

# 肝病膏外治法对中晚期原发性肝癌“三阶梯”协同止痛及抑瘤疗效研究

肖小明

湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院) 412000

**[摘要] 目的** 研究肝病膏外治法对中晚期原发性肝癌“三阶梯”协同止痛及抑瘤疗效。**方法** 选取 2013 年 2 月到 2014 年 12 月我院收治的 60 例中晚期原发性肝癌患者, 随机将其分成对照组与研究组各 30 例, 对照组应用“三阶梯”止痛法治疗, 研究组在对照组的基础上加用肝病膏外治法治疗, 对比两组患者治疗后的止痛及抑瘤疗效。**结果** 对比两组患者治疗后的疼痛评分, 研究组明显低于对照组, 差异显著( $P<0.05$ ); 对照组的总有效率为 76.7%, 研究组的总有效率为 93.3%, 研究组明显高于对照组, 对比差异显著( $P<0.05$ )。**结论** 肝病膏外治法对中晚期原发性肝癌“三阶梯”协同止痛及抑瘤疗效显著, 值得推广。

**[关键词]** 肝病膏外治法; 中晚期原发性肝癌; 三阶梯止痛法

**[中图分类号]** R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-9561(2017)02-004-02

**[基金项目]** 课题项目编号(201352)

Liver paste external therapy for advanced hepatocellular carcinoma "three steps" and Study on antitumor effect of synergistic analgesic

Xiao Xiaoming (The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, Zhuzhou 412000)

**[Abstract] Objective** To study the liver paste external treatment of primary liver cancer with "three steps" the synergistic analgesic and antitumor effect. **Methods** 60 cases admitted to our hospital with advanced primary liver cancer patients were randomly divided into control group and study group with 30 cases in each group, the control group used the "three step analgesia treatment, study group on the basis of the control group with liver paste treatment, analgesic and antitumor efficacy of two groups of patients after treatment. **Results** the two groups were compared after treatment pain score, the study group was significantly lower than the control group, the difference was significant ( $P<0.05$ ); the control group the total effective rate was 76.7%, the total efficiency of research group was 93.3%, the study group was significantly higher than the control group, had significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion** liver paste external therapy for advanced hepatocellular carcinoma "three steps" the synergistic analgesic and antitumor effect is significant, worthy of promotion.

**[Key words]** liver paste external treatment; primary hepatic carcinoma; three step method; analgesia; tumor

原发性肝癌(Primary hepatic carcinoma, PHC)是一种常见恶性肿瘤, 发病率与死亡率均较高。目前, 临床上治疗原发性肝癌的方法有很多, 主要包括外科手术、肝动脉化疗栓塞、局部无水酒精注射、射频消融等, 但均具有一定的局限性, 需要结合药物进行辅助治疗。基于此, 本研究为了进一步探讨肝病膏外治法对中晚期原发性肝癌“三阶梯”协同止痛及抑瘤疗效, 选取我院 2013 年 2 月到 2014 年 12 月期间收治的 60 例患者的临床资料进行分析, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 2 月到 2014 年 12 月我院收治的 60 例中晚期原发性肝癌患者, 所有患者均经 CT、数字减影血管造影、肝穿刺活检等检查证实, 符合第 8 届全国肝癌学术会议通过的《原发性肝癌的临床诊断标准》中的相关诊断标准, 预计生存期  $>3$  个月<sup>[1]</sup>。随机将其分成对照组与研究组各 30 例。对照组: 男 14 例, 女 16 例; 年龄 28-76 岁, 平均(52.5±11.2)岁; 肿瘤大小 1-5cm, 平均(3.1±1.2)cm; 中期 21 例, 晚期 9 例; 轻度疼痛 2 例, 中度疼痛 15 例, 重度疼痛 13 例。研究组: 男 15 例, 女 15 例; 年龄 28-74 岁, 平均(52.1±11.3)岁; 肿瘤大小 1-5cm, 平均(3.2±1.3)cm; 中期 22 例, 晚期 8 例; 轻度疼痛 2 例, 中度疼痛 16 例, 重度疼痛 12 例。对比两组患者的基线资料, 差异不显著( $P>0.05$ ), 有可比性。

