

龙胆泻肝汤治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的疗效观察

陈学武^{1*}, 姜靖雯¹, 林福煌²

(1.海南省中医院肿瘤科, 海南 海口 570203; 2.海南省人民医院介入治疗科, 海南 海口 570301)

摘要: **目的** 观察龙胆泻肝汤治疗原发性肝癌肝动脉超选择化疗栓塞(TACE)术后栓塞综合征的疗效。 **方法** 将 60 例原发性肝癌经 TACE 治疗后的患者随机分为治疗组 30 例和对照组 30 例。对照组接受西药对症支持治疗, 治疗组在对症治疗的基础上加用龙胆泻肝汤加减口服治疗。4 周后观察疗效。 **结果** 治疗后 2 组患者的有效率无显著性差异($P>0.05$), 治疗组的栓塞后综合征严重程度明显低于对照组($P<0.05$), 中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$), 中医证候改善率明显高于对照组($P<0.05$), 生活质量明显优于对照组($P<0.05$), 治疗组的肝功能水平较对照组下降明显($P<0.05$), 甲胎蛋白(AFP)水平明显低于对照组($P<0.05$)。 **结论** 加服龙胆泻肝汤治疗 TACE 术后栓塞综合征疗效较好, 可临床推广。

关键词: 龙胆泻肝汤; 原发性肝癌; TACE 术; 栓塞综合征

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2016)03-0224-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0224

Longdan Xiegan Decoction in the Treatment of Embolism Syndrome after Interventional Therapy on Primary Hepatocellular Carcinoma

CHEN Xue-wu^{1*}, JIANG Jing-wen¹, LIN Fu-huang²

(1. Oncology Department of Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, 570203, China; 2. Interventional Treating Department of Hainan General Hospital, Haikou, 570301, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of Longdan Xiegan decoction in treating embolism syndrome after interventional therapy on primary hepatocellular carcinoma. **METHODS** Sixty patients with primary cancer after interventional therapy were randomly divided into two groups: the treatment group(30 cases) and the control group(30 cases). The control group was treated by western medicine and the treatment group, besides taking western medicine, took oral-taken Longdan Xiegan decoction as well for six weeks. **RESULTS** The effective rates of both groups showed no significant difference($P>0.05$). After one week of treatment, the severity degree of the treatment group was much lower than that of the control group($P<0.05$). After two weeks' treatment, the TCM score of the treatment group was much lower than that of the control group($P<0.05$). The treatment group showed significant improvement in the TCM syndromes($P<0.05$). The life quality of the treatment group was much better than that of the control group after two weeks' treatment($P<0.05$). After two weeks' treatment, the treatment group showed significant decrease in the liver function($P<0.05$). **CONCLUSION** The combination of Longdan Xiegan decoction and western medicine are more effective in treating embolism syndrome after interventional therapy on primary hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: Longdan Xiegan decoction; primary hepatocellular carcinoma; TACE; embolism syndrome

原发性肝癌是原发于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性肿瘤, 在我国为常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率均为前列, 且 80% 的患者发现时已为中晚期, 伴有肝功能异常, 无行根治性手术治疗机会, 肝动脉超

选择化疗栓塞(TACE)是近年来治疗原发性肝癌疗效肯定的治疗方法, 但术后栓塞综合征的发生率较高, 影响患者生活质量和继续治疗的机会。本研究在西医对症治疗的基础上, 口服龙胆泻肝汤治疗术

收稿日期: 2015-09-20; 修稿日期: 2015-11-01

基金项目: 海南省社会发展科技专项基金(ZDYT2016123)

作者简介: 陈学武(1980—), 男, 吉林长春人, 海南省中医院主治医师。* 通信作者: dahei_858812@163.com

后栓塞综合征的疗效确切,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

所有病例均来自2012年1月—2014年12月海南省中医院肿瘤科确诊为原发性肝癌^[1]、中医辨证为肝胆湿热证^[2]的住院患者,经肝动脉超选择性化疗栓塞后出现发热、肝区不适等并发症者,按数字随机表的随机方法分为2组,各30例。治疗组,男性20例,女10例;年龄在36~65岁,平均(57.08±7.12)岁;肿瘤直径大于10 cm有4例,5~10 cm为19例,小于5 cm为7例;右叶10例,左叶6例,两叶14例;行TACE次数平均为2.45±1.31。对照组,男性19例,女11例;年龄在35~60岁,平均(54.50±13.05)岁;肿瘤直径大于10 cm有5例,5~10 cm为14例,小于5 cm为11例;右叶15例,左叶5例,两叶10例;行TACE次数平均为3.02±2.15。治疗前均行肝功能、肾功能、凝血功能、D-二聚体、甲胎蛋白及心电图检查,经统计分析,2组性别、年龄、肿瘤大小分布情况、行TACE次数等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

