

归脾汤治疗肝母细胞瘤 22 例疗效观察

宋非无 李笃妙 吴 强 许雅丽 黄 河

【摘要】 目的 观察归脾汤治疗肝母细胞瘤的疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析 22 例肝母细胞瘤患儿临床资料,在手术 + 化疗中配合归脾汤加减治疗,随访患儿治疗后的生存状况及化疗毒性反应,并与欧洲资料进行对比。**结果** 本组与欧洲资料比较,总体生存率分别为 77.3% 和 76.8%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3~4 级化疗毒性反应的发生率为 13.6% 和 57.0% ($P < 0.05$)。**结论** 中西医结合治疗肝母细胞瘤虽不能明显提高生存率,但可提高患儿对化疗的耐受力,降低化疗毒性反应,改善生活质量,是一种可靠、有效的方法。

【关键词】 肝肿瘤;抗肿瘤联合化疗方案;归脾汤

肝母细胞瘤是儿童时期最常见的原发性肝脏恶性肿瘤,经手术完全切除肿瘤并联合辅助化疗,患儿 5 年生存率可达 75% 左右^[1]。但化疗中往往会出现很多副反应,导致化疗无法进行或不能顺利完成。作者于 2000~2010 年收治 22 例肝母细胞瘤患儿,均在手术 + 化疗中结合归脾汤加减辅助治疗,获到较满意的效果,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

2000 年 1 月至 2010 年 12 月,作者共收治 22 例肝母细胞瘤患儿,其中男 16 例,女 6 例,男:女为 2.7:1。中位年龄 1.96 岁(0.22~5.46)岁。血清甲胎蛋白(AFP)水平升高 17 例,正常 5 例。HBsAg 均为阴性。均经病理检查证实(或化疗前行肿瘤活检),其中胚胎型 7 例,胎儿型 6 例,粗梁型 2 例,小细胞未分化型 2 例,混合型 5 例。采用国际儿童肿瘤协会的 Pretext 分期法进行肿瘤分期^[2],其中 I 期 2 例(10%),II 期 7 例(35%),III 期 7 例(35%),IV 期 6 例(20%)。临床资料见表 1。

二、治疗方法

I、II 期病例术后按 PLADO 方案行 6 个疗程化疗:顺铂每日 80 mg/m²,连用 3 d,其中第 1 天 + 阿霉素每日 30 mg/m²。III 期病例术后及无法手术的 IV 期病例按 ITEC 方案予 4~6 个疗程化疗:即异环

磷酰胺每日 300 mg/m²,连用 5 d,其中第 1、2 天 + 卡铂 400 mg/m²,第 3 天 + 阿霉素 30 mg/m²,第 4、5 天 + VP-16 每日 100 mg/m²。每次化疗间隔 4 周。对肿瘤巨大估计无法一期手术完整切除病例,先行术前化疗,采用阿霉素每日 40 mg/m²,连用 5 d,第 1 天 + 顺铂 20 mg/m²,每 4 周重复 1 次,术前化疗 3~6 次。待肿瘤变小后予以手术切除,术后再按 ITEC 方案予 6 个疗程化疗。

化疗期间,予归脾汤加减辅助治疗,药方如下:黄芪 3 g、党参 3 g、白术 3 g、木香 1.5 g、陈皮 3 g、麦芽 3 g、谷芽 3 g、神曲 3 g、白花蛇舌草 5 g、半枝莲 3 g、莪术 3 g、七叶莲 3 g、延胡索 3 g、炙甘草 3 g。每日 1 剂,水煎 2 次,共取汁 80 mL,每日早晚分 2 次温服。若患儿不肯服药,可将药方制成颗粒冲剂,或经胃管鼻饲。根据患儿年龄、体重适当加减剂量。

三、毒性监测

每次化疗之前全面详细询问病情和体格检查,检查血常规、肝肾功能以及血电解质,治疗期间和疗程结束后监测白细胞和血小板下降情况,对怀疑有心肌损害的患儿进行超声心动图和心肌酶学检测。根据美国国家肿瘤协会 2006 年出版的 CTCAEv3.0 标准判定毒性程度。

