

中西医结合治疗肝细胞癌研究进展

田志鹏¹, 初玉婷², 石 玉^{3*}

¹威海市文登区卫生健康局, 中医药科, 山东 威海

²威海市口腔医院, 中医理疗科, 山东 威海

³包头市昆区昆河镇林荫社区卫生服务中心, 中医科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2024年10月8日; 录用日期: 2024年11月2日; 发布日期: 2024年11月11日

摘 要

肝细胞癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤, 其病因复杂, 致病因素广泛, 病程进展快, 预后差, 死亡率高, 是严重威胁人类生命健康的疾病之一。目前对于肝细胞癌的治疗, 西医方面主要是手术早期切除、肝移植、局部消融治疗、放疗、化疗和免疫治疗等, 虽然取得不错的疗效, 但仍存在生存率不高, 不良反应与复发等问题。综合当前各种治疗方法, 不断寻求最优治疗方案显得尤为重要。中医药是一个伟大的宝库, 距今已有5000多年的历史, 在西医传入之前对华夏人民生命健康作出了巨大的贡献, 在西医传入之后, 中医药凭借独有的理论和辨证施治的优势依然发挥着不可替代的作用。中医把肝细胞癌病机归结为肝郁脾虚、气滞血瘀、湿热毒聚、肝肾阴虚、气阴两虚, 注重辨证论治的个体化治疗, 并且始终重视正气的作用, 强调整体调节, 无论肝细胞癌发展到哪种时期, 都可以进行中医药治疗, 并且可以配合针刺、艾灸、穴位敷贴等中医特色治疗方法, 有效缓解患者临床症状。因此中西医结合治疗肝细胞癌可以优势互补, 是降低术后复发率、减少副作用、提高生存率的有效措施。

关键词

肝细胞癌, 手术切除, 经动脉化疗栓塞, 免疫疗法, 中医疗法, 中西医结合

Research Progress in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Combination of Traditional Chinese and Western Medicine

Zhipeng Tian¹, Yuting Chu², Yu Shi^{3*}

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Weihai City Wendeng District Health Bureau, Weihai Shandong

²Physiotherapy Department of Traditional Chinese Medicine, Weihai Stomatological Hospital, Weihai Shandong

³Traditional Chinese Medicine Department, Baotou City Kun District Kunhe Town Linyin Community Health Service Center, Baotou Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 田志鹏, 初玉婷, 石玉. 中西医结合治疗肝细胞癌研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 644-649.
DOI: 10.12677/acm.2024.14112927

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor of digestive system in China. It has complex etiology, extensive pathogenic factors, rapid course of disease, poor prognosis and high mortality. It is one of the diseases that seriously threaten human life and health. At present, for the treatment of hepatocellular carcinoma, western medicine mainly focuses on early surgical resection, liver transplantation, local ablation therapy, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy, etc. Although good efficacy has been achieved, there are still problems such as low survival rate, adverse reactions and recurrence. Considering all kinds of current treatment methods, it is particularly important to constantly seek the best treatment plan. Traditional Chinese medicine is a great treasure house with a history of more than 5000 years. Before the introduction of Western medicine, traditional Chinese medicine made great contributions to the life and health of the Chinese people. After the introduction of western medicine, traditional Chinese medicine still plays an irreplaceable role with its unique theories and advantages of syndrome differentiation and treatment. TCM ascribed hepatocellular carcinoma to liver stagnation and spleen deficiency, qi stagnation and blood stasis, dampness-heat toxic accumulation, liver and kidney Yin deficiency, qi and Yin deficiency. It pays attention to individual treatment based on syndrome differentiation, and always attaches importance to the role of positive qi, emphasizing overall regulation. No matter what stage hepatocellular carcinoma develops to, TCM treatment can be performed, and it can be combined with acupuncture, moxibustion, acupoint application and other TCM-characteristic treatment methods, effectively relieving of patients' clinical symptoms. Therefore, the combination of traditional Chinese and western medicine in the treatment of hepatocellular carcinoma can complement each other's advantages, and is an effective measure to reduce the postoperative recurrence rate, reduce side effects and improve the survival rate.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Surgical Excision, Transarterial Chemoembolization, Immunotherapy, Chinese Medicine Therapy, Integration of Traditional Chinese and Western Medicine

