

·论著·

安宫牛黄丸防治肝癌经动脉化疗栓塞术后综合征

王成刚¹ 陈越² 邱伟利¹ 龚高全³ 王小林³

摘要 目的:观察安宫牛黄丸防治肝癌经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后综合征的疗效并探讨其可能作用机制。方法:采用随机对照方法,将60例原发性肝癌患者分为治疗组($n=30$)和对照组($n=30$);两组在TACE后均予常规对症处理;治疗组在TACE术后予安宫牛黄丸,连续用药1周,分析观察两组临床症状、肿瘤坏死因子(TNF $^{-}$)等变化。结果:安宫牛黄丸可显著缓解肝癌栓塞后综合征相关恶心、呕吐、发热、疼痛等症状,并且治疗组TNF $^{-}$ 下降更明显。结论:安宫牛黄丸可有效防治TACE栓塞后综合征,降低TNF $^{-}$ 可能是其作用机制之一。

关键词 经动脉化疗栓塞术; 安宫牛黄丸; 肿瘤坏死因子(TNF $^{-}$)

中图分类号 R286 **文献标识码** A

Clinical Observation on the Curative Effect of Angong Niu Huang Wan in Hepatocellular Carcinoma Patients with Postoperative Syndrome Group after Transcatheter Arterial Chemoembolization

WANG Chenggang¹ CHEN Yue² QIU Weili¹ GONG Gaoquan³ WANG Xiaolin³ 1. Department of Radiology, Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200052; 2. Department of Medical Oncology, Shanghai Yueyang Hospital of Intergrated Chinese and Western Medicine, Shanghai 200437; 3. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032

Abstract Objective: To evaluate the curative effect of Angong Niu Huang wan in hepatocellular carcinoma patients with postoperative syndrome group after transcatheter arterial chemoembolization and to discuss the probable mechanism. **Methods:** Sixty Hepatocellular Carcinoma patients were divided in the treatment group ($n=30$) and the control group ($n=30$) conducted with random control. Regular therapeutic scheme were performed after the TACE operation, with the application of the Angong Niu Huang Wan in the treatment group for one week. The clinical symptoms and the levels of the TNF $^{-}$ were collected in both groups. **Results:** The application with the Angong-Niu Huang-Wan after the TACE might take the effect of minimizing damage of the nausea and vomiting, fever and pain, and The application with the Angong-Niu Huang-Wan might decrease the TNF $^{-}$ levels. **Conclusion:** The postoperative syndrome group after the TACE might be alleviated by the application with the Angong Niu Huang Wan, alleviating the TNF $^{-}$ level might be one of the probable mechanisms.

Key Words Transcatheter arterial chemoembolization; Chinese traditional medicine; Tumour necrosis factor

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,经动脉化疗栓塞术(TACE)已成为其较有效的治疗方法。但治疗带来的应激反应、所灌注化疗药物的不良反应以及肝脏、免疫功能的损害等,导致患者出现发热、肝区疼痛加重、恶心呕吐、大便秘结等术后症状,对生活质量产生很大影响。临床上统称为栓塞后综合征^[1]。该综合征除一般对症处理外并无特殊有效治疗手段,我们用中药安宫牛黄丸对其治疗,经观察取得一定疗效,总结如下。

作者单位:1. 复旦大学附属中山医院分部放射科,上海200052; 2. 上海市岳阳中西医结合医院肿瘤科,上海200437; 3. 复旦大学附属中山医院放射科,上海200032
通讯作者:王小林

1 资料与方法

1.1 诊断标准 采用中国抗癌协会肝癌专业委员会原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[2],并结合TACE的适应证^[3]拟定原发性肝癌患者的入组标准。

1.2 排除及退出标准 (1)有TACE禁忌证;(2)两器官联合介入者;(3)研究过程中合并使用其他中药,影响观察指标判断;(4)经知情同意而未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效判断者。

1.3 一般资料 选择在2006年6月-2007年6月收治的行TACE治疗的原发性肝癌患者60例,按随机数字表法分为2组。两组患者性别、年龄、肿瘤分期比较,均无显著差异($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组一般特征比较

组别	性别		肿瘤分期		平均年龄 (岁)
	男	女			
治疗组	22	8	10	20	50.3
对照组	21	9	13	17	53.1

1.2 方法

1.2.1 TACE方法 采用 Seldinger 法经皮股动脉穿刺插管,使用 4F RH 导管,先行腹腔动脉或肝总动脉造影,依据血管造影资料,把导管深入肝固有动脉或在肝总动脉灌注化疗药物,化疗方案为:FuDR 500~1000 mg,奥沙利铂 100~200 mg。然后把导管超选至肝左、右动脉或在肝固有动脉注入碘油乳剂(超液化碘油 10~15 mL 加 THP 10~40 mg),最后栓入 0.2~1 cm 明胶海绵 2~3 小条。

