.

Key words: Tiaoganlipifang; s-1 capsule; advanced hepatocellular carcinoma; toxicity; survival rate

原发性肝细胞癌(原发性肝癌)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,由于早期无特殊临床表现、起病隐匿,为此在临床确诊时多为晚期原发性肝癌,具有发展快、死亡率高等特点^[1-2]。由于我国乙肝感染率高,为此世界上约50%的肝癌发生于我国,严重威胁我国人类的健康与生命^[3-4]。为此当前对晚期原发性肝癌多采用放疗、化疗、免疫治疗、介入治疗等,其中化疗相对敏感^[5]。氟尿嘧啶(5-FU)是化疗的基础药物,持续静脉滴注可达到最佳治疗效果,但是也存在并发症多与输注时间长等缺点^[6]。替吉奥胶囊(s-1)是氟尿嘧啶类口服抗癌新药,由替加氟(FT)、奥替拉西钾(OXO)、吉美嘧啶(COHP)等组成,基础研究显示其显示出较好的抗肿瘤活性,生物利用度很高,当前应用也比较多见^[7]。中医药治疗是原发性肝癌综合治疗的重要组成部分,中医药在肝癌中可发挥辅助治疗作用,主要以扶正、解毒、调肝、理脾、消积等治法为主^[8-9]。本文观察了调肝理

脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,2011年2月~2014年8月选择在我院诊治的晚期原发性肝癌患者98例作为研究对象,纳入标准:经病理组织学和/或细胞学检查诊断为原发性肝癌;外科手术适应证或患者及家属不愿意手术;患者依从性好;年龄 ≥ 18 岁;TNM分期均为III-IV期;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:肾功能不全或严重心肺功能异常;合并其他恶性肿瘤;儿童、妊娠或哺乳期患者;合并活动性结核、严重感染或精神障碍性疾病患者。根据治疗方法的不同分为中药组60例与常规组38例,2组患者的性别、年龄、体重指数、临床分期、肿瘤直径等对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄/岁	体重指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	临床分期(III期/IV期)	肿瘤直径/cm
中药组	60	34/26	56.23 \pm 4.19	21.54 \pm 1.22	40/20	4.32 \pm 0.45
常规组	38	22/16	56.11 \pm 4.00	21.82 \pm 1.19	26/12	4.21 \pm 0.52

1.2 治疗方法

常规组:给予基于替吉奥胶囊的化疗方案治疗,卡培他滨 1000 mg/m^2 ,替吉奥胶囊 40 mg/m^2 ,口服,2次/d,连用14d;奥沙利铂 130 mg/m^2 ,静滴2h,d1,每3周重复,治疗观察2个周期。

中药组:在常规组治疗的基础上给予调肝理脾方治疗,组方:柴胡12g、香附10g、枳壳10g、厚朴10g、茯苓15g、白术12g、桃仁10g、川芎12g、当归15g、赤芍15g、丹皮12g、莪术10g、鳖甲30g。水煎至150ml,分早、晚2次服用,治疗疗程同常规组。

1.3 观察指标

①近期疗效标准:肿瘤近期客观疗效按WHO规定的标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、

稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR为总有效。CR表示为所有靶病灶内动脉期强化消失,PR表现为靶病灶内动脉期强化区域长径较基线水平减少至少30%,SD为既未达到PR标准,也未到达PD标准,PD为靶病灶内动脉期强化区域长径较治疗以来靶病灶长径最小值增大至少20%。②毒副反应:按WHO抗癌药物急性和亚急性毒性表现进行判定。③Kanofsky(KPS,卡氏)评分:所有患者在治疗前后进行KPS评分,分为0-100分评分,分数越高,患者功能状态越好。④生存率:随访与调查2组患者的6个月与1年生存率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.00统计软件包对所有数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两对比采用独立样

本 t 检验与配对 t 检验;而计数数据采用百分比表示,组间对比采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率比较

经过判定,中药组与常规组的治疗总有效率分别为 66.7% 和 42.1%,中药组的治疗总有效率明显高于常规组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗总有效率比较 例

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率/%
中药组	60	23	17	10	10	66.7 ¹⁾
常规组	38	10	6	12	10	42.1

