

疏肝理脾法联合热疗及动脉灌注化疗治疗晚期胰腺癌

韩冬, 李婵, 杨国旺, 张青, 杨中, 赵文硕, 王笑民*
(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

[摘要] 目的:探讨疏肝理脾法联合热疗及动脉灌注化疗治疗晚期胰腺癌的近期疗效。方法:我院住院治疗符合病例入选标准的 65 例晚期胰腺癌患者,随机分为治疗组(动脉灌注化疗加腹腔热疗、四逆散加减) 31 例和对照组(单纯动脉灌注化疗) 34 例,观察两组的近期疗效、疼痛评分、肝郁脾虚证积分、脾气虚证积分、毒副反应、体力状态评分。结果:治疗组与对照组比较,CR + PR + SD 分别为 85.71%, 71.88% ($P < 0.05$);疼痛控制 CR + PR + MR 分别为 85.71%, 62.5% ($P < 0.05$);治疗组和对照组肝郁脾虚证证候积分分别为 (10.81 ± 4.09) , (15.27 ± 5.67) 分,治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:疏肝理脾中药联合热疗及局部动脉灌注化疗临床获益率高于单纯动脉灌注化疗。

[关键词] 晚期胰腺癌;疏肝理脾;动脉灌注化疗;热疗
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0254-04
[DOI] CNKI:11-3495/R.20120327.2700.006 **[网络出版时间]** 2012-03-27 14:47
[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120327.1447.006.html>

Treatment of Smoothing the Liver and Regulating the Spleen Combined with Hyperthermia and Intra-arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer

HAN Dong, LI Chan, YANG Guo-wang, ZHANG Qing, YANG Zhong, ZHAO Wen-shuo, WANG Xiao-min*
(Department of Oncology, Affiliated Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100010, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate short-term effect of smoothing the liver and regulating the spleen treatment combined with hyperthermia and intra-arterial infusion chemotherapy for advanced pancreatic cancer. **Method:** Sixty in-patients with advanced pancreatic cancer meeting the inclusion criteria, were randomly divided into the treatment group with 28 patients (intra-arterial chemotherapy plus intraperitoneal hyperthermia with Sini Decoction) and the control group with 32 patients (intra-arterial chemotherapy alone). Short-term effect, pain score, liver depression and spleen deficiency Syndrome points, spleen deficiency syndrome points, side effects, physical state score were observed. **Result:** The treatment group CR + PR + SD (85.71%) was higher than that in the control group (71.88%), $P < 0.05$. The treatment group pain control CR + PR + MR (85.71%) was higher than that in the control group (62.5%), $P < 0.05$. Liver depression and spleen deficiency syndrome score in the treatment group and the control group was 10.81 ± 4.09 and 15.27 ± 5.67 accordingly, and showed a statistics difference after intervention treatment than before, $P < 0.05$. **Conclusion:** Clinical benefit of smoothing the liver and regulating the spleen treatment combined hyperthermia and local intra-arterial infusion chemotherapy is higher than simple arterial infusion chemotherapy.

[Key words] advanced pancreatic cancer; smoothing the liver and regulating the spleen; intra-arterial infusion chemotherapy; hyperthermia

[收稿日期] 20120113(125)
[第一作者] 韩冬,主治医师,从事中西医结合治疗肿瘤研究,Te1:010-52176934,E-mail:romarinho@163.com
[通讯作者] *王笑民,主任医师,从事中西医结合治疗肿瘤研究,Te1:010-52176934,E-mail:ntxm100@sina.com

胰腺癌发病率占常见恶性肿瘤的1%~2%,是进展极快的致死性疾病,发现时多已属晚期,中位生存期3~6个月,而且绝大多数的患者遭受着严重疼痛、恶心呕吐、消瘦、乏力等痛苦折磨,生存质量极差^[1]。目前晚期胰腺癌的治疗越来越引起人们的重视,成为临床研究的热点。我们采用中药联合热疗及动脉灌注方法治疗31例,取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 65例病例均来源于首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科2009年1月至2011年7月住院患者,全部为晚期胰腺癌患者,按照随机数字表法随机分为治疗组31例和对照组34例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准及分期标准 参照《肿瘤学原理和实践》^[2]和《临床肿瘤内科手册》第4版制定^[3]:胰腺癌临床诊断标准:临床症状见中上腹部隐痛或不适,放射至腰背部,或梗阻性黄疸或进行性消瘦,上腹部包块等;腹部影像学检查见胰腺实性占位,或手术探查发现胰腺肿块;伴或不伴血清CA199,CEA等肿瘤标志物升高。胰腺癌病理诊断标准如下:胰腺病灶或转移灶组织或细胞病理学检查证实为胰腺癌。中晚期胰腺癌(Ⅲ~Ⅳ期)诊断标准:Ⅲ期为任何胰腺癌,有局部淋巴结转移;Ⅳ期为有/无局部淋巴结转移,有远处转移。

