

· 临床论著 ·

加味泻心汤联合马钱子散治疗晚期
肝细胞癌回顾性分析

熊绍权 王莉娟 罗秋月 李亚玲 丁倩 蔡蕊 宋婷婷 吴国玉

摘要 目的 回顾性分析加味泻心汤联合马钱子散治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性。**方法** 收集接受加味泻心汤联合马钱子散治疗的晚期肝细胞癌 60 例,分析无进展生存期、总生存期、肿瘤控制率评价疗效,并观察安全性。**结果** 患者随访 2 年,中位无进展生存期为 6.6 个月,中位总生存期为 11.6 个月,疾病控制率 38.33% (23/60),完全缓解 1 例 (1.67%),部分缓解 5 例 (8.33%),疾病稳定 17 例 (28.33%),1 年生存率 45.00% (27/60),2 年生存率 38.33% (23/60),未发现明显中药相关肝肾损害等不良反应。**结论** 加味泻心汤联合马钱子散治疗晚期肝细胞癌临床有一定疗效,未见明显不良反应。

关键词 泻心汤; 肝细胞癌; 回顾性分析

Retrospective Analysis of Modified Xiexin Recipe Combined with Maqianzi Powder in Treating Advanced Hepatocellular Carcinoma XIONG Shao-quan, WANG Li-juan, LUO Qiu-yue, LI Ya-ling, DING Qian, CAI Rui, SONG Ting-ting, and WU Guo-yu Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610000)

ABSTRACT Objective To retrospectively analyze the efficacy and safety of modified Xiexin Recipe combined with Maqianzi powder in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** We retrospectively selected 60 patients with advanced hepatocellular carcinoma who were treated by modified Xiexin Recipe combined with Maqianzi powder. The overall survival, progression free survival, disease control rate were analyzed to evaluate efficacy. And safety was assessed by observing adverse reaction. **Results** The follow-up time was 2 years. Median progression free survival was 6.6 months. Median overall survival was 11.6 months. Disease control rate was 38.33% (23/60), the complete response rate was 1.67% (1 case), partial response rate was 8.33% (5 cases), and stable disease rate was 28.33% (17 cases). The 1-year survival rate was 45.00% (27/60), and the 2-year survival rate was 38.33% (23/60). And no drug-related severe adverse reaction occurred. **Conclusion** Modified Xiexin Recipe combined with Maqianzi powder is effective and safe for advanced hepatocellular carcinoma.

KEYWORDS Xiexin Recipe; hepatocellular carcinoma; retrospective analysis

肝细胞癌是原发性肝癌的主要类型,约占 85% ~ 90%,其死亡率在中国及世界范围均占恶性肿瘤的第二位。外科手术切除是原发性肝癌的首选治疗方法,但该病起病隐匿,诊断时往往已是晚期,失去手术机会,治疗常以对症为主,有时辅以射频消融术、经肝动脉栓塞化疗 (transarterial chemoembolization, TACE)、分子

靶向治疗等^[1,2],但效果仍欠佳。中药治疗是晚期肝癌的重要方法,本院肿瘤科长期采用加味泻心汤联合马钱子散治疗经其他疗法无效的晚期肝细胞癌,显示有一定的疗效,现对其进行回顾性分析,报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 晚期原发性肝细胞癌诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)》^[3]。中医辨证分型参照《中医诊断学》^[4]拟定。肝癌寒热错杂、肝胃不和之主症如下:胸脘痞满,胁肋胀痛,肢冷或畏寒,口干苦,欲呕,纳差,大便不调,小便短黄,舌淡苔黄,脉弦。

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (No. 81573968); 四川省中医药管理局资助项目 (No. 2014A026)

作者单位:成都中医药大学附属医院肿瘤科 (成都 610000)

通讯作者:吴国玉, Tel: 028-87765341, E-mail: xsquan106@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180412.017

2 纳入标准 (1)符合晚期原发性肝细胞癌诊断标准及寒热错杂、肝胃不和证辨证标准;(2)既往治疗后评估为疾病进展(参照实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版本^[5]),且至少 1 个月内未接受其他治疗方法者;(3)仅接受加味泻心汤联合马钱子散治疗;(4)美国东部协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale, ECOG-PS)^[6]为 0~2 分;(5)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B;(6)连续用药至少 1 个月,直至疾病进展;(7)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并心脑血管、肝肾等脏器的严重并发症;(3)伴脑转移者。

