

肝动脉灌注活血药治疗晚期肝癌疗效观察

江西医学院第二附属医院(南昌 330006)

彭正顺 饶荣生 倪惠文 谭云山* 龚子夫**

内容提要 对 20 例肝动脉插管化疗后病情恶化的晚期肝癌患者, 用复方丹参经肝动脉灌注, 观察到其缓解体症、缩小肿块、改善生化指标的总有效率为 65%, 对照组为 25%, 两者之间有非常显著性差异($P < 0.01$)。提示中药肝动脉灌注治疗肝癌是一条值得探索的路子。

关键词 肝癌 肝动脉灌注 复方丹参

中医治病, 除重视审证求因、辨证论治外, 还特别重视用引经药, 使药达病所。自 1990 年以来, 我们在临床治疗肝癌时, 除用引经药外, 还借助肝动脉插管化疗的先进技术, 对化疗后病情恶化的患者, 用活血化瘀药(复方丹参注射液)肝动脉灌注, 现将结果报告如下。

临床研究

晚期肝癌 40 例, 按 1977 年全国肝癌诊断标准均诊断为硬化型, 临床分期均为Ⅲ期。病理诊断为原发性肝细胞型肝癌, 伴有肝硬化。随机分成两组, 复方丹参灌注治疗组(简称丹参组)20 例, 男 13 例, 女 7 例; 年龄: 25~45 岁, 平均 35 岁; 病程 2~6 个月, 平均 4 个月。中医辨证: 湿热型 6 例, 瘀热型 4 例, 瘀血型 5 例, 肝阳化火型 2 例, 脾肾两虚型 3 例。癌块: $11.0 \times 7.5 \times 5.0 \text{ cm} \sim 16.0 \times 11.5 \times 5.5 \text{ cm}$ (最大和最小者下同)。对照组 20 例, 男 11 例, 女 9 例; 年龄: 26~55 岁, 平均 40.5 岁; 病程 2.5~7.5 个月, 平均 5 个月。中医辨证: 湿热型 6 例, 瘀热型 3 例, 瘀血型 6 例, 肝阳化火型 1 例, 脾肾两虚型 4 例。癌块 $10.0 \times 7.5 \times 4.5 \text{ cm} \sim 15.0 \times 10.5 \times 5.5 \text{ cm}$, 两组比较无明显差异($P > 0.05$)。

治疗方法

经剖腹行肝动脉碘化油(LPD)栓塞, 化学药物(HAI)灌注治疗。灌注 5-氟尿嘧啶(5-Fu)1~2 g, 丝裂霉素(MMC)10~20 mg, 阿霉素(ADM)30~40 mg, 加碘化油 10 ml, 充分乳化后通过肝动脉进行栓塞。缝扎固定塑料管, 从切口引出体外。术后用 MMC 6 mg 加 5%葡萄糖注射液 10~20 ml 经塑料导管注入, 每周 2 次, 总量 40~60 mg。一疗程后如肿块无缩小或增大, 毒性反应较剧, 如恶心, 呕吐, 食纳减退, 肝区疼痛, 腹胀, 腹水, 精神差, 生化指标如 AFP 无改善, ALT 升高, 血浆蛋白低下或倒置, 经处理 2 周以上未见缓解, 则不宜第二疗程化疗, 改用活血化瘀药动脉灌注。丹参组(经患者同意)灌注复方丹参注射液(上海市新冈制药厂生产, 每支 2 ml 相当于丹参、降香生药各 2 g)2~4 支(瘀热型和肝阳化火型用 2 支, 其余各型用 4 支)加 10%葡萄糖注射液 20 ml, 经原肝动脉化疗的塑料导管注入, 2 天 1 次, 2 周为 1 疗程。并给予能量合剂, 适当的输液输血。保肝、维生素及防止感染。并加中药治疗, 湿热型用茵陈蒿合三仁汤加减, 瘀热型用茵陈蒿合丹参饮加减, 瘀血型用桃红四物合四逆散加减, 肝阳化火型用龙胆泻肝汤合四黄汤加减, 脾肾两虚型用参苓白术散合水陆二仙丹加减。并每天练气功 3 次, 一般为静功(如真气运行法, 清静功等),