与常规组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 毒副反应情况比较

经过观察,2 组毒副反应主要为血液毒性反应、肝肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等,2 组毒副反应情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗期间毒副反应情况比较 例(%)

组别	例数	血液毒性反应	肝肾功能异常	消化道反应	神经系统反应
中药组	60	8(13.3)	4(6.7)	12(20.0)	3(5.0)
常规组	38	5(13.2)	3(7.9)	7(18.4)	2(5.3)

2.3 KPS 评分比较

经过评定,治疗后中药组与常规组的 KPS 评分分别为 (78.13 ± 4.24) 分和 (69.14 ± 5.10) 分,都明显高于治疗前的 (57.24 ± 6.19) 分和 (58.14 ± 7.30) 分 ($P < 0.05$),且治疗后中药组的 KPS 评分明显高于常规组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后 KPS 评分对比 分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	治疗后
中药组	60	57.24 ± 6.19	78.13 ± 4.24 ¹⁾²⁾
常规组	38	58.14 ± 7.30	69.14 ± 5.10 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与常规组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 生存率比较

经过随访,中药组的 6 个月与 1 年生存率分别为 91.7% 和 66.7%,都明显高于常规组的 71.1% 和 50.0% ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组随访生存率比较 例(%)

组别	例数	6 个月	1 年
中药组	60	55(91.7) ¹⁾	40(66.7) ¹⁾
常规组	38	27(71.1)	19(50.0)

与常规组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

原发性肝癌是我国乃至亚太地区最严重的恶性肿瘤,由于此病早期无典型症状,一旦出现症状进行确诊时患者已属于晚期,失去了手术治疗机会。因而化疗成为晚期原发性肝癌的重要手段之一,特别是多种化疗药物的联合使用可提高肝癌患者的生活质量和总生存率^[10]。

在替吉奥胶囊中,吉美嘧啶可抑制二氢嘧啶脱氢酶,阻止 5-FU 被降解,使半衰期长达 12 h;而奥替拉西钾能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,使 5-FU 的磷酸化产物降低而减少其胃肠道不良反应,阻断 5-FU 的磷酸化^[11-12]。并且替吉奥可通过肝脏和肿瘤组织内羧酸酯酶、胸腺嘧啶磷酸化酶的催化作用,提高癌细胞内药物浓度而达到治疗目的,且应用安全性也比较好^[13-14]。中医认为因肝失疏泄、气机郁滞、血行不畅、痰阻气滞、终成肝癌,而肝积又进一步损伤脾胃,表明肝病与脾胃的功能密切相关,为此在治疗上需要从调理脾胃入手^[15]。在调肝理脾方中,柴胡、香附、枳壳可清热燥湿而除痞,厚朴、茯苓、白术可散结和胃,当归、赤芍消食和胃,丹皮、川芎扶正健脾^[16]。本研究显示中药组与常规组的治疗总有效率分别为 66.7% 和 42.1%,中药组的治疗总有效率明显高于常规组 ($P < 0.05$);2 组毒副反应主要为血液毒性反应、肝肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等,2 组毒副反应情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明调肝理脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌具有很好的安全性,且能提高治疗效果。

近年来实验研究报道显示低剂量化疗药可以特异性地靶向于肿瘤内皮细胞,替吉奥持续低剂量口服能抑制肿瘤血管内皮生长因子表达,起到加速肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成的作用^[17-18]。中医观察到晚期肝癌患者多有脾虚表现,如食纳减退、上腹胀满、倦怠乏力等症状,运用疏肝健脾法调理脾胃功能,能缓解患者临床症状,延长生存期^[19-20]。本研究显示治疗后中药组与常规组的 KPS 评分分别为 (78.13 ± 4.24) 分和 (69.14 ± 5.10) 分,都明显高于治疗前的 (57.24 ± 6.19) 分和 (58.14 ± 7.30) 分 ($P < 0.05$),且治疗后中药组的 KPS 评分明显高于常

规组($P < 0.05$);中药组的6个月与1年生存率分别为91.7%和66.7%,都明显高于常规组的71.1%和50.0%($P < 0.05$)。从机制上分析,调肝理脾方重视四诊合参,合理辨证用药,倡导扶正以祛邪、善于健脾益气,从而改善患者的预后^[21]。

综上所述,调肝理脾方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者能提高治疗疗效,不增加毒副作用的发生,改善临床功能症状,延长远期生存时间,有很好的应用价值。

参考文献

[1] 黎汉忠,黄智芬,张作军,等.健脾消积汤治疗肝癌癌因性疲乏的临床疗效观察[J].中医临床研究,2016,8(10):18-20.

