

鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗 中晚期肝癌的疗效观察

郑康^a,何盟国^b,王智翔^b,谭栋^b

(核工业 215 医院 a. 肝胆外科, b. 普通外科, 陕西 咸阳 712000)

摘要:目的 探讨鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床疗效。方法 选取中晚期肝癌患者 164 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,观察组 90 例,对照组 74 例。对照组用常规肝动脉化疗栓塞法进行治疗,观察组在对照组治疗基础上联合应用鳖甲煎丸和艾迪注射液进行治疗。结果 与对照组比较,治疗后观察组患者的外周血白细胞(WBC)显著升高($P < 0.05$)。治疗后观察组患者平均白蛋白(ALB)水平显著高于对照组,观察组治疗有效率和生活质量改善情况明显优于对照组($P < 0.01$)。结论 鳖甲煎丸和艾迪注射液与肝动脉化疗栓塞联合应用治疗中晚期肝癌可明显改善患者肝功能,显著提高患者生活质量,提高治疗有效率,值得在临床上推广使用。

关键词:鳖甲煎丸;艾迪注射液;肝动脉化疗栓塞;中晚期肝癌

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.043

Effect of Biejiajian pills and Aidi injection combined transcatheter arterial chemoembolization for moderate or advanced liver cancer

ZHENG Kang^a, HE Mengguo^b, WANG Zhixiang^b, TAN Dong^b

(a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. Department of General Surgery, 215 Hospital of Nuclear Industry in Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi 712000, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of Biejiajian pills and Aidi injection combined transcatheter arterial chemoembolization for moderate or advanced liver cancer. **Methods** 164 cases of patients with moderate or advanced liver cancer were divided into observation group (90) and control group (74) at random. The control group was treated with conventional method of transcatheter arterial chemoembolization, and the observation group was treated with Biejiajian pills and Aidi injection combined transcatheter arterial chemoembolization. **Results** Compared with the control group, the observation group of patients after treatment significantly increased the WBC of peripheral blood ($P < 0.05$), with statistical significance. After treatment, the average level of ALB of the observation group were significantly higher than that of control group, the efficient observation of treatment group and the patient's quality of life improved were significantly higher than the control group ($P < 0.01$), with statistical significance. **Conclusions** Biejiajian pills and Aidi injection combined transcatheter arterial chemoembolization can obviously improve liver function, improve patient's quality of life and the treatment efficiency, which is worth popularizing in clinical use.

Key words: Biejiajian pills; Aidi injection; Transcatheter arterial chemoembolization; Moderate or advanced liver cancer

肝癌是临床上较为常见的一种高侵袭性恶性肿瘤,主要是由于肝炎、肝损伤、遗传代谢性疾病等发展而来^[1-3]。由于该病早期的临床症状不明显,往往确诊时已发展至中晚期,因此,大约有 40% ~

70% 的肝癌患者失去手术治疗机会^[4,5]。如不及时进行治疗,患者的平均生存时间通常为 3 个月左右^[6]。因此,针对中晚期肝癌患者,选择适宜的治疗方法,对延长其生存期和提高其生存质量具有重要的意义。目前,对于无法进行手术治疗的中晚期肝癌临床上首选肝动脉化疗栓塞进行治疗^[7-8],然而,单独应用肝动脉化疗栓塞治疗的效果并不理

通信作者:谭栋,男,副主任医师,研究方向:肝胆胰微创外科, E-mail:247709645@qq.com

[14] MOKMELI S, KHAZEMIKHO N, NIROMANESH S, et al. The application of low-level laser therapy after cesarean section does not compromise blood prolactin levels and lactation status [J]. *Photomed Laser Surg*, 2009, 27(3): 509-512.

[15] AZAD SC, GROH J, BEYER A, et al. Continuous epidural anal-

gesia us patient-controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy [J]. *Anaesthesia*, 2000, 49(1): 9-17.

[16] FREEMAN ME, KANYICSKA B, LERANT A, et al. Prolactin: structure, function and regulation of secretion [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1523.

(收稿日期:2016-06-20, 修回日期:2016-11-07)