4 剔除标准 (1)用药间断时间持续 1 周以上者;(2)治疗过程中合并有介入、化疗、分子靶向药物等其他抗肿瘤方法。

5 一般资料 收集 2012 年 9 月—2015 年 3 月于成都中医药大学附属医院肿瘤科接受加味泻心汤联合马钱子散治疗的晚期肝细胞癌 60 例,具体基线特征见表 1。该研究通过成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审查, No. 2015BL-003。

6 治疗方法 入组患者接受加味泻心汤联合马钱子散治疗,加味泻心汤组成:半夏 10 g 黄芩 10 g 干姜 5 g 人参 20 g 黄连 3 g 大枣 10 g 甘草 3 g 桂枝 10 g 车前草 15 g 炒白术 15 g 陈皮 10 g,每日 1 剂,水煎服;马钱子散用法:制马钱子研粉装入胶囊,0.1 g/粒,早、晚各 2 粒口服。合并其他证型可加减用药:气虚者加黄芪 60 g、防风 15 g;阳虚者加淫羊藿 15 g、巴戟天 15 g 等随证加减。

7 观察指标及方法 采用住院病历资料查询、门诊随访或电话随访等方式,随访时间为 2 年。远期疗效:(1)无进展生存期(progression free survival, PFS):治疗第 1 天至出现肿瘤进展或者因任何原因导致患者死亡的时间。(2)总生存期(overall survival, OS):治疗第 1 天至患者死亡(不论任何原因)的时间。分析整体远期疗效及胆碱酯酶(ChE) > 5 000 U/L 或 < 5 000 U/L 的远期疗效。近期疗效:疾病控制率(disease control rate, DCR)参照实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版本^[5],将疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD), DCR(%) = [(CR + PR + SD)例数/总例数] × 100%。不良反应:中药相关恶心、呕吐等,中药相关肝、肾功能损害等。

8 统计学方法 应用 SPSS 21.1 统计软件对

表 1 60 例患者基线资料

变量	例数	比例(%)
性别		
男	46	76.67
女	14	23.33
饮酒史		
有	45	75.00
无	15	25.00
乙肝病史		
有	55	91.67
无	5	8.33
ChE(U/L)		
≥5 000	40	66.67
<5 000	20	33.33
甲胎蛋白(μg/L)		
≥400	44	73.33
<400	16	26.67
门脉癌栓		
有	48	80.00
无	12	20.00
肿块最大径(cm)		
<3	10	16.67
3~5	12	20.00
≥5	38	63.33
肝外转移		
无	21	35.00
有	39	65.00
既往治疗		
无	8	13.33
手术	33	55.00
分子靶向	18	30.00
介入	49	81.67
AJCC 分期 ^[7]		
ⅢB	7	11.67
ⅢC	14	23.33
Ⅳ	39	65.00

注:AJCC 为美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)

数据进行统计分析,生存分析采用Logrank 检验及Kaplan-Meier 法,生存曲线采用 GraphPad Prism 6 软件绘制。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 入组 60 例患者,年龄 38~83 岁,平均 59 岁。中位治疗时间 9.1 个月(1.6~24.0 个月),随访 2 年,死亡病例 37 例,其中 32 例为疾病进展致死亡,5 例为其他原因致死亡,1 年生存率为 45.00%(27/60),2 年生存率为 38.33%(23/60)。

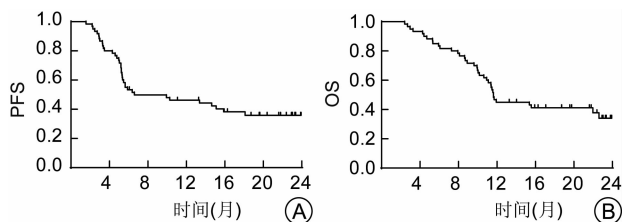
2 近期疗效(表 2) DCR 38.33%(23/60),其中 CR 1 例,PR 5 例,SD 17 例。

3 远期疗效(图 1) 中位 PFS 6.6 个月,中位 OS 11.6 个月。

4 亚组分析(图 2) ChE ≥ 5 000 U/L 和 < 5 000 U/L 的患者中位 PFS 分别为 18.1 个月和 4.6 个月($P < 0.0001$),中位 OS 分别为 22.6 个月和 7.7 个月($P < 0.0001$)。