年龄在35~65岁原发性肝癌、符合中医肝胆湿热证的患者,且无TACE禁忌症,经TACE术后出现栓塞综合征的患者。患者均知情同意。

1.3 排除标准

有严重的循环、呼吸、血液、内分泌或肾脏等系统疾病者,对本方中药过敏者,孕妇及哺乳期妇女。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 常规西医对症支持治疗,物理降温,非甾体类药物退热,多饮水,还原型谷胱甘肽护肝,曲马多或吗啡止痛。4周为1个疗程。

2.1.2 治疗组 对照组基础上加用龙胆泻肝汤加减口服。基本方剂:龙胆草10~30 g,黄芩5 g,栀子10 g,泽泻10 g,木通10 g,车前子10 g,当归10 g,柴胡10 g,甘草10 g,白芍10~20 g,生地黄10 g,山药10 g。随症加减:胆红素升高加茵陈30 g,腹胀加砂仁5 g,大便色黑加白茅根10~30 g。上述药物煎汤300 mL,每日2次口服。4周为1个疗程。

2.2 观察指标

2.2.1 治疗4周后疗效评价 实体瘤疗效评价标准^[3]:根据B超或CT结果,CR:可见病灶完全消失,超过1月;PR:肿瘤体积缩小50%以上,时间不

少于4周;NC:肿瘤缩小不及50%或增大未超过25%;PD:肿瘤增大25%以上。有效率=(CR+PR+SD)/总人数×100%。

2.2.2 介入治疗后栓塞综合征疗效对比 治疗第7天、14天、21天、28天按WHO抗癌药急性及亚急性反应分级标准^[4]记录各症状严重程度分级。主要症状:①发热。0度:无;Ⅰ度:<38℃;Ⅱ度:38~40℃;Ⅲ度:>40℃;Ⅳ度:发热伴低血压。②恶心呕吐。0度:无;Ⅰ度:恶心;Ⅱ度:暂时性呕吐;Ⅲ度:呕吐需治疗;Ⅳ度:难控制的呕吐。③腹痛。无痛;轻度:可以忍受的轻微疼痛;中度:疼痛较剧烈,需服用消炎痛方能缓解;重度:疼痛剧烈不能忍受,需用杜冷丁或吗啡针方能缓解。

2.2.3 2组患者治疗前后中医证候积分改善情况比较 于治疗前、治疗第7天、14天、21天、28天记录患者的中医证候积分。中医证候积分标准参照2002年出版《中药新药临床研究指导原则》^[2]中原发性肝癌症状分级量化表中积分计算方法,分值为:0分布(无症状)、1分(轻)、2分(中)、3分(重)。治疗后临床证候积分值比治疗前积分值下降≥70%为显著改善,积分值下降≥30%为部分改善,积分值下降<30%或无变化者为无改善。

2.2.4 2组患者生活质量评分比较 以卡劳夫斯基(Karnofsky)行为状况评分标准为指标,在治疗前及治疗后均进行评分,若评分增加≥10分者为提高,评分减少≥10分者为降低,评分增减在10分以内为稳定。

2.2.5 2组治疗前后甲胎蛋白(AFP)水平比较 于治疗前、治疗第7天、14天、21天、28天晨起空腹抽血。采用甲胎蛋白测定试剂盒(化学发光法,Beckman Coulter公司生产)进行AFP水平检测。

2.2.6 2组治疗前后肝功能水平比较 于治疗前、治疗第3天、7天、14天、21天、28天晨起空腹抽血检测。天门冬氨酸氨基转移酶(AST)测定选用天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒(天门冬氨酸底物法),丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定选用丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒(丙氨酸底物法),总胆红素(TB)测定选用胆红素测定试剂盒(胆红素氧化酶法),白蛋白(ALB)测定选用白蛋白测定试剂盒(溴甲酚绿法),以上试剂盒均为中生北控生物科技股份有限公司生产。

