

广州中医药大学

硕士学位论文

纯中药对中晚期原发性肝癌全程治疗的临床研究

姓名：王志光

申请学位级别：硕士

专业：中医内科学

指导教师：程剑华

20070401

## 中文摘要

**背景：**原发性肝癌（PLC）指原发于肝细胞或胆管上皮的恶性肿瘤。本病恶性程度高，疾病早期常常缺乏特异性的症状，故早期发现比例低，预后差，据 1995 年卫生部统计中国肝癌年死亡率为 40.40/10 万，居恶性肿瘤病死率的第二位。目前，早期手术切除虽然是 PLC 的最佳治疗手段，但由于很大比例的 PLC 患者在确诊时已属中晚期或合并严重肝硬化而失去手术切除的机会。而介入治疗，如 TACE、PEI、RFA 等，也会由于瘤体过大或肝功能差、医院技术条件有限等原因而不能实施。中医辨证治疗，兼有抑瘤、扶正作用，已经成为我国 PLC 治疗的主要手段之一。虽然中医药作为一种治疗方法，已被很多患者所采取，但是如何对其疗效做客观、准确的评价，目前国内尚缺乏较好的临床实验，尤其是纯中药的全程治疗。

**目的：**通过研究、观察中医药治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效，客观评价中医药在肝癌治疗中的作用、地位，以求为中晚期原发性肝癌患者找到一种新的、有效的、可行的治疗方法。

**方法：**收集广东省中医院 1997 年 8 月 1 日至 2006 年 12 月 1 日门诊收治的 34 例全程中医药治疗的 PLC 病例，同期内病房的 30 例介入栓塞化疗（TACE）的 PLC 病例，在治疗过程中每 3 个月进行 CT 或 B 超测量瘤体大小，检测血清 AFP 水平、肝功能 Child-pugh 分级，症状积分，功能状态（Karnofsky 评分），并随访，统计生存期、中位生存期，应用 SPSS12.0 软件包进行资料的统计，结合临床实际对统计结果进行分析。

**结果：**①肿瘤标志物甲胎蛋白（AFP）前后变化经 T 检验，中药组  $P=0.217$ ，无统计学差异；介入组  $P=0.035$ ，即介入治疗前后 AFP 的变化有显著性差异，介入组 AFP 下降明显于中药组。②生存时间、生存率，中药组和介入组的平均生存时间及中位生存时间分别为 15.58 月、14.35 月和 9.00 月、7.50 月，中药组稍长于介入组，但无统计学差异（ $P=0.272$ ），在 12 月、18 月、2 年等各时点的生存率均无统计学差异。中药组在实验结束时（2007 年 4 月）还有 16 例存活，介入组在终点时有 4 例存活。③两组生存时间的预测因子，两组和整体做均做因变量为生存时间的直线回归分析，回归方程的结果基本相同，其中介入次数为保护性因素，其他如 PS、肝功 Child 分级、肿瘤分期均为负相关因素。

**结论：**研究表明，与介入化疗组相比，纯中药全程治疗原发性肝癌，从患者症状积分、卡氏评分、甲胎蛋白、生存期等方面比较，纯中药治疗组在改善患者的临床症状、提高生存质量方面，有着同介入组相似或更好的效果，在生存期方面，两组亦无统计学差异，结果认为纯中药全程治疗中晚期原发性肝癌是有效的、可行的临床选择。

**关键词：**原发性肝癌；全程中医药；TACE。

# Study on treating intermediate stage and advanced Primary Live Cancer (PLC) with single TCM

## Abstract

**Speciality:**Traditional Chinese Medicine

**Author:** Zhiguang Wang

**Tutor:** Jianhua Chen

**Background:**Primary liver cancer is malignant tumor which origin from hepatocyte or epithelial cells of bile duct.It is highly malignant,rarely diagnosed during the early stage,prognosis is bad.It is reportedthat PLC' s mortality rate is 44/100,000 by the Ministry of Public Health in 1995 , taking the second place among all of the malignant tumors.As in early stage, operation is still considered the best treatment.However,when was found, the majority of the patients of PLC are already in mid stage or even advanced disease,or complicated by Cirrhosis of liver, so miss their opportunities of resection.interventional therapy and other local therapy, such as TACE、PEI、RFA,always can not be done due to the great mass or poor liver function.TCM treatment with Syndrome Differentiation and Disease Differentiation ,has both effections of strengthening body resistance and anticancer,is becoming one important alternative to treat PLC,it is widespread in China, but There are rare good clinic trials to estimate and to show the contribution of anticancer for TCM,especially with single TCM method.

