

引用:吴宇,李曦,熊飞,保卫东,戴永洲,岳林君,刘源. 血府逐瘀汤防治原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的多中心临床研究[J]. 湖南中医杂志,2023,39(11):4-7.

血府逐瘀汤防治 原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的多中心临床研究

吴宇,李曦,熊飞,保卫东,戴永洲,岳林君,刘源
(成都中医药大学附属医院,四川 成都,610072)

[摘要] 目的:观察血府逐瘀汤对原发性肝癌经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)后栓塞综合征的影响。方法:将60例原发性肝癌患者随机分为治疗组与对照组,每组各30例。对照组于TACE术后第1天开始予以西医常规对症治疗,治疗组在对照组治疗基础上予以血府逐瘀汤治疗,2组疗程均为7d。比较2组疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、中医证候积分、体温、肝功能和临床疗效。结果:总有效率治疗组为83.3%(25/30),对照组为66.7%(20/30),2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2组VAS评分、中医证候积分、体温、肝功能治疗前后组内比较及治疗后同时间节点组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:血府逐瘀汤可有效改善TACE术引起的不良反应,缓解栓塞对患者的影响,增强治疗效果。

[关键词] 原发性肝癌;TACE术;栓塞综合征;中西医结合治疗;血府逐瘀汤

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.002

Effect of Xuefu Zhuyu decoction in prevention and treatment of embolism syndrome after transcatheter arterial chemoembolization for primary liver cancer: A multicenter clinical study

WU Yu, LI Xi, XIONG Fei, BAO Weidong, DAI Yongzhou, YUE Linjun, LIU Yuan

(The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Xuefu Zhuyu decoction on embolism syndrome after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for primary liver cancer. Methods: A total of 60 patients with primary liver cancer were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given conventional Western medicine symptomatic treatment since day 1 after TACE, and those in the treatment group were given Xuefu Zhuyu decoction in addition to the treatment in the control group; the course of treatment was 7 days for both groups. The two groups were compared in terms of Visual Analogue Scale (VAS) score, TCM syndrome score, body temperature, liver function, and clinical outcome. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [83.3% (25/30) vs 66.7% (20/30), $P<0.05$]. After treatment, both groups had significant changes in VAS score, TCM syndrome score, body temperature, and liver function, and there were significant differences in these indices between the two groups after treatment ($P<0.05$). Conclusion: Xuefu Zhuyu decoction can effectively improve adverse reactions caused by TACE, alleviate the influence of embolism on patients, and enhance treatment efficacy.

[Keywords] primary liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; embolism syndrome; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Xuefu Zhuyu decoction

原发性肝癌是一种具有起病隐匿、早期无明显病情时就已经丧失了手术治疗的机会。经皮肝动脉症状、进展迅速等特点的疾病,大多数患者在发现脉化疗栓塞术(TACE)作为错过手术切除机会的原

基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项(2020LC0090)

第一作者:吴宇,男,医学硕士,医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病

通信作者:刘源,男,医学博士,副主任医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病, E-mail: liu_yuan2000@sina.com

发性肝癌患者的首选治疗手段,目前已广泛应用于临床实践^[1]。TACE 的原理主要是通过栓塞肿瘤血管和使用局部化疗药物杀死肿瘤细胞,从而达到控制肿瘤生长、延长生存时间的目的^[2]。但大量研究表明,原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征会对患者的生活质量有一定影响^[3]。TACE 术后栓塞综合征如发热、恶心呕吐、腹痛等的发生已成为 TACE 发展的一大障碍^[4-6]。退热、止痛、止吐等对症支持治疗是西医常用的防治 TACE 术后栓塞综合征的治疗手段,但防治效果不尽人意。因此,研究 TACE 术后并发症的有效防治方案具有重要的临床意义。

中医学认为,肝癌属中医学“肥气”“积聚”等的范畴。TACE 术后,由于栓塞剂、化疗药物等外毒侵体,导致人体气机停滞、脉络阻滞,从而导致气滞血瘀、湿热阻滞、正气不足,治疗应以扶正固本、疏肝行气、清热化瘀为原则^[3,7-9]。血府逐瘀汤主要用于治疗气滞血瘀型的相关病症,符合 TACE 术后的基本病机,能调理气机、活血化瘀。本研究采用血府逐瘀汤治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征,疗效满意,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2022 年 8 月就诊于成都中医药大学附属医院、西南医科大学附属医院中医医院及乐山市中医医院,符合原发性肝癌诊断并拟行 TACE 术的患者 60 例。按随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组各 30 例。治疗组中,男 27 例,女 3 例;平均年龄(60.3±9.8)岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 10 例,B 级 20 例。对照组中,男 25 例,女 5 例;平均年龄(63.0±8.6)岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 12 例,B 级 18 例。2 组患者的性别、年龄、肝功能分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[10]中的诊断标准:1)发现肝脏占位性病变,并有至少 2 种典型原发性肝癌影像学特征,影像学检查方法包括:超声造影、CT 动态增强扫描、磁共振动态增强扫描、钆塞酸二钠增强磁共振。2)肝占位性病变行肝病灶穿刺活检病理诊断明确为原发性肝癌。