2.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行统计。符合正态分布

的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述。组间比较采用两独立样本 t 检验。组内治疗前后对比采用配对 t 检验。计数资料采用率统计学描述和 Person χ^2 检验。等级资料采用非参数检验的统计学分析。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组临床疗效评价

从表 1 可以看出,治疗组和对照组的有效率分别是 70% 和 60%,卡方检验 $\chi^2 = 0.659, P = 0.417$ 。

表 2 2 组介入治疗后栓塞综合征缓解情况比较

组别	时间/d	例数	发热					恶心呕吐					腹痛			
			0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	无	轻	中	重
治疗组	0	30	22	8	0	0	0	20	10	0	0	0	10	11	8	1
	7	30	7	12	7	3	1	6	12	8	3	1	8	15	6	1
	14	30	15	12	2	1	0	16	12	2	0	0	10	16	4	0
	21	30	20	9	1	0	0	18	12	0	0	0	12	15	3	0
	28	30	21	9	0	0	0	18	12	0	0	0	15	14	1	0
对照组	0	30	24	6	0	0	0	17	13	0	0	0	12	11	7	0
	7	30	2	7	13	6	2	3	9	9	7	2	3	11	11	5
	14	30	13	14	3	0	0	14	13	3	0	0	8	15	7	0
	21	30	21	8	1	0	0	16	14	0	0	0	12	16	2	0
	28	30	23	7	0	0	0	15	15	0	0	0	16	14	0	0

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 d7 比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,2 组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.3 2 组治疗前后中医证候积分情况比较

结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后中医证候积分情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	治疗第 21 天	治疗第 28 天
治疗组	30	13.25 $\pm$ 2.58	12.79 $\pm$ 2.27	9.23 $\pm$ 1.36**	9.02 $\pm$ 1.13*#	7.23 $\pm$ 1.15*#
对照组	30	12.76 $\pm$ 2.97	12.12 $\pm$ 2.03	11.94 $\pm$ 1.87	10.15 $\pm$ 1.36*	9.89 $\pm$ 1.47*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;2 组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4 2 组治疗后中医证候改善情况比较

结果见表 5。

表 5 2 组治疗后生活质量评分比较

组别	例数	提高	稳定	降低
治疗组	30	5	20	5
对照组	30	2	16	12

注:2 组比较, $\chi^2 = 4.022, P < 0.05$ 。

3.5 2 组治疗后生活质量评分比较

3.6 2 组治疗前后 AFP 水平比较

结果见表 6。

表 6 2 组治疗前后 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}, n = 30$)

组别	治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	治疗第 21 天	治疗第 28 天
治疗组	1 235.2 $\pm$ 482.64	1 214.3 $\pm$ 479.40	1 035.34 $\pm$ 376.04	824.13 $\pm$ 289.33*#	727.93 $\pm$ 264.91*#
对照组	1 452.42 $\pm$ 527.92	1 309.28 $\pm$ 508.23	1 157.03 $\pm$ 343.70	996.09 $\pm$ 294.72	804.76 $\pm$ 286.48*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;2 组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.7 2 组治疗前后肝功能水平比较

结果见表 7。

表 7 2 组治疗前后肝功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	AST/ (U · L ⁻¹)	ALT/ (U · L ⁻¹)	TB/ (μmol · L ⁻¹)	ALB/ (g · L ⁻¹)
治疗组	治疗前	30	81.2±32.4	78.5±30.3	32.4.±12.3	27.4.±6.2
	治疗第 3 天	30	103.3±37.9*	98.6±40.2*	42.1±15.7*	26.5±6.4*
	治疗第 7 天	30	67.3±28.9*△	70.2±26.3*△	28.8.±11.7△	26.5±6.4*#
	治疗第 14 天	30	45.4±20.6*#	49.3±21.9*#	17.6±9.3*#	31.4±8.2#
	治疗第 21 天	30	49.5±18.7*△	55.2±18.8*△	16.4±9.2*△	34.4±8.7*△
	术后 28 天	30	51.4±19.7*△	54.1±17.9*△	15.9±8.7*△	35.1±8.9*△
对照组	治疗前	30	79.4±30.6	71.3±27.5	29.6.±11.6	29.4.±7.4
	治疗第 3 天	30	99.7±31.2*	102.1±42.4*	45.4±17.2*	28.5±7.2
	治疗第 7 天	30	62.4±27.6*△	67.5±23.5*△	26.4.±10.7*△	30.5.±7.8
	治疗第 14 天	30	57.7±26.7*▲△	59.5±21.5*▲△	21.6.±10.2*▲	33.7.±8.2
	治疗第 21 天	30	42.1±17.9*△	49.1±18.9*△	18.7±10.2*△	31.8±9.4*△
	术后 28 天	30	43.2±18.8	52.1±19	20.1±8.7	32.8±9.6