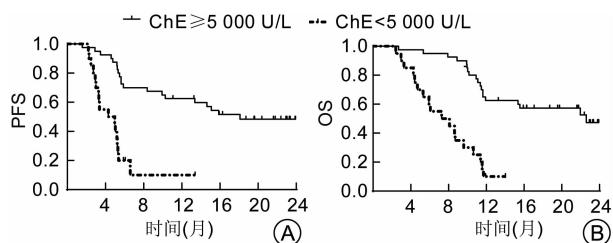
表 2 60 例患者近期疗效评定

疗效评定	例数(%)
CR	1(1.67)
PR	5(8.33)
SD	17(28.33)
PD	37(61.67)
DCR	23(38.33)



注:A 为 PFS 分析;B 为 OS 分析

图 1 远期疗效



注:A 为 PFS 分析;B 为 OS 分析

图 2 亚组分析

5 安全性评价 随访 2 年期间,未发现明显中药相关消化道反应如恶心、呕吐、腹泻等,未见中药相关肝、肾损害等不良反应。

讨 论

肝细胞癌的发病率和致死率较高,手术及肝移植针对早期患者^[8],但大部分患者确诊时已中晚期。局部消融及 TACE 作为姑息治疗,对于部分患者有一定的疗效,但 PFS 也仅 4.3 个月左右^[9,10]。分子靶向药物如索拉菲尼、瑞戈非尼等,对晚期肝细胞癌有一定临床疗效,但该类药物不良反应率较高,价格昂贵,可接受人群有限。相对而言,以中药治疗晚期肝癌有一定的优势。

肝癌属中医学“积聚”、“臌胀”等范畴,患者常常出现胸脘痞满,胁肋胀痛,肢冷或畏寒,口干苦,欲呕,纳差等症状,病机或系机体禀赋虚寒,外感邪毒,入里化热,或脾胃失健,湿热内蕴,致气机升降失调,寒热错杂,肝胃不和。因此,寒热并用、理气和胃应是肝癌治法之一。半夏泻心汤出自《伤寒论》,是寒热并用之方,常用于消化道疾病,也用于某些肿瘤如食管癌、胃

癌、结肠癌等的治疗^[11-13]。据《本草纲目》记载,马钱子有“消痞块、止痛”^[14]的作用,经研究证实,其在抗肿瘤及防转移方面有一定效果^[15,16]。本课题组在临床实践中,通过半夏泻心汤加味(加味泻心汤),联合马钱子散治疗晚期原发性肝癌,临床获益明显。

从近期疗效看,本研究对入组 60 例晚期肝细胞癌患者随访 2 年,DCR 为 38.33%。有文献报道,当前肝细胞癌治疗一线分子靶向药物索拉菲尼,在欧洲人群 DCR 为 43.00%^[17],亚洲人群 DCR 为 35.30%^[18]。其他药物如舒尼替尼、埃罗替尼等,临床疗效均不优于索拉菲尼^[19,20]。相比之下,在本研究中 DCR 略低于索拉菲尼,但患者的治疗可接受度等均优于后者。本研究中有 1 例患者达到 CR,并持续 8 个月,而相关文献报道中尚未发现肿瘤 CR 者。

OS 和 PFS 是肿瘤疗效的重要评价指标。本研究中,中位 PFS 为 6.6 个月,优于索拉菲尼对肝细胞癌的治疗效果(PFS:5.5 个月)^[17]。在亚洲人群中,肝细胞癌的预后更差,索拉菲尼治疗的 PFS 仅为 2.8 个月。经索拉菲尼治疗失败后的部分患者还可予以瑞戈非尼二线治疗,可获得累计 5.9 个月的 PFS^[21]。尽管如此,该 PFS 仍少于本研究的 6.6 个月。

从生存时间的分析来看,本研究中位治疗时间为 9.1 个月,经随访 2 年,中位 OS 为 11.6 个月,高于分子靶向药物索拉菲尼对肝细胞癌的治疗效果(OS 为 6.5~10.7 个月)。以上虽不是头对头的比较,但也提示,中药治疗晚期肝细胞癌疗效可能不劣于索拉菲尼,在生存时间上可能更具优势。

研究表明 ChE 是晚期肝细胞癌预后的独立因素,本课题中,ChE $\geq 5\,000\text{ U/L}$ 比 $< 5\,000\text{ U/L}$ 的患者能获得更长的 OS,分别为 22.6 个月和 7.7 个月,PFS 分析结果类似,分别为 18.1 个月和 4.6 个月。这与文献^[2]报道结果类似。

