

· 专家论坛 ·

中西医结合治疗原发性肝癌系列临床方案
创建的几点体会

凌昌全

中医药是我国原发性肝癌(以下简称肝癌)防治体系的重要组成部分,也是区别于其他国家地区体系的重要特色和优势所在。既往的大量临床实践中,中医药治疗肝癌因其独特的理念方法,得到了极为广泛的应用,取得了令人瞩目的成绩。近年来中医药治疗肝癌的临床研究日益增多,但目前此类研究仍以临床观察或病例报道为主,大多停留于经验水平,缺乏有力的循证医学证据,更缺乏经系统总结较为规范的治疗方案。

本学科团队数十年来致力于肝癌的中西医结合临床研究。在中医学理论指导下,系统总结了众多临床专家经验和多个中心的研究结果,结合药效、药理学实验发现,根据肝癌不同阶段的临床特征和中医药作用优势环节,率先制定并规范了在肝癌早、中、晚期不同阶段的中西医结合治疗的三个基本方案^[1]。在此基础上,按循证医学要求对临床方案的疗效开展了前瞻性多中心随机对照(或队列)研究,取得了一定成果。现结合笔者实践,就中西医结合治疗肝癌临床方案的创建和应用谈几点体会,供同道指正。

1 采用同一评定方法和标准,明确判定不同方案孰优孰劣

肝癌术后复发转移是临床面临的难题,迄今各种抗复发治疗,包括干扰素、靶向药物、介入治疗等,尚无公认有效方法^[2],而不适当的应用可能加重肝脏损伤。中医药着眼于患者整体,在预防肝癌术后复发转移方面有独特优势。“中药槐耳颗粒对肝癌根治性切除术后患者有一定的预防复发转移作用”也被写入国家卫计委颁发的《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[3]。本学科团队基于中医学“扶正抗癌”理论,认

为小肝癌切除术后体内肿瘤负荷很低,术后复发的主要原因应该是包括免疫功能紊乱在内的机体内环境失调,而此阶段正是发挥中医学“扶正抗癌”优势的关键时期。结合前期研究,笔者制定了中医药综合预防方案,并在科技部“十一五”支撑计划资助下,牵头组织了多中心随机对照研究对该方案疗效加以验证。该研究从全国收治肝癌患者较多的五家三级甲等医院(海军军医大学附属长海医院、东方肝胆外科医院、复旦大学附属中山医院、广西医科大学第一附属医院、广西医科大学附属肿瘤医院)纳入 379 例小肝癌术后患者,对中医预防术后复发方案的疗效开展多中心随机对照研究,随访 10 年。研究结果表明,该方案与国内常用的介入治疗方案相比,术后复发风险降低 30.5%,术后 1、3、5 年复发率分别为 17.70%、43.50%、54.44%,对照组分别为 28.80%、54.00%、69.57%^[4,5]。最新随访 10 年复发率分别为 58.9%,69.6%,该方案复发率较对照组降低 10.7%。通过此项研究可见,中医药治未病的特点在预防术后复发有着很大的应用价值,目前中西医在预防复发方面处于同一起跑线上,究竟孰优孰劣,评定方法和标准需要向国际看齐,应采用目前国际上公认的大样本随机双盲对照临床试验,以寻求高级别循证医学证据。

2 汲取现代医学技术精华,促进中医药优势的发挥

经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是大多数国际指南推荐的中期肝癌主要治疗手段^[6],在国内外应用较为广泛。但已有较多报道发现该治疗在栓塞血管控制肿瘤生长的同时,可引发炎症反应和血管新生^[7],甚而促进肿瘤转移。此外因缺血和使用化疗药物加重肝脏损害,因而其总体疗效一直存在争议。现代中药抗肿瘤注射液是目前临床常用的肝癌治疗药物,除抗肿瘤作用外往往还具有提高机体免疫力、抗炎消肿等功效。本学科在既往临床实践的基础上,通过回顾性研究发现中药注射液灌注治疗中期肝癌患者的近期客观缓解率可较化疗灌注有一定的提高。因此,笔者提出在 TACE 技术中将

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81430101);上海市卫计委“三年行动计划项目”(No. ZYSNXD-CC-ZDYJ623; No. ZY3-LCPT-2-1004)