1.2.2 中医辨证标准 符合肝癌气滞血瘀证辨证标准:胸胁胀痛或刺痛,痛处不移;面色黧黑,舌质晦暗或有瘀斑,脉细弦或涩^[11]。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)年龄 18~85 岁;3)肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级;4)Ⅱb 至Ⅲb 期,或 I 期至Ⅱa 期不愿或无法手术及消融的患者;5)肝内可栓塞病灶 $\geq 5\text{cm}$;6)预计生存期在 3 个月以上;7)受试者知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)存在 TACE 治疗禁忌证;2)合并嗜肝病毒感染;3)合并有消化道大出血、严重感染;4)因各种原因而不能配合治疗;5)过敏体质或对所用中药过敏;6)全身情况极度不良,严重凝血功能障碍;7)有严重心、脑、肾等重要脏器疾病。

2 治疗方法

所有患者均行 TACE 治疗。TACE 具体操作:使用 seldinger 法行股动脉穿刺并置入血管鞘,引入 5F-RH 肝管至肝动脉,数字减影血管造影(DSA)下确定肿瘤染色后,使用微导管超选至肿瘤供血血管,再次造影确定位置后,予以碘化油(上海旭东海普药业有限公司,批准文号:国药准字 H31021603,规格:10 ml/支)混合注射用盐酸表柔比星(瀚晖制药有限公司,批准文号:国药准字 H19990280,规格:10 mg/支)注入,再根据肿瘤血管情况选择合适大小的聚乙烯醇栓塞微球(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,产品注册证号:国械注准 20153131072,规格:7 ml/支)进行栓塞,最后使用明胶海绵颗粒(杭州艾力康医药科技有限公司,医疗器械注册证书编号:国械注准 20193131657,规格:1000~1400 μm)栓塞肿瘤血管主干。以上药物及材料的用量视肿瘤大小和血供等具体情况而定。最终造影见肿瘤染色基本消失。

2.1 对照组 TACE 治疗后从术后第 1 天开始予以西医常规对症治疗。如发热者予以复方氨林巴比妥注射液(山西晋新双鹤药业有限责任公司,批准文号:国药准字 H14023663,规格:2 ml/支)2 ml/次,1 次/d;疼痛者予以双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊(德国泰姆勒,批准文号:进口药品注册证号 H20170098,规格:75 mg/粒)75 mg/次,1 次/d;恶心呕吐者予以盐酸阿扎司琼氯化钠注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字 H20041141,规格:100 ml/瓶)100 ml/次,1 次/d;肝功能异常者予以甘草酸二铵注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字 H10940190,规格:10 ml/支)30 ml/次,1 次/d;骨髓抑制者予以人粒细胞刺激因子注射液(齐鲁制药有限公司,批准

文号: 国药准字 S19990049, 规格: 0.9 ml/支) 0.9 ml/次, 1 次/d; 胃肠道反应者予以盐酸甲氧氯普胺注射液(成都倍特药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H32021539, 规格: 10 mg/支) 10 mg/次, 1 次/d。

2.2 治疗组 在对照组基础上予以血府逐瘀汤治疗。处方: 当归、生地黄、桃仁、枳壳、赤芍、柴胡、川芎、牛膝各 15 g, 红花、甘草、桔梗各 10 g, 采用我院机配免煎颗粒口服, 1 格/次, 3 次/d, 开水冲服, TACE 术后第 1 天开始服用。

2 组疗程均为 7 d。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 疼痛视觉模拟量表(VAS)评分 分别于治疗前、治疗 3 d 后、治疗 7 d 后评价 VAS 评分。将一条 10 cm 长的直线划分为 10 等份, 从左到右依次标有 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10, 其中 0 代表无痛, 10 代表患者能够想象的最剧烈疼痛^[12]。

