中西医结合治疗化疗药物性肝损伤 31 例临床观察

胡文静 谢丽 胡静 王立峰 邹征云 闫婧 钱晓萍 刘宝瑞
(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心、南京大学临床肿瘤研究所, 江苏南京 210008)

摘要 目的:观察疏肝健脾解毒方联合保肝西药治疗化疗药物性肝损伤的临床疗效。方法:确诊为恶性肿瘤并接受化疗、出现肝功能损伤的患者 61 例,随机分为治疗组 31 例和对照组 30 例,2 组均给予常规西药保肝治疗,治疗组在此基础上加用中药疏肝健脾解毒方口服。治疗 2 周后,观察并比较 2 组肝功能疗效及谷丙转氨酶、谷草转氨酶改善情况。结果:治疗后 2 组患者谷丙转氨酶、谷草转氨酶均较治疗前明显下降,治疗组对谷丙转氨酶的改善程度明显优于对照组。肝功能疗效方面,治疗组总有效率为 87.10%,明显高于对照组的 60.00%。结论:疏肝健脾解毒方能有效改善恶性肿瘤患者化疗药物所致肝功能损伤。

关键词 肿瘤 化疗 肝损伤 疏肝健脾解毒方 中西医结合疗法
中图分类号 R575.105 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)12-0043-02

近年来,我们采用中药疏肝健脾解毒方联合保肝西药治疗在常规化疗后出现药物性肝损伤的恶性肿瘤患者,取得了较好的临床疗效,现总结如下。

1 临床资料

61 例患者均为 2010 年 10 月至 2014 年 4 月我院肿瘤中心接受化疗的患者,均经病理检查确诊为恶性肿瘤,ECOG 评分 ≤ 2 分,预计生存期 3 个月以上。受试者化疗前谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST) $\leq$ 正常上限值 (ALT 正常值 $\leq 40U/L$ 、AST 正常值 $\leq 40U/L$),化疗结束后肝功能检测 ALT 或 AST $>$ 正常上限值。所有患者心肺功能正常,无严重的感染、消化道出血及其他严重的内科疾病;排除活动性肝炎、肝硬化、酗酒及药瘾者。61 例患者随机分为治疗组与对照组。治疗组 31 例:男 22 例,女 9 例;年龄 33~69 岁,平均年龄(51.74 $\pm$ 8.98)岁;胃癌 13 例,肠癌 8 例,乳腺癌 1 例,肺癌 2 例,头颈部肿瘤 2 例,妇科肿瘤 3 例,胆系肿瘤 1 例,胰腺癌 1 例;临床分期 I-Ⅱ期 11 例,Ⅲ-Ⅳ期 20 例。对照组 30 例:男 16 例,女 14 例;年龄 25~77 岁,平均年龄(53.97 $\pm$ 12.27)岁;胃癌 9 例,肠癌 13 例,乳腺癌 3 例,肺癌 1 例,头颈部肿瘤 2 例,胆系肿瘤 1 例,食管癌 1 例;临床分期 I-Ⅱ期 11 例,Ⅲ-Ⅳ期 19 例。2 组患者使用化疗药物为奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、多西紫杉醇、顺铂、盐酸表柔比星、环磷酰胺、伊立替康等。2 组患者一般情况经统计学比较,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

所有患者均给予常规西药保肝药物治疗。一般以 0.9%生理盐水 100mL+硫普罗宁 0.2g 静滴,1 次/d;或 0.9%生理盐水 100mL+还原型谷胱甘肽 1.8g 静滴,1 次/d;或 10%葡萄糖 250mL+天晴甘美 150mg 静滴,1 次/d。

治疗组加服中药煎剂,选用鼓楼医院肿瘤中心自拟疏肝健脾解毒方,基本药物组成:柴胡 10g,五味子 10g,垂盆草 30g,虎杖 15g,丹参 15g,蒲公英 20g,栀子 10g,茵陈 15g,白芍 9g,白术 9g,生甘草 6g。胁痛者加延胡索 12g、郁金 10g;恶心、呕吐者加半夏 9g、竹茹 12g;纳差者加神曲 12g。每日 1 剂,分 2 次服用。

2 组均以治疗 2 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 检测 2 组患者治疗前后肝功能指标。

3.2 疗效评定标准 参考文献[1]制定肝功能疗效评价标准。显效:肝功能主要指标恢复正常;有效:肝功能主要指标较前改善 50%以上;无效:肝功能指标无明显改善,甚或加重。

3.3 统计学方法 运用 SPSS13.0 统计软件数据包,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组患者肝功能改善情况 结果见表 1。治

基金项目:江苏省中医药局开放性课题资助项目(JD11025)

疗前 2 组患者 ALT、AST 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。治疗后治疗组与对照组 ALT、AST 均较治疗前明显下降, 治疗组在 ALT 改善方面显著优于对照组 ($P<0.05$)。

表 1 治疗组与对照组治疗前后肝功能主要指标变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)
治疗组	治疗前	78.30±32.52	63.53±30.18
	治疗后	36.35±12.16** Δ	37.82±13.52**
对照组	治疗前	71.96±23.20	59.25±26.45
	治疗后	54.02±32.17*	43.95±29.60*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.001$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.4.2 2 组患者肝功能疗效比较 结果见表 2。