作者单位:海军军医大学附属长海医院中医肿瘤科(上海 200433)

Tel: 1300218018, E-mail: changquanling@smmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20190731.278

华蟾素等中药替代阿霉素等化疗药物的设想,将 TACE 改良为经肝动脉中药栓塞术(transarterial herboembolization, TAHE)。在该技术创新的基础上,本课题组牵头组织了 TAHE 治疗新方案的多中心前瞻性随机对照研究,在上海市卫计委中西医结合临床重大研究项目资助下,从海军军医大学附属长海医院、东方肝胆外科医院和复旦大学附属中山医院招募纳入 556 例中期肝癌患者。结果显示:TAHE 的疾病控制率为 74.43%,TACE 为 72.11%,两者差异无统计学意义。但对于肿瘤直径 >10 cm 的巨块型肝癌患者,TAHE 的客观缓解率明显优于 TACE(48.4% vs. 20.0%);华蟾素组术后肝功能异常等发生率明显低于阿霉素组^[8]。这一研究提示,汲取现代医学科学技术精华,充分发挥中医药的特色和优势,改良现代医学常用且有效的治疗方法,是创新中西医结合医学的有效途径。

3 正确选择优势适应证,更好彰显中医药的特色

靶向药物索拉非尼是众多国际指南推荐的晚期肝癌主要治疗药物,但该药物仅比对照组延长不到 3 个月的中位生存时间^[9],且在亚洲人群反应性较差,另外还有手足综合征、腹泻等诸多不良反应^[10]。

在我国,中医药是治疗晚期肝癌的主要手段,通过多年临床经验积累,本单位形成了抗癌中药复方“解毒方”,在临床广泛应用并取得良好疗效。为证明解毒方治疗的确实效果,笔者首先开展了回顾性研究,纳入了海军军医大学附属长海医院、上海市中医院、江西省肿瘤医院、南昌大学第五附属医院共计 177 例晚期肝癌患者,研究结果显示:解毒方相比最佳支持治疗能将中位生存时间由 4 个月延长至 6.2 个月,疗效与索拉非尼接近^[11]。因此,在“九五”期间,针对晚期肝癌癌毒炽盛与正气亏虚并存的特点,对前期研制的“解毒颗粒”进行了新一轮的基础与临床研究,使之对晚期肝癌更有针对性。“十二五”期间,在上海市卫计委“三年行动计划”资助下,组织实施了解毒颗粒与索拉非尼对照的多中心前瞻性队列研究。纳入晚期肝癌患者 325 例,结果显示,两种药物治疗的中位生存时间差异无统计学意义,但解毒颗粒的不良反应发生率远远低于索拉非尼,且经济费用仅为索拉非尼的 1/50。这一研究证明了中医方案治疗晚期肝癌的重要价值,也说明如果正确选择了优势病种、优势适应证加以研究,可以更好地彰显中医药个体化、辨证论治的特色。

4 设计中西医结合临床方案的几点思考

中西医结合临床治疗方案的科学设计是中西医结合临床研究工作的起点。科学设计的关键是:(1)以

疾病某一阶段、某一环节的临床特征为靶点,越具体越好。中西医结合临床治疗方案的研究最终是为了满足临床客观需求,解决临床实际问题,而且是可以描述清楚、可以客观评价的具体问题,不是宏观的科学问题。实践表明,针对肝癌不同阶段的具体临床需求设计的中西医结合治疗方案是可行的,但如果要设计一个应用于所有阶段的中西医结合临床方案就不现实了。只有一个具体方案获得成功之后,逐步解决肝癌发生发展过程中若干问题,然后有机地构成系列方案才有可能。(2)以中西医理论为依据。方案设计应该符合并融合中医和西医两方面的基本理论,譬如西医认为小肝癌术后残留肿瘤细胞极少,其转移复发更多的是由于机体内环境改变所致,而中医学“扶正抗癌”理论恰恰认为主要是通过调节正气(机体抗病能力)而实现的,因此预防小肝癌术后复发是中医的优势靶点,中西医都认为是可行的。相反,如果是巨块型肝癌的姑息性切除之后,仅用中医药扶正抗癌预防复发虽然有一定的中医学理论依据,但西医的理论依据显然不足。(3)以实际临床经验为基础。一个中西医结合临床治疗方案的科学设计,必须建立于临床实践的基础上,而非仅仅是理论上有效。临床经验可以是现实的也可以是历史的,可以是广泛的也可以是局部的,可以是自己的也可以是他人的。譬如,纯中药制剂与索拉非尼临床疗效观察的前瞻性多中心队列研究的方案是在本学科点长期使用纯中药治疗晚期肝癌临床经验和客观数据总结的基础上设计的。如果确实没有任何临床实践经验的基础,那就必须先做预实验,而且要提供临床安全的证据,否则,很难通过医学伦理,更不可能获得政府资金项目的支持。

