

中医药改善中晚期原发性肝癌生存预后的研究进展

丁玲玲

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年5月20日; 录用日期: 2023年7月17日; 发布日期: 2023年7月27日

摘要

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤疾病, 具有病变隐匿、恶性程度高、生存期短等特点。中医药从整体观念出发, 强调辨病与辨证有机结合, 在明确其病因病机的条件下制定相应的诊疗方案, 由于现代医学存在诊疗方案单一以及介入时机难把握等问题, 随着对中医药应用于肝癌治疗的研究和临床观察不断深入, 其在原发性肝癌的诊疗方面展现出了一定优势, 可以减轻西医治疗后患者的不良反应, 改善证候情况, 延长患者生存期。本文通过检索相关文献, 从原发性肝癌病因病机、辨证论治、中西医结合诊疗、中药方剂疗效等方面进行综述。

关键词

原发性肝癌, 中医药, 生存预后, 综述

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Improving Survival and Prognosis of Advanced Primary Liver Cancer

Lingling Ding

The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: May 20th, 2023; accepted: Jul. 17th, 2023; published: Jul. 27th, 2023

Abstract

Primary liver cancer is a common malignant tumor disease in China, which is characterized by insidious lesions, a high degree of malignancy, and a short survival period. Starting from the overall

concept, traditional Chinese medicine emphasizes the organic combination of disease differentiation and dialectics and formulates corresponding diagnosis and treatment plans under the condition of clarifying the etiology and pathogenesis. Due to the problem of single diagnosis and treatment plans and difficult timing of intervention in modern medicine, researches and clinical observations applied to the treatment of liver cancer continue to deepen with the development of traditional Chinese medicine. And it has shown certain advantages in the diagnosis and treatment of primary liver cancer. It can reduce the adverse reactions of patients after Western medicine treatment, improve the symptoms, and prolong the survival period of patients. In this paper, by retrieving related kinds of literature, the etiology and pathogenesis of primary liver cancer, syndrome differentiation, and treatment, integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment, and the efficacy of traditional Chinese medicine prescriptions are reviewed.

Keywords

Primary Liver Cancer, Traditional Chinese Medicine, Survival Prognosis, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌是我国临床上常见的恶性肿瘤之一，位列常见恶性肿瘤的发病率第4位，死亡率仅次于肺恶性肿瘤[1][2][3][4]，具有病变隐匿，进展较快，并发症严重，生存预期低等特点[5]。原发性肝癌根据组织和细胞学分类主要分为肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管癌三种不同类型。在我国原发性肝癌的高危人群主要包括：携带乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒、长期过量饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、其他原因引起的肝硬化以及有肝癌家族史等人群。

早期原发性肝癌治疗手段中手术切除部分肝组织是最有效的方式[6][7][8]，然而原发性肝癌恶性程度高，与乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤相比，肝癌术后的复发率相对较高：一般术后三年的复发转移率约为40%~50%，术后五年的复发转移率则在60%~70% [9]，复发后的肝癌病灶通常不止一个，会在多部位、多肝段复发。但是由于原发性肝癌早期症状不明显，发病较隐匿，大多数患者在被诊断时已经处于中晚期，此时患者极易伴有血管侵犯、淋巴及远处转移等并发症，难以通过手术切除进行根治性治疗[10]。目前对于无法进行手术治疗的中晚期原发性肝癌患者，西医方面主要的治疗手段为分子靶向治疗、介入治疗、免疫治疗和放化疗等[11]，而中医药可以在西医治疗过程中起到辅助治疗、缓解不适症状及延长生存时间等作用，在一定程度上改善预后，提高生存质量。

2. 中医对原发性肝癌的认识

2.1. 病因病机

在中医古籍中并无对“肝癌”这一疾病的记载，鉴于其临床表现和中医对其相关症状的论述，可以归属于“癥积”、“黄疸”、“肥气”等范畴[12][13]。古代医家针对其病机病因有着许多经典的论断，不外乎是认为癌病为体内正气虚损，邪毒渐盛所致。《诸病源候论·积聚病诸候》提及“诸脏受邪，初未能积聚，留滞不去，乃成积聚”，《医宗必读·积聚》记载到“积之成者，正气不足，而后邪气踞之”。现代医家在继承前人思想的同时进一步深化对原发性肝癌的相关论述。周岱翰[14]教授认为肝癌病机为肝

气郁积, 气血亏虚导致热、瘀、虚等病症, 日久机体会发生复杂病变。王灵台[15]教授认为其病机为正气不足, 瘀热痰毒互结, 主要表现在脾肾两虚, 热毒内蕴, 此二者互为因果, 恶性循环导致重症恶疾。叶永安[16]教授提出肝癌是以机体正虚邪实为内在发病基础, 肝体阴而用阳, 即肝阳易亢, 肝血、肝阴易亏。现代医家对于肝癌病因病机都有着独到的见解, 但观点基本统一, 都认为其是一种全身属虚、局部属实的本虚标实的疾病。