Copyright © 2024 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. 中西医对于肝细胞癌的认识

肝细胞癌是肝细胞的恶性异常增殖，是最常见的原发性肝癌，在全世界范围内发病率高，是癌症最常见死亡原因之一[1]。肝癌的危险因素广泛，包括 HBV 感染、HCV 感染、黄曲霉素 B1 暴露、过度的酒精摄入、非酒精性脂肪肝、糖尿病、肥胖、吸烟等等[2]。由于现阶段人们生活水平的改善以及饮食习惯的改变，肥胖、糖尿病、代谢综合征和酒精性肝硬化等逐渐上升为全球性的健康问题，与之相关的肝细胞癌的发病率也日益成为医学界关注的焦点[3]。目前肝细胞癌常见治疗方法包括肝切除术、肝移植术、消融治疗、经动脉化疗栓塞(TACE)、放射治疗[4]等多种手段，而自从免疫疗法问世以来，昭示着肿瘤治疗的新时代[5]，免疫疗法可以通过调节肿瘤微环境，抑制促进肿瘤进展的因素，重新唤醒免疫细胞，控制肿瘤进展，延长晚期肝细胞癌患者生存期。目前应用比较多的是以细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4

(CTLA-4)和程序性死亡蛋白-1 及其配体(PD-1/PD-L1)为主的免疫检查点抑制剂,在临床上取得了非常不错的疗效[6],为晚期肝细胞癌治疗提供了更多的可能。

肝细胞癌在中医里没有具体病名,属于中医学的“积聚”、“臌胀”、“肥气”、“胁痛”、“癥瘕”、“痞气”等范畴。中医认为肝细胞癌的病因发生包括内因和外因两大类,主要因饮食内伤、情志失调、外邪侵袭、脏腑虚弱、先天不足等多种内外因素的长期作用,日久而成积,正如《中藏经》曰:“积聚、癥瘕、杂虫者,皆五脏六腑真气失而邪气并,遂乃生焉。盖因内外相感,真邪相犯,气血熏抟,交合而成也”,故肝癌的基本病机可以归结为肝郁脾虚、气滞血瘀、湿热毒聚、肝肾阴虚、气阴两虚[7]。同时,中医在辨证论治基础上重视正气在疾病发生、发展、治疗中的作用,《素问》曰:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”,《医宗必读》亦云:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”,明确指出正气不足致使外邪侵入产生癌毒,在人体正气虚弱之时,气血痰瘀毒湿互结于肝脏而形成肿瘤。因此在治疗时着重扶正祛邪,重视脾胃,陈建杰教授[8]针对“正虚、气滞、血瘀、痰浊及癌毒内生”的基本病机,治疗原则强调扶正祛邪,攻补兼施,治疗方面强调顾护中州以扶正,化湿解毒、活血软坚以祛邪。李春辉老师[9]总结历代医家的经验,认为正气亏虚是肝癌发生的基础,贯穿疾病发展演变的始末,故在肝癌的治疗中,常用益气健脾之法,促进气血生化,顾护后天之本,以改善患者的消化道功能及全身状况,减缓病情恶化。总的来说,中医药治疗注重扶正祛邪、整体调节,适用于肝细胞癌治疗的全过程,其辨证论治的个体化治疗,具有独特的优势。

2. 中医药联合手术切除治疗

2.1. 中医药可降低术后复发率

对于早期肝细胞癌,肝部分切除治疗是病人获得长期生存的重要治疗方法,手术切除的适应证为肝脏储备功能良好的 CNLC Ia 期、Ib 期和IIa 期肝细胞癌[4]。但需要注意的是,由于受宏观和/或微观血管侵犯、多灶性肿瘤和术前高甲胎蛋白水平等危险因素的影响,术后 5 年复发率约为 50%至 70% [10],因此降低术后复发率是肝细胞癌切除术后的关键。有研究显示,结合中医药扶正祛邪治疗能够有效降低术后复发率,一项全国多中心、随机对照临床研究表明,原发性肝癌根治切除术后联合中药槐耳颗粒能够延长患者无复发生存期和总体生存期、降低肝外复发率[11];通过对多中心的回顾性研究,陈红云等发现肝癌切除术后联合华蟾素治疗可降低复发或转移率[12]。

