

● 文献综述 ●

引用:苏会吉,彭子明,班少群,颜耿杰,韦艾凌,龙富立. 中西医结合治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(4): 189-192.

中西医结合治疗原发性肝癌的研究进展

苏会吉, 彭子明, 班少群, 颜耿杰, 韦艾凌, 龙富立

(广西中医药大学, 广西 南宁, 530200)

[关键词] 原发性肝癌; 中西医结合疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R273.57 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.04.044

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是指原发于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,为全球第四位肿瘤致死的病因^[1],而我国PLC病例数占全球总数的46.71%^[2]。其有起病隐匿、临床症状不明显、进展迅速、恶性程度高、治疗难度大等特点,患者被确诊时多已为晚期,因而错失了手术治疗的机会,治疗较为棘手,给社会带来了沉重的医疗负担^[3]。癌症最易发生在慢性炎症环境中,在感染、药物、饮酒等因素作用下,体内巨噬细胞活化以及大量炎症因子的参与形成了肝脏慢性炎症微环境,成为肿瘤细胞的生长优势环境,遂致肝癌的发生。因肝脏具有丰富的血液供应,大部分肝癌患者在进入中、晚期后,癌细胞已在器官内外有了血源性转移,治疗上存在一定困难,故治疗方式要根据患者的具体情况而定^[4]。中医学注重扶正祛邪、整体调节,适用于肝癌治疗的全过程。在与现代医疗技术的联合治疗中,肝癌的中医药个体化治疗体现了其独特的优势,对于减轻放化疗、介入治疗的不良反应、防止肝癌术后复发转移、调控机体内环境及免疫功能等方面均有着积极意义。现将近年来中西医结合治疗PLC的研究进展综述如下。

1 病因病机

中医学认为PLC的病因在于痰瘀交阻,气滞血

瘀,久之癌毒聚集而成。肝疏泄失常,气机失调,肝气郁结,郁而化火,湿热内生,痰毒互结,正气虚弱不能驱邪外出,临床常见臌胀、积块、黄疸、疼痛、腹水等,故治疗重在补气健脾、疏肝解郁,辅以活血化瘀^[5]。有学者在PLC的用药相关研究中发现,常用的补气健脾中药为白术、茯苓、党参,经典方四君子汤、小柴胡汤、一贯煎、膈下逐瘀汤等可针对其病因病机进行辨证论治,并可改善临床症状^[6]。

2 中医药联合现代医疗技术治疗PLC

PLC的临床实践中多采用现代医学疗法为主,如经导管肝动脉化疗栓塞联合分子靶向药物治疗,现已成为中晚期肝癌综合治疗的重要疗法,但有研究发现其治疗后的不良反应较多,且不能显著延长患者生存期^[7]。因此,单一的治疗无法显著延长PLC患者的生存期,且多易引起不良反应。研究显示,运用以益脾养肝,兼以清热解毒、活血散瘀等为主的中医药疗法联合手术、局部微创、靶向药物治疗及放化疗等西医疗法,可提高疗效,延长患者的生存期^[8],并能有效控制病灶复发转移,可达标本兼治之目的。

2.1 中医药联合手术治疗 PLC早期患者除门静脉高压外均可优先考虑肝切除术^[9]。肝移植术常由于肝脏来源匮乏,患者因等待时间长、肿瘤进展

基金项目:国家自然科学基金项目(81760844,81960841);国家科技重大专项(2018ZX10725505-001-011);国家中医临床研究基地;国家中医药管理局“慢性重型肝炎解毒化瘀”重点研究室;广西壮族自治区科技计划项目(桂科AD17129001);广西中医基础重点实验室(17-259-49-04);广西一流学科(中医学)建设开放项目(2019XK023);广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSY2018026,BS006);广西壮族自治区高校中青年教师基础能力提升项目(P18011);广西壮族自治区高等学校高水平创新团队

第一作者:苏会吉,女,2020级硕士研究生,研究方向:中医防治肝病的基础与临床研究

通信作者:龙富立,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治肝病的基础与临床研究,E-mail:longfuli005@163.com