* 现在江西医学院病理教研组; ** 指导

每次 0.5~1 h。对照组除不灌注复方丹参注射液外,其余治疗均与丹参组相同。治疗前、治疗后第二周、第四周各查 B 超(或多普勒或 CT 扫描)、AFP、r-GT、A/G、HBsAg 1 次,4 周后评判疗效。所用仪器为日本产 AK-OKA-6302 型 B 超仪,美国科力公司产 MARK-超 6 型多普勒仪,美国 GE 公司 CT/T 8800 仪。所有检查均有专人检测。

结 果

一、疗效标准 显效:肿块直径缩小 3 cm 或 3 cm 以上,临床症状消失或明显缓解,AFP 降至 400 mg/ml 以下, r-GT < 20 u, A/G > 1.2, HBsAg 转阴。有效:肿块直径有不同程度的缩小,但未达 3 cm,自觉症状有所改善但不显著,各项生化指标有所好转但不显著。无效:以上各项均无变化或恶化。

二、临床疗效 丹参组 20 例显效 5 例(25%),有效 8 例(40%),无效 7 例(35%),总有效率 65%。对照组有效 5 例(25%),无效 15 例(75%)。两组比较有非常显著差异($P < 0.01$)。丹参组 20 例治疗前均有腹痛、腹胀、食纳减退或恶心、呕吐,治疗后以上诸症明显缓解者 5 例,稍有缓解者 12 例,无效 3 例。对照组 20 例亦均有以上诸症,稍有缓解者 5 例,无效 15 例。两组比较有非常显著差异($P < 0.01$)。丹参组治疗前有腹水者 16 例,治疗后腹水显著吸收者 4 例,稍有吸收者 9 例,无效 3 例。对照组有腹水者 17 例,治疗后稍有吸收者 4 例,无效者 13 例。两组比较有非常显著差异($P < 0.01$)。丹参组治疗后癌块缩小至 $6.5 \times 4.5 \times 2.5$ cm ~ $12.5 \times 7.5 \times 4.5$ cm。对照组治疗后缩小至 $8.5 \times 6.5 \times 4.0$ ~ $14.5 \times 9.5 \times 4.5$ cm。两组比较有非常显著差异($P < 0.01$)。

三、治疗后两组生化指标的情况,见附表。

治疗前两组患者 AFP 均 > 1000 mg/ml,治疗后,丹参组有 3 例降至 400 mg/ml 以下,有 9 例在 400 mg/ml 左右,所有患者 AFP <

附表 两组治疗前后各生化指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	AFP (ng/ml)	r-GT (u)	A/G (比值)	HBsAg (阳性例)
治前 对照	20	1500 ± 300	80 ± 15	1.0 ± 0.4	20
治前 丹参	20	1500 ± 250*	85 ± 15*	1.0 ± 0.4*	20*
治后 对照	20	800 ± 400	70 ± 25	1.0 ± 0.5	20
治后 丹参	20	600 ± 300**	40 ± 25**	1.5 ± 0.5**	16**

注:与对照组比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$

1000 mg/ml。对照组 2 例 AFP 在 400 mg/ml 左右,其余均在 500~1200 mg/ml 之间。治疗前两组 r-GT 均 > 70 u,治疗后丹参组有 5 例 < 20 u,有 7 例为 20~35 u,其余均 < 70 u;对照组仅 4 例在 21~35 u 之间,其余均 > 70 u,丹参组 18 例 A/G < 1.0,治疗后有 6 例 > 1.2,8 例在 1.0~1.2 之间,对照组 A/G < 1.0 者 19 例,治疗后仅 4 例在 1.0~1.2 之间,其余均 < 1.0。

治疗前丹参组 HBsAg 阳性 20 例, HBeAg 阳性 20 例,抗-HBc 阳性 12 例,无抗-HBs 阳性者,抗-HBe 阳性 15 例;对照组 HBsAg 阳性 20 例, HBeAg 阳性 18 例,抗-HBc 阳性 13 例,无抗-HBs 阳性者,抗-HBe 阳性 14 例,两组之间无差异($P > 0.05$)。治疗后丹参组 HBsAg 阳性 16 例, HBeAg 阳性 9 例,抗-HBc 阳性 6 例,抗-HBs 阳性 4 例,抗-HBe 阳性 4 例;对照组治疗后和治疗前一样无变化,两组之间有极显著差异($P < 0.005$)。(注:本检验用酶联免疫吸附试验、ELISA 做)。