### 1.2 方法

对照组应用“三阶梯”止痛法治疗, 研究组在对照组的基础上加用肝病膏外治法治疗。(1)“三阶梯”止痛法: 轻度疼痛者采用第一阶梯用药方案, 即以非甾体类抗炎药物治疗为主; 中度疼痛者采用第二阶梯用药方案, 即给予弱阿片类药物联合非甾体类抗炎药物治疗; 重度疼痛者采用第三阶梯用药方案, 即给予强阿片类药物联合非甾体类抗炎药物治疗。2 次/d, 采用 Q12 等间隔给药, 剂量采用滴定法调整, 以可控制疼痛的最小剂量为宜。(2)肝病膏外治法: 肝病膏(肝病科供方)由株洲市中医院制剂室将各单味药通过研碎或万能粉碎机粉碎, 过 100 目筛。按三七(12g), 冰片(12g), 白花蛇舌草(16g),

拳参(12g), 三棱(10g), 莪术(8g), 全蝎(6g), 蜈蚣(6g), 血竭(8g), 生乳没各(10g), 僵蚕(8g), 斑蝥(2g), 马钱子(1g)等药味比例等量递增及倍散混匀, 以 100g 为单位密封包装。外敷时取 100g, 以适量凡士林兑 30ml 温水调匀, 外敷肝区及脾区, 腹压带固定。1 次/d, 6h/次, 持续治疗 1 周。

### 1.3 观察指标

(1)对比两组患者治疗前后的疼痛程度, 应用视觉模拟评分法(VAS)进行评分, 分为 0-10 分, 分值越高提示疼痛越严重<sup>[2]</sup>。(2)对比两组患者治疗后的临床疗效, 判定标准分为①完全缓解: 可见病灶完全消失, 超过 4 周; ②部分缓解: 肿块缩小 50% 以上, 超过 4 周; ③好转: 肿块缩小大于 25%, 但小于 50%; ④稳定: 肿块缩小不到 25%, 或增大小于 25%; ⑤进展: 肿块增大大于 25% 或出现新的病灶<sup>[3]</sup>。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 好转 + 稳定) / 总例数 × 100%。

### 1.4 统计学方法

选用 SPSS19.0 统计学软件处理数据, 计量资料与计数资料分别以( $\bar{x} \pm s$ )、% 表示, 组间对比分别用 t、 $\chi^2$  检验;  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疼痛程度对比

对比两组患者治疗前的疼痛评分, 差异不显著( $P>0.05$ )。对比两组患者治疗后的疼痛评分, 研究组明显低于对照组, 差异显著( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1: 两组患者治疗前后的疼痛评分对比( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	8.3±1.5	4.4±1.3
研究组	30	8.2±1.6	2.6±0.8
P		>0.05	<0.05

### 2.2 临床疗效对比

对照组的总有效率为 76.7%, 研究组的总有效率为 93.3%, 研究

(下转第 6 页)

tissue and normal tissue. \*P<0.001 VS. normal tissue.

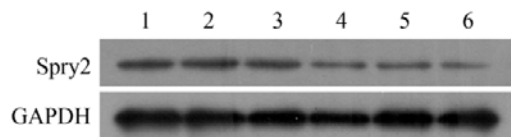


Figure 3 Protein expression of Spry2 in cervical cancer tissue and normal tissue. Line 1-3 from normal tissue and line 4-6 from cancer tissue.

PCR 结果显示 Spry2 的 mi RNA 表达在宫颈癌组织中明显低于正常组织, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 结果见 Figure 2。WB 检测结果显示癌组织中 Spry2 蛋白的表达水平显著低于正常组织 ( $P < 0.001$ ), 结果如 Figure 3 所示。上述结果提示, 宫颈癌组织中 Spry2 基因表达受抑制。

