

中医药干预中晚期PLC肝动脉灌注化疗术后恶心呕吐的研究进展

许娟娟¹, 唐伟国², 付星开², 刘 源^{2*}

¹成都中医药大学中西医结合临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院, 肿瘤介入科, 四川 成都

收稿日期: 2024年9月27日; 录用日期: 2024年11月5日; 发布日期: 2024年11月19日

摘 要

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)因其发病隐匿, 大部分患者确诊时已经处于中晚期。近年来随着介入治疗的发展, 肝动脉持续性灌注化疗(Hepatic Artery Infusion Chemotherapy, HAIC)越来越受到国内关注并逐渐成为中晚期PLC的重要治疗方案。但HAIC术后仍会出现较多不良反应, 其中胃肠道症状最为常见。临床观察发现中医药干预能加速恢复胃肠道功能, 对减轻HAIC术后胃肠道反应具有潜在作用优势。本综述主要阐述中医药改善HAIC术后胃肠道反应的治疗现状, 有望为中晚期PLC HAIC术后胃肠道反应的防治提供新思路与新方法。

关键词

原发性肝癌, 肝动脉灌注化疗, 静脉化疗, 胃肠道不良反应, 中医药

Research Progress of TCM Intervention on Nausea and Vomiting after PLC Hepatic Arterial Perfusion Chemotherapy

Juanjuan Xu¹, Weiguo Tang², Xinkai Fu², Yuan Liu^{2*}

¹College of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Tumor Interventional, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Sep. 27th, 2024; accepted: Nov. 5th, 2024; published: Nov. 19th, 2024

文章引用: 许娟娟, 唐伟国, 付星开, 刘源. 中医药干预中晚期 PLC 肝动脉灌注化疗术后恶心呕吐的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 3022-3026. DOI: 10.12677/tcm.2024.1311445

Abstract

Primary liver cancer (PLC) is a common gastrointestinal tumor worldwide. Limited by the characteristics of hidden onset, PLC is mostly diagnosed in the middle and late stages, and chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy are the main treatment methods. Studies have shown that hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) has advantages of better efficacy and less toxic side effects compared with intravenous chemotherapy, and has become an important treatment program for PLC in the middle and late stages. However, there are still many adverse reactions after HAIC, among which gastrointestinal symptoms are the most common. Clinical observation shows that Chinese medicine intervention can accelerate the recovery of gastrointestinal function and has potential advantages in alleviating gastrointestinal reaction after HAIC operation. This review mainly describes the current situation and prospect of improving gastrointestinal reactions after HAIC with traditional Chinese medicine, which is expected to provide new ideas and new methods for the prevention and treatment of gastrointestinal reactions after PLC HAIC.

Keywords

Primary Liver Cancer, Hepatic Arterial Perfusion Chemotherapy, Intravenous Chemotherapy, Gastrointestinal Adverse Reactions, Traditional Chinese 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. 引言

在 2020 年全球恶性肿瘤的统计学报告中显示：恶性肿瘤中肝癌死亡率居于第三位[1]。在我国，肝癌的死亡率居恶性肿瘤的第二位，是临床上最常见的恶性肿瘤[2]。由于 PLC 早期具有隐匿性，不易被诊断，大多数患者确诊时已失去手术指征[3]。故当前中晚期 PLC 的治疗仍采用放疗、化疗、免疫及靶向等综合治疗方式。传统的全身静脉化疗存在化疗药物剂量过大、全身毒副反应明显、肿瘤局部药物浓度低等劣势。而 HAIC 因其局部化疗药物浓度高、全身毒副反应小等特点目前被广泛应用于临床[4]。但与传统化疗相似，HAIC 术后仍会出现恶心、呕吐等胃肠道症状，临床上常规治疗手段为予以 5-HT₃ 受体拮抗剂、激素等对症支持治疗。笔者发现中医药干预能减轻 HAIC 术后胃肠道反应。本文就 HAIC 术后胃肠道症状的中医药干预相关研究进展做一综述，希望能够为 HAIC 术后胃肠道反应的防治提供新思路与新方法。