想,同时会发生明显的副作用^[9]。鳖甲煎丸在临床上治疗肝硬化、肝癌等疗效已得到肯定,艾迪注射液在改善肝功能及抗肝纤维化方面的临床效果也比较显著,两者均可改善患者机体免疫功能,因此,本文研究了将鳖甲煎丸和艾迪注射液与肝动脉化疗栓塞联合应用对中晚期肝癌的治疗效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月1日—2015年7月31日来核工业215医院就诊的中晚期肝癌患者164例,其中男125例,女39例,年龄27~75岁,平均年龄(57.3±3.81)岁。所有病例均为B超、MRI或CT影像学检查,肝动脉造影,肝穿刺活检和血甲胎蛋白测定后确诊为中晚期肝癌。在经过核工业215医院医学伦理委员会审核通过,并告知患者及家属签署知情同意后书后进行。将164例患者采用随机数字表法分为观察组和对照组,其中观察组90例,男65例,女25例,年龄29~75岁,平均年龄(58.65±3.45)岁;按照肝功能Child-Pugh分类法分级:A级有24例,B级有52例,C级有14例;其中17例为弥漫型肝癌,22例为结节型肝癌;51例为巨块型肝癌。对照组74例,男60例,女14例,年龄27~75岁,平均年龄(57.79±4.21)岁;按照肝功能Child-Pugh分类法分级:A级有20例,B级有43例,C级有11例;其中12例为弥漫型肝癌,22例为结节型肝癌;40例为巨块型肝癌。两组在性别、年龄、病程等方面均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	Child-Pugh 分级/例		
		男	女		A 级	B 级	C 级
对照组	74	60	14	57.79 ± 4.21	20	43	11
观察组	90	65	25	58.65 ± 3.45	24	52	14
$t(\chi^2)$ 值		(0.175 8)		1.438 0	(0.015 4)		
P 值		0.184 8		0.152 4	0.992 3		

1.2 方法 所有患者肝动脉栓塞术前均进行血常规、血清甲胎蛋白(AFP)水平及肝功能检查。对观察组和对照组的所有患者均进行经皮股动脉穿刺,利用导管前端超进行肝固有动脉或者肝左右动脉造影,以确定肝动脉走向,明确病灶位置、病灶大小及血供情况,然后根据患者的Child-Pugh分级与病灶大小确定给药剂量。治疗方案:一次介入治疗,加6个疗程的辅助治疗,艾迪注射液从经导管动脉化学栓塞(TACE)当天开始注射,10 d为一个疗程,2个疗程后,间歇1周,继续注射2个疗程,一共6

个疗程(即2个月时间);鳖甲煎丸从TACE当天开始服用,30 d为一个疗程,共服用6个疗程。具体如下:根据患者情况,灌注化疗药物,5-氟尿嘧啶(北京紫竹药业有限公司,5 mL:0.125 g)8 00~1 000 mg,卡铂(齐鲁制药有限公司,10 mL:100 mg)200~300 mg,吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司,10 mg)50~60 mg。然后灌注5~10 mL超液化碘油进行栓塞。肝动脉化疗栓塞治疗当天开始,观察组患者静脉滴注艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司)50~100 mL加入0.9%氯化钠注射液,每天1次,10 d为1个疗程;同时服用鳖甲煎丸(武汉中联药业集团股份有限公司),每次3 g,每天3次,1个月为一疗程。均治疗6个疗程。

1.3 观察指标 肝动脉化疗栓塞术后2周检查血常规及血清AFP水平,复查肝功能,术后4周通过B超或者CT检查患者肝癌病灶的大小变化。按照世界卫生组织(WHO)实体瘤治疗疗效评价标准来评价两组患者治疗的临床疗效。CR:完全缓解,全部肿瘤病灶消失,并维持4周;PR:部分缓解,肿瘤缩小50%或以上(但未达到CR),维持4周;SD:稳定,非PR/进展(PD);PD:进展,肿瘤增大25%,病灶增加前非CR/PR/SD。治疗有效率(%)=(CR+PR)/每组患者例数×100%。根据卡氏评分标准评价患者的生活质量,治疗后生活质量提高:卡氏评分增加>10分;治疗后生活质量降低:卡氏评分减少>10分;治疗后生活质量稳定:卡氏评分增加或者减少<10分。随访半年,比较两组的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行分析处理,其中计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者外周血WBC及血清AFP水平的变化 两组患者治疗后,与治疗前比较,血清AFP水平均显著下降,与对照组比较,治疗后观察组患者的外周血WBC显著升高,这表明鳖甲煎丸合用艾迪注射液对肝动脉栓塞术治疗的中晚期肝癌患者具有升高白细胞的作用。见表2。

2.2 治疗前后两组患者肝功能指标的变化 治疗后,两组患者的平均丙氨酸氨基转移酶(ALT)、胆红素(TB)水平比较,均差异无统计学意义,而治疗后观察组患者的平均白蛋白(ALB)水平显著高于对照组。这表明,鳖甲煎丸合用艾迪注射液能明显改善肝动脉

栓塞术治疗的中晚期肝癌患者肝功能。见表3。

2.3 两组患者临床疗效及治疗后生活质量改善情况 两组患者治疗后,观察组治疗有效率明显高于对照组,观察组患者的生活质量改善情况明显优于对照组。见表4。

2.4 肿瘤远期疗效的指标 OS 和 PFS 两组患者治疗后,观察组 0.5、1、3 个月的 PFS 与对照组比较,均差异有统计学意义;观察组 OS 大于 1、3、6 个月的患者例数与对照组比较,差异有统计学意义。这表明,鳖甲煎丸合用艾迪注射液能明显延长肝动脉栓塞术治疗的中晚期肝癌患者的 OS 及 PFS。见表5。