而失去移植机会,中医辅助治疗是减少患者因肿瘤进展而失去移植术的有效方法^[10]。针对部分不可切除的肿瘤,术前中医治疗可使部分 PLC 患者延缓病情而获得手术切除的机会,并获得良好预后。手术刺激对机体会造成一定的创伤及不良反应,术后联合中医药治疗,可提高患者的耐受性及术后康复水平。雷华涛^[11]采用手术治疗 PLC,术后配合中药健脾益气、固本培元,显著增强了自然杀伤(NK)细胞的活性,远期预后较好,并能提高疾病控制率,有效改善了细胞免疫功能。研究发现,术后患者应用穴位针刺、贴敷(足三里、内庭)与四磨汤口服(枳壳、木香、乌药、槟榔)联合调理脾胃,可有效增加术后肠蠕动,减少腹胀等症状发生,从而加速胃肠功能恢复,缩短下床活动时间,减少术后并发症,改善预后^[12]。何娜娜等^[13]认为手术创伤操作后易损伤脏腑,使元气大伤,其采用补肾健脾方(由茯苓、党参、山药、白术、牡丹皮、熟地黄、黄芪、杜仲等组成)治疗 PLC 术后患者,可固护脏腑元气,减少患者术后愈合时间,显著提高甲状腺激素水平,且 12 个月生存率高达 39.13%,说明术后给予扶正补虚、补肾益气等治本之法,能增强患者机体免疫和恢复正气的能力。

2.2 中医药联合放射治疗 针对无法进行手术的 PLC 患者,在转移灶较少的情况下可行立体定向放疗(SBRT)。其不但能减轻转移所致的疼痛,还能延长患者生存时间,控制病灶转移,但对肝癌患者脏器损伤较大,且可能会导致肝功能异常、骨髓抑制、消化道不良反应。中医药治疗 PLC 以补气调血、健脾和胃为主,兼以解毒散结,在减少放疗所致毒副作用的同时,还可提高患者生存质量。宁雪坚等^[14]观察软肝利胆汤对介入联合三维适形放疗治疗 PLC 后肝功能的影响,发现单纯介入+放疗组 2~3 级肝脏毒副作用的发生率为 65.9%,远高于联合中药组的 17.5%。有研究发现,芍药甘草汤可调和肝脾、散瘀止痛,此方中含有的芍药苷、 β -谷甾醇、甘草黄酮等多种有效成分能协同作用下调 Sirt1 蛋白的表达,减少白细胞的浸润,缓解神经性疼痛,可对癌痛产生持久的镇痛效果^[15]。朱亚玲等^[16]的研究中发现,对伽马刀放疗后自身免疫力下降的 PLC 患者联合复方丹参注射液(镇痛、止血)治疗,能提高患者免疫球蛋白水平、刺激 CD3⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞的增殖、抑制 CD8⁺T 细胞的产生。姜海英^[17]的研究发现,将 2~10 ml 斑蝥酸钠注射液以适量葡

萄糖注射液稀释静脉滴注,再加用健脾养肝汤加减补益气血、活血散结,可加快 PLC 患者机体免疫力的恢复,延长患者的生存期,减少复发转移,改善预后,疗效颇佳。

2.3 中医药联合局部消融治疗 局部消融能有效将放疗剂量集中在肝癌组织而避免伤害附近的正常组织,射频消融(RFA)是常用的消融方式,常可获得根治性疗效^[18]。其主要用于肿瘤直径<3 cm 但不超过 3 个病灶,或者肿瘤直径 ≤ 5 cm 的早期肝癌患者^[19]。消融技术治疗肝癌的疗效已较为肯定,但局部消融技术还具有一定的局限性^[20],其较高的复发率及肿瘤残存不可忽视。赵增虎等^[21]对 42 例 PLC 患者采取三维适形放疗联合益气活血中药治疗,结果表明益气活血类中药能够改善患者肝脏血液的微循环,且能减少放射性肝损伤。杨芳明等^[22]的研究显示,对肝癌患者射频消融术后普遍出现的发热、肝区疼痛、转氨酶升高等不良反应采用小柴胡汤清热解毒、散结止痛,7 d 后发热和肝区疼痛时间较对照组缩短,且减少了不良反应的时间,有较好疗效。常占杰教授在肝癌介入治疗基础上以益脾养肝、解毒抗癌为法,选自拟方加减(黄芪、党参、茯苓、川芎、当归、半枝莲、白花蛇舌草、白术、姜黄、郁金)治疗 PLC,结果显示患者胁痛减轻,脘腹痞满好转,定期门诊及随访后复查瘤体较前无明显增大,甲胎蛋白(AFP)正常^[23]。有学者在常规治疗及微波消融基础上,根据不同证型辨证采用不同方药治疗,结果发现患者的生化免疫指标发生了一定的变化,如 AFP、异常凝血酶原(PIVKA II)均有下降,同时射频所致的不良反应如呕吐、腹泻等发生率有所降低,证明了中药联合微波消融治疗或可作为临床治疗 PLC 安全有效的治疗模式^[24]。