3.1.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13], 对 2 组患者治疗前后胁痛、腹胀、恶心、呕吐、纳少、呃逆、腹泻等制定症状分级量化表, 进行症状程度的分级评估, 按症状无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分, 计算其积分, 并进行统计分析。

3.1.3 体温 分别于治疗前后测量患者体温, 以当日最高体温为准。

3.1.4 安全性指标 分别于治疗前及治疗后评价肝功能, 指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(AST), 总胆红素。

3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]拟定。临床痊愈: 治疗后中医证候积分减少率 $\geq 95\%$; 显效: 治疗后中医证候积分减少率 $\geq 70\%$ 、但 $<95\%$; 有效: 治疗后中医证候积分减少率 $\geq 30\%$ 、但 $<70\%$; 无效: 治疗后中医证候积分减少率 $<30\%$ 。中医证候积分减少率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$

3.3 统计学方法 采用 IBM SPSS Statistics 26 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组内比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 83.3%, 高于对照组的 66.7%, 2 组比较, 差异有

统计学意义($P<0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	0	6(20.0)	19(63.3)	5(16.7)	25(83.3) ^a
对照组	30	0	2(6.7)	18(60.0)	10(33.3)	20(66.7)

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2 组治疗前、治疗 3 d 后、治疗 7 d 后 VAS 评分比较 2 组疼痛 VAS 评分治疗前后组内比较及治疗后同时间节点组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

表 2 2 组治疗前、治疗 3 d 后、治疗 7 d 后疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
治疗组	30	5.2 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 1.5 ^{ab}	1.8 $\pm$ 0.9 ^{ab}
对照组	30	5.4 $\pm$ 1.8	4.8 $\pm$ 1.3 ^a	3.8 $\pm$ 1.3 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组同时间节点比较, ^b $P<0.05$ 。

3.4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 2 组中医证候积分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 3)

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

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	11.5 $\pm$ 5.2	3.9 $\pm$ 1.7 ^{ab}
对照组	30	12.6 $\pm$ 5.6	8.4 $\pm$ 3.6 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

3.4.4 2 组治疗前后体温比较 2 组体温治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组治疗前后体温比较($\bar{x}\pm s$, $^{\circ}\text{C}$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	37.0 $\pm$ 0.7	36.7 $\pm$ 0.4 ^{ab}
对照组	30	37.4 $\pm$ 0.8	36.9 $\pm$ 0.6 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

3.4.5 2 组治疗前后肝功能比较 2 组肝功能治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 5)

表 5 2 组治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	ALT/U $\cdot$ L ⁻¹	AST/U $\cdot$ L ⁻¹	总胆红素/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	30	治疗前	55.9 $\pm$ 41.0	89.3 $\pm$ 120.0	14.3 $\pm$ 5.3
		治疗后	71.7 $\pm$ 25.2 ^{ab}	98.1 $\pm$ 59.5 ^{ab}	24.0 $\pm$ 14.8 ^{ab}
对照组	30	治疗前	39.9 $\pm$ 32.0	68.9 $\pm$ 66.0	22.9 $\pm$ 20.9
		治疗后	83.2 $\pm$ 87.5 ^a	119.5 $\pm$ 125.1 ^a	46.9 $\pm$ 82.4 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

4 讨论

血府逐瘀汤是四逆散与桃红四物汤的加味方,出自清代医家王清任所著《医林改错》^[14],对于治疗带状疱疹后遗疼痛、冠心病心绞痛骨折疼痛等均有较好的疗效^[5-8]。血府逐瘀汤中,桃仁、红花、川芎、赤芍活血化瘀,通络止痛,为君药;枳壳、柴胡、桔梗、牛膝理气消滞,为臣药;佐药当归、生地黄活血补血养血;甘草调和诸药为使药。同时怀牛膝又能祛瘀通经引血下行,当归又能补血养血,配合生地黄凉血清热使瘀去而正不伤,方中佐柴胡、枳壳以疏肝理气,桔梗开宣肺气为诸药之舟楫,能载药于胸中血府,桔梗与枳壳相配又能调理胸中气机升降,诸药旨在气通血活,全方共奏活血化瘀、行气止痛之效,治疗胸中血府血瘀证^[15]。