1.2.2 中医证候诊断标准^[4]:肝郁脾虚证证候诊断标准参照《中药新药治疗肝郁脾虚证的临床研究指导原则》;脾气虚证证候诊断标准参照《中药新药治疗脾气虚证的临床研究指导原则》^[4]。

1.3 纳入标准 年龄20~75岁;体力状况评分(Karnofsky performance status,KPS)≥60分;肝肾功能基本正常,心电图正常或大致正常;适用动脉灌注化疗的胰腺癌患者;对本研究签署知情同意书。

1.4 治疗方法 对照组仅作动脉灌注治疗,治疗组在对照组治疗基础上,再加中药内服和加热治疗。

1.4.1 动脉灌注治疗 两组均采用Seldinger技术,经皮行股动脉穿刺,引入导管,在X射线下将导管进入腹腔动脉、脾动脉,用血管造影剂造影,了解肿瘤供血情况;胰头癌经胃十二指肠动脉进入胰十二指肠动脉;胰体尾癌进入胰十二指肠动脉及脾动脉,将化疗药物吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,氟尿嘧啶 $750\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,顺铂 $50\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,加入到 $1\ 000\ \text{mL}$ 的生理盐水中缓慢灌注。术中并动脉灌注地塞米松 $10\ \text{mg}$,托烷司琼 $8\ \text{mg}$;术后常规抗炎、保肝治疗。

1.4.2 中药治疗 治疗组同时采用四逆散方加减,

组成:柴胡 $10\ \text{g}$,白芍 $15\ \text{g}$,枳壳 $10\ \text{g}$,厚朴 $9\ \text{g}$,炙甘草 $5\ \text{g}$,金钱草 $30\ \text{g}$,半枝莲 $15\ \text{g}$ 。腹中痛甚者加延胡索 $20\ \text{g}$,白屈菜 $20\ \text{g}$,乌药止痛;气郁甚者,加香附、郁金以理气解郁。水煎,每日1剂,分2次服,每次 $100\ \text{mL}$,2个月为1个疗程。

1.4.3 加热治疗 热疗采用美国BSD公司生产的BSD2000型热疗机相控聚聚焦热疗系统对病灶进行加热,治疗参数:频率 $90\ \text{MHz}$,输出功率 $400\sim 550\ \text{W}$ 。治疗组患者热疗部位根据CT或MRI定位,采用先化疗后热疗的方法,每周加热2次,每次加热 $60\ \text{min}$,首次热疗在当日化疗后 $3\sim 4\ \text{h}$ 进行, $3\sim 4\ \text{d}$ 后行第2次热疗。2次为1个疗程,至少观察2个疗程。

1.5 观察指标 治疗前后肿瘤大小变化;疼痛分级;肝郁脾虚证证候分级量化积分;脾气虚证证候分级量化积分;体力状况评分(KPS);肿瘤标志物CA19-9及化疗相关不良反应等。

1.6 评价标准

1.6.1 西医疗效标准 参照WHO实体瘤的疗效标准进行判定:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)^[5]、临床获益为 $\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}$ 。

1.6.2 化疗毒副反应 参照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准^[5]。

1.6.3 体力状况评分 采用Karnofsky(KPS)评分^[5]。

1.6.4 疼痛评分标准 采用VRS法^[6]分级评估。完全缓解(CR):无痛;部分缓解(PR):疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受干扰;轻微缓解(MR):疼痛较前减轻,但仍有明显疼痛,睡眠受干扰;无效(NR):疼痛无减轻。

