

运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察 40例

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦

乔翠霞, 蔡小平, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450004

张新峰, 河南省肿瘤医院中医科 河南省郑州市 450000

程旭锋, 河南中医学院一附院乳腺科 河南省郑州市 450000

刘琦, 河南中医学院科研科 河南省郑州市 450000

乔翠霞, 主治医师, 中西医结合防治肿瘤的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No.U1304822

作者贡献分布: 此课题由乔翠霞负责临床试验设计、试验观察及撰写论文; 张新峰收集病例、试验观察及统计分析; 程旭锋提供试验用药; 蔡小平收集病例; 刘琦负责查阅文献录入数据.

通讯作者: 蔡小平, 主任医师, 450004, 河南省郑州市城北路7号, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科. qiaocuixia@126.com

收稿日期: 2015-08-05

修回日期: 2015-10-08

接受日期: 2015-10-12

在线出版日期: 2015-11-28

Medicine, Tumor Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Xu-Feng Cheng, Department of Mammary Gland Diseases, the First Affiliated He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Qi Liu, Scientific Research Section of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. U1304822

Correspondence to: Xiao-Ping Cai, Chief Physician, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, 7 Chengbei Road, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China. qiaocuixia@126.com

Received: 2015-08-05

Revised: 2015-10-08

Accepted: 2015-10-12

Published online: 2015-11-28

背景资料

索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物,能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成,但同时也存在不良反应和耐药等问题,中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高生存质量的重要补充.

Abstract

AIM: To evaluate whether Fuzheng Guben therapy improves quality of life (QoL) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) on targeted therapy.

METHODS: A total of 40 patients diagnosed with HCC between January 2013 and March 2015 were enrolled into this study. They were randomly and equally divided into either a study group or a control group. The control group was given sorafenib (0.4 g once, twice daily) alone, and the study group was additionally given traditional Chinese medicine Fuzheng Guben soup on the basis

同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学 中医学院

Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy

Cui-Xia Qiao, Xin-Feng Zhang, Xu-Feng Cheng, Xiao-Ping Cai, Qi Liu

Cui-Xia Qiao, Xiao-Ping Cai, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China

Xin-Feng Zhang, Department of Chinese and Western

■ 相关报道

对于已经发生肝外转移的晚期肝癌患者,分子靶向治疗是重要的治疗手段,索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物,能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成,但同时也存在不良反应和耐药等问题。

of sorafenib therapy. After two months of treatment, the quality of life was evaluated and compared between the two groups.

RESULTS: Of the 42 patients, 2 discontinued the study and 40 were thus included in the analysis. There was no statistical difference between the two groups in the number of patients who discontinued the study ($\chi^2 = 0.42, P > 0.42$), and the rate of patient compliance was $> 97.56\%$. In terms of short-term effect, the control group had 1 (5%) case of partial response (PR), 13 (65%) cases of stable disease (SD), and 6 (30%) cases of progressive disease (PD) (30%); the corresponding figures in the study group were 1 (5%), 14 (70%) and 5 (25%). There was no significant difference between the two groups in overall response rate (ORR) (5% vs 5%, $P > 0.05$). With regards to quality of life, there was no significant difference in ZPS score between the two groups before treatment; after treatment, ZPS score was improved and FACT-G score was improved significantly in the study group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Fuzheng Guben therapy improves QoL in patients with HCC on targeted therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fuzheng Guben; Liver cancer; Quality of life

Qiao CX, Zhang XF, Cheng XF, Cai XP, Liu Q. Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5383-5387 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383>

摘要

目的: 观察扶正固本法对肝癌靶向治疗后生存质量。

方法: 收集2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医科住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例,随机分为两组:治疗组20例、对照组20例,对照组给予索拉非尼的剂量为每次0.4 g,2次/d,空腹,连服2 mo。治疗组在对照组基础上给予中药扶正固本方药煎汤,1剂/d,水煎200 mL,早晚分服,连服2 mo。共治疗2 mo后进行评价患者生存质量。

结果: (1)42例患者,2例被剔除,40例纳入本研究,收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异($\chi^2 = 0.42, P > 0.05$),患者依从性 $>97.56\%$; (2)近期疗效:对照组:部分缓解(partial response, PR)1例(5%)、稳定(stable disease, SD)13例(65%)、进展(progressive disease, PD)6例(30%),客观应答率(overall response rate, ORR)占5%;治疗组:PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%),ORR占5%。与对照组比较,治疗组RR略升高,但无显著性统计学差异($P = 0.792$)。提示两组治疗方案近期疗效相仿,生存质量方面:两组治疗前ZPS评分未见差异,治疗后治疗组ZPS评分改善、FACT-G总分治疗组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 扶正固本法对肝癌靶向治疗后近期疗效与单纯靶向治疗比较疗效相当,但联合扶正固本法治疗后患者生存质量显著提高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 扶正固本法; 肝癌; 生存质量