表5 两组患者治疗的 OS 和 PFS 比较

组别	例数	OS			PFS		
		>1个月	>3个月	>6个月	>0.5个月	>1个月	>3个月
对照组	74	65	60	52	56	45	33
观察组	90	87	83	76	79	68	55
χ^2 值		4.66	4.51	4.76	4.08	4.12	4.45
P 值		0.03	0.03	0.02	0.04	0.04	0.03

表2 治疗前后两组患者外周血 WBC 及血清 AFP 水平的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	WBC/($\times 10^9 L^{-1}$)	t 值	P 值	AFP/ng $\cdot L^{-1}$	t 值	P 值
对照组	74	治疗前	4.28 \pm 2.12	2.62	0.01	869 \pm 192	18.01	<0.01
		治疗后	3.25 \pm 2.63			347 \pm 159		
观察组	90	治疗前	4.23 \pm 2.34	2.18	0.03	885 \pm 178	23.78	<0.01
		治疗后	5.02 \pm 2.51			308 \pm 146		
两组治疗后比较		t 值	4.40			1.64		
		P 值	<0.01			0.10		

表3 治疗前后两组患者肝功能指标的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	ALT/IU $\cdot L^{-1}$	t 值	P 值	TB/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	t 值	P 值	ALB/g $\cdot L^{-1}$	t 值	P 值
对照组	74	治疗前	171.7 \pm 68.2	14.46	<0.05	36.8 \pm 16.7	2.545	0.012 0	34.9 \pm 6.3	2.832	<0.05
		治疗后	49.8 \pm 24.6			29.6 \pm 17.7			38.1 \pm 7.4		
观察组	90	治疗前	167.9 \pm 53.2	19.72	<0.05	37.3 \pm 12.6	3.385	0.000 9	35.4 \pm 5.1	15.22	<0.05
		治疗后	51.6 \pm 17.3			30.2 \pm 15.4			45.7 \pm 3.9		
两组治疗后比较		t 值	0.54			0.232 1			8.43		
		P 值	0.54			0.816 8			<0.01		

表4 两组患者治疗的临床疗效及治疗后生活质量改善情况比较/例(%)

组别	例数	临床疗效					生活质量		
		CR	PR	SD	PD	PR + CR	提高	降低	稳定
对照组	74	0	12(16.2)	49(66.2)	13(17.6)	12(16.2)	19(25.7)	17(22.9)	38(51.4)
观察组	90	3(3.3)	29(32.2)	49(54.4)	9(10.0)	32(35.6)	46(51.1)	10(11.1)	34(37.8)
χ^2 值		2.51	5.54	2.34	2.00	7.73	10.98	4.15	3.03
P 值		0.11	0.01	0.12	0.15	0.00	0.00	0.04	0.08

2.5 两组不良反应比较 两组患者治疗后,观察组的不良反应发生情况明显少于对照组,观察组治疗后发热、恶心腹胀、WBC 降低等与对照组比较,差异有统计学意义。见表6。

表6 两组不良反应的比较/例

组别	例数	发热	恶心腹胀等 消化道症状	WBC 降低	ALT 升高	AST 升高
对照组	74	37	42	16	26	31
观察组	90	20	17	8	15	19
χ^2 值		13.82	25.28	5.27	7.38	8.27
P 值		0.00	<0.01	0.02	0.01	0.00

3 讨论

肝癌发病的确切分子机制目前尚不完全清楚^[10]。研究表明,乙肝病毒感染、肝硬化、黄曲霉素以及亚硝胺类物质等均与肝癌的发病相关^[11-12]。目前,中晚期肝癌的治疗方法有手术治疗、放射治疗、化疗、介入微创治疗等^[13],虽然治疗方法众多,但对于不能进行手术治疗的中晚期肝癌患者,其生

存率数十年来都未取得突破性进展^[14]。肝动脉化疗栓塞是在 DSA 导引下经股动脉穿刺插管至肿瘤供血动脉将 5-氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂等化疗药物注射至肿瘤中心,以超液化碘油或明胶海绵等将肿瘤动脉栓塞的一种创伤较小的治疗方法^[15]。该方法虽然为不能进行手术治疗的中晚期患者带来了一线希望,但其临床效果不甚理想,并且会伴有明显副作用,如发热、恶心、腹胀、呕吐、WBC 降低等^[16],因此,本文研究了将鳖甲煎丸和艾迪注射液与肝动脉化疗栓塞联合应用中晚期肝癌的治疗效果。

