

中医药对原发性肝癌 TACE 术后并发症的调节作用研究概况

黄敏娜

(天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津 300193)

摘要 在原发性肝癌治疗中,以肝动脉栓塞化疗(Transarterial chemoembolization, TACE)为基础的综合介入治疗已成为仅次于手术治疗的重要方法,但术后大部分患者出现“栓塞综合征”。中医药治疗在减轻术后症状、肝功能损害以及骨髓抑制和免疫损害等方面,具有一定优势。但目前国内外相关的临床研究文献不多,其中医证治基本规律尚有待于深入探讨。建议今后进行大样本、多中心、双盲的临床随机对照研究,进一步进行治疗机制的实验研究,积累更多的临床循证医学证据,以形成统一规范的诊疗方案。

关键词 原发性肝癌 TACE 术后并发症 中医药疗法 针灸疗法 综述

中图分类号 R273.57 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)05-0083-03

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,为全球第 5 位常见肿瘤,占癌症相关死亡的第三位,而我国是肝病大国,肝癌发病人数约占全球的一半^[1]。目前肝癌的治疗以手术为主,而肝癌早期缺乏特异性症状,待查出时已多属于中晚期,90%患者已失去手术机会^[2]。近年来,肝动脉栓塞化疗(TACE)已成为无法手术治疗的中晚期肝癌患者首选和最有效的治疗方法,但 TACE 后可出现全身乏力、腹胀不适、肝区疼痛、食欲不振、精神抑郁、腹泻等症候群,如何减轻 TACE 治疗术后的临床症状,减少毒副作用,保护机体恢复正常功能,提高患者生存质量,是亟待解决的问题。

近些年诸多报道和研究证实中药对介入术具有明显的减毒增效作用,联合应用可起到明显的协同作用,对于改善术后综合征、延缓病情进展及提高患者生存质量均具有重要的临床意义。现将近十年中医药对原发性肝癌 TACE 术后并发症的调节作用研究进展概述如下。

1 减轻术后症状

1.1 中药治疗 TACE 术后常可出现栓塞术后综合征,具体表现为恶心、呕吐、发热、腹痛、腹胀及胃肠道反应,是由栓塞化疗药物和肿瘤坏死引起的。陈宇^[3]认为多次的介入治疗可导致脾气虚,予益气和解方(四君子汤和小柴胡汤组成)来改善 TACE 术后的毒副反应,结果证实可有效缓解肝癌患者在 TACE 治疗后常出现的发热、食欲降低、恶心呕吐等脾气虚弱的症状,从而提高患者的生存质量。钱朱萍等^[4]认为术后发热、疼痛发生率最高,在 TACE 术

前 3 天至术后 4 天在对照组基础上加用清热解毒方(药用石见穿、石打穿、石上柏等),结果显示治疗组发热、肝区疼痛的发生情况与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,李永伟等^[5]探讨大柴胡汤加减对改善 TACE 术后腹痛、发热等症状的疗效:治疗组于术后第 1 天给予大柴胡汤加减治疗,疗程为 1 周,结果显示治疗组的腹痛、发热、呕吐持续时间均短于对照组($P<0.05$),但该方泻实而不补虚,只能中病即止。崔洪章等^[6]观察中药八宝丹胶囊治疗肝癌患者 TACE 术后不良反应并发症的临床应用效果,结果显示采用八宝丹胶囊口服能有效缓解肝功能损伤和降低发热、疼痛等并发症,疗效显著,有利于其后续治疗。黄伍奎等^[7]观察运用金龙胶囊减少 TACE 术后不良反应的作用,结果显示试验组患者术后 5d 的食欲、精神、睡眠、疲乏评分情况优于对照组,腹痛、腹胀持续时间较短,提示 TACE 术后服用金龙胶囊能提高介入治疗后患者近期生活质量。李永伟等^[8]观察研究显示痰热清与其他药合用可明显减少肝癌介入术后栓塞综合征的发热、腹痛、呕吐等症状,并缩短肝癌患者 TACE 术后发热时间。刘群等^[9]研究华蟾素注射液肝动脉栓塞治疗对中晚期肝癌患者生存质量的影响,治疗后 6 周,治疗组 FACT-Hep 量表各维度评分及总分均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),结论:华蟾素注射液肝动脉给药联合碘油栓塞治疗方案可明显改善患者的生存质量。曾宝珠等^[10]运用健脾通腑法加服中药,结果 Karnofsky 评分有效率治疗组为 77.4%,治疗组整体机体功能状态优于对照组,说明健脾通腑法联合