1.6.5 中医疗效标准^[4] 肝郁脾虚证证候症状分级量化积分;脾气虚证证候症状分级量化积分。

1.7 统计学方法 用SPSS 17.0统计软件统计数据,计量资料采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,治疗前、后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 入组病例65例,脱落5例,其中治疗组3例,对照组2例,实际有效病例60例。两组年龄、性别、区域淋巴结和远处转移情况经组间比较无显著性差异,见表1。

2.2 两组近期疗效比较 临床获益率治疗组 82.14% ,对照组 56.25% ,治疗组优于对照组,见表2。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/例	女/例	年龄 /岁	有远处脏器转移/例	腹腔淋巴结转移/例
治疗	17	11	58.20 ± 8.16	9	19
对照	23	9	56.40 ± 10.21	11	22

表 2 两组近期疗效比较 例 (%)

组别	例	CR	PR	SD	PD	CR + PR + SD ¹⁾
治疗	28	0(0)	2(7.14)	21(75.00)	5(17.86)	23(82.14) ¹⁾
对照	32	0(0)	1(3.12)	17(53.13)	14(43.75)	18(56.25)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.3 两组疼痛情况比较 临床疼痛缓解率治疗组 85.71%, 对照组 62.50%, 治疗组优于对照组, 见表 3。

表 3 两组疼痛控制情况比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	MR	CR + PR + MR	NR
治疗	28	0(0)	17(60.71)	7(25.00)	24(85.71) ¹⁾	4(14.29)
对照	32	0(0)	13(40.63)	7(21.88)	20(62.50)	12(37.50)

2.4 两组治疗前后生活质量的比较 治疗后治疗组 KPS 评分由 (68.3 ± 5.4) 分升至 (73.9 ± 5.6) 分 ($P < 0.05$), 对照组由 (70.4 ± 6.2) 分降至 (67.5 ± 6.3) 分, 治疗组较对照组生活质量改善 ($P < 0.05$)。

2.5 两组治疗后毒副反应情况比较 白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少及恶心、呕吐反应两组间均无明显差异。

2.6 两组脾气虚证证候积分比较 两组治疗前后均无统计学差异, 治疗后两组间亦无统计学差异。

2.7 两组治疗前后肝郁脾虚证证候积分比较 治疗组治疗前、后积分分别为 (11.51 ± 3.69), (10.81 ± 4.09) 分, 治疗前后无显著变化; 对照组治疗前、后积分分别为 (12.06 ± 4.49), (15.38 ± 5.67) 分, 治疗后明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组积分明显低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后肝郁脾虚证证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	28	11.51 ± 3.69	10.81 ± 4.09 ²⁾
对照	32	12.06 ± 4.49	15.38 ± 5.67 ¹⁾

注:与治疗前比¹⁾ $P < 0.05$; 与治疗后对照组比²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

胰腺癌极具浸润性和转移性, 发现时大多属中晚期。经动脉药物灌注化疗, 是临床治疗中晚期胰腺癌的有效手段之一。经动脉持续灌注化疗选择胰

腺主要的供血动脉给予高剂量的化疗药物, 使化疗药物首先集中到达肿瘤靶器官产生首过效应, 肿瘤靶器官内局部血药浓度明显提高, 高浓度的细胞毒作用促进肿瘤的坏死, 并能克服肿瘤的耐药性, 抑制 TNF- α , IL-21, IL-26 的产生和释放, 从而达到抑制肿瘤的生长和转移的目的^[7]。其近期疗效显著并且全身毒性作用较少^[8]。有研究结果显示^[9] 其有效率 33.3%, 临床受益率 52.4%。但胰腺癌细胞主要是乏氧细胞, 对化疗不敏感、但对热损害相对敏感。化疗配合热疗可达到既杀灭富氧细胞又杀灭乏氧细胞的目的, 对化疗起到增效作用, 但这方面的研究较少。

中药联合动脉灌注化学药物不论是临床受益水平和生活质量, 还是消化道反应和骨髓抑制等毒副作用均明显减少^[10]。目前研究主要集中在益气活血化痰中药。如张青^[11] 等回顾性研究益气活血中药配合化学药物动脉灌注治疗晚期胰腺癌 43 例的临床疗效及受益反应, 发现患者总有效率 25.6%, 临床获益率 67.4%, 其疼痛缓解率达 74.3%。消化道反应和骨髓抑制明显减少。