2.4 中医药联合经肝动脉化疗栓塞术治疗 经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗是世界上公认的非手术治疗 PLC 的主要方法之一,尤其对于多发肿瘤,TACE 可明显延缓肿瘤进展^[25]。方良等^[26]采用八珍汤合化积丸加减联合 TACE 治疗中晚期 PLC,益气消积、调节脏腑气机。结果显示,该法可有效缓解患者的局部血液循环,从而控制症状、减少复发。有研究表明,槐耳颗粒可通过多种途径改善患者临床症状及免疫功能,抑制肝癌细胞增殖,调节机体内环境,改善其生活质量^[27]。杜鹏鹏等^[28]运用甲氧氯普胺与针灸联合穴位敷贴对照治疗 PLC TACE 术后呃逆,针刺选用内关、足三里、公孙、太冲、中脘

等穴,行艾灸加穴位贴敷治疗,降逆和胃。结果显示,该疗法促进了肿瘤细胞凋亡,取得了较好的治疗效果。闫向勇等^[29]对92例TACE术后患者进行了研究,监测了患者血液中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞,结果表明活血化癥健脾中药在PLC术后可起到良好的辅助治疗作用,有利于提高患者免疫力及生存质量。李志路等^[30]选取60例PLC合并脾功能亢进患者,采用TACE、PSE联合活血化癥方治疗,结果显示该法可升高血小板、白细胞等外周血细胞水平,并可改善肝功能,控制脾功能亢进,改善肝癌疼痛,提高患者淋巴细胞免疫功能水平,疗效优于单独TACE联合PSE治疗,安全性好且无严重并发症发生。

2.5 中医药联合全身治疗 全身治疗对于大多数晚期PLC患者而言,在改善其生活质量、减少癌痛方面有重要意义。靶向治疗常用的靶点药物易出现耐药及毒副作用,靶向治疗与辨证论治又有异曲同工之妙。通过联合中医辨证论治,可加快患者康复,同时减少不良反应发生。林丽珠教授在临床实践中针对PLC患者使用靶点药物后出现皮疹的情况,参照卫气营血理论进行辨证论治,予服用荆防四物汤加加减配合皮肤外洗方,常获得良效^[31]。林宝琪等^[32]经验说明,PLC患者服用舒尼替尼药物后出现红色丘疹伴瘙痒,暂停药物后,服用四逆散合四君子汤加加减治疗,患者红色伴瘙痒症状有明显消退,疗效确切。张振等^[33]在索拉非尼的基础上联用益气化癥解毒方治疗PLC,取得了良效。有实验研究证明,阿帕替尼+肝积方辨证加减在一定程度上可减轻阿帕替尼导致的不良反应^[34]。张思容等^[35]研究在单纯DC-CIK细胞免疫治疗基础上结合中医辨证分型予肝癌方加减,与单纯DC-CIK治疗方案比较,其进展较低,而疾病控制率值较高,表明免疫治疗联合肝癌方较单纯治疗能更好地缓解病情,验证了中药具有抑制癌细胞增殖的作用。在PLC的治疗过程中不仅要治病,更要治人,可从中医整体观出发考虑“因病致郁”的情况。有研究发现,进行情志调理联合八段锦训练干预后,观察组出院前无痛例数明显多于对照组($P<0.05$),并且睡眠、生活质量得到改善,说明癌症患者的心态调节及机体锻炼等对抑制癌症病情具有一定的意义^[36]。