丹参组观察 > 2 年者 2 例, > 1 年者 5 例, > 0.5 年者 10 例,死亡 3 例,2 年生存率 10%,1 年生存率 35%,半年生存率 85%。对照组观察 > 1 年者 3 例, > 0.5 年者 8 例,死亡 9 例,1 年生存率 15%,半年生存率 55%。两组比较有极显著差异($P < 0.01$)。

讨 论

晚期原发性硬化型肝癌,临床症状体征有腹部巨大痞块,舌暗瘀斑瘀线,爪甲及手指掌、面色暗或瘀斑,因此在肝癌的治疗中,结

合活血化瘀乃是正治之法。按中医常规辨证,肝癌一般可分为湿热型、瘀热型、瘀血型、肝阳化火型、脾肾两亏型等,无论哪一型均与气血运行有密切关系,若营卫气血调畅则肝经疏畅条达,故湿热易解,瘀滞易化,正气易复,阴阳水火得以平衡。晚期原发性硬化型肝癌患者,往往伴有严重的消化道症状,致使药物在消化道不能很好的吸收,故不能达到有效的药物浓度,所以影响临床疗效。另外,本组癌块巨大,术中见多个癌块连成片团,几乎播及整个肝脏,难于承受化疗药物的毒性反应。

本组所以疗效好,是由于药物能直达病所,病灶处达到有效浓度,所以肝中瘀滞得化,能逐渐恢复其藏血和疏畅条达功能,经脉得以疏通,营卫气血得循经脉运行,五脏六腑得到肝血的濡养,就能逐步恢复阴阳气血的平衡。

两组共有3例肝阳化火者,均在3个月内大出血死亡。其余各型之间,由于例数不多,还未发现与疗效有明显的差异。亦未见疗效与各年龄组及性别的差异。

从现代研究来看,丹参肝动脉灌注,可以防止有效成份在消化吸收过程中被破坏,在病变局部可以达到有效浓度,而又可防止全身性大剂量用药带来的副作用。另外,丹参有抗炎,防止实验性肝损伤^①,促进肝细胞再生^②,改善肝脏微循环,更为重要的是可以提高血浆纤维联接蛋白水平,增强网状内皮系统吞噬功能和调节激素活性,避免肝脏免疫损伤,最终达到保护肝细胞和促进肝细胞再生作用^③。

晚期原发性硬化型肝癌行肝动脉化疗无效或恶化者,改用活血化瘀的中药(复方丹参注射液)灌注,可以改善症状体征,提高疗效,延长患者寿命,无任何毒副作用及不良反应,值得进一步探索。

参 考 文 献

1. 王贞苓,等. 活血化瘀药防治实验性肝病的研究. 中医杂志 1982; 1: 67.
2. 马学惠,等. 丹参活血化瘀药物对实验性肝再生的影响. 中西医结合杂志 1983; 3(3): 180.
3. 戚心广,等. 丹参、赤芍对实验性损伤肝细胞保护作用机理研究. 中国中西医结合杂志 1991; 11(2): 102.

水调散治疗输液外渗 186 例

解放军 205 医院外四科(辽宁锦州 121001) 朋斯格 王晨光

黑龙江省巴彦县医院外科 杨俊立 杨俊涛

临床资料 本组 186 例中男 128 例,女 58 例;年龄: 3 个月~91 岁,平均 32.9 岁;病程: 伤后 1~38 天,平均 10 天。对照组 24 例,年龄: 10~62 岁,平均 31.6 岁;病程: 伤后 3~18 天,平均 9.7 天。输液外渗或静脉切开插管而引起静脉炎局部肿胀、疼痛、发凉或麻木,液体不易滴入,静脉走行发红,皮温高、压痛明显,甚至形成条索状物。

治疗方法 水调散由生石膏、黄柏各等量,共研细末,用 100 目过筛,装入广口瓶备用。根据外敷部位面积大小决定用药量,用盐水或 75% 酒精调成糊状,涂在单层纱布上,厚度约 0.5~1.0 cm,敷在患处,外覆盖软塑料及无菌纱布包扎,以防水份蒸发而降低药效,局部外敷 1~2 次/d, 3 天为 1 个疗程。对照组局部热敷(热水毛巾或热水袋)1~3 次/d, 疗程同上。