核心提示: 本文探讨扶正固本中药联合索拉非尼对中晚期肝癌患者临床疗效、生存质量的影响,收集中晚期肝癌治疗组20例治疗2 mo,并与20例对照组比较后发现联合中药的近期疗效与单纯用索拉非尼治疗效果相当,但生存质量提高。

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦. 运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(33): 5383-5387 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383>

0 引言

原发性肝癌全球发病率居恶性肿瘤的第5位,死亡接近60万/年,位居肿瘤相关死亡的第3位^[1];临床上大多数肝癌患者确诊时已为局部中晚期或发生远处多发转移,预后差,自然生存时间短,死亡率高。索拉非尼是目前唯一被多个国家批准治疗晚期肝细胞癌的靶向药物,一定程度上延长肝癌患者的生存期^[2],但其疗效有限,且不良反应多;如何降低肝癌靶向治疗的不良反应,成为临床亟待解决的科学问题。积极探寻能够增强靶向治疗疗效、降低不良反应、改善患者生存质量的治疗药物显

得尤为重要^[3,4]. 近年来, 本课题组在采用扶正固本中药联合索拉非尼治疗原发性肝癌、改善患者生存质量方面积累了一定的经验, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医结合住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例, 入组患者病理或临床诊断均为中、晚期原发性肝癌. 采用SPSS16.0统计学软件中的Random Number Seed程序下的UNIFORM(Max)函数得出随机数字表, 按1:1进行随机分组分为以下两组: 治疗组20例、对照组20例, 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者均无远处转移.

纳入标准: (1)性别不限, 年龄18-75岁; (2)不能行手术切除的中、晚期肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者, 肝、肾功能均无严重障碍, 门静脉主干无完全阻塞, 肝内肿瘤占据率<70%; (3)肝功能Child-Pugh分级为A、B级; (4)自愿参加本临床试验, 并亲自签署知情同意书.

排除标准: (1)严重黄疸[总胆红素(total bilirubin, TBIL)>51 μmol/L, 肝细胞凋亡指数(apoptosis index, AI)>120 U(视肿瘤大小)], 中、大量腹水(>500 mL), 肝功能Child-Pugh分级为C级的患者; (2)已发生全身广泛转移者或伴有其他恶性肿瘤的患者; (3)妊娠、哺乳期妇女或已知对本方案有不良反应或禁忌者.

1.2 方法

1.2.1 近期疗效的评价: 患者在治疗前、治疗结束后2 mo行影像学检查(包括计算机断层扫描和核磁共振成像)或肝脏B超的检查, 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的新版实体瘤疗效评价标准进行近期疗效评价: 完全缓解(complete response, CR): 在肿瘤动脉增强期, 肝脏肿瘤完全消失; 部分缓解(partial response, PR): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大直径总和的基线相比缩小达30%或以上; 稳定(stable disease, SD): 肝脏肿瘤体积缩小不

足30%或增大<20%; 进展(progressive disease, PD): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大直径总和的基线相比增大超过20%, 或出现新发病灶.

客观应答率(ORR) = (CR+PR)/总例数 × 100%.

1.2.2 生存质量评价: 按照中文版肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)^[1]的各个条目赋予0-4计分(0表示根本没有, 1表示偶尔, 2表示一般, 3表示经常有, 4表示非常满意)录入数据库. FACT-Hep量表普适性总的功能评分: (1)分为躯体功能、社会及家庭状况、情绪状况和功能状况, 以上4部共包括了27条条目, 可以用来反映原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者的一般生存质量; (2)其他因素的18条条目主要用来体现肝胆肿瘤的特异性. 5个部分相加总的得分得到中文版FACT-Hep量表的总得分. 若该部分的总的数值越大, 表明PLC患者的生存质量状况越好. 反之, 此部分的总的分值越低, 说明PLC患者的生存质量越差.