1.2.2 用药方法 化疗栓塞术后当天,对照组予 5%葡萄糖或 0.9%氯化钠、胃复安、格拉司琼、青霉素、阿托莫兰水化、止吐等常规治疗 3 d。治疗组在对照组治疗的基础上,加用安宫牛黄丸 1 粒(北京同仁堂科技发展股份有限公司生产),每日 2 次,连续服用 7 d。

1.2.3 观察项目及方法 观察并记录化疗栓塞术后两组患者发热程度及发热持续时间,肝区疼痛、腹胀便秘、恶心呕吐症状变化。术后疼痛评估根据主诉疼痛分级法(VRS)进行分级。0度:无痛; I度:轻度可耐受,不影响睡眠,可正常生活。 II度:中度,

疼痛明显,睡眠受干扰,需用一般止痛、镇静、安眠药; III度:重度,疼痛剧烈,伴有自主神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需用麻醉性药物。发热分级:低热:37.3~38.0; 中等度热:38.1~39.0; 高热:39.1~41.0。两组患者在术前,TACE 术后(第 2、7 天)分别于晨起空腹抽取静脉血 3 mL,血样离心后取上清液,应用美国 DPC 公司 Immulite 分析仪采用电化学免疫发光法(electro chemiluminescence immunoassay, ECLIA),测定血清 TNF- α 。

1.2.4 统计方法 采用 SPSS 11.0 统计软件处理。两组栓塞后综合征发生时间、程度的差异采用 *t* 检验。TNF- α 数据用单因素方差法分析,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组、对照组患者 TACE 后临床症状及体征持续时间比较 治疗组在不同分级疼痛程度及持续时间,恶心、呕吐发生次数,均短(或少)于对照组。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组发热中总天数与高热发生天数,均低于对照组。两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组发生低热、中热发生天数差异无统计学意义($P > 0.05$);不同等级疼痛持续时间治疗组较对照组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);恶心、呕吐发生次数治疗组较对照组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 2)。

表2 患者 TACE 后临床症状及体征比较

组别	发热				疼痛			恶心 (次数)	呕吐 (次数)
	总天数 (d)	低热 (d)	中热 (d)	高热 (d)	I级 (d)	II级 (d)	III级 (d)		
治疗组 (n=30)	4.55 \pm 3.57	2.64 \pm 2.18	1.60 \pm 1.93	0.31 \pm 0.60	3.38 \pm 2.70	0.36 \pm 0.66	0.36 \pm 0.73	0.57 \pm 1.02	0.23 \pm 0.77
对照组 (n=30)	6.62 \pm 3.93	3.77 \pm 2.13	2.31 \pm 3.45	1.54 \pm 1.13	8.69 \pm 5.89	3.85 \pm 2.23	2.15 \pm 1.41	1.62 \pm 2.57	1.18 \pm 0.65
<i>t</i> 值	2.78	1.63	0.95	1.96	4.55	3.88	2.71	2.17	2.19
<i>P</i> 值	<0.01	0.11	0.35	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03

2.2 治疗组、对照组 TNF- α 比较 两组术前 TNF- α 水平比较无显著差异($P > 0.05$),各组术后第 2 天与其术前比较明显上升,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),各组之间差异无统计学意义;第 7 天各组 TNF- α 水平较第 2 日均有所下降,两者下降程度比较,治疗组下降值更明显,其差异有统计学意义,对照组第 7 日 TNF- α 水平较第 2 日水平差异无统计学意义。治疗组第 7 日 TNF- α 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

表3 TNF- α ($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	术前	术后 2 d	治疗后 7 d
治疗组	8.67 \pm 3.69	17.21 \pm 4.95	10.43 \pm 4.37
对照组	9.74 \pm 4.34	19.22 \pm 5.42	17.41 \pm 4.75

3 讨论

目前 TACE 是晚期肝癌和肝癌术后复发的首选治疗方法,疗效确切,动脉灌注化疗的机理是短时间内使化疗药物灌注到肿瘤部位,提高局部药物浓度,增强对肿瘤细胞的杀伤作用,并且全身不良反应

明显降低。而栓塞肝动脉可阻断肿瘤血供,控制肿瘤生长,使肿瘤坏死、缩小^[4]。但术后伴发的栓塞综合征严重影响了患者的生活质量和预后,有部分患者因此而中断进一步治疗。目前国内外在控制不良反应方面的措施多集中于术后针对单个症状的对症治疗,综合治疗及预防工作开展的较少。