TACE 能改善患者临床症状,提高生存质量。康朔麟^[11]观察 67 例运用康艾注射液联合 TACE 术治疗肝癌患者,结果发现治疗组患者的躯体功能、总体健康状况优于对照组,可以改善术后疲倦、食欲减退、失眠、疼痛、腹泻等症状。柳侠平等^[12]认为资生丸(四君、山药、陈皮、砂仁等)能显著改善肝癌 TACE 术后乏力、纳呆和腹胀症状,尤其能在早期减轻 TACE 术后的消化道反应,提示资生丸可通过补益后天之本,增强正气以起到其临床作用。梁智勇等^[13]运用健脾养阴方治疗术后综合征,结果治疗组的发热率、恶心呕吐率、胸痛率、腹泻率明显低于对照组,且持续时间均短于对照组。

1.2 中医外治法 针灸治疗肝癌主要是通过刺激相关穴位,调动机体内在的免疫因素从而达到治疗肝癌的目的,提高患者的生存质量。刘文导等^[14]运用健脾补肾方联合针灸(取穴:内关、足三里)治疗 TACE 术后症状,结果证实可有效缓解患者的疲乏、发热、疼痛、腹胀、食欲下降等主要,且缩短了持续时间,达到术后减毒增效的目的。张向阳^[15]观察针刺内关、太冲穴治疗肝占位 TACE 术后呃逆的疗效,结果治疗 3 天总有效率达 96.9%。

穴位注射作用机制是将针刺对穴位的刺激作用与药物的药理作用有机结合,发挥协同治疗作用,从而达到治疗疾病的最终目的。吴涛等^[16-17]依据传统医学“内病外治”的特点,应用新斯的明足三里穴位注射治疗肝癌 TACE 术后腹胀,结果显示加用新斯的明穴位注射治疗,能够增加胃肠蠕动,增强胃肠道的分泌功能,有助提高腹胀的临床治疗效果。

穴位贴敷法既有穴位刺激作用,又通过皮肤组织吸收药物的有效成分,发挥明显的药理效应。王勇芳等^[18]观察穴位贴敷联合饮食干预,预防肝癌介入术后恶心呕吐的应用效果。结果表明穴位贴敷联合饮食干预可有效减少介入术后恶心、呕吐的发生,同时可减少患者由于禁食所引起的并发症,增加其舒适度,提高患者依从性和生存质量。

隆晓江^[19]用王不留行籽耳穴贴敷治疗 35 例肝癌介入后顽固性呃逆患者,结果 35 例患者中,显效 22 例,有效 8 例,总有效率 85.71%,结论:耳穴贴敷能持久抑制膈肌兴奋,止呃镇逆,且耳穴贴敷安全有效,操作简便,见效快,无不良反应。

2 减轻肝功能损害

肝癌介入治疗后常常出现肝功能的损伤,而肝功能的损伤则限制了 TACE 治疗的次数。因此,如何有效地保护肝功能,成为临床亟待解决的问题。而中医药治疗在改善肝功能方面,有一定优势。

张海等^[20]认为肝癌 TACE 术后综合征,中医辨证大多属于肝郁脾虚,故运用疏肝健脾法防治肝功

能损伤。结果:治疗组出现Ⅲ-Ⅳ级肝功能损害 4 例(11.4%),对照组出现Ⅲ-Ⅳ级肝功能损害 12 例(35.3%)。研究表明,疏肝健脾中药配合介入治疗中晚期肝癌,能减轻肝癌患者 TACE 术后的反应,减轻肝损伤,促进肝功能恢复。陈泽雄等^[21]认为扶助正气为主、同时辅以解毒祛瘀是肝癌病人行 TACE 术后的主要中医治法,运用扶正解毒复方中药治疗,治疗组患者术后 1 周时在减轻疲乏、恶心、腹胀等副作用方面较治疗前显著改善,结论提示扶正解毒复方中药能改善正常肝组织的血液循环,促进肝细胞再生,提高患者的生存质量。