3 总 结

PLC属于中医学“癌病”“鼓胀”“癥积”“黄疸”等范畴,其证型复杂并处于不断变化之中,单一治

法概不能囊括,组方配药难以恒量化。因此,在系统治疗的基础上,中医治疗PLC需以整体观念为指导原则,融入辨证论治,探索个体化方案进行针对性诊疗。中医药疗法重于全身调治,扶助正气,通过改善机体的内环境从而抑制癌细胞进展;从癌细胞发生原因上抑制其进展,从而延缓肿瘤进展。中医药联合现代医学治疗PLC的疗效已得到广泛认可,它能够有效提高患者的生存质量和生存率,充分发挥中医药治疗的优势。然而,如何进一步降低PLC的发病率,如何选择联合中医药的最佳时机,以及如何更好地发挥中医药在PLC等重大疾病中的协同作用,将是我们下一步需要重点解决的难题。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 应倩, 汪媛. 肝癌流行现况和趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(3): 185-191.
- [3] 王姗, 吴庆旺, 李小科, 等. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 996-999.
- [4] 曹志成. 肝癌的病因与诊疗研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(18): 1755-1761.
- [5] 林丽珠, 肖志伟, 黄学武, 等. 原发性肝癌中西医结合诊疗实践回眸[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 5-9.
- [6] 马志坚, 焦作义. 晚期不可切除肝癌降期治疗的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(7): 443-448.
- [7] 刘晓霓, 李宁. 原发性肝癌中医临床用药荟萃分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1327-1331.
- [8] 刘翔. 三黄散结胶囊联合TACE治疗原发性肝癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(18): 1996-1998.
- [9] YEE LW, LAI EC. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2(2): 43-46.
- [10] JM LLOVET, X MAS, JJ APONTE, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation[J]. Gut, 2002, 50(1): 123-128.
- [11] 雷华涛. 手术配合中药治疗原发性肝癌Ⅲ期疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(1): 50-51.
- [12] 陈欣. 中医穴位治疗联合四磨汤口服对原发性肝癌患者术后胃肠功能恢复的影响研究[J]. 青岛医药卫生, 2020, 52(2): 85-88.
- [13] 何娜娜, 王冬梅, 张新军. 补肾健脾方联合扶正抑瘤方治疗原发性肝癌术后疗效及对血清免疫因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2309-2311.
- [14] 宁雪坚, 斯韬, 冯献斌. 舒肝利胆汤对介入联合三维适形放疗肝癌患者不良反应的影响[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(11): 791-793.
- [15] 褚雪霜, 侯成志, 毛均, 等. 芍药甘草汤治疗癌性疼痛作用机制的网络药理学研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(22):

- 1686-1692.
- [16] 朱亚玲,易峰涛.复方丹参注射液联合伽马刀治疗对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(2):111-113.
 - [17] 姜海英.中西医结合治疗原发性肝癌的效果分析[J].中国医药指南,2018,16(27):178-179.
 - [18] LAN ZHANG,NING LIN GE,YI CHEN,et al. Long-term outcomes and prognostic analysis of radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma:10-year follow-up in Chinese patients[J]. Med Oncol,2015,32(3):77.
 - [19] 叶胜龙.关注原发性肝癌多学科治疗[J].中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(5):1-4.
 - [20] KAI FENG,JUN YAN,XIAOWU LI,et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology,2012,57(4):794.
 - [21] 赵增虎,王明贤,李海,等.益气活血中药对原发性肝癌三维适形放疗肝脏微循环影响的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(7):381-383.
 - [22] 杨芳明,杨亚琴.小柴胡汤改善肝癌射频消融术后不良反应32例[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(20):50-52.
 - [23] 高婵婵,李京涛,刘永刚,等.常占杰教授运用“肝病治脾”思想诊治肝癌经验[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(3):278-280.
 - [24] 张景涛.中药联合微波消融治疗肝癌的临床观察[J].中医肿瘤学杂志,2020,2(1):47-52.
 - [25] RICCARDO LENCIONI,THIERRY DE BAERE,MICHAEL C,et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma:A systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology,2016,64(1):106-116.
 - [26] 方良,林祖庆.八珍汤化积丸加减结合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J].新中医,2020,52(18):57-59.
 - [27] QIAN CHEN,CHANG SHU,ARIAN D LAURENCE,et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: A multicentre, randomised clinical trial[J]. Gut,2018,67(11):2006-2016.
 - [28] 杜鹏鹏,施伟华.穴位敷贴联合针灸治疗原发性肝癌经导管动脉栓塞术后呃逆的研究[J].中国老年保健医学,2020,18(5):114-116.
 - [29] 闫向勇,燕忠生,孟庆常,等.活血化痰健脾法对肝癌患者介入治疗后免疫功能及生活质量影响的研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(5):410-412.
 - [30] 李志路,赵勇,乔喜婷,等.TACE、PSE联合活血化痰中药治疗原发性肝癌并脾功能亢进的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(27):3015-3018.
 - [31] 余玲,林丽珠.林丽珠中医治疗原发性肝癌分子靶向药物不良反应的经验总结[J].广州中医药大学学报,2014,31(1):133-134.
 - [32] 林宝琪,林丽珠.舒尼替尼联合中药治疗肝细胞癌术后复发并多发转移1例[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1271-1274.
 - [33] 张振,邵文辉,王亚琪,等.益气化痰解毒方加减联合索拉非尼治疗原发性肝癌疗效研究[J].陕西中医,2019,40(3):322-324.
 - [34] 金军,林卉,吴衍伟,等.肝积方联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌不良反应、预后因素及生存分析[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(11):18-22.
 - [35] 张思容,陈亮,彭立生.肝癌方加减联合细胞免疫治疗晚期原发性肝细胞癌的临床观察[J].中医药导报,2017,23(3):49-52.
 - [36] 卢幻真,黄兰英,李黎,等.情志调理联合八段锦对射频刀治疗肝癌病人疼痛及生活质量的影响[J].全科护理,2020,18(13):1598-1601.