2.2. 辨证论治

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则[17], 通过病因病机、四诊八纲等中医基础理论对患者病症表现进行分析, 辨别为何种病证, 论治即根据辨证的结果, 确定相应的治疗方法[18]。对于原发性肝癌的辩证分析[19][20], 目前较为一致的认识是, 其成因为自身正气不足, 外部邪毒入侵, 引起气滞血瘀、肝郁脾虚, 日积月累最终导致肝部发生癌变, 其本质为本虚标实之证, 本虚在肝、脾、胃、肾等脏腑, 标实为热毒、气滞、血瘀、水停。根据原发性肝癌的辩证分析, 其治疗应遵循扶正祛邪这一基本原则, 在疾病各阶段的辩证论治都要重视正邪关系[21], 利用中医中药治疗可以调节脏腑的阴阳气血归于平衡, 改善原发性肝癌的生存预后情况。

3. 中医药改善原发性肝癌生存预后

3.1. 中西医结合治疗改善生存预后

随着现代医学的发展, 针对原发性肝癌的治疗有 TACE、消融治疗、放射治疗、分子靶向治疗及系统抗肿瘤治疗等多种手段[22], 这些方法可以一定程度上治疗原发性肝癌, 但是单独应用的效果不尽如人意, 可能会给患者带来一些不良反应。中医药可以作为主要治疗方法结合西医治疗手段应用于中晚期原发性肝癌的治疗中, 为了探究中西医结合治疗在改善中晚期原发性肝癌生存预后中的作用, 许多专家学者对此进行了大量研究。林丽珠等[23]通过运用多中心、回顾性队列研究方法, 将 489 例中晚期原发性肝癌患者分为西医组、中医组和中西医结合组, 以中位生存期和生存率为主要观察指标, 中西医结合组的半年生存率和 1 年生存率相较于西医组及中医组均上涨了约 20%, 2 年生存率提高了约 5%, 且中西医结合组的中位生存期相较于其他两组也有明显延长。朱耀东等[24]回顾性分析了 71 例患者的临床资料, 有 45 例患者还接受了中医药参与综合治疗。根据随访结果进行生存预后分析, 结果显示中医药参与组的总有效率和疾病控制率分别为 17.8% 和 86.7%, 而常规治疗组的为 15.4% 和 80.8%, 并且中位生存期方面中医药参与组和常规治疗组依次为 9.5 个月和 8.6 个月。谌泽芳等[25]通过 Meta 分析汇总有关中西医结合治疗中晚期原发性肝癌复发或转移的 RCT 研究进行分析, 结果表明在西医常规治疗的基础上结合中医药进行治疗可以明显降低复发率、减少癌变转移率及提高中位生存期和生存率。蒋满红[26]探究了中医药联合常规化疗方案对中晚期原发性肝癌的治疗效果, 将 76 例患者分为实验组和对照组, 临床治疗总有效率两组分别为 92.1% 和 81.6%, 三年后生存率分别为 36.8% 和 23.7%。

在最新的 CSCO 肝癌治疗指南中, 将中医药辨证治疗作为 Child-Pugh 评分 > 7 分的肝癌患者的一线治疗方法, 证据级别为 2A 类证据[27]。中医药治疗对提高中晚期肝癌患者生存预后具有积极作用, 根据辩证分析结果结合常规治疗手段进行综合治疗是有效的中晚期肝癌治疗方案。

3.2. 中药方剂对生存预后的改善

随着对中医药理的不断探索, 研究发现中药方剂针对原发性肝癌术后的不良反应可以起到调节免疫、改善生存预后的目的。Liu 等[28]研究发现中医药及其有效成分可以调节肠道菌群, 其代谢产物的丰度和构成比例维持着机体免疫微环境稳态, 结合常规西医治疗手段可以显著提高抗肿瘤作用, 降低治疗毒副