统计学处理 根据CRF的项目采用EpiData2.0软件建立相应的录入程序, 分别存入相应的2个数据库文件. 采用SPSS16.0进行统计计算. 计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料经正态分布检验和方差齐性检验后, 比较采用 t 检验. 非正态分布资料采用中位数进行描述. 所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为有差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例完成情况 本试验共入组患者42例, 其中治疗组与对照组各有1例因中途行 I^{131} 粒子植入术而退出本试验, 最终治疗组和对照组均各20例纳入本试验. 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者治疗前均无远处转移. 收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异($\chi^2 = 0.42, P>0.05$). 两组均未见患者心电图、尿常规出现严重异常.

2.2 两组治疗前后患者肿瘤最大直径总和的例数分布情况比较 治疗前从患者肝癌肿瘤最大直径总和的分布比例情况分析, 与对照组相比

应用要点

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高患者生存质量的药物, 临床应用可增强患者靶向治疗的耐受性, 相对延长生存期.

■ 名词解释

FACT-Hep量表: 美国的肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)汉化后的评价肝癌患者生存质量中文量表。

表 1 两组治疗前患者肿瘤最大直径总和所占例数比较 (n = 20, n(%))

分组	5 cm以下	5-10 cm	10 cm以上
对照组	15(75)	4(20)	1(5)
治疗组	14(70)	5(25)	1(5)

较, 治疗组患者的肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上分别对比均无统计学差异($P>0.05$).

与对照组治疗前相比, 对照组治疗后患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义($P<0.05$), 而10 cm以上患者例数未见显著改善($P>0.05$). 与治疗组治疗前相比, 治疗组治疗后患者肿瘤最大直径大小在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义($P<0.05$), 而10 cm以上患者例数未见显著改善($P>0.05$)(表1).

治疗结束后第6周两组组间比较, 与对照组患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上所占的例数相比, 治疗组改善未见显著差异($P>0.05$).

2.3 近期疗效评价 两组HCC患者治疗方案完成后第6周, 按照mRECIST实体瘤疗效标准进行疗效评价: 近期疗效: 对照组: PR 1例(5%)、SD 13例(65%)、PD 6例(30%), ORR占5%; 治疗组: PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%), ORR占5%; 与对照组比较, 治疗组RR略升高, 但无显著性统计学差异($P = 0.792$). 提示两组治疗方案近期疗效相仿.

2.4 两组治疗前后FACT-Hep总分对比 治疗前两组FACT-Hep总分未见显著统计学差异($P>0.05$). 与治疗治疗前比较, 治疗组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分升高有显著差异($P<0.01$). 与对照组治疗前比较, 对照组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分下降有显著统计学差异($P<0.05$)(表2).

3 讨论

本研究组师从赵法新教授, 受益匪浅. 赵法新教授是全国第四批老中医药专家, 其学术上法张仲景、效法叶天士, 博采众家长, 以脾胃立论, 注重辨证论治, 擅长中医药防治内科杂病研究, 在治疗肿瘤各种治疗后不良反应也积累了丰富的经验, 赵老师常常讲到脾胃为

表 2 两组治疗完成后第6周与治疗前FACT-Hep总分的对比 (n = 20, mean ± SD)

分组	FACT-Hep总分
治疗组	
治疗方案完成后第6周	124.00 ± 2.08 ^b
治疗前	110.90 ± 1.14
对照组	
治疗方案完成后第6周	91.85 ± 1.24 ^c
治疗前	105.52 ± 1.83

^b $P<0.01$ vs 治疗组治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组治疗前.

后天之本, 气血生化之源, 有胃气则生, 无胃气则死, 其用药承古出新, 常有发挥. 我们在跟随赵法新教授门诊期间, 现将其扶正固本的用药思想融会贯通到理法方药之中, 总结以下方药: 扶正固本方药人参、灵芝、干蟾皮, 固本法代表药物人参、灵芝. 人参具有大补元气、补脾益肺、生津养血等功效, 是中医补虚扶正的重要药物, 用于体虚欲脱, 肢冷脉微, 脾虚食少, 肺虚喘咳, 津伤口渴, 内热消渴, 气血亏虚, 久病虚羸等病症的治疗, 可用于多种肿瘤的治疗^[5], 靶向药物在治疗过程中存在最大的瓶颈就是耐药的出现, 人参具有防治肿瘤治疗中耐药的作用, 人参皂甙对于逆转靶向药物耐药及增加化疗及靶向药物治疗的作用均有临床报道^[6].

灵芝, 《中华本草》谓其具有健脾胃益气血、补肾益精填髓的功效, 现代药理研究发现灵芝具有多种抗肿瘤活性成分, 实验研究也发现灵芝多糖对于小鼠肿瘤细胞具有抑制作用, 临床目前也已经广泛用于肿瘤的防治^[7,8].