2.2. 中医药促进术后胃肠功能恢复

肝细胞癌切除术后胃肠功能障碍也是需要关注的,术后胃肠功能障碍主要表现为排气、排便延迟,腹胀,腹痛,恶心呕吐等症状,影响患者康复,增加并发症风险,对患者长期生存和生活质量均会产生严重影响。中医药治疗术后胃肠动力障碍有独特的优势[13],中医认为肝细胞癌术后胃肠功能障碍的发生主要是因为手术金刃伤及血脉,气滞血瘀,导致脾胃升降失调,腑气不通,治宜健脾醒胃、祛瘀导滞、理气通腑。有实验证明通过选用中药大黄、枳壳、莱菔子、厚朴、砂仁、香附、桃仁灌肠给药,观察结果中药灌肠观察组胃肠动力指标(肠鸣音恢复、肛门排气、肛门排便)恢复均早于对照组,中药灌肠观察组改善效果更好,由此提示中药灌肠可促进肝细胞癌术后患者胃肠功能的恢复[14]。

2.3. 中医药可整体提高术后的预后情况

手术创伤会在一定程度上损伤元气,对患者机体会造成一定的创伤及不良反应,术后联合中医药治疗可提高患者的耐受性及术后康复水平。有研究表明采用补肾健脾治疗方法应用于早期肝细胞癌术后患者,固护其脏腑元气,增强机体免疫和恢复正气的能力,有效减少患者术后愈合时间[15]。若在术后配合

健脾益气、固本培元的中药,可显著增强自然杀伤细胞的活性,有效改善了细胞免疫功能,提高疾病控制率,远期预后较好[16]。

3. 中医药联合 TACE

TACE 是中期肝细胞癌的标准治疗方法[17]。当一些患者由于年龄大、肝功能障碍和严重的合并症等临床因素,并不适合手术治疗时,可以采用 TACE 治疗方法,具有高危复发因素的肝细胞癌病人手术切除后,也可以采用辅助性 TACE 治疗,降低复发率、延长生存期[4]。TACE 又称为介入治疗,是通过化疗药物或栓塞剂阻断肿瘤细胞的血供,导致肿瘤细胞缺血缺氧坏死,其安全性高、创伤小、可多次反复操作、肿瘤局部药物浓聚、术后病灶明显缩小,是世界上公认的非手术治疗原发性肝癌的主要方法之一。

但是 TACE 也存在一些局限性,如以腹痛、发热和肠梗阻为特征的栓塞后综合征,以及肝功能一定程度上的损害和骨髓抑制等。因此将中医药与 TACE 结合治疗可以增强患者免疫功能,减少毒副作用,提高抗癌作用。刘婷莉等[18]观察发现癌痛消方与 TACE 联合治疗可有效地控制肿瘤进展,提高近期疗效,缓解症状,增强免疫。参赭培气汤出自《医学衷中参西录》,具有益气活血,清热养阴的功效,贾磊等[19]研究证明参赭培气汤能明显改善患者临床症状,增强免疫功能,具有明显的保肝作用,安全性可靠。方良等[20]运用益气消积、调节气机法,使用八珍汤合化积丸加减,联合 TACE 治疗中晚期的原发性肝癌,结果显示有效缓解患者症状,并且减少复发。王静等[21]对实施 TACE 治疗的中晚期血瘀郁结证肝癌患者辅助应用金龙胶囊,观测结果发现联合治疗可发挥免疫调节作用,有效抑制肿瘤增殖,改善临床症状,提高治疗效果。

4. 中医药联合免疫治疗

当肝癌发展到晚期时常伴随着血管、淋巴结侵犯和肝外转移等,成为肝切除、肝移植的禁忌证,局部消融以及 TACE 也失去了临床价值,因此寻求对全身性的治疗方法成为首要选择。近来,阿替丽珠单抗联合贝伐珠单抗已经取代索拉菲尼成为不可切除肝细胞癌一线治疗方案,让我们意识到免疫疗法在肝细胞癌治疗中具有无限前景。作为晚期原发性肝癌患者的治疗方案,免疫治疗不是直接破坏肿瘤细胞,而是通过调节肿瘤微环境来逆转免疫抑制,重新唤醒免疫细胞来对抗肿瘤细胞,这与中医祛邪扶正理念不谋而合[22]。