作用程度。王永中[29]针对清肝化瘀口服液对中晚期原发性肝癌患者介入治疗后的临床疗效进行了调查研究,结果表明术后给与清肝化瘀口服液进行辅助治疗可以显著降低甲胎蛋白值,减轻放化疗副作用,改善患者生存质量。魏崑等[30]分析了扶正祛邪抑癌方联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌患者的临床疗效,采用随机对照研究方法,将患者分为综合治疗组和对照组,根据治疗结果分析得出综合治疗组部分生化指标、病发稳定性以及治疗有效率均优于对照组,并且扶正祛邪抑癌方可以改善患者的机体免疫功能,提高 KPS 评分,减轻因放化疗药物或介入手术产生的不良反应。姜晓倩等[31]针对柴胡疏肝化瘀方缓解仑伐替尼治疗原发性肝癌中的毒副作用的效果进行了深入研究,由于该方具有良好的清热解毒、活血化瘀、疏肝解郁、理气健脾以及止痛等功效,可以在靶向治疗中降低患者肿瘤标志物水平,改善患者的肝肾功能。王晓芳等[32]利用黄芩汤作为辅助治疗方案,研究发现该方剂可以显著降低中晚期原发性肝癌患者血清中的 NF- κ B、HIF-1 α 水平,同样可以降低患者血清肿瘤标志物水平,减少肿瘤细胞转移率风险。曹学冬等[33]通过对比治疗前后患者体内血清 ALT、AST、GGT 水平,明确了健脾化瘀方应用于中晚期原发性肝癌术后疗效显著,可以有效提高患者肝功能,减少术后贫血、乏力、失眠等不良反应的发生。

针对西医治疗后患者的不良反应,合理灵活运用中药方剂可以从一定程度上有效调节患者机体免疫,缓解毒副作用,对改善中晚期原发性肝癌患者生存预后状况有重要意义。

3.3. 中药提取物对生存预后的改善

随着分子生物学在中医药领域的广泛应用,发现从中药中提取具有药理作用的成分,可以进一步提高机体免疫能力,有效控制病发进展,增强抗癌效果。去整合素金属蛋白酶 10 (ADAM10)是 ADAMs 中的一种,在许多种肿瘤组织中呈高表达状态,康志强等[34]针对半枝莲对原发性肝癌组织中 ADAM10 表达的影响进行了 Wistar 大鼠分组对照实验,研究表明半枝莲组的 ADAM10 阳性表达水平明显低于其他各组,大鼠肝脏表面的癌结节数量最少,半枝莲可以通过降低肝脏组织中 ADAM10 的表达,抑制大鼠肝癌的形成。童汪霞等[35]探究了 Gli1 在原发性肝癌组织中的高表达情况,进一步研究发现虫草素可以通过调控 Gli1 对肝癌细胞进行干预,利用不同剂量的虫草素干预肝癌细胞增殖,检测肝癌细胞的增殖、凋亡情况,结果表明虫草素对肝癌细胞抑制呈剂量依赖性,可以有效抑制肝癌细胞的增殖、集落形成并加快促进肝癌细胞的凋亡。倪华等[36]针对不同浓度的大黄素对肝癌 Hep3b 细胞的抑制作用,研究发现大黄素在体外通过 AKT 信号途径,调控多种下游蛋白酶切 caspase-3、Bcl-2 等来诱导 Hep3b 细胞的凋亡,从而表现出良好的抗肝癌作用。王坦等[37]通过将不同浓度的白藜芦醇作用于肝癌 SMMC-7721 细胞,研究中药提取物对肝癌的抑制作用,研究结果表明其作用机制可能是阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期,从而降低了 mTOR 磷酸化水平有关。

近些年的研究揭示了中药提取物对原发性肝癌肿瘤细胞的作用和机制[38] [39],在临床上取得了其它药物不能忽视的作用,对这些中草药提取关键有效成分后,其作用效果一定程度上比药物原料更为有效和直接。

4. 总结

近年来原发性肝癌发病率居高不下,其恶性程度也较高,对我国国民健康构成了极大威胁。由于其早期病症较隐匿,难以被诊断,而中晚期时往往会伴随多种并发症,难以控制病情的恶化,因此增加了临床治疗的难度。中医药凭借其辨证论治的诊疗理念,从原发性肝癌的病因病机入手,分析病症制定对应的诊疗方案,将中医药的整体调控和西医的精准治疗有机结合,可以提高免疫力,减轻患者痛苦。随着对中医药理和分子生物学的不断探索,明确了中医药方剂及中药提取物对肝癌的治疗和抑制效果,就西医诊疗方案研发了针对性的中药方剂并取得了不错的临床疗效,显著提高了中晚期原发性肝癌患者

的生存预后情况；此外中药提取物对肝癌的抑制作用机制的研究推动了其广泛应用于肝癌治疗，但是还需要进一步优化其治疗效果，使得中医药对原发性肝癌的临床疗效和证候改善迈上新的台阶。