表 2 治疗组与对照组患者肝功能疗效比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	31	14	13	4	87.10 Δ
对照组	30	9	9	12	60.00

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指在药物使用过程中,因药物本身或/及其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致的肝脏损伤^[2]。目前认为,药物性肝损伤的发病机制主要是由于药物干扰了肝细胞正常代谢的某些环节而使肝的解毒、排泄功能及贮备和再生能力降低,肝血流量减少,代谢负荷加重,发生内环境紊乱,出现胆汁淤积、细胞骨架破坏、线粒体损伤、活性氧或活性氮介导损伤、促炎症细胞介导损伤等^[1-2]。研究显示,化疗药物所致的肝损伤发生率在 7.07%~31.1%^[3],临床常用的化疗药物如阿霉素、环磷酰胺、氨甲喋呤、顺铂、卡铂、奥沙利铂、长春瑞滨、氟尿嘧啶类、紫杉类、喜树碱类等都有致肝脏损伤的报道^[4]。药物性肝损伤的程度轻重不一,轻者可无临床症状,仅表现为肝功能酶学指标尤其是 ALT 或/及 AST 的异常,严重者则可导致药物性肝功能衰竭。治疗药物性肝损伤的关键是及时诊断、及时停药,对于症状较重、肝功能指标明显异常的患者,需要积极治疗^[5]。目前临床常用的保肝药物包括抗自由基损伤的硫普罗宁、还原型谷胱甘肽、抗炎保肝的甘草酸制剂类、保护肝细胞膜为主的多烯磷脂酰胆碱、促进肝细胞代谢的腺苷蛋氨酸等^[2,5]。

历代医籍中虽没有“药物性肝损伤”的病名,但根据其发病原因,可将其归属于“药物毒”的范畴^[6]。中医学认为,本病的病因病机主要是由于外来化疗药物毒邪或直接损伤肝脏,肝失疏泄,横逆犯脾,脾

失健运,胃失和降;或先损伤脾胃的运化功能,进而影响肝胆,肝胆疏泄失常,最终导致湿热内蕴,气滞血瘀^[1,6-8]。因此,本病为虚实夹杂之证,主要矛盾为湿热毒邪,发病的内在原因是脾胃虚弱,治疗当疏肝健脾、清热解毒、利湿化痰。笔者根据上述病机特点,自拟疏肝健脾解毒方。方中柴胡疏肝解郁、宣通气机;五味子酸甘敛阴;白芍养血柔肝,与柴胡合用疏肝理脾;茵陈、山栀、虎杖、垂盆草、蒲公英清热解利湿;丹参与虎杖合用活血化瘀;白术燥湿利水,与甘草合用益气健脾。

现代药理研究进一步证实,本方中柴胡、五味子、茵陈、山栀、虎杖、垂盆草、蒲公英、丹参、甘草等药物可以通过减轻肝细胞炎症、清除自由基及过氧化物、稳定肝细胞膜、疏通肝内毛细胆管、促进胆汁分泌、增加胆汁流量、增加胆汁中胆酸和胆红素排泄、改善肝脏微循环、减少肠道毒素吸等多途径、多靶点、多环节发挥保肝作用^[9-10]。

本观察结果表明,在硫普罗宁、还原性谷胱甘肽及天晴甘美等西药保肝药物的基础上联合疏肝健脾解毒方治疗化疗药物性肝损伤,可明显降低谷丙转氨酶的水平,显著提高临床有效率,值得进一步研究。

5 参考文献

- [1] 彭海燕,张晚春,王春香,等.养肝化痰法治疗 HBsAg 阳性肿瘤患者化疗肝损害.中华中医药学刊,2010,28(3):518
- [2] 陈东风,孙文静,熊吉.药物性肝损伤的诊断与治疗.中华肝脏病杂志,2012,20(3):170
- [3] 姚飞,汪燕燕.综合分析药物性肝损伤 9355 例.安徽医药,2011,15(10):1312
- [4] 孙洁,于锋,王坚.337 例药物性肝损伤的临床特点及相关药物分析.药学与临床研究,2013,21(4):383
- [5] 禹铮,贾继东.药物性肝损害的危险因素、诊断规范及停药标准.临床肝胆病杂志,2013,29(9):674
- [6] 禄保平.药物性肝损伤辨治探微.江苏中医药,2008,40(8):40
- [7] 高清.中西医结合治疗乳腺癌术后化疗药物性肝损害 30 例.上海中医药杂志,2013,47(6):38
- [8] 黄智芬,黎汉忠,谭志强,等.茵陈蒿汤加味治疗肿瘤化疗药物所致肝损害 30 例.中西医结合肝病杂志,2011,21(1):48
- [9] 杨洁文,刘云霞.柴胡垂盆汤对异环磷酰胺所致小鼠肝损伤保护作用的研究.浙江中医杂志,2013,48(12):906
- [10] 董明慧,王环,张慧卿,等.具有保肝作用的临床常用中药.中医药导报,2011,16(4):108

第一作者:胡文静(1971-),女,医学博士,副主任医师,主要研究方向:恶性肿瘤的中西医结合临床及基础研究。

通讯作者:刘宝瑞,baoruiliu07@163.com

收稿日期:2014-07-06

编辑:吴宁