四、随访

治疗结束后半年内每 2 个月、半年后每 3 个月、1 年后每 6 个月、2 年后每年随访 1 次,直至第 5 年。随访时复查肝脏 B 超、肝功能、胸片血清 AFP。

五、统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存率分析采用寿命表法。

表 1 22 例肝母细胞瘤患儿的临床资料、治疗经过及随访结果

| 编号 | 性别 | 年龄 (岁) | 手术 | 病理类型 | PRETEXT 分期 | 治疗前 AFP | 治疗后 AFP | 化疗疗程 | | 随访时间 (月) | 随访结果 |
|----|----|-----------|----|-------------|---------------|------------|------------|------|----|-------------|--------------------|
| | | | | | | | | 术前 | 术后 | | |
| 1 | 男 | 1.25 | 有 | 胚胎型 | Ⅱ | (+) | (-) | 0 | 6 | 102.2 | 存活 |
| 2 | 男 | 2.34 | 有 | 胎儿型 | Ⅲ | (+) | (-) | 0 | 6 | 98.3 | 存活 |
| 3 | 女 | 1.08 | 无 | 胎儿型 | Ⅳ | (+) | (-) | 3 | | 6.8 | 死亡 |
| 4 | 男 | 1.14 | 有 | 胚胎型 | Ⅳ | (-) | | 0 | 6 | 87.4 | 存活 |
| 5 | 男 | 2.65 | 有 | 混合型 | Ⅰ | (+) | (-) | 0 | 6 | 46.7 | 存活 |
| 6 | 男 | 1.36 | 有 | 粗梁型 | Ⅲ | (+) | (-) | 3 | 6 | 72.2 | 存活 |
| 7 | 女 | 1.28 | 无 | 小细胞 未分化型 | Ⅲ | (+) | (+) | 4 | | 24.3 | 死亡 |
| 8 | 男 | 3.24 | 有 | 胎儿型 | Ⅱ | (+) | (-) | 0 | 6 | 21.1 | 存活 |
| 9 | 女 | 1.86 | 有 | 胚胎型 | Ⅱ | (-) | | 0 | 6 | 57.0 | 存活 |
| 10 | 男 | 0.22 | 有 | 胚胎型 | Ⅲ | (+) | (-) | 0 | 6 | 54.8 | 存活 |
| 11 | 男 | 1.63 | 有 | 混合型 | Ⅱ | (+) | (-) | 0 | 6 | 48.1 | 存活 |
| 12 | 男 | 0.38 | 有 | 胚胎型 | Ⅱ | (-) | | 0 | 6 | 45.4 | 存活 |
| 13 | 男 | 1.02 | 有 | 混合型 | Ⅰ | (+) | (-) | 0 | 6 | 42.7 | 存活 |
| 14 | 男 | 5.46 | 有 | 混合型 | Ⅲ | (+) | (+) | 5 | 5 | 38.7 | 死亡 |
| 15 | 女 | 1.48 | 有 | 胚胎型 | Ⅲ | (+) | (-) | 2 | 6 | 36.4 | 存活 |
| 16 | 男 | 2.45 | 无 | 小细胞 未分化型 | Ⅳ | (+) | (+) | 1 | | 2.4 | 1 个疗程化疗后 放弃治疗死亡 |
| 17 | 男 | 3.56 | 有 | 粗梁型 | Ⅱ | (+) | (+) | 0 | 6 | 16.4 | 存活 |
| 18 | 男 | 2.87 | 有 | 胎儿型 | Ⅲ | (-) | | 0 | 6 | 32.6 | 存活 |
| 19 | 女 | 2.36 | 无 | 胎儿型 | Ⅳ | (+) | (+) | 1 | | 2.6 | 死亡 |
| 20 | 男 | 2.18 | 有 | 混合型 | Ⅱ | (+) | (-) | 0 | 6 | 17.9 | 存活 |
| 21 | 女 | 2.66 | 有 | 胎儿型 | Ⅳ | (-) | | 4 | 6 | 24.4 | 存活 |
| 22 | 男 | 2.05 | 有 | 胚胎型 | Ⅲ | (+) | (-) | 2 | 6 | 9.2 | 存活 |