2. HAIC 相对静脉化疗有更显著的临床疗效

HAIC 作为肝癌介入治疗的一种，是经股动脉(或其他外周动脉)插管将化疗药物长时间持续灌注进入肝恶性肿瘤供血动脉的一种肝脏局部灌注化疗，与全身静脉化疗相比较，局部肿瘤药物浓度可高出 6 倍[5]，同时可以根据患者病情变化，肿瘤有无转移等放置管道，实现更为精准的化疗[6]。张永镇等通过多项临床研究对比发现：HAIC 在治疗中晚期 PLC 中不仅可以控制肿瘤发展，降低肿瘤分期实现手术切除，还可以在 PLC 合并门静脉癌栓中延缓肝衰竭、食管胃底静脉曲张等并发症的出现[7]。魏晓晴、吴杰等[8]通过收集直肠癌肝转移患者 86 例，实验组(n = 44)采用 HAIC 联合区域动脉灌注治疗，对照组(n = 42)采用单纯静脉化疗，研究结果发现：实验组和对照组 3 年内肝转移率 7.1%对 22.7%、局部复发率分别为 4.8%对 20.5%，两组差异均有统计学意义；观察组和对照组患者 5 年总生存率分别为 81.8%和 61.4%；观察组

恶心、呕吐、等不良反应发生率也均低于对照组,结果证明肝动脉联合区域动脉灌注化疗能有效降低局部的复发率和肝转移率,提高患者5年生存率并减少恶心、呕吐等不良反应的发生。

3. 胃肠道反应是 HAIC 术后主要的不良反应

当前,中晚期 PLC 主要采用以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙),经肝动脉导管泵入持续 46~48 h,每 3~4 周重复[9]。但是以奥沙利铂为主的方案在抗肿瘤的同时也产生了很多不良反应。马良等[10]通过收治 40 例 HAIC (FOLFOX)后的患者,观察患者术后不良反应,研究结果发现:胃肠道反应为奥沙利铂术后主要的不良反应[11]。王谨等通过选取 165 例采用 FOLFOX 治疗后的患者,其中出现化疗后不良反应的患者有 71%,胃肠道反应占 27.84%。夏琳等[12]通过收集采用 FOLFOX 方案后的患者 65 例,其结果证明化疗后患者胃肠道反应明显,达到 57.14%。虽然 HAIC 是在肿瘤局部灌药,相对静脉化疗减少了化疗药物剂量,降低了毒副作用[13],但患者仍会出现胃肠道的不良反应。张玉凤等[14]通过分析并随访了 32 例接受肝动脉灌注化疗的患者,通过 CTCAE 5.0 评估不良反应,其中 32 例患者中有 22 例(68.75%)出现了不良反应,其中恶心呕吐占 21.88%;李武浩等[15]在中医药防治肝动脉灌注化疗相关不良反应研究进展中也提及 HAIC 后可引起严重的胃肠道反应(恶心呕吐、泛酸、纳差);刘建吉等[16]通过收集行 HAIC 术后的 87 例患者,发现出现胃肠道反应有 57 例,占 69.51%。综合上述研究可见,胃肠道反应是 HAIC 术后常见的临床反应。

4. 中医药对于 HAIC 术后出现胃肠道反应的认识

古代对肝癌之名并无确切记载,大概属于“肝积”、“积聚”等范畴。从《医宗必读·积聚篇》曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”到《诸病源候论·积聚病诸侯》曰:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受于风邪,搏于脏腑之气所为也。”都说明肝癌的病机不外乎正气不足和外邪侵袭。中医认为化疗药物损伤脾胃,脾胃升降失职,脾气不升易生腹泻,胃不降逆发为恶心、呕吐。

4.1. 中医药治疗胃肠道反应的基础研究

中医药治疗胃肠道反应有着确切的药理研究基础。研究发现[17]半夏泻心汤通过调节胃泌素、P 物质、血管活性肽含量和机体免疫机制,进而增加表皮生长因子 EGF 含量、提高 PCNA 的阳性表达率来起到缓解化疗后引起的恶心、呕吐。Cai 等[18]研究发现,四磨汤可以通过调节慢性应激小鼠血清中 MTL 和胆囊收缩素(CCK)的水平来增强小鼠胃肠动力。胡娟等[19]在研究发现,四磨汤可能通过促进 MTL、胃泌素(GAS)等胃肠激素的释放和胃肠黏膜生长加强胃肠运动,从而对幼龄小鼠厌食症发挥治疗作用。郑君[20]将 60 只大鼠随机分为对照组和模型组,观察甘草泻心汤中甘草总黄酮对其影响效果,结果表明:高、低剂量组大鼠胃液分泌受到抑制;林晓春等[21]通过建立大鼠慢性浅表性胃炎模型并给予甘草总黄酮分组治疗,结果表明,高、中剂量组的胃酸分泌间接受到抑制;两项研究均可表明甘草泻心汤可以调节胃酸分泌,缓解胃肠道症状。吕苑等[22]-[26]通过探究抗胃黏膜损伤、调节胃肠活动、促进消化吸收、增加胃肠道黏膜的损伤作用、调节胃肠道激素、等方面证实了四君子汤可以治疗胃肠道引发的一系列症状。