参考文献

- [1] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., *et al.* (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] 金保, 杜顺达, 毛一雷, 等. 《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》更新要点解读[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 789-795.
- [4] Bray, F. and Ferlay, J. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [5] 樊嘉, 王征. 原发性肝癌综合治疗新进展[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33(2): 73-74, 92.
- [6] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 121-138.
- [7] 栗光明, 冷希圣. 肝癌及其治疗[J]. 传染病信息, 2009, 22(2): 115-118.
- [8] 乐琪, 朱同恩, 莫志远, 等. 原发性肝癌患者手术切除术后早期复发影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 18-23.
- [9] 李轲宇, 刘连新, 尹大龙. 肝细胞癌外科治疗方式的研究进展[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(2): 148-152.
- [10] 奉建祁, 王志明. 中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7): 847-857.
- [11] 赵广生, 徐克, 梁松年, 等. 原发性肝癌 TACE 术后严重并发症原因及预防[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(11): 773-775.
- [12] 夏宁俊, 章永红. 原发性肝癌中医辨治心得[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1237-1239.
- [13] 叶丽红, 程海波, 吴勉华, 等. 原发性肝癌中医病机特点思考[J]. 中医杂志, 2010, 51(6): 557-559.
- [14] 林靖, 周岱翰. 周岱翰对肝癌病的辨治思路[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1640-1642.
- [15] 王见义, 赵莹. 王灵台治疗原发性肝癌经验探微[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(2): 20-21.
- [16] 杨昆蓉, 叶永安. 叶永安治疗肝癌经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(10): 1145-1145.
- [17] 付滨, 张童燕, 杨美娟. 中医科学化与辨证论治理念之形成[J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2012, 33(5): 67-69.
- [18] 王永炎. 后现代中医药学科学性的研讨[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(10): 797-802.
- [19] 王雯珺, 戴建国. 原发性肝癌的中医辨证论治[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(6): 378-381.
- [20] 侯俐, 方肇勤. 原发性肝癌的辨证论治进展[J]. 河南中医, 2007, 27(2): 78-81.
- [21] 林恒红, 陈闯, 徐望, 等. 原发性肝癌不同中医证型与客观指标关系的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(12): 93-94.
- [22] 左朝晖. 原发性肝癌治疗方法的选择[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11(9): 557-559.
- [23] 丘奕文, 林丽珠, 黄学武, 等. 多中心回顾性队列研究中医药对中晚期原发性肝癌生存期的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(5): 699-705.
- [24] 朱耀东, 刘磊, 巴赫, 等. 中医药参与中晚期原发性肝癌综合治疗的临床疗效和安全性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(1): 26-28.
- [25] 湛泽芳, 邓天好, 刘珍, 岑章敏. 中药对原发性肝癌复发转移临床疗效的 Meta 分析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(6): 66-74.
- [26] 蒋满红. 常规化疗联合中医药疏肝化瘀方案对原发性肝癌的临床效果[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1329-1331.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [28] Liu, K., Li, H., Duan, J., *et al.* (2021) Progress in Clinical Research on the Integration of Chinese and Western Medicines for Treating Primary Liver Cancer. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, **8**, 173-185. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2021.07.001>

- [29] 王永中. 清肝化瘀口服液对介入治疗后肝癌患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 259-261.
- [30] 王晓栋, 李波, 蔡丽君, 等. 扶正祛邪抑癌方联合 TACE 治疗原发性肝癌中晚期患者近期疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(9): 151-155.
- [31] 姜晓倩, 王丽宁. 柴胡疏肝化瘀方联合仑伐替尼治疗(气滞血阻证)原发性肝癌的临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 462-464.
- [32] 王晓芳, 吴涛. 黄芩汤辅助治疗对原发性肝癌患者 NF- κ B, HIF-1 α 水平的影响[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(2): 281-283.
- [33] 曹学冬, 宋鑫, 曲岩, 等. 健脾化瘀方在原发性肝癌术后的临床应用研究[J]. 河北中医, 2021, 43(9): 1480-1482, 1503.
- [34] 康志强, 李平, 段刚峰. 半枝莲对大鼠原发性肝癌组织中 ADAM10 表达的影响[J]. 肿瘤, 2013, 33(10): 879-883.
- [35] 童汪霞, 罗宁, 李桂凤, 等. 虫草素通过调控 Gli1 介导抗肝癌细胞增殖及促凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 104-111.
- [36] 倪华, 王钦. 大黄素在体外诱导人肝癌 Hep3b 细胞凋亡的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3434-3436.
- [37] 王坦, 张艳群, 曾永联, 等. 白藜芦醇抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖并降低 mTOR 蛋白磷酸化水平[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1309-1314.
- [38] 何立丽, 吕文良, 孙桂芝. 中药提取物抗原发性肝癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1175-1178.
- [39] 宋秋佳. 中药复方及单味药提取物抗肝癌细胞侵袭转移分子机制[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(3): 283.