

· 临床论著 ·

莪术油和化疗药对照肝动脉灌注栓塞治疗
原发性肝癌的临床研究*

程剑华 常 纲 吴万垠 刘伟胜 杨志钢 孟凡

徐 凯 李柳宁 朱迪盈 陈春泳 罗海英

内容提要 目的:评价莪术油肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌的疗效、毒副作用及应用前景。方法:用莪术油 1~3ml 经动脉插管至肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌 32 例,与同期用化疗药灌注栓塞治疗的 32 例作对照观察。两组均按辨证施治同时服用中药。结果:治疗组 CR 1 例,PR 13 例,总有效率为 43.75%(14/32);甲胎球蛋白(AFP)转阴 7 例,滴度下降 7 例。化疗组 PR 10 例,有效率为 31.25%(10/32);AFP 转阴 5 例,滴度下降 2 例,两组疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗后出现灌注栓塞综合征(发热、腹痛、呕吐等)两组相似,但治疗组无明显骨髓抑制现象,两组比较差异有显著性($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。治疗组平均生存期 11.5 个月,中位生存期 10 个月;1、2、3 年生存率分别为 37.5%(12/32)、13.3%(4/30)、6.9%(2/29)。化疗组平均生存期 7.25 个月,中位生存期 6 个月;1、2、3 年生存率分别为 15.6%(5/32)、3.2%(1/31)和 0。治疗组平均生存期、中位生存期、1 年生存率均明显优于化疗组($P<0.05$)。结论:莪术油肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌疗效与化疗药相似,但生存时间和骨髓抑制明显优于化疗药。

关键词 莪术油 肝动脉灌注栓塞 原发性肝癌

A Controlled Clinical Study between Hepatic Arterial Infusion with Embolized Curcuma Aromatic Oil and Chemical Drugs in Treating Primary Liver Cancer CHENG Jian-hua, CHANG Gang, WU Wan-yin, et al
Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120)

Objective: To evaluate the effectiveness, toxicity and prospective application of hepatic arterial infusion (HAI) with Embolized Curcuma Aromatic oil (CAO) in treating primary liver cancer (PLC). **Methods:** In the treated group, 32 patients with PLC were treated by HAI with 1~3 ml of embolized CAO and oral administration of Chinese herbal medicine. In the control group, 32 patients with PLC were treated with transcatheter artery chemoembolization (TACE). **Results:** In the treated group, one patient attained complete remission (CR) and 13 partial remission (PR), the total effective rate being 43.75%. The level of alpha fetal protein (AFP) turned to normal range in 7 cases and decreased in other 7. In the control group, 10 obtained PR and the total effective rate being 31.25%, AFP level turned to normal in 5 and decreased in 2. There was no statistical significance between the two groups. The incidences of post-embolism syndrome, such as fever, abdominal pain and vomiting were similar between the two groups but no myelosuppression occurred in the treated group with significant difference ($P<0.01$) as comparing with that in the control group. The mean survival time, median survival time, 1-, 2- and 3-year survival rate in the treated group was 11.5 months, 10 months, 37.5%, 13.3% and 6.9% respectively, while in the control group was 7.25 months, 6 months, 15.6%, 3.2% and 0 respectively. The treated group was better in mean survival time, median survival time and 1-year survival rate than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** HAI with embolized CAO showed a similar favorite effect in treating PLC as that of TACE, but superior than TACE with longer survival time and milder myelosuppression.

Key words Embolized Curcuma aromatic oil, infusion and embolized via hepatic artery, primary liver cancer

* 国家“九五”中医药科技攻关课题 (No. 96-906-07-04) 和广东省中医药管理局课题基金资助 (No. 97215)
广东省中医院 (广州 510120)

1995 年 7 月~1999 年 1 月,我们用莪术油肝动脉灌注栓塞加中药口服治疗原发性肝癌 32 例,并与用化

疗药灌注栓塞治疗的 32 例作对照观察,现将结果报告如下。

临 床 资 料

全部病例均为住院患者,诊断按“中国常见恶性肿瘤诊治规范——原发性肝癌”所制定的标准。按介入治疗用药均分为两组。治疗组 32 例,男性 24 例,女性 8 例,年龄 26~76 岁,平均 (55.5 ± 12.6) 岁;卡氏记分为 60~80 分,平均 (70 ± 10) 分;肝细胞癌 11 例,胆管细胞癌 2 例,临床诊断 19 例,临床分期:Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 17 例;肿瘤相互垂直直径的乘积平均为 $(79.0 \pm 51.8) \text{cm}^2$;甲胎蛋白(AFP)阳性 23 例;伴有腹水 9 例,黄疸 15 例,癌栓 3 例,术后复发 3 例,远处转移 2 例,肝功能 Child 分级:A 级 11 例,B 级 21 例。化疗组 32 例,男性 26 例,女性 6 例;年龄 31~74 岁,平均 (52.3 ± 10.8) 岁;卡氏记分为 60~80 分,平均 (70 ± 10) 分;肝细胞癌 6 例,临床诊断 26 例,临床分期:Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 18 例;肿瘤相互垂直直径的乘积平均为 $(80.0 \pm 59.1) \text{cm}^2$;AFP 阳性 20 例;伴有腹水 8 例,黄疸 13 例,癌栓 6 例,术后复发 4 例;肝功能 Child 分级:A 级 10 例,B 级 22 例。两组病例资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$)具有可比性。