相对化疗而言,分子靶向药物不良反应较轻,仍常出现如手足综合征、腹泻、脱发等药物相关不良反应,发生率甚至高达 80% 以上^[17,21],会不同程度影响患者的治疗依从性。本研究中入组患者未出现明显中药相关恶心、呕吐等消化道反应,虽然马钱子有一定的神经毒性,只要“日不过克”,临床安全即可保障^[22],相关检验也未提示中药所致肝肾损害等,表明该中药治疗是安全的。

国内以中医药治疗肝癌的报道较多,有采用扶正祛邪、攻补兼施法^[23],有运用健脾益气、化湿解毒法^[24],也有使用补肾健脾扶正法^[25]等,多作为辅助用药,或联合其他抗肿瘤方法如 TACE、分子靶向

等^[26,27],常以改善症状、提高生活质量为主要指标,缺乏对长期生存获益如 PFS、OS 等的分析。本研究中采用半夏泻心汤寒热并用、调畅气机、攻补兼施,属另辟他径,目前未见有采用此法的文献报道。

综上所述,虽然作为回顾性分析有相对不足之处,但本研究结果显示,加味泻心汤联合马钱子散治疗晚期原发性肝细胞癌疗效较好,无明显不良反应。值得进一步研究。

利益冲突:本课题由吴国玉设计并审校;熊绍权与王莉娟执笔完成;所有作者均参与病例收集和整理,作者之间无利益冲突。本研究由课题组独立完成,不涉及企业资助。

参 考 文 献

- [1] 黄乾荣,张玲.原发性肝癌治疗研究新进展[J].实用医学杂志,2016,32(14):2275-2278.
- [2] Zhou L, Li J, Ai DL, et al. Enhanced therapeutic efficacy of combined use of sorafenib and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(8):711-717.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(11):1141-1159.
- [4] 李灿东,吴承玉主编.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2012:199.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [6] Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status[J]. J Oncol Pract, 2014, 10(5):335-341.
- [7] 陆录,钦伦秀.美国癌症联合委员会肝癌分期系统(第8版)更新解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(2):141-145.
- [8] 陈孝平,朱鹏.以手术治疗为主的肝癌个体化综合治疗[J].中国实用外科杂志,2016,36(6):596-598.
- [9] Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3):348-355.
- [10] Wang Y, Cui W, Wen J, et al. Raltitrexed based transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled study[J]. J Chemo Open Access, 2016, 5(192):2.
- [11] 刘余,龚后武,谭达全,等.半夏泻心汤加减治疗消化性溃疡的 Meta 分析[J].中华中医药杂志,2016,31(8):3263-3266.
- [12] 刘喜平,李沛清,明海霞,等.半夏泻心汤含药血清对胃癌腹膜转移细胞系 GC9811-P 增殖及侵袭转移的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1224-1228.
- [13] 徐云莹,杨亦奇.半夏泻心汤治疗消化道肿瘤的机理浅析[J].云南中医中药杂志,2016,37(4):36-37.
- [14] 明·李时珍.本草纲目:图文珍藏本[M].北京:中国医药科技出版社,2016:957-958.
- [15] 黄越燕,周吉芳,徐佳颖.有毒中药抗肿瘤作用的研究进展[J].山东医药,2017,57(2):108-112.
- [16] 赵立民,刘玉国,牛作兴.马钱子碱抗肿瘤作用的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(11):877-880.
- [17] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4):378-390.
- [18] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1):25-34.
- [19] Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(32):4067-4075.
- [20] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 33(6):559-566.
- [21] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064):56-66.
- [22] 吴婷婷,曹兰秀.马钱子药理毒性综述[J].亚太传统医药,2016,12(7):72-73.
- [23] 姜家康,陈瑞睿.“和法”在中晚期肝癌治疗中的应用[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(11):83-85.
- [24] 邵静,布天瑞.邵梦扬教授治疗原发性肝癌经验[J].中医学报,2017,32(6):902-904.
- [25] 王磊,周荣耀.周荣耀补肾健脾法治原发性肝癌经验[J].辽宁中医杂志,2014,41(12):2547-2548.
- [26] 林宝琪,林丽珠.舒尼替尼联合中药治疗肝细胞癌术后复发并多发转移 1 例[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1271-1274.
- [27] 苏海华.中药灌肠加外敷治疗原发性肝癌腹水的临床疗效观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.

(收稿:2017-04-22 在线:2018-05-17)

责任编辑:赵芳芳