免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、溶瘤病毒、细胞因子等,目前研究应用较多的是免疫检查点抑制剂[23],免疫检查点抑制剂可以阻断肝肿瘤细胞对细胞毒性 T 细胞的抑制作用,使细胞毒性 T 细胞保持活性,杀灭肿瘤细胞,达到恢复人体正常生理功能的目的。目前,PD-1 单抗纳武利尤单抗、帕博利珠单抗已陆续获得 FDA 批准,作为索拉菲尼治疗失败的二线治疗药物[24],卡瑞利珠单抗被我国药监局批准用于接受过索拉菲尼或奥沙利铂化疗的中晚期肝细胞癌治疗[25]。PD-L1 单抗阿替丽珠单抗、杜瓦鲁单抗、阿维拉单抗也在临床试验中显示出有一定疗效[26]。而基于当前的多学科协作诊疗模式,肝癌的免疫治疗更多强调联合治疗[27],目前免疫联合治疗的方向主要有双免疫检查点抑制剂联合、免疫检查点联合放化疗、免疫检查点联合抗血管生成药物等[28]。

中医药如何与其更好地结合,更有效地发挥优势,是值得深入思考的问题。中药可以通过调补机体气血阴阳,提高或改善机体免疫功能,逆转免疫逃逸,重塑肿瘤微环境或抑制肿瘤细胞生物学活性,抑制肿瘤细胞生长[29]。已有临床观察发现疏肝理脾方配合卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌患者,可以从整体上提高其临床疗效,提高患者生存质量,降低肿瘤标志物水平,为后续治疗提供更多机会[30]。并且有研究发现薯蓣丸可能通过抑制负性免疫调控因子 PD-1/PD-L1,促进淋巴细胞 CD4⁺与 CD8⁺的表达,发挥肿瘤杀伤作用,抑制肝癌小鼠皮下移植瘤生长[31]。益气健脾之黄芪四君子汤可有效改善患者临床症状和体

征,发挥抗肿瘤、增强机体免疫力的作用,对气血亏虚型中晚期原发性肝癌患者有较好的治疗效果[32]。

5. 小结

肝细胞癌发病率近年来一直呈持续上升趋势,已严重威胁中国人民身体健康,中医与西医治疗各自都有一定的优势。外科手术是早期肝细胞癌的首选治疗方法,除此之外,消融治疗和介入治疗也是早期患者和失去手术机会的中晚期肝细胞癌患者的有效治疗方法,针对无法手术、出现肝外转移的患者,放射治疗和分子靶向药物及免疫治疗也是可行的方法,但单纯西医治疗也存在治疗不彻底,有一定复发率及不良反应大的问题。辨证论治是中医治病的基本特点,也是中医治病的精髓所在,中医药可以结合患者不同分期和个体差异运用在肝细胞癌任何阶段,给予活血化瘀、疏肝健脾、滋补肝肾、扶正祛邪等中药治疗,而且还可以使用中医特色治法如针灸、穴位敷贴等,缓解癌性疼痛、腹胀、腹水,帮助术后恢复胃肠功能[33]。中药注射剂也是中医药治疗的一大创新,改变了传统中医治病的形式,通过注射、灌注等形式直接将中药注射进患者体内,药物起效更加迅速且避免了对患者肠胃的刺激[34]。但单纯中医治疗也存在见效慢,周期长等缺点。单纯一种西医或中医治疗方法无法有效地抑制肿瘤的发展,肝细胞癌作为全球最常见恶性肿瘤之一,在现代肿瘤治疗时代背景下,中西医结合治疗制订最佳的个体化综合治疗方案,优势互补,增效减毒,具有明显的优势,也是未来肝细胞癌治疗的努力方向。