治 疗 方 法

1 介入治疗 治疗组从股动脉插管给药 29 例,从锁骨下埋置药盒给药 3 例;使用莪术油(浓度为 100%,浙江省瑞安制药厂生产)1~3ml 加碘油 5~10ml 灌注,18 例灌注后加用明胶海绵栓塞,1 个月灌注 1 次;其中介入治疗 4 次 3 例,3 次 3 例,2 次 9 例,1 次 17 例;有 2 例患者治疗后达部分缓解行手术切除。化疗组从股动脉插管给药 26 例,从锁骨下埋置药盒给药 6 例,26 例使用阿霉素(30~50mg)、丝裂霉素(6~10mg)、顺铂(60~100mg)或卡铂(300~400mg)加碘油 5~10ml 灌注,6 例使用阿霉素 40mg、丝裂霉素 8mg、5-氟尿嘧啶 1g 加碘油 5~10ml 灌注,其中 19 例灌注后加用明胶海绵栓塞,1 个月灌注 1 次;其中介入治疗 4 次 2 例,3 次 5 例,2 次 9 例,1 次 16 例;有 1 例患者治疗后达部分缓解行手术切除。

2 中药治疗 两组患者均按中医辨证施治同时服用中药。肝郁气滞型治宜舒肝理气,选用柴胡、川楝子、延胡索、木香、郁金、白芍、半枝莲、厚朴、七叶一枝花、全蝎、蜈蚣等;气滞血瘀型治宜行气化瘀,选用三棱、莪术、桃仁、红花、水蛭、田七、猫爪草、壁虎、川楝子、延胡索、大腹皮、郁金等;痰瘀互结型治宜化痰

祛瘀,选用猫爪草、七叶一枝花、山慈菇、法半夏、全蝎、蜈蚣、鳖甲、黄药子、土贝母、罂粟壳等;肝胆湿热型治宜清热利湿退黄,选用茵陈、栀子、大黄、溪黄草、人工牛黄、半边莲、石上柏、珍珠草、岗稔根、徐长卿等;脾虚阴亏型治宜健脾益气养阴,选用太子参、西洋参、麦冬、五味子、枸杞子、白术、茯苓、淮山药、补骨脂、扁豆等。灌注栓塞过程中出现副反应及一些症状,则随症加减用药。中药从住院开始服用,每天 1 剂,水煎服。

3 对症治疗 所有灌注栓塞后出现并发症进行对症处理,如发热、腹痛必要时加用消炎痛,少数病例(治疗组 3 例,化疗组 2 例)短暂使用激素,保护肝功能加用肝得健、联苯双酯,严重者加用肝安注射液。合并出血严重时用洛赛克、甲氧咪胍、止血敏、凝血酶原等。骨髓抑制(白细胞下降)严重者加用集落刺激因子。

4 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用 χ^2 检验及 t 检验,治疗前后对比采用配对 t 检验。

结 果

1 疗效标准 根据“中国常见恶性肿瘤诊治规范——原发性肝癌”的标准^[1],并采用联合应用来确定有效的评价标准。完全缓解(CR):肿瘤消失并持续 1 个月以上,或可见肿瘤缩小 50% 以上,肝脏病理检查无癌细胞,AFP 转阴 1 年以上。部分缓解(PR):肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小 50% 以上并持续 1 个月以上,或肿瘤缩小 25% 以上但不足 50%,AFP 转阴或腹水、黄疸消失持续 1 个月以上。稳定(NC):肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小不足 25% 或肿瘤增大不超过 25%。恶化(PD):肿瘤相互垂直的直径乘积增大 25% 以上,或出现新病灶,或黄疸腹水加重者。

2 近期疗效 治疗组 CR 1 例,PR 13 例,NC 12 例,PD 6 例,总有效率(CR + PR)为 43.75%;治疗前 AFP 阳性 23 例,治疗后转阴 7 例,滴度下降 7 例(有效率为 60.87%);治疗前 9 例有腹水,治疗后消失和减少各 2 例,治疗前黄疸 15 例,治疗后消失 5 例、减轻 3 例。化疗组 PR 10 例,NC 14 例,PD 8 例,有效率为 31.25%;治疗前 AFP 阳性 20 例,治疗后转阴 5 例、滴度下降 2 例,治疗前 8 例有腹水,治疗后消失 3 例,减少 1 例;治疗前黄疸 13 例,治疗后消失 4 例,减轻 2 例。治疗组疗效与化疗组相似,差异无显著性($P > 0.05$)。