4.2. 中医药治疗胃肠道反应的临床研究

中医药治疗胃肠道症状有独特的优势。霍斌等[27]人通过收集肿瘤化疗后有胃肠道反应的病人 84 例,主要为恶心、呕吐,食欲不佳等症状,分为实验组和常规组,常规组给予西医对症治疗,静脉滴注盐酸昂丹司琼注射液,实验组服用中药处方汤剂半夏泻心汤加減,研究结果发现:应用半夏泻心汤加減治疗的实验组的总有效达到 97.6%,高于常规西药组 85.7%,有着更好更稳定的临床疗效。因大部分 PLC 患者 HAIC 术后焦虑,心情抑郁[28],严重影响患者术后恢复和生活质量。四磨汤可通过疏肝降逆,在缓解

患者焦虑[29]的同时加速胃肠道功能的恢复。陈欣等[30]通过收治原发性肝癌术后患者 90 例, 治疗组给予术后口服四磨汤治疗, 对照组给与常规的术后处理和对症治疗, 结果证实治疗组口服四磨汤相对对照组能够极大地缩短患者的排便和排气时间, 加速胃肠道功能的恢复。范文轩等[31]用四磨汤治疗原发性肝癌介入化疗栓塞术后胃肠功能障碍, 临床证实可以获得良好的疗效。中医药通过辩证论治的方法也可以取得良好的临床疗效。张栋等[32]采用四君子汤加减治疗化疗后胃气虚型的胃肠道反应, 结果显示: 四君子汤能够大幅度降低化疗后毒副反应发生率; 呼永华等[33]通过收集 78 例化疗后脾虚湿困的患者进行分组, 实验组采用参苓白术散加西医对症支持, 对照组采用单纯西药治疗, 结果显示实验组中患者胃肠道发生率仅为 30.7%, 低于单纯西药组; 李勇等[34]单以甘草泻心汤治疗肿瘤化疗后脾胃虚痞型的消化道反应, 临床结果显示: 甘草泻心汤能够有效地减轻肿瘤患者化疗后的胃肠道反应, 有效率达 78.5%, 且增强患者对化疗的耐受性; 应宣施、智严等[35]观察温胆汤防治肿瘤化疗后痰湿气滞型呕吐的疗效。结果显示: 加用温胆汤的治疗组比单用西药的对照组总有效率高出 23.3%, 呕吐缓解速度明显加快。

5. 小结

随着介入医学的发展, HAIC 已成为 PLC 重要的治疗手段, 虽然相对于传统的静脉化疗, HAIC 可以减轻化疗后的毒副反应, 但术后出现的胃肠道反应仍会影响患者的术后恢复和生活质量。中医药通过整体观念和辩证论治可以达到良好的临床效果, 且有着明确的药理基础, 有着广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] Sieghart, W., Huckle, F. and Peck-Radosavljevic, M. (2015) Transarterial Chemoembolization: Modalities, Indication, and Patient Selection. *Journal of Hepatology*, **62**, 1187-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>
- [4] Brown, Z.J., Hewitt, D.B. and Pawlik, T.M. (2021) Combination Therapies Plus Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Snapshot of Clinical Trial Progress. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **31**, 379-391. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2008355>
- [5] Ma, T., Tan, L., Shao, H., Liu, T., Xu, Y., Cui, Y., et al. (2017) Direct to Tumor: Transarterial Administration of Gold Nanoshells with Enhanced Targeting and Photothermal Therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **13**, 795-804. <https://doi.org/10.1166/jbn.2017.2398>
- [6] 石明, 何敏柯, 陈敏山. 肝动脉灌注化疗的现状与前景[J]. 外科理论与实践, 2020, 25(1): 10-14.
- [7] 张永镇, 赵梦鹏, 王文明, 韩新强. 肝动脉灌注化疗在晚期肝癌中的临床应用研究进展[J]. 临床普外科电子杂志, 2022, 10(4): 34-38.
- [8] 魏晓晴, 吴杰, 宋磊, 白建新, 杨笑宏, 高飞, 高金琦. 结直肠癌术后区域性动脉灌注化疗与静脉化疗[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(1): 32-37.
- [9] 张猛, 张全, 杨季红, 等. GEMOX 方案与 FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1355-1357.
- [10] 马杨. 奥沙利铂在肝癌介入治疗中的临床应用分析[J]. 实用临床护理学杂志, 2018, 3(4): 177-181.
- [11] 王瑾. FOLFOX 化疗方案的不良反应及处理方案观察[J]. 海峡医学, 2017, 29(11): 286-287.
- [12] 夏琳, 尚春迎, 赵景娟, 等. FOLFOX6、SOX、mFOLFOX6 三种化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应评价[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 102-104.
- [13] 刘德华, 魏宏, 王少雷. 肝动脉灌注化疗栓塞与全身静脉化疗结肠癌肝转移疗效比较[J]. 中国现代手术学杂志, 2016, 20(8): 259-262.
- [14] 张玉凤. 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗合并血管侵犯的肝细胞肝癌的疗效与安全性[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022: 1-24.
- [15] 李武浩, 许允琪. 中医药防治肝动脉灌注化疗相关不良反应研究进展[J]. 陕西中医, 2022, 43(5): 673-676.