王建军等^[22]观察肝癌患者在肝动脉化疗栓塞治疗同时,配合服用中药运脾清肝汤对 TACE 后肝功能损害的治疗作用,结果显示治疗组应用中药运脾清肝汤可以显著缓解肝功能损害进程,改善患者肝功能状况及生活质量状况。刘文奇^[23]应用小柴胡汤加味防治 TACE 后肝功能损伤患者 33 例,结果表明,小柴胡汤加味能改善患者肝功能,使介入造成的肝损伤得到较快修复,提高患者生活质量,为进一步治疗创造条件。

3 减轻骨髓抑制和免疫损害

TACE 既杀伤恶性肿瘤细胞,也杀伤机体正常增殖和分化细胞,降低机体免疫,可以使肝癌患者的细胞免疫功能不同程度地下降^[24],而中医药在减轻骨髓抑制和免疫损害方面,有一定优势。

姚庆兰^[25]研究发现香菇多糖联合 TACE 组较单纯 TACE 组的外周血 CD4+CD25+T 细胞在 CD4+T 细胞中所占比例更低,提示 TACE 联合香菇多糖治疗 4 周后可明显改善患者免疫状态,促进免疫功能重建。张剑等^[26]在原发性肝癌 TACE 术后给予中药养正消积胶囊,结果显示治疗后 3 个月观察组 CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, NK 高于对照组($P<0.01$),提示养正消积胶囊能延长原发性肝癌 TACE 术后患者无进展生存期,稳定了患者的生活质量,其作用机制可能与提高患者细胞免疫功能,抑制血管形成有关。刘文导等^[27]研究认为健脾补肾方联合针灸可上调患者 CD4、NK 细胞比例($P<0.01$),增强细胞免疫功能,达到术后减毒增效的目的。黄文等^[28]研究在 TACE 术治疗基础上加用艾迪注射液辅助治疗肝癌患者的效果,结果显示观察组 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平均呈现下降趋势,说明采用艾迪注射液辅助肝动脉灌注治疗能有效提高患者免疫力。李猛^[29]认为多次的介入治疗可导致脾气虚兼血瘀,故运用健脾活血方(党参、白术、茯苓、柴胡、白芍、淮山药、桃仁、牡丹皮等),可以明显提高 TACE 治疗组患者 NKC、CD3、CD4/CD8,表明健脾活血中药能明显提高 TACE 术后患者免疫力,提高生活质量。王文海等^[30]研究发现补肾健脾方配合 TACE,能提高单核细

胞表面 MHC class II 分子 HLA-DR 的表达,提高 IL-12、IFN- γ 的产生,增强患者细胞免疫功能,从而增强抗肿瘤能力,对临床疗效有正面作用。

4 结语与展望

中医学认为 TACE 介入术后的短暂时间内,因药毒和碘油栓塞引起组织缺血坏死,可释放炎症因子,出现栓塞后症状群。另外,TACE 术是将肿瘤的供血栓塞,同时也是对肝脏血管的栓塞,更加重了肝郁的程度,中医药治疗能提高介入疗效,并减轻术后综合征候,减轻骨髓抑制,保护肝功能,提高患者生活质量。但目前国内外相关的临床研究文献不多,其中医证治基本规律尚有待于深入探讨。建议今后进行大样本、多中心、双盲的临床随机对照研究,进一步进行治疗机制的实验研究,积累更多的临床循证医学证据,以形成统一规范的诊疗方案,对提高中医药治疗肝癌的临床疗效具有重大及深远的意义。