鳖甲煎丸由鳖甲胶、阿胶、蜂房等组成,其中以鳖甲胶为君药,具有除邪养正,去瘕之功效;以射干、桃仁、牡丹皮等为臣药,具有活血化瘀、利湿化痰、消癥去积,促进机体恢复之功效;以柴胡、桂枝、阿胶等为佐药,具有祛风邪、清热散寒,调理气机、益气养血,扶助人体正气之功效^[17-19]。研究表明,鳖甲煎丸能够抑制肝癌细胞的生长和转移,应用于肝癌的治疗,疗效肯定^[20]。艾迪注射液由斑蝥、人参、黄芪、刺五加等组成,具有抗肿瘤、对放化疗增效减毒、增强免疫力等作用,并可抑制肿瘤血管新生^[21]。临床上主要用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤等。

本研究中,将鳖甲煎丸和艾迪注射液与肝动脉化疗栓塞联合应用治疗中晚期肝癌,结果发现鳖甲煎丸合用艾迪注射液对肝动脉栓塞术治疗的中晚期肝癌患者具有升高白细胞的作用,能明显改善肝动脉栓塞术治疗的中晚期肝癌患者肝功能,提高临床治疗有效率并显著改善治疗后患者的生活质量。这表明,鳖甲煎丸合用艾迪注射液能明显延长肝动脉栓塞术治疗的中晚期肝癌患者的总生存期及无进展生存期。因此,鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌这种治疗方式值得在临床上推广使用。

参考文献

[1] 李俊,戚春厚. 肝动脉化疗栓塞术联合中药治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11(6): 627-629.

[2] 黄文,曾茹雪,钟辉,等. 艾迪注射液对肝癌患者 TACE 术后血清炎症因子及免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 658-661.

[3] 韦建良. TACE 联合恩替卡韦与艾迪注射液降低乙型肝炎肝癌患者 HBVDNA 和 AFP 的疗效观察[J]. 肝脏, 2015, 6(6): 469-471.

[4] 贺松其,程旸,朱云,等. 鳖甲煎丸对肝细胞癌中 Wnt/ β -catenin 信号通路及抑制基因 DKK-1、FrpHe 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(1): 30-33.

[5] 孙海涛,贺松其,文彬,等. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中 Wnt 信号分子 β -catenin、GSK-3 β 及靶基因 CD44v6、VEGF 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(10): 1454-1458.

[6] 汤新跃. 经方鳖甲煎丸抑制 H22 肝癌细胞血管生长的实验研究[J]. 陕西中医, 2015, 34(7): 929-930.

[7] 文彬,孙海涛,贺松其,等. 鳖甲煎丸对 Wnt 信号通路中 β -catenin/TCF4 复合物活性及信号分子 cyclin D1、MMP-2 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 27(12): 1758-1762.

[8] 刘丽,邓鑫,陈子瑶,等. 艾迪注射液防治原发性肝癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(6): 675-677.

[9] 王洪良,马良,钟鉴宏,等. TACE 联合艾迪注射液治疗中晚期肝癌疗效的系统评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(12): 1255-1258, 1266.

[10] 高炜,徐艳霞,梁华,等. 艾迪注射液联合 TACE 技术治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 中国医学创新, 2013, 26(17): 24-25.

[11] WAGHRAY A, MURALI AR, MENON KN. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment[J]. World J Hepatol, 2015, 7(8): 1020-1029.

[12] LIU WC, LIU QY. Molecular mechanisms of gender disparity in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6252-6261.

[13] 曹梦园. 艾迪注射液联合亚硝酸注射液治疗晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 23(17): 132-134.

[14] CHEN KW, OU TM, HSU CW, et al. Current systemic treatment of hepatocellular carcinoma: A review of the literature[J]. World J Hepatol, 2015, 7(10): 1412-1420.

[15] 邓兰,彭国林,蒋益兰,等. 经皮肝动脉化疗栓塞联合健脾益肝方口服治疗老年原发性肝癌疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 22(16): 59-61.

[16] PARK JG. Long-term outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma who achieved complete remission after sorafenib therapy[J]. Clin Mol Hepatol, 2015, 21(3): 287-294.

[17] 程旸,贺松其,朱云,等. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 664-667.

[18] 吴海涛,张昊. 艾迪注射液联合放疗治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国当代医药, 2013, 20(16): 129-130.

[19] 徐璐,杜临安. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗乏血供大肝癌的疗效分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(6): 1111-1114.

[20] 常欣峰,宋春花,陈涛,等. 鳖甲煎丸对人肝癌细胞 Bel-7402MAPK 信号通路的影响[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(5): 663-666, 672.

[21] 韩海英,黄秀香,安西全,等. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗 HBV 相关性中晚期肝癌患者的肝功能、凝血、血常规和 HBV-DNA 水平变化的临床观察[J]. 安徽医学, 2014, 35(6): 1158-1159.