中医学认为,原发性肝癌责之于“虚、痰、瘀、湿、毒”^[19]。肝动脉栓塞术后肝之络脉瘀阻,热、瘀、毒之邪相互胶着,因此常出现发热、恶心呕吐、疼痛等,故治疗应以清热凉血、活血止痛为法。《灵枢·痼疽》曰:“营卫稽留于经脉之中,则血泣而不行,不行则卫气从之而不通,壅遏而不得行,故热”,说明瘀血停积于体内,气血不通,营卫壅遏而引起发热。清代唐容川《血证论·吐血》云:“气为血之帅,血随之运行;血为气之守,气得之而静谧。气结则血凝”,阐述了气与血的关系。肝动脉栓塞后出现疼痛,痛处固定于肝区,多呈胀痛或闷痛,符合中医学“不通则痛”之理。肝气主升,肝喜条达,栓塞术后纳差、呃逆、呕吐等症状责之于肝气被遏、肝胃不和。笔者认为,TACE 术后栓塞综合征病机可总结为气滞血瘀、瘀而发热、肝胃不和,使用血府逐瘀汤对肝癌 TACE 围手术期患者进行干预,有望改善术后不良反应,提高患者疗效。

本研究结果显示,治疗组总有效率为 83.3%,高于对照组的 66.7% ($P<0.05$),提示血府逐瘀汤在 TACE 术后栓塞综合征的防治中具有明显作用。治疗组治疗 7 d 后疼痛评分、中医证候评分、体温(均为人体正常体温以上)均明显低于对照组 ($P<0.05$)。肝功能损害作为 TACE 术后常见栓塞综合征几乎是不可避免的,在本研究中,2 组患者均接受 TACE 治疗,故 2 组患者治疗后 7 d 肝功能指标均较治疗前升高,但治疗组治疗后 7 d 肝功能指标升高幅度明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。本研究表明,进行 TACE 术的患者,在无绝对禁忌证的情况下,术后在常规对症支持治疗等基础上,加用血府逐瘀汤,可以改善肝动脉化疗

栓塞术引起的不良反应,缓解栓塞对患者的影响,增强治疗效果。然而,由于本研究中观察指标、病例数较少,故其准确可靠的结论有待今后开展进一步的临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 黄锐,姚立正,李文会,等. 肝动脉化疗栓塞术联合甲磺酸阿帕替尼片治疗中晚期肝癌的疗效及安全性评价[J]. 肿瘤, 2018, 38(10): 965-972.
- [2] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 599-614.
- [3] 李朋娟,赖丽,李红阁. 加减龙胆泻肝汤对原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征患者肝功能和生活质量的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(5): 876-879.
- [4] ISHIKAWA T, ABE S, INOUE R, et al. Predictive factor of local recurrence after balloon-occluded TACE with miriplatin (MPT) in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103009.
- [5] 余静芳,周晓玲,陈峭,等. 麻黄升麻汤治疗乙肝相关性原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 136-139.
- [6] 何晓俊,郭小鹏. TACE 序贯 MWA 或 RFA 治疗原发性肝癌的疗效及安全性比较[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(16): 2841-2845.
- [7] 焦勤书. 原发性肝癌围血管介入期中医证候演变规律分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(28): 47-48.
- [8] 周玟,申书华,程晔,等. 葛根芩连汤治疗湿热瘀毒型肝细胞癌 TACE 术后栓塞综合征的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 397-403.
- [9] 马英,孙韬,李玉冬,等. 原发性肝癌 TACE 术后射频消融联合生物治疗对免疫功能及血管内皮生长因子的影响研究[J]. 河北医药, 2016, 38(12): 1828-1832.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128.
- [11] 庄桐桩,陈钰冰,安海燕. 原发性肝癌中医辨证探讨[J]. 国医论坛, 2021, 36(1): 18-19.
- [12] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 206-207.
- [13] 郑筱萸. 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: 99-104.
- [14] 王清任. 医林改错[M]. 穆俊霞,张文平,校. 北京:中国医药科技出版社, 2011: 21-22.
- [15] 张超. 加巴喷丁联合血府逐瘀汤对带状疱疹后遗神经痛患者的镇痛效果、睡眠质量及预后的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(8): 964-966.
- [16] 胡丹琦. 血府逐瘀汤在子宫内异位症患者中的疗效及对疼痛应激指标的影响研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(12): 150-152.
- [17] 潘贤. 血府逐瘀汤加减治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 心理月刊, 2020, 15(3): 169.
- [18] 高焕涛. 血府逐瘀汤治疗四肢骨折患者的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(5): 179-180.
- [19] 康焱红,王金星,方芳,等. 血府逐瘀汤研究文献可视化分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 56-61.

(收稿日期:2023-06-16)

[编辑:韩晗]