参考文献

- [1] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
- [2] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2)
- [3] 张鹭, 江建宁. 原发性肝癌发病机制和治疗的最新进展[J]. 肝脏, 2020, 25(5): 455-458.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4): 273-309.
- [5] Pinter, M., Scheiner, B. and Peck-Radosavljevic, M. (2020) Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Focus on Special Subgroups. *Gut*, **70**, 204-214. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321702>
- [6] Federico, P., Petrillo, A., Giordano, P., Bosso, D., Fabbrocini, A., Ottaviano, M., et al. (2020) Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Novel Perspectives. *Cancers*, **12**, Article 3025. <https://doi.org/10.3390/cancers12103025>
- [7] 陆检英, 周海燕, 张高彬, 等. 原发性肝癌中西医结合治疗进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(36): 71-73+85.
- [8] 成扬, 倪赛赛, 陈建杰. 陈建杰教授运用中医辨证论治治疗肝癌术后经验探析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(11): 861-863+867.
- [9] 任晓琳, 王润珍, 陈剑峰, 等. 李春辉老中医治疗原发性肝癌经验介绍[J]. 新中医, 2020, 52(2): 194-196.
- [10] Sugawara, Y. and Hibi, T. (2021) Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *BioScience Trends*, **15**, 138-141. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01094>
- [11] Chen, Q., Shu, G., Laurence, A.D., et al. (2018) Effect of Huaier Granule on Recurrence after Curative Resection of HCC: A Multi-Centre, Randomized Clinical Trial. *Gut*, **67**, 2006-2016.
- [12] 陈红云, 岳小强, 陈喆. 中医治疗方案在肝癌患者术后应用的初步分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(6): 484-486+525.
- [13] 中国中西医结合学会围手术期专业委员会, 广东省中西医结合学会围手术期专业委员会. 中西医结合围手术期胃肠动力管理中国专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(1): 6-11.
- [14] 牟弘毅, 李雪艳, 陈怡, 等. ERAS 理念联合中药灌肠对肝癌术后患者胃肠功能恢复的影响[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(3): 435-437.
- [15] 何娜娜, 王冬梅, 张新军. 补肾健脾方联合扶正抑瘤方治疗原发性肝癌术后疗效及对血清免疫因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2309-2311.
- [16] 雷华涛. 手术配合中药治疗原发性肝癌III期疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(1): 50-51.

- [17] Chang, Y., Jeong, S.W., *et al.* (2020) Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **31**, Article 8165.
- [18] 刘婷莉, 邓艺, 沈轩宇. 癌痛消方联合 TACE 治疗原发性肝癌临床疗效及对免疫因子的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 32-35.
- [19] 贾磊, 张跃强, 曾祥学. 参赭培气汤联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(3): 584-588.
- [20] 方良, 林祖庆. 八珍汤合化积丸加减结合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(18): 57-59.
- [21] 王静, 贾建伟, 苗静, 等. 肝动脉化疗栓塞联合金龙胶囊治疗血瘀郁结证中晚期肝癌疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(4): 367-370.
- [22] 陈刚, 吴嫣然, 李婧. 免疫治疗时代对恶性肿瘤中西医结合治疗的思考[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(3): 376-380.
- [23] 王东, 陈玉晓, 董转丽, 等. 中晚期肝癌免疫治疗现状与前景[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(11): 2065-2068.
- [24] Nakano, S., Eso, Y., Okada, H., Takai, A., Takahashi, K. and Seno, H. (2020) Recent Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article 775. <https://doi.org/10.3390/cancers12040775>
- [25] Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., Chen, Z., Chai, X., Xiong, J., *et al.* (2020) Camrelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 571-580. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30011-5)
- [26] Vogel, A., Bathon, M. and Saborowski, A. (2021) Advances in Systemic Therapy for the First-Line Treatment of Unresectable HCC. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **21**, 621-628. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1882855>
- [27] 丁晓毅, 王征, 石洁, 等. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 278-285.
- [28] 程石, 张洪义. 中晚期肝细胞癌的免疫靶向治疗现状[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 50(5): 523-526.
- [29] 杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化瘀解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 172-178.
- [30] 张想, 夏黎明. 疏肝理脾方联合卡瑞利珠单抗治疗晚期原发性肝癌临床观察[J]. 山西中医, 2022, 38(2): 37-39.
- [31] 邓哲. 薯蓣丸抑制 HIF-1 α 改善肝癌微环境缺氧与免疫逃逸的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [32] 唐亚乐, 韩涛. 黄芪四君子汤对气血亏虚型中晚期原发性肝癌免疫功能的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(9): 20-22.
- [33] 龚纯, 曹献, 谢小玲, 等. 中西医治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 大众科技, 2021, 23(5): 87-90.
- [34] 钊梦媛, 张国梁. 中医药治疗原发性肝癌的切入点与难点[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2016-2024.