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;2 组治疗后比较,# $P<0.05$;与治疗第 3 天比,△ $P<0.05$;与治疗第 7 天比,▲ $P<0.05$ 。

4 讨论

原发性肝癌是一种恶性程度高的癌症,以肝动脉化疗栓塞为主的介入治疗因其疗效明确是目前不能手术切除的中晚期肝癌首选治疗方法^[5]。但由于治疗过程中栓塞剂的应用导致肝动脉供血突然减少,局部组织的坏死和水肿加之化疗药物的刺激会导致部分患者在介入术后出现发热、恶心呕吐、腹部疼痛、肝功能异常等栓塞综合征的表现,严重影响了患者术后的生活质量和远期疗效^[6]。现代医学主要以对症治疗改善栓塞后综合征,如降温、止吐、止痛、护肝等。但是由于激素及部分止痛药物的应用有引发消化道出血及加重胃肠道不适症状的风险,甚至加重肝肾功能损伤。而中医中药在改善缓解症状、缓解不适方面具有独到的优势。

目前祖国医学方面,各家对于介入术后栓塞综合征的认识各有不同。主要的治则有健脾益肾^[7]、疏肝健脾兼活血化瘀^[8]、疏肝健脾兼利湿散结^[9]、清热解毒^[10]、通腑泄热^[11]等。

笔者在长期的临床工作中发现,大部分接受 TACE 术后的肝癌患者常出现口苦、脘腹胀满、恶心想吐、部分患者出现皮肤黏膜黄染、时有烦躁、小便色黄、大便黏滞不爽、舌苔黄厚腻等肝胆经湿热明显的症状。从中医学辨证角度来看,栓塞剂作为外来毒邪,侵犯肝胆少阳经,肝胆失于调达,枢机不利,郁而化热。肝主疏泄水液不利,聚而成湿,与肝胆郁热互结,故可见上述肝胆少阳经湿热明显的症状。

龙胆泻肝汤是临床疗效确凿、应用广泛的清利肝胆湿热的经典名方。方中龙胆草大苦大寒,既能

泻肝胆实火,又能利肝经湿热,泻火除湿,故为君药。黄芩、栀子苦寒泻火、燥湿清热,加强君药泻火除湿之力,用以为臣。又用渗湿泄热之泽泻、木通、车前子,导湿热从水道而去;肝乃藏血之脏,若为实火所伤,阴血亦随之消耗,且方中诸药以苦燥渗利伤阴之品居多,故用当归、生地养血滋阴,使邪去而阴血不伤,以上皆为佐药。肝体阴用阳,性喜疏泄条达而恶抑郁,火邪内郁,肝胆之气不舒,骤用大剂苦寒降泄之品,既恐肝胆之气被抑,又虑折伤肝胆生发之机,故又用柴胡舒畅肝胆之气,并能引诸药归于肝胆之经;甘草调和诸药,护胃安中。

其中,龙胆草为君药,药典规定剂量为 6~9 g,但阅读有关龙胆泻肝汤相关文献^[12-13]发现,龙胆草的用量为 12~15 g。我们在临床观察中的大部分患者的龙胆草应用剂量为 10~15 g 时效果较好,与大部分相关临床研究中龙胆草剂量相符合。但有 2 位患者在服用龙胆草 15 g 后仍自觉上腹部热痛明显,结合患者体质较好,无基础病史,予增加龙胆草剂量至 30 g 口服,考虑龙胆草味苦性寒,整个汤剂口感极差,我们要求患者每剂汤药分 3~4 次口服,并平素口服红糖生姜水以顾护脾胃,并且在该方中加用山药健脾护胃。2~5 d 后上腹部灼热感较前减轻,后将龙胆草剂量减为 15 g,上述 2 位患者由于 30 g 龙胆草应用时间短,耐受较好,完成整个临床观察。

本研究结果表明,介入治疗后现代医学对症治疗配合龙胆泻肝汤治疗不影响介入治疗的疗效。与单纯的西医对症治疗相比,患者介入后口服龙胆泻肝汤可明显减轻栓塞综合征中发热及腹痛的程度,