### 3 讨论

为了探讨 miR-21 对宫颈癌组织 SPRY2 基因表达的影响, 本研究首先采用 RT-PCR 的方法观察了 miR-21 在宫颈癌组织的表达水平, 结果表明在宫颈癌组织中 miR-21 的 mi RNA 表达水平显著升高。microRNA (miRNA) 是一类长度约为 18-25 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 广泛参与基因转录后调控活动, 其中多数 miRNA 序列具有高度保守的特性<sup>[7, 8]</sup>。近年的研究表明许多 miRNA 与肿瘤的发生、发展具有密切联系, 其中最引人关注的是 miR-21<sup>[7]</sup>。据报道 miR-21 在多种肿瘤细胞的表达均出现显著异常, 例如在恶性胶质瘤、乳腺癌、胆道癌、胰腺癌、肺癌、直肠癌、卵巢癌、膀胱癌及食管癌细胞或组织中, miR-21 的表达均显著升高, 但是在卵巢癌中 miR-21 的表达却明显降低<sup>[7]</sup>。近年研究发现在宫颈癌组织和 HeLa 细胞中 miR-21 表达也显著上调<sup>[5]</sup>, 但是在宫颈癌高、中分化与低分化组织的表达无差异<sup>[9]</sup>。另有研究报道宫颈癌 Siha 细胞 miR-21 基因表达与顺铂敏感性相关, miR-21 表达升高会下调 Siha 细胞对顺铂的敏感性<sup>[10]</sup>。因此, 本研究结果与已有研究结果相符合, 进一步提示 miR-21 作为宫颈癌诊断、预后判断或治疗靶点具有较高的潜在价值。

miRNA 主要是通过与其靶 mi RNA 3' 非翻译区 (3' UTR) 的碱基配对从而使靶 mi RNA 降解或在转录后水平抑制翻译进而调控基因表达<sup>[11]</sup>。研究表明 miR-21 的靶基因包括 PDCD4、SPRY1、SPRY2、PTEN、TPM1、RECK 和 BCL2 等<sup>[12]</sup>。SPRY2 是信号通路特异性的抑制蛋白 (SPROUTY, SPRY) 家族的成员之一, 通过拮抗酪氨酸激酶受体信号可以抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 最初是在果蝇体内被发现, 近年研究发现 SPRY2 在前列腺癌、乳腺癌和肺癌等组织中表达显著降低, 可能与该类组织 miR-21 高表达有关<sup>[6, 13]</sup>。本研究对宫颈癌组织 SPRY2 的 mi RNA 和蛋白表达进行了检测, 结果两者表达水平显著降低, 即 SPRY2 在宫颈癌组织的表达受到抑制。有研究发现在多发性骨髓瘤中 miR-21 内源性高表达的骨髓瘤细胞株中, SPRY2 明显低表达, 而反

之则 SPRY2 显著高表达<sup>[14]</sup>。结合本研究 miR-21 高表达的结果, 推测 miR-21 可能是导致 SPRY2 在相关肿瘤组织中表达下调的一个负性调控因子。综合, 本研究发现在宫颈癌组织中 miR-21 高表达而 SPRY2 基因却低表达, 猜测这与 miR-21 靶控 SPRY2 基因相关, 提示 miR-21 作为宫颈癌防治中具有较高的研究意义。