中医认为胰腺癌发病最根本的内因是脾虚, 痰、瘀等病理表现都是脾虚基础上产生的。脾胃受损、阴阳失调使清阳不升, 浊阴不降, 由此导致了一系列恶心呕吐、厌食、腹胀等消化道反应。化疗药物可归属于祖国医学“药毒”范畴。一方面, 此类“药毒”有“以毒攻毒”的治疗效果, 在一定程度上抑制了局部癌瘤的发展。另一方面, 该类“药毒”属于外邪的一种, 不仅损伤人体的脾胃之气, 其在局部留滞还会阻碍肝胆气机, 使肝胆疏泄不利, 导致肝郁脾虚。热疗属祖国医学热毒的范畴, 也可耗伤脾胃之气。本研究针对胰腺癌的基本病因及动脉灌注、热疗后的病理特点, 以四逆散为基本方。方中取柴胡入肝胆经, 升发阳气、疏肝解郁、透邪外出; 白芍敛阴养血柔肝, 与柴胡合用, 以补养肝血、条达肝气, 可使柴胡升散而无耗伤阴血之弊。枳壳理气解郁, 与柴胡为伍, 一升一降, 加强舒畅气机之功, 并奏升清降浊之效; 与白芍相配, 又能理气和血, 使气血调和。甘草调和诸药、益脾和中。四药共奏透邪解郁、疏肝理脾之效, 使邪去郁解、气血调畅, 清阳得伸则浊阴得降。

疏肝理脾中药结合热疗及局部动脉灌注化疗临床获益率高于单纯动脉灌注化疗, 其机制可能为: 在经动脉化疗抑制和杀伤肿瘤细胞基础上, 热疗使细胞膜蛋白变性、细胞膜稳定性破坏、物质转运障碍、阻碍化疗所致 DNA 损伤的修复进而达到使化疗增

敏的效果;疏肝理脾药物能提高化疗耐受性,且气机调畅有助于缓解疼痛。单纯介入治疗后肝郁脾虚证增加,可能是因为化疗药在局部留滞,阻碍肝胆气机,疏泄不利。而四逆散可起到疏肝解郁、理脾和中的作用,故疏肝理脾中药结合热疗及局部动脉灌注化疗治疗后其肝郁脾虚证证候积分明显低于单纯动脉灌注化疗组,两组对脾气虚证的改善均不明显,原因可能是化疗药及热毒均可损伤脾胃之气,且随着自然病程的延长,脾气虚证也会增加;如在四逆散基础上重用健脾之品,可能出现改善脾气虚证的作用。与对照组比,治疗组在一定程度上能提高晚期胰腺癌患者的生活质量,可见中药参与晚期胰腺癌治疗具有相对优势,但如何寻找一种更高效的治疗方案以提高晚期胰腺癌患者的生活质量及远期生存仍是今后研究的热点之一。化疗后骨髓抑制,可见脾肾亏虚诸证,故在四逆散基础上加减健脾补肾之品,如生黄芪、太子参、菟丝子、枸杞子等可能更有效的缓解化疗药的毒副反应。

[参考文献]

[1] Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer; a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC) [J]. Br J Cancer, 2005, 93: 185.

- [2] Evans D B, Abbruzzese J L, Willett C G. Cancer of the Pancreas. In: Devita V T, Hellman S, Rothenberg SA, eds. Principles & Practice of oncology [M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 2001: 1126.
- [3] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 526.
- [4] 中国医药司药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S] (试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 362, 368.
- [5] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147.
- [6] 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997: 1091.
- [7] 郑家, 叶强, 顾伟中. 胰腺癌的血管介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13(4): 373.
- [8] 傅德良, 倪泉兴. 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(6): 371.
- [9] 郭兴来, 胡勇, 卢成成, 等. 晚期胰腺癌介入治疗的近期疗效分析[J]. 安徽医学, 2008, 29(1): 48.
- [10] 李婵, 张青. 中药联合动脉灌注化学药物治疗中晚期胰腺癌临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 108.
- [11] 张青, 韩冬, 迟惠昌, 等. 益气活血中药联合吉西他滨动脉灌注治疗晚期胰腺癌临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 20.

[责任编辑 何伟]

《中国中药杂志》2012年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于1955年7月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128页,2012年定价每期30元,全年24期定价为720元。国内刊号11-2272/R,国际刊号1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 www.cjcm.com.cn 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询010-64045830转602;主任电话010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。