3 两组患者毒副反应 见表 1。治疗组治疗后无明显骨髓抑制现象,与化疗组比较差异有显著性(WBC、RBC、PLT 下降, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)其他

表 1 两组患者治疗后毒副反应情况比较 (例)

组别	例数	发热	腹痛	腹泻	呕吐	寒战	胸闷	肝损害	WBC 下降	RBC 下降	PLT 下降	消化道出血	心脏毒性
治疗	32	22	17	1	3	2	3	7	0**	0*	0*	0	0
化疗	32	19	14	0	4	0	0	7	8	5	4	3	1

注 :与化疗组比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 2 两组患者远期疗效比较

组别	例数	生存[例(%)]				[例(%)]		平均生存期	中位生存期
		>0.5 年	>1 年	>2 年	>3 年	失访	现健存	(月)	(月)
治疗	32	20(62.5)	13(37.5)*	4(13.3)	2(6.9)	3(9.4)	5(15.6)	11.5*	10.0*
化疗	32	15(46.9)	5(15.6)	1(3.2)	0	4(12.5)	1(3.2)	7.5	6.0

注 :与化疗组比较 ,* $P<0.05$

毒副反应相似 ,差异无显著性($P>0.05$)。但治疗组出现胸闷 3 例 ,短时间可自行缓解 ,寒战 2 例 ,肌肉注射非那根后消失。而化疗组治疗后出现消化道出血 3 例 ,其中休克 1 例 ,值得临床重视。肝损害均为灌注栓塞后 2~3 天出现 ,经护肝治疗后好转。

4 远期疗效 见表 2。所有病例治疗后均满 1 年 ,并全部进行随访至 2000 年 1 月底。治疗组失访 3 例 ,随访率为 90.6% ;化疗组失访 4 例 ,随访率为 87.5%。治疗组治疗后平均生存期、中位生存期、1 年生存率均明显优于化疗组($P<0.05$)。

讨 论

肝动脉灌注栓塞是中晚期肝癌有效的姑息治疗方法 ,目前国内外多采用化疗药肝动脉灌注栓塞(TACE)治疗取得了较好的疗效 ,1 年生存率为 44%~68%⁽²⁾。但化疗灌注栓塞会出现严重的肝功能损害。陈晓明等⁽³⁾报道原无肝硬化的肝癌患者经 TACE 治疗后有 71.2% 出现肝硬化 ,原有肝硬化者有 69.2% 加重。国外有学者经前瞻性随机对照观察后认为 :TACE 是以牺牲肝功能来换取肿瘤的缩小 ,化疗栓塞与保守治疗之间远期疗效差异无显著性⁽⁴⁾。因此 ,要进一步提高介入治疗肝癌的疗效 ,一是要从方法、技术操作上进一步改进 ,二是要选用新的抗癌、低毒、保肝的介入制剂⁽⁵⁾。

我们使用的莪术油是从中药温莪术中提取的挥发油 ,其中含有 β 榄香烯、莪术醇、莪术二酮等多种成分 ,具有抑杀癌细胞 ,增强免疫功能的作用 ,且对实验性肝损伤有明显的保护作用。我们的实验研究表明莪术油

对小鼠 Hepa 肝癌有明显抑瘤作用 ,对腹水癌小鼠的生命延长率为 38.19%⁽⁶⁾。莪术油经肝动脉灌注治疗大鼠移植性肝癌对肿瘤增长抑制率达 51.87% ,能显著延长对荷瘤大鼠生存时间 ,生命延长率为 26.50%⁽⁷⁾。我们考虑莪术油具有抗癌、低毒、保护肝功能和栓塞作用 ,用莪术油肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌 32 例 ,取得较好的疗效 ,且无骨髓抑制现象。说明莪术油肝动脉灌注栓塞结合辨证施治中晚期肝癌在延长生存时间和提高生存质量方面有明显优势 ,值得进一步研究。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第二分册. 原发性肝癌. 第 2 版. 北京 :北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:54—55.

2. 贾雨辰. 肝癌介入治疗的进展. 中国实用外科杂志 1995 ;15 (3):175—178.

3. 陈晓明, 罗鹏飞, 胡景铃, 等. 肝癌经导管肝动脉碘油抗癌药混悬剂栓塞后肝脏的延期不良反应. 癌症 1994 ;13(1):50—52.

4. Jean Claude T. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1995 May 11 ;333(19):1256—1261.

5. 贾雨辰, 田建明, 王振堂. 为进一步提高肝癌介入治疗的效果而努力. 中华放射学杂志 1996 ;30(2):77—78.

6. 吴万垠, 罗云坚, 程剑华, 等. 莪术油对小鼠肝癌细胞 DNA 作用的图像分析. 中西医结合肝病杂志 1999 ;9(1):18—20.

7. 吴万垠, 罗云坚, 程剑华, 等. 莪术油肝动脉灌注治疗大鼠移植性肝癌. 华人消化杂志 1998 ;9(10):859—860.