结 果

22 例患儿中,随访期存活 17 例,死亡 5 例,总体生存率为 77.3%。其中Ⅰ期 2 例,生存 2 例,生存率为 100%;Ⅱ期 7 例,生存 7 例,生存率为 100%;Ⅲ期 8 例,生存 6 例,生存率为 75%;Ⅳ期 5 例,2 例生存,生存率为 40%。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期生存率高于Ⅳ期($P<0.05$)。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ生存率两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期生存率高于Ⅳ期($P<0.05$)。见表 2。中位随访时间为 44.1 个月

表 2 22 例肝母细胞瘤患儿各期的生存率

| 分期 | 生存例数 | 死亡例数 | 总例数 | 生存率(%) |
|----|------|------|-----|--------|
| Ⅰ期 | 2 | 0 | 2 | 100 |
| Ⅱ期 | 7 | 0 | 7 | 100 |
| Ⅲ期 | 6 | 2 | 8 | 75 |
| Ⅳ期 | 2 | 3 | 5 | 40 |
| 合计 | 17 | 5 | 22 | 77.3 |

(2.4~102.2)个月。5 年总生存率(OS)为(77.27±8.93)%,生存曲线见图 1。

本组患儿至随访结束日止,共接受全身化疗 132 个疗程,其中术前 25 个疗程,术后 107 个疗程。化疗毒性(3~4 级)反应情况见表 3。132 个疗程

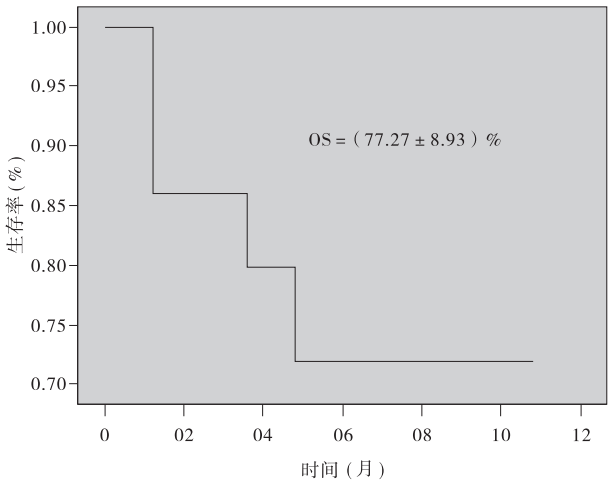


图 1 22 例肝母细胞瘤患儿的生存曲线图

中,发生 3~4 级毒性反应 18 例,发生率为 13.6%;德国儿童肝肿瘤联合研究计划(HB-94)对欧洲多中心收治的儿童肝母细胞瘤进行了研究,86 个疗程化疗中,发生 3~4 级毒性反应 49 例,发生率 57.0%^[3];两组比较, $P<0.05$,两组总体生存率分别为 77.3% 和 76.8%, $P>0.05$,见表 4。

表 3 本组 132 例患儿化疗相关毒副作用(3~4 级)发生情况

| 毒性反应(3~4 级) | 发生疗程 | 发生率(%) |
|-------------|------|--------|
| 骨髓抑制 | 5 | 3.8 |
| 口腔溃疡 | 0 | 0 |
| 恶心呕吐 | 7 | 5.3 |
| 心肌毒性 | 0 | 0 |
| 转氨酶 | 3 | 2.3 |
| 血肌酐 | 0 | 0 |
| 感染 | 3 | 2.3 |
| 合计 | 18 | 13.6 |

表 4 本组资料与德国 HB-94 资料总体生存率和化疗毒性(3~4 级)发生情况比较(例,%)

| 化疗毒性 | 本资料 | 德国资料 | P 值 |
|---------|--------------|-------------|---------|
| 总体生存率 | 17/22(77.3) | 53/69(76.8) | >0.05 |
| 毒性反应发生率 | 18/132(13.6) | 49/86(57.0) | <0.05 |