安宫牛黄丸全方由牛黄、郁金、犀角、麝香、珍珠、栀子、黄连、黄芩、朱砂、雄黄、冰片 11 味药组成,源于清代瘟病学家吴鞠通的《瘟病条辨》。其作为我国传统药物中最负盛名的中成药之一,具有清热解毒、镇惊开窍的功效。而现代药理学研究证实,安宫牛黄丸具有明确的解热、镇静、镇痛、保肝及抗炎等作用^[5]。而安宫牛黄丸的药理作用与 TACE 栓塞后综合征产生的机制有很多吻合之处。因此,我们尝试将其用于防治 TACE 后栓塞综合征。结果显示,安宫牛黄丸在控制发热和减轻恶心、呕吐及镇痛方面的作用明显优于对照组,提示该中成药可较全面地防治栓塞后综合征,并进一步促进机体康复。但具体应用中的给药时间、给药时程及最适剂量则有待进一步研究,并且对是否可让接受 TACE 手术的肝癌患者在术前服用安宫牛黄丸而减轻栓塞后综合征的症状也有待于进一步的研究。

另一方面,肿瘤坏死因子(TNF)系一种细胞毒

性蛋白质,可由细菌内毒素、组织损伤和肿瘤细胞激活单核细胞及巨噬细胞等因素产生。现在人们已普遍认识到,所有损伤到一定程度(如严重创伤、严重代谢障碍、大手术后、重症感染、中毒等),可触发大量炎性介质和细胞因子失控性产生和释放,从而产生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。从临床观察的结果看,安宫牛黄丸能有效缓解上述临床症状,故此我们推断其对 TNF 可能存在影响。我们考虑能有效降低 TNF 是安宫牛黄丸防治肝癌栓塞术后综合征的可能作用机制之一,但由于其作为传统中成药,含有多种成分,具体量效关系及具体作用成分仍有待于进一步研究。

参考文献

- 1 单鸿. 临床介入诊疗学[M]. 广州: 广东科技出版社, 1997: 120.
- 2 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- 3 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 424.
- 4 王建华, 王小林, 颜志平. 腹部介入放射学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998, 58: 68.
- 5 王金华, 叶祖光. 安宫牛黄丸研究现状[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(2): 119.

第十五届国际乳腺病大会暨第三届上海国际乳腺癌论坛将在上海举行

本次大会将于 2008 年 10 月 23 日至 10 月 26 日在上海商城剧院/ 波特曼丽嘉酒店举行。国际乳腺病大会是由 1976 年成立的国际乳腺病学会(SIS)发起,每两年举办一次,是欧洲和美洲最重要的乳腺病学术活动之一。本次大会是由国际 SIS、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会(CBCS)、复旦大学上海医学院及上海交通大学医学院共同主办。由 Umberto Veronesi、孙燕、沈镇宙和徐光炜教授担任大会荣誉主席,意大利的 Bruno Salvadori 教授、香港的周永昌教授和中国的邵志敏教授共同担任大会主席,李亚芬教授担任大会的本地副主席。

大会将就乳腺病的多个课题进行讨论。Terry Mamounas、Giuseppe Viale、Stefan Gluck 等世界著名重量级专家将莅临现场并发表精彩学术报告。

大会提交的摘要将由大会的学术委员会评审,被选中的摘要将刊登在《大会论文集》上,同时本次大会将举办一系列的学术活动: SCI 上刊推荐:本次大会与被 SCI 收录期刊《BMC Cancer》(影响因子 2.359)合作;优秀的摘要将有机会被推荐在该 SCI 期刊上发表全文(费用自理)。本次大会将与《中国癌症杂志》社合作举办“如何在 SCI 期刊上发表文章”的课程,将邀请华裔学者陆嘉德教授、邵志敏教授、《BMC Cancer》的特邀编委周永昌教授授课。本次大会将在递交摘要中评出:优秀青年医师奖、优秀壁报奖、优秀口头报告奖。西部资助计划:有机会免费出席本次会议 病例研讨:本次大会将特设病例研讨专区,邀请著名临床专家前来就乳腺的疑难杂症展开深入分析、研究及评论。

会议将授予国家级继续教育学分 10 分,欢迎全国从事乳腺癌防治研究,临床及基础研究、护理、心理、康复等专业人士踊跃参加。

更多详情请访问大会网站 <http://www.2008wcbd.com/>

大会秘书处联系方式:电话:86 021 2281 9537 *802 / 800;联系人:孙小姐/许小姐

邮箱:contact@2008wcbd.com