结 果 疗效标准 痊愈: 局部肿胀、疼痛及条索状物完全消失。有效: 局部肿胀、疼痛减轻,条索

状物变软。无效: 经上述方法治疗后症状无明显改善。治疗组: 186 例均为烧伤患者,其中输液外渗 138 例,静脉切开插管形成静脉炎的 48 例。全组按上述方法外敷水调散痊愈 168 例,占 90%。有效 13 例,占 7%; 无效 5 例,占 3%(因并发血栓性化脓性静脉炎)。一般情况下第 1 个疗程明显见效,第 2 个疗程痊愈。对照组: 24 例均为烧伤患者,其中输液外渗 18 例,静脉切开插管形成静脉炎 6 例。本组有效 6 例,占 25%; 无效 18 例,占 75%。

体 会 输液外渗临床上很常见,因长时间输液,反复穿刺; 输高渗营养液及抗生素对血管壁的刺激等因素,往往引起液体外渗或局部静脉炎的发生,局部热敷效果不理想。本品具有清热解毒、凉血散瘀、通络止痛作用,并无副作用及过敏反应,值得推广使用。而且对局部软组织挫伤、乳腺炎及其它局部炎症均有一定疗效。

Abstract of Original Articles

Chinese Material Medica Combined with Cisplatin and Lipiodol through Transcatheter Arterial Embolization in Treating Primary Hepatoma

Yu Zhi-jian (于志坚), et al

Affiliated Hospital of Nantong Medical College, Nantong (226001)

Transcatheter arterial embolization (TAE) using hydroxycamptothecin, cantharidin and cisplatin which were mixed thoroughly with lipiodol, combined with large doses interferon and interleukin-2 as adoptive immunotherapy were carried out in the treatment of 48 patients with unresectable advanced stage primary hepatoma, evaluation of therapeutic effect showed that partial remission rate was 54.2%, significantly higher than that of embolization group using chemotherapeutic agents alone (cisplatin, adriamycin and mitomycin), the partial remission rate was 32.1% ($P < 0.01$). The side effects of camptothecine and cantharidin including hematuria, urodynia were also successfully eliminated.

Key words hydroxycamptothecin, cantharidin, primary hepatoma, transcatheter arterial embolization

(Original article on page 327)

Clinical Effects of Perfusing Promoting Blood Circulation Drug Through Hepatic Artery on Late Stage of Hepatocarcinoma

Peng Zheng-shun (彭正顺), Rao Rong-sheng (饶荣生), Gong Zi-fu (龚子夫), et al

2nd Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang (330006)

The sophisticated technology of hepatic artery catheterization was used since 1990 in treating exacerbated patient after chemotherapy, 4–8ml *Salvia miltiorrhizae* composita injection with 20 ml of 10% glucose was used. The same Chinese herbal drug based on Syndrome Differentiation as well as Western drug to relieve the symptoms was used in both treated and control groups. After two treatment courses, the symptom of treated group was relieved, the tumor mass shrinked and the biochemical parameters improved, the total effective rate was 65%, while that of control group was 25%, the difference between two groups was very significant, $P < 0.01$. This result suggests that is one of effective methods which worth further investigation.

Key words hepatocarcinoma, Chinese drug, artery perfusion

(Original article on page 330)

Clinical and Experimental Observations of Buzhong Yiqi Decoction (补中益气汤) in Treating Chronic Hepatitis B

Du Fa-bin (杜发斌), Wang Ru-jun (王汝俊)*, Shao Ting-ying (邵庭荫)*, et al

En-shi Medical Training School, En-shi (445000)

* *Guangzhou College of TCM, Guangzhou (510407)*

A clinical observation of Buzhong Yiqi decoction (BZYQD) and Western medicine was used on a matched control in treating chronic hepatitis B. The result showed that BZYQD was significantly better than the Western medicine in improving clinical symptoms and signs, the liver function and serological test of hepatitis B antigen-antibody system (HBsAg-Ab system), $P < 0.05$. In order to explore the therapeutical mechanism of BZYQD, the study of the effects of which on synthesis of hepatic DNA, RNA and protein in mice were performed too. The results showed that BZYQD had marked promotive effects on the synthesis of hepatic DNA, RNA and protein. It was considered that