讨 论

小儿肝母细胞瘤在中医学中无类似记载,可归属于“癥瘕”范畴。小儿为稚阴稚阳之体,脏腑娇嫩,形气未充,对疾病抵抗力较差。《脾胃虚实传变论》曰:“脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所生也”。儿童形气未充,为脾虚之体,化疗药药性刚烈峻猛,易损伤脾胃,致升清、统血功能失衡,气血精微不足,故患儿易出现乏力、贫血、纳差、恶心呕吐、腹泻等毒副反应,影响化疗疗程。化疗亦损肝肾,致肝虚肾虚,出现骨髓抑制反应。

《内经》云:“若脾胃受伤,则他脏将无以受气而俱病”,故脾胃不补,将更加使病情恶化。《景岳全书·论治》说:“凡脾肾不足,及虚弱失调之人,多有积聚之病”。《卫生宝鉴》中说:“凡人脾胃虚弱,饮食不节或生冷过度,不能克化,致积聚结块”。《伤寒杂病论》中说:见肝之病,知肝传脾,当先实脾。

因此,作者在手术切除+化疗过程中运用归脾汤加减,达到健脾理气扶正。田莉、史学等^[4,5]亦持相同观点。方中黄芪、党参、白术、麦芽、谷芽、神

曲、甘草益气健脾、燥湿和胃;木香、陈皮行痰消积,理气止痛;白花蛇舌草、半枝莲、莪术、延胡索清热散瘀,消痈解毒,止痛扶正抗肿瘤,诸药合用,共起调补作用,以健脾理气而不呆滞,消瘀止痛而不伤正为特长,促进患儿全身状况的恢复。党参、白术、甘草通过健脾益气可改善低下的免疫功能。黄芪多糖有明显促进淋巴细胞分泌白细胞介素-2 的能力,能增强 NK 细胞、巨噬细胞等的免疫杀伤作用。黄芪能增强消化道平滑肌张力,清除自由基及过氧化脂质,防止毒性物质丙二醛的形成,减轻化疗药物对细胞的损伤,保护肝脏,防止肝糖元的减少,促进肝细胞再生,改善肝脏血液循环,从而明显减轻化疗药物所致的消化系统毒性^[6]。白花蛇舌草有抗肿瘤和免疫调节作用,对急性淋巴细胞型、粒细胞型、单核细胞型以及慢性粒细胞型的肿瘤细胞有较强的抑制作用^[7]。

总之,健脾理气扶正中药的结合应用虽然无法明显提高患儿的生存率,但可提高患儿化疗的耐受力,降低化疗的毒副作用,提高生活质量。

参 考 文 献

1 Sivaprakasam P, Gupta AA, Greenberg ML, et al. Survival and long-term outcomes in children with hepatoblastoma treated with continuous infusion of cisplatin and doxorubicin. *Pediatr Hematol*[J]. *Oncol*,2011,33(6):226-330.

2 Meyers RL, Katzenstein HM, Malogolowkin MH. Predictive value of staging systems in hepatoblastoma[J]. *Clin Oncol*, 2007,25(6):737.

3 Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma:a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94[J]. *Cancer*,2002,95(1):172-182.

4 田莉,史学,祝秀丹,等. 中药对恶性实体瘤患儿化疗疗程影响的研究[J]. *北京中医药杂志*,2010,29(7):490-491.

5 史学,祝秀丹,王焕民,等. 中医扶正健脾法配合小儿实体肿瘤化疗的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*,2007,27(6):542-544.

6 周坚,刘时觉,林建武,等. 黄芪注射液对肿瘤化疗减毒作用的临床观察[J]. *浙江中医杂志*,2007,42(3):179-180.

7 单保恩,张金艳,杜肖娜,等. 白花蛇舌草的免疫学调节活性和抗肿瘤活性[J]. *中国中西医结合杂志*,2001;21(5):370-371.