对于恶心呕吐等消化道反应的改善并无显著的优势,究其原因,可能与该方药物稍过苦寒,而介入术后的恶心呕吐与脾虚相关,脾喜温恶寒,故对恶心呕吐等消化道症状缓解不明显。龙胆泻肝汤可明显降低中医证候积分,加用龙胆泻肝汤治疗组的中医证候缓解率明显高于对照组,并且生活质量评分明显高于对照组。在降低 AFP 水平方面,治疗组较对照组明显降低。

由于服用龙胆泻肝汤时间较长,一般 2~4 周才呈现临床效果,而该方苦寒药物较多,因此在服药后期患者会出现食欲不振、腹泻等苦寒伤脾的症状,在以后的临床研究中应注重健脾护胃,方可增加患者对于该汤药的耐受性,进一步获得更好的临床效果。

参考文献:

- [1] 原发性肝癌诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2000,8(3):135.
Standard of the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Hepatol, 2000,8(3):135.
- [2] 中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:120-124.
Guiding Principals of Clinical Application of TCM New Drugs [M]. Beijing: China medical science press, 2002:120-124.
- [3] 孙燕,石元凯.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:32-33.
Sun Y, Shi YK. Medical Oncology[M]. Beijing: People's medical publishing house, 1999: 32-33.
- [4] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J].癌症,1992,11(3):254.
Grading system of acute and subacute toxicity reaction of anticancer drugs(WHO standard)[J]. Chin J Cancer 1992,11(3): 254.
- [5] Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: a Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139940.
- [6] Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(3): 225-232.
- [7] 刘文导,梅世伟,孟凡喆,等.健脾补肾方联合针灸治疗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):1222-1224.
Liu WD, Mei SW, Meng FZ, et al. Effect of Jianpi Bushen Prescription combined with acupuncture treatment on cellular immune function regulation of hepatocellular carcinoma patients with postoperative syndrome after TACE[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2014, 34(12):1222-1224.
- [8] 鲁维德,刘晓东,王兴东,等.裴氏胆胰颗粒治疗肝癌介入栓塞术后综合征 28 例[J].中医研究,2013,26(5):22-24.
Lu WD, Liu XD, Wang XD, et al. Pei's pancreaticobiliary particles in treating 28 cases of embolism syndrome after interventional therapy on primary hepatocellular carcinoma[J]. Tradit Chin Med Res, 2013, 26(5):22-24.
- [9] 莫春梅,荣震,吕建林,等.敷和备化方联合雷火灸治疗原发性肝癌介入术后综合征 40 例临床观察[J].时珍国医国药,2014,25(2):378-379.
Mo CM, Rong Z, Lü JL, et al. Fuhe Beihua Fang together with thunder-fire moxibustion in treating embolism syndrome after interventional therapy on primary hepatocellular carcinoma: a study of 40 cases[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014,25(2):378-379.
- [10] 钟毅,周红,陈春泳,甘露消毒丹加味治疗原发性肝癌介入栓塞后综合征 50 例[J].河南中医,2002,22(4):20-21.
Zhong Y, Zhou H, Chen CY. Ganlu Xiaodudan with modification for treating 50 cases of post-embolism syndrome of primitive carcinoma of liver[J]. Henan Tradit Chin Med, 2002, 22(4):20-21.
- [11] 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):107-108, 110.
Li YW, Yang HZ, Wang YZ, et al. Dachaihu decoction in the treatment of embolism syndrome after interventional therapy on primary hepatocellular carcinoma [J]. Chin Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2012, 9(28):107-108,110.
- [12] 陶莉莉,张玉珍,桑霞,等.加减龙胆泻肝汤对肝经郁火型多囊卵巢综合征患者高雄激素血症的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(9):838-841.
Tao LL, Zhang YZ, Sang X, et al. Effects of modified longdan xiegan decoction on hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome of stagnant fire in Gan Channel type[J]. Chin J Integr Med, 2006, 26(9): 838-841.
- [13] 罗继红,覃倩倩.龙胆泻肝汤治疗湿热型慢性湿疹 40 例临床观察[J].长春中医药大学学报,2013,29(2):304-305.
Luo JH, Tan QQ. Treatment of chronic eczema with damp-heat syndrome by Longdan Xiegan decoction in 40 cases[J]. J Changchun Coll Tradit Chin Med, 2013, 29(2):304-305.

(编辑:周建英)