[2] Dong Y, Wu G. Analysis of short and long term therapeutic effects of radiofrequency hyperthermia combined with conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. J BUON, 2016, 21:407-411.

[3] Bano S, Nazir S, Nazir A, et al. Microwave-assisted green synthesis of superparamagnetic nanoparticles using fruit peel extracts: surface engineering, T 2 relaxometry, and photodynamic treatment potential[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 10:3833-3848.

[4] 周玉平,张华,慕永平,等.从虚损生积论治肝癌[J].中医杂志,2016,57(2):170-172.

[5] Mansur C, Pfeiffer ML, Esmaeli B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicular Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2016, 7:9222-9228.

[6] 史国军,叶兴涛,陆宁,等.健脾柔肝方联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌患者30例临床观察[J].中医杂志,2016,57(8):677-681.

[7] 霍丹,王继红,张小丽,等.原发性肝癌治疗的病例报告1例[J].中国肝脏病杂志(电子版),2014,12(2):68-69.

[8] Zhang B, Moser MA, Zhang EM, et al. Study of the relationship between the target tissue necrosis volume and the target tissue size in liver tumours using two-compartment finite element RFA modelling [J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30:593-602.

[9] 丘恺,李明,裴晓宁,等.替吉奥胶囊联合沙利度胺治疗晚期原发性肝癌24例[J].医药导报,2014,33(2):221-223.

[10] 桑泽杰,王华明,纪卫政,等.巴塞罗那肝癌分期B

期、C期原发性肝癌患者肝动脉灌注化疗栓塞术后长期口服低剂量替吉奥的疗效观察[J].中国全科医学,2015,11(27):3324-3327.

[11] Tomioku M, Yazawa N, Furukawa D, et al. Repeated Hepatectomy for Recurrent Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma: Report of a Case [J]. Tokai J Exp Clin Med, 2016, 41:92-96.

[12] Katano A, Yamashita H, Okuma K, et al. Complete response to abdominal bulky lymph node recurrence in an esophageal cancer patient treated with S-1 monotherapy: A case report [J]. Oncol Lett, 2016, 11:3901-3903.

[13] 郭晓光,王虎明.替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗转移性肝癌的临床研究[J].中国临床研究,2015,28(5):559-562.

[14] Kano K, Sato T, Maezawa Y, et al. A Case of Synchronous Esophageal and Gastric Cancer Successfully Treated Using Multimodal Therapy [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43:1262-1264.

[15] 李明,裴晓宁,张成辉.替吉奥胶囊联合沙利度胺治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(17):51-56.

[16] 刘淑红.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J].实用医技杂志,2012,19(4):350-351.

[17] Huang W, You L, Yang S, et al. Metronomic S-1 chemotherapy plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a promising treatment of hepatocellular carcinoma refractory to TACE [J]. J BUON, 2016, 21:909-916.

[18] 张呈,陈昌南,林云笑,等.替吉奥与沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝细胞癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2015,2(17):2475-2478.

[19] Fujimoto T, Ohtsuka T, Date K, et al. Expression of Bcl-2 19-kDa interacting protein 3 predicts prognosis after ampullary carcinoma resection [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016, 23:489-496.

[20] 余小红,娄继滨,晏继喜,等.替吉奥持续低剂量口服联合小剂量TACE治疗原发性肝癌疗效观察[J].重庆医学,2015,13(24):3367-3369.

[21] Hara T, Etoh T, Ueda Y, et al. A case of undifferentiated-type mucosal gastric cancer with multiple lymph node metastases fulfilling the curative criteria for endoscopic resection according to routine pathological analysis [J]. Surg Case Rep, 2016, 2:96-105.