5 临床治疗方案有效性验证过程的几点思考

中西医结合治疗方案的临床疗效验证是方案能否被同行认可并得到推广应用的关键。在这个环节上有几个值得注意的问题:(1)严格的前瞻性多中心随机对照或前瞻性多中心队列研究都可以说明问题,但值得注意的是多中心单位选择应该针对该方案研究的靶点开展工作比较前沿的单位,最好是在该领域有基础、有权威的三级医院,而且要兼顾中医院和西医院。本课题组在项目研究过程中,纳入了海军军医大学附属长海医院、东方肝胆外科医院、复旦大学附属中山医院等重要的综合医院,其在国内肝癌治疗领域均具有广泛的权威性,为保证研究的质量做出了积极贡献。(2)第三方数据管理尤为重要,既可以实现相关程序的规范性和统计结果的可靠性,更能节省临床研究人员的大量精力。值得注意的是在实施过程中,临床医师与

数据管理人员既要相对独立,又要经常联系,密切配合,及时发现问题,及时予以解决。(3)行政管理方面的问题也要高度重视、巧妙协调。行政管理重叠、经费下拨迟缓、临床单位之间相关制度不一致等等,也都不程度地影响着临床方案的验证。

中医学是一门来自临床实践的学科,千百年来积累了有关人体疾病与自然关系极为丰富的经验,中医学的研究也应该遵循临床为主的研究方式。受现代科学的影响,之前一段时期的中医药研究更多的注重药物有效成分的实验研究,近年来随着医学模式向着生物—社会医学模式的回归,真实世界的临床研究日益受到重视。如何利用现代科学技术展示说明中医治疗方法的整体效果,需要中医、中西医结合研究者共同努力。

(致谢:中西医结合治疗原发性肝癌系列临床方案的创建历时近 20 年,先后获得国家科技部“十五”、“十一五”和“十二五”专项、支撑计划和国家自然科学基金等国家级课题资助达 12 项,总研究经费超过 1.2 亿元。共发表学术论文 580 余篇,被引用 7 580 余次,单篇最高被引 178 次,单篇最高影响因子 25.806 分。授权发明专利 20 余项。编写论著 10 部。直接参与研究人员超过 280 人。借此机会向参与该项研究的全体同仁表示由衷的感谢!同时,也由衷感谢陈可冀、陈凯先、陈香美、王红阳、陈孝平、樊嘉、周仲瑛、刘嘉湘、周岱翰、严世芸等院士、国医大师和全国名中医的悉心指导和大力支持!)

参 考 文 献

- [1] Ling CQ, Fan J, Lin HS, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine[J]. J Integr Med, 2018, 16(4): 236–248.
- [2] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358–380.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 33(8): 1419–1431.
- [4] Zhai XF, Chen Z, Li B, et al. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial[J]. J Integr Med, 2013, 11(2): 90–100.
- [5] Zhai XF, Liu XL, Shen F, et al. Traditional herbal medicine prevents postoperative recurrence of small hepatocellular carcinoma: A randomized controlled study[J]. Cancer, 2018, 124(10): 2161–2168.
- [6] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 106–116.
- [7] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(4): 914–921.
- [8] Dong J, Zhai X, Chen Z, et al. Treatment of huge hepatocellular carcinoma using Cinobufacini Injection in transarterial chemoembolization: A retrospective study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016: 2754542.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 370–390.
- [10] 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.
- [11] Chen LY, Zhai XF, Chen Z, et al. Jiedu Granule Preparation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study of 177 patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(18): 30471–30476.

(收稿: 2019-05-22 在线: 2019-08-28)

责任编辑: 段碧芳

责任编辑: 张晶晶