(收稿日期:2021-03-11)

(上接第178页)

- [18] QUARATO G,PICCOLI C,SCRIMA R,et al. Functional imaging of membrane potential at the single mitochondrion level: Possible application for diagnosis of human diseases[J]. Mitochondrion, 2011,11(5):764-773.
- [19] LUGLI E,TROIANO L,COSSARIZZA A. Polychromatic analysis of mitochondrial membrane potential using JC-1[J]. Curr Protoc Cytom,2007,41(1):32.
- [20] 魏海梁,司明明,郭辉,等.线粒体与肝细胞损伤的关系[J].临床肝胆病杂志,2020,36(3):687-689.
- [21] 刘晓丹,丁煌,李艳玲,等.黄芪甲苷配伍三七总皂苷对 OGD/R 大鼠脑微血管内皮细胞增殖、凋亡及线粒体功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(4):498-503.
- [22] 李小会,贾国华,王琦,等.通络益肾方对糖尿病肾病大鼠线粒体功能障碍的保护作用[J].中成药,2021,43(2):475-480.
- [23] 李焱,姜泽丰,乔冬卉,等.附子-黄芪-葶苈子角药对心力衰竭模型大鼠心肌细胞线粒体膜电位及钙调节蛋白 NCX1、SERCA2 的影响[J].中医杂志,2021,62(3):252-258.
- [24] 樊一波,文颖娟,李蒙,等.以脾胃为中心的葛根相关配伍对糖尿病心肌病大鼠受损心肌线粒体的改善作用[J].陕西中医,2020,41(10):1351-1355.
- [25] 张靓睿,王诗琪,王红昀,等.大鼠慢性肝损伤的线粒体功能障碍及其影响[J].中国医科大学学报,2020,49(8):747-751.
- [26] 毛德文,邱华,余晶,等.解毒化痰Ⅱ方对急性肝衰竭大鼠肝线粒体膜电位的影响[J].中西医结合肝病杂志,2006,16(4):218-220,189.
- [27] 李金霞,穆凌云,张秋云,等.截断逆挽方对慢加急性肝衰竭大鼠线粒体凋亡途径的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(4):45-48.
- [28] 时克,侯艺鑫,侯杰,等.解毒凉血健脾方治疗早中期乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2021,37(5):1065-1069.
- [29] 李卫娜,陈卫平,王陆军,等.凉血化痰方对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响[J].中西医结合肝病杂志,2008,18(6):342-343,364.
- [30] 魏常胜,王宇,薛建国,等.丹柴四君子汤对大鼠肝硬化中肝线粒体保护作用的实验研究[J].中华肝胆外科杂志,2004,10(9):50-53.

(收稿日期:2021-04-22)