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69.
- [2] 孙燕, 石远凯. 内科治疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 543.
- [3] 陈宇. 益气和解方对肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌后毒副反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3149.
- [4] 钱朱萍, 谢国群, 郭晓冬, 等. 清热解毒方联合西医常规疗法防治中晚期原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术后综合征的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2): 35.
- [5] 李永伟, 杨宏志, 王拥泽, 等. 大柴胡汤加减治疗肝癌 TACE 术后栓塞综合征[J]. 中国医药导报, 2012, 9(28): 107.
- [6] 崔洪章, 侯鹏, 纪民. 八宝丹胶囊对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后并发症的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(6): 375.
- [7] 黄伍奎, 樊喜文, 杨树法, 等. 金龙胶囊减少肝癌患者 TACE 术后不良反应的临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(3): 157.
- [8] 李永伟, 杨宏志, 王拥泽, 等. 痰热清注射液治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的研究[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(3): 1081.
- [9] 刘群, 翟笑枫, 郎庆波, 等. 华蟾素肝动脉栓塞治疗对中晚期原发性肝癌患者生存质量的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2): 21.
- [10] 曾宝珠, 李佳, 杜明泽. 健脾通腑法治疗原发性肝癌 TACE 术后综合征临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(9): 1257.
- [11] 康翔麟. 康艾注射液对肝癌患者 TACE 术后生活质量的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(1): 92.
- [12] 柳侠平, 陶玉, 吴春明, 等. 资生丸对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后不良反应的干预及疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 74.
- [13] 梁智勇, 李春华. 中西医结合治疗肺癌化疗栓塞术后综合征疗效评价[J]. 中医临床研究, 2015, 7(10): 86.
- [14] 刘文导, 孟凡喆, 梅世伟, 等. 健脾补肾方联合针灸对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞后综合征患者生存质量的影响[J]. 新中医, 2014, 46(10): 172.
- [15] 张向阳. 针刺治疗肝占位 TACE 术后呃逆 32 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(11): 940.
- [16] 吴涛, 李天晓, 王志学. 新斯的明足三里穴位注射对肝癌 TACE 术后腹胀治疗价值探讨[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(12): 71.
- [17] 邹国庆. 穴位注射新斯的明对肝癌 TACE 术后腹胀治疗价值探讨[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(7): 915.
- [18] 王勇芳, 肖春玲, 卓晓英, 等. 穴位贴敷联合饮食干预在肝癌介入术后患者恶心呕吐护理中的应用[J]. 临床护理杂志, 2015, 14(1): 24.
- [19] 隆晓江. 耳穴贴敷对 35 例肝癌介入治疗后顽固性呃逆的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 149.
- [20] 张海, 刘秀芳, 赵增虎, 等. 疏肝健脾法防治肝癌患者肝动脉化疗栓塞后肝功能损伤临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(1): 69.
- [21] 陈泽雄, 张诗军, 胡洪涛, 等. 扶正解毒法对肝癌患者 TACE 术后临床作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12): 1211.
- [22] 王建军, 刘培秀, 惠伟, 等. 中药运脾清肝汤治疗原发性肝细胞癌 TACE 术后肝损害的临床研究[J]. 中国医药指南, 2014, 12(12): 279.
- [23] 刘文奇. 小柴胡汤加味防治经动脉化疗栓塞术后肝功能损伤 33 例[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(4): 265.
- [24] 覃英容, 林源, 莫显伟, 等. 原发性肝癌患者术后细胞免疫功能状况与复发的相关性[J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(3): 235.
- [25] 姚庆兰. 香菇多糖对原发性肝癌 TACE 前后外周血 CD4+CD25+调节性 T 细胞的影响[J]. 中国实用医药, 2012, 7(23): 21.
- [26] 张剑, 吴敏, 张自森, 等. 养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者细胞免疫功能及血管形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 189.
- [27] 刘文导, 梅世伟, 孟凡喆, 等. 健脾补肾方联合针灸对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后综合征细胞免疫功能的调节[J]. 吉林中医药, 2014, 34(12): 1222.
- [28] 黄文, 曾茹雪, 钟辉, 等. 艾迪注射液对肝癌患者 TACE 术后血清炎症因子及免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 658.
- [29] 李猛. 健脾活血方联合 TACE 术对肝癌患者生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 854.
- [30] 王文海, 周荣耀, 颜志平, 等. 补肾健脾方对原发性肝癌介入术后患者细胞免疫功能的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(7): 583.

第一作者: 黄敏娜(1983—), 女, 医学硕士, 主治医师, 中西医结合临床肿瘤学专业。 huangminna.1114@163.com

收稿日期: 2015-11-24

编辑: 傅如海