李挺《医学入门》总结: 善治庙癯者, 调其气而破其血, 消其食而豁其痰, 衰其大半而止, 不可猛攻峻施, 以伤元气, 宁扶脾胃正气, 待其自化. 人参、灵芝合用, 补益气血, 健脾益肾填精的功效. 本课题组通过临床观察认为, 正气亏虚、脏腑功能衰弱是形成肿瘤的内因; 所以用人参、灵芝固本扶正消积, 正合其理.

古代中医并无肝癌的病名, 大多数归于臌胀, 积聚等范畴, 对于肝癌病因病机的认识也百家争鸣, 各有不同, 有学者认为肝癌为正虚邪结于内, 大多表现为阴毒内结, 故在应用以毒攻毒法时, 多采用开拔毒结^[9]. 也有学者对于30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分

析后认为补虚药和清热解毒药物对于肝癌患者用药频率较高^[10,11].

以毒攻毒法代表药物干蟾皮, 为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的皮, 中国民间中医药研究开发协会编《癌症独特秘方》载“蟾蜍皮(性味)辛、温、有毒, 具有清热解毒、利尿、消胀的功效, 主治各种肿瘤”^[12]. 干蟾皮提取物对原发性肝癌、胃癌等消化系统肿瘤的治疗作用已经得到了大量的基础研究及临床研究数据证实^[13-15]. 我们在前期的临床研究中也发现干蟾皮提取物在原发性肝癌的治疗中安全、有效、不良反应少^[16], 且疗效肯定, 对于改善患者生存质量具有一定的作用.

总之, 本研究通过临床运用扶正固本法治疗肝癌, 近期疗效对比, 初步肯定扶正固本法联合化疗对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效.

4 参考文献

- 1 Qiao CX, Zhai XF, Ling CQ, Lang QB, Dong HJ, Liu Q, Li MD. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2689-2694 [PMID: 22690079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2689]
- 2 周立新, 郭剑民. 肝癌靶向药物治疗的研究进展. 肿

- 瘤学杂志 2009; 2: 156-160
- 3 王宏. 中医及中西医结合治疗原发性肝癌研究进展. *实用中医药杂志* 2013; 6: 497-498
- 4 叶俊清. 浅谈中药配伍可减毒增效. *内蒙古中医药* 2014; 7: 65
- 5 朱春燕, 张旭, 叶丽红. 人参皂苷Rd的抗癌机制研究进展. *中医药学报* 2014; 42: 81-86
- 6 吕发展, 马东旺. 人参用于肿瘤耐药治疗中的研究进展. *现代中西医结合杂志* 2008; 17: 3885-3886
- 7 王卫霄, 吕艳茹, 姚苗苗, 张晓静, 杜晓欣, 赵素芬. 灵芝孢子粉抗肿瘤活性的研究进展. *河北医药* 2015; 37: 105-108
- 8 秦葵, 张书锋. 灵芝抗肿瘤药理研究进展. *白求恩医学院学报* 2004; 4: 237-239
- 9 李振华. 中华名老中医经验传承宝库(第2卷). 北京: 中医古籍出版社, 2013. 747
- 10 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析. *世界中西医结合杂志* 2011; 6: 8-10
- 11 尹先达. 原发性肝癌的中医分型及治疗琐谈. *光明中医* 2008; 23: 1182-1183
- 12 曾洋, 张爱军, 文筱. 干蟾皮的研究进展. *中国医药科学* 2011; 15: 29-31
- 13 乔翠霞, 张新峰, 蔡小平, 程旭锋. 华蟾素抑制人胃癌BGC-823细胞体外侵袭、迁移的机理. *中成药* 2015; 37: 1655-1659
- 14 袁梅美, 惠起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展. *中国医药导报* 2014; 11: 44-46
- 15 袁春意, 谢琼, 曾柏荣, 何欣, 谢太喜. 华蟾素肝动脉持续灌注联合血管栓塞治疗原发性肝癌20例临床观察. *中医药导报* 2011; 17: 16-17
- 16 乔翠霞, 刘群, 凌昌全. 华蟾素注射液经肝动脉血管给药治疗原发性肝癌10例临床分析. *中西医结合肝病杂志* 2011; 21: 369-371

同符评价

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等西医治疗不良反应、提高生存质量的重要补充. 本研究以靶向治疗配合导师经验方扶正固本, 对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效肯定, 有一定的临床借鉴价值.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