- [16] 刘建吉, 石欲, 张剑飞, 等. 中药治疗肿瘤介入治疗后胃肠道反应例[J]. 河南中医药学刊, 2001, 16(2): 29.
- [17] 牛倩倩, 赵远红. 半夏泻心汤治疗化疗所致恶心呕吐的研究现状[C]//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会摘要集. 2019: 80.
- [18] Cai, G., et al. (2011) Simotang Enhances Gastrointestinal Motility, Motilin and Cholecystokinin Expression in Chronically Stressed Mice. *World Journal of Gastroenterology*, 17, 1594-1599. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1594>
- [19] 胡娟, 刘莉, 米本中, 等. 四磨汤对幼龄小鼠厌食症模型的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 27-31.
- [20] 郑君. 甘草总黄酮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用及药理机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [21] 林晓春, 陈育尧, 白殊同, 等. 甘草总黄酮对慢性浅表性胃炎大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 299-304.
- [22] 彭成, 雷载权. 四君子汤对消化、运动、吸收作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1995, 11(5): 6-8.
- [23] 张曼, 陈蔚文. 四君子汤 A、B 成分双向调节大鼠胃运动的 M 受体作用机制[J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(4): 9-11.
- [24] 易崇勤, 孙建宁, 张家俊, 等. 四君子汤调整小鼠运化功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合, 1997, 15(5): 126-129.
- [25] Brandtzaeg, P., Nihlsen, D.E., Rognum, T.O. and Thrane, P.S. (1991) Ontogeny of the Mucosal Immune System and IgA Deficiency. *Gastroenterology Clinics of North America*, 20, 397-439. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(21\)00564-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(21)00564-1)
- [26] 任平, 黄熙, 谢良杰. 四君子汤对脾虚模型大鼠胃动素及前列腺素 E2 的影响[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(6): 7-8.
- [27] 霍斌. 肿瘤化疗后胃肠道反应的中医证治及用药规律探讨[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(7): 133-134.
- [28] 李君, 李映兰, 谢咏湘. 恶性肿瘤患者抑郁焦虑状态临床调查分析[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(7): 1003-1005.
- [29] 霍会霞, 孙慧, 张云封, 等. 中药沉香的药理作用和质量控制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(2): 152-155, 159.
- [30] 陈欣. 中医穴位治疗联合四磨汤口服对原发性肝癌患者术后胃肠功能恢复的影响研究[J]. 青岛医药卫生, 2020, 52(2): 85-88.
- [31] 范文轩, 王三虎, 黄瑞, 等. 四磨汤口服液治疗原发性肝癌介入化疗栓塞术后胃肠功能障碍 41 例临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(8): 632-633.
- [32] 张栋, 陈钦, 莫健平. 四君子汤联合阿扎司琼治疗肺癌化疗胃肠道反应 104 例随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(9): 121-123.
- [33] 呼永华, 张慧芳. 参苓白术散对小细胞肺癌患者行 EP 方案化疗胃肠道反应的疗效观察[J]. 甘肃医药, 2013, 32(11): 817-818.
- [34] 李勇, 程璐. 甘草泻心汤治疗肿瘤化疗后消化道反应临床观察[J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1091-1093.
- [35] 施智严, 劳高权. 温胆汤防治肿瘤化疗所致呕吐 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(6): 98-100.