### [参考文献]

- [1]Liang Yan,Wu Jian-xin. Research advances of miR-21 and tumor[J]. Chin J Pre Treat.2012,19(12):949-952.
- [2]Pan X, Wang Z X, Wang R. MicroRNA-21: a novel therapeutic target in human cancer[J]. Cancer Biol Ther. 2010, 10(12): 1224-1232.
- [3]Frezza D, De Menna M, Zoppoli P, et al. Upregulation of miR-21 by Ras in vivo and its role in tumor growth[J]. Oncogene. 2011, 30(3): 275-286.
- [4]Zhang Wei, Liu Zhen,Hu Xiao-xia,et al. Relation between the abnormal expression of microRNA and HPV-16 E6/E7 genes in patients with cervical cancer[J].J Chin Pract Diagn Ther.2016,30(2):120-123. [5]DAI Gui-hong, LI Guo-li, QIAN Hua,et al. Effect of micro RNA-21transfection on PDCD4 expression and cell proliferation incervical cancer cells[J]. Journal of Jiangsu University( MedicineEdition).2013,23(4): 2013(04): 288-291.
- [6]Mason J M, Morrison D J, Basson M A, et al. Sprouty proteins: multifaceted negative-feedback regulators of receptor tyrosine kinase signaling[J]. Trends Cell Biol. 2006, 16(1): 45-54.
- [7]M Pichler, G A Calin. MicroRNAs in cancer: from developmental genes in worms to their clinical application in patients [J]. British Journal of Cancer. 2015,113:569-573.
- [8]Simonson B, Das S. MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet[J]. Mini Rev Med Chem. 2015, 15(6): 467-474.
- [9]Han Ying,Li Min, Jin Shao-yan,et al. The studies of microRNA-21 expression in cervical cancer tissues and correlation with cervical malignant degree [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol. 2014(01): 66-67. [10]Li Juan,Zhou yan-qing,Tan Lin-yu,et al.Dysregulation effect of miR21on cisplatin chemosensitivity in cervical cancer siha cell[J]. Chin J Pre Treat .2015,22(14):1104-1108.
- [11]Lin S, Gregory R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. Nat Rev Cancer. 2015, 15(6): 321-333.
- [12]Buscaglia L E, Li Y. Apoptosis and the target genes of microRNA-21[J]. Chin J Cancer. 2011, 30(6): 371-380.
- [13]Kwak H J, Kim Y J, Chun K R, et al. Downregulation of SPRY2 by miR-21 triggers malignancy in human gliomas[J]. Oncogene. 2011, 30(21): 2433-2442.
- [14]ZHOU Wen-wen, CHENG Shi-tong, LIU Bai-xin,et al. The research of the correlation of miR-21 with SPRY2 expression in multiple myeloma[J]. Chin J Clinicians(Electronic Edition). 2013(21): 9462-9466.

(上接第 4 页)

组明显高于对照组, 对比差异显著 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2: 两组患者治疗后的临床疗效对比 [n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	好转	稳定	进展	总有效率
对照组	30	3	4	7	9	7	23 (76.7%)
研究组	30	9	10	4	5	2	28 (93.3%)
P							<0.05

### 3 讨论

中医理论中并无“肝癌”这一病名, 根据其临床症状与体征, 常将其归属于“黄疸、痞满、胁痛”等范畴。其病因主要为邪毒侵袭、饮食不节、情志不畅、正气亏损。病机属本虚标实之证, 气血不足、正气亏损为虚, 邪气内侵、血络阻滞为实。“不通则痛”, 癌痛因虚得病, 因实致痛。治疗上以汤药或成药口服的内治法为主, 外治法则以外敷为主。加味双柏散的, 药方主要成分为大黄、侧柏叶、黄柏、薄荷、泽兰, 具有清热解毒、消肿止痛、活血化瘀等功效, 将其用于治疗癌痛, 疗效显著<sup>[4-5]</sup>。本研究结果显示, 研究组患者治疗后的疼

痛评分明显低于对照组, 且总有效率明显高于对照组, 提示研究组的止痛及抑瘤疗效优于对照组, 表明肝病膏外治法联合“三阶梯”协同治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效优于单纯“三阶梯”治疗。

总之, 肝病膏外治法对中晚期原发性肝癌“三阶梯”协同止痛及抑瘤疗效显著, 值得推广。

### [参考文献]

- [1]桂明亮, 潘忠贵, 高冲. 中药外敷治疗中晚期肝癌疼痛疗效观察 [J]. 山西中医, 2014, 30(7):38-38.
- [2]张恺, 严卿莹, 阮善明, 等. 中医药联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的 Meta 分析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015(2):84-91.
- [3]周德奇, 周天寒, 汪霞, 等. 癌痛贴穴位贴敷治疗原发性肝癌癌性疼痛的疗效观察 [J]. 医药前沿, 2016, 6(11):325-326.
- [4]刘赞, 田霞, 程琳. 加味双柏散配合三级阶梯止痛法对原发性肝癌疼痛的影响 [J]. 中医药导报, 2016(23):45-48.
- [5]王邦才, 刘帆, 柯春海, 等. 健脾消瘤合剂对中晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015(3):627-629.