**Objective:**Abserve and evaluate the therapeutic effectiveness for PLC by the therapy of single TCM , to find an effective alternative to fight aggainst PLC, expect a long survival rate、improving Quality-of-life(QOL) for PLC patients.

**Methods:** Collect 30 cases of middle-advanced stage PLC in Guangdong Province Hospital of TCM from August 1st 1997 to December 1st 2006 for each team, one team have accepted the TACE in-patient clinic;the other was given Chinese Madicine orally with Syndrome Differentiation or diease Differentiation. Record mass variety by CT、MRI or BUS,symptoms, Karnofsky performance status(KPS),the child's grade of liver function, serum level of AFP、GGT、TBIL, QOL, (every 3 months) .Using the software of SPSS13.0, to statistic the index above、Median survival times(MST), and the survival rate etc, to analyze the outcome according to clinical circumstances.

**Result:**① The tumour mark AFP before or after therapy was tested by T test, in the TCM team P value is 0.217, no statistical difference; in the TACE team P value is 0.035, has statistical difference, it means the level of serum AFP decreased significantly after TACE. ② Average Survival time, median survival time is 15.58m and 9.00m in TCM team, is 14.35m and 7.50m in TACE team, TCM team is a little longer than TACE team, but there is no statistical difference ( $P=0.272$ ). compare the survival rate in two teams at the time points of 12m, 18m, 2y, no statistical difference. When the observation time was over on April 1st 2007, there is 16 survivals in TCM team and 4 survivals in TACE team. ③ To analyze the predictors of survival time by linear Regression, the outcome is same in different teams, the times of TACE is protective factor, others PS, Child-pugh score, stage are negative factors.

**Conclusion:** The research show that: Compare with TACE team, the TCM team has similar or better effects on improving PS, Karnofsky performance status (KPS), TACE team has a longer survival time, but no statistical difference. TACE team has a better effect on decreasing the level of serum AFP. Single therapy of TCM is a effective, practical treatment for intermediate stage and advanced Primary Liver Cancer (PLC).

**Key words:** Primary Liver Cancer (PLC); single Traditional Chinese Medicine (TCM); TACE.

## 广州中医药大学学位论文原创性声明

本人郑重声明： 所呈交的学位论文，是个人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经特别加以注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并致谢。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名 王少华  
日期：2007年4月18日

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解广州中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权广州中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名 王少华 论文导师签名 陈少华  
日期：2007年4月18日

## 引 言

原发性肝癌 (Primary liver cancer, PLC) 简称肝癌, 为原发性肝细胞或肝内小胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后差, 据 1995 年卫生部统计中国肝癌年死亡率为 40.40/10 万。肝癌高发于非洲东南部和东南亚, 我国多见于东南沿海江苏、福建、广东、广西等地, 是我国最常见的严重危害人民生命健康的恶性肿瘤之一。

肝癌起病隐匿, 早期缺乏特异性症状, 目前绝大部分地区有没有普及癌症普查工作, 大部分发现时已到晚期, 失去手术切除的机会, 介入治疗也常常由于肝功能差、瘤体过大无法实施, 或由于患者自身原因拒绝术后及介入, 全身化疗又基本无效, 目前所有的化疗方案有效率基本都低于 20%, 这样就没有什么好的西医治疗可以选择了, 只能是采取姑息、对症支持疗法。

中药抗癌是我国癌症治疗工作的特色, 其应用于 PLC 的治疗已有多年的尝试, 从早期的辨证治疗, 到现代很多中医肿瘤学家提倡的辨病、辨证结合治疗, 中药走过了漫长的抗癌道路。在现代提倡肿瘤分期治疗、综合治疗的原则下, 中医药在围手术期, 在与化疗、放疗治疗相结合中所起到的作用, 已为全国乃至全球所认识。然而, 中药具有扶正抗癌的双重作用, 使之在肿瘤的治疗过程中, 不一定总是处在辅助地位。在原发性肝癌治疗中, 如果患者已经发展到错过术后、介入的最佳时机, 或由于患者个人原因放弃上述治疗时, 如采用纯中药治疗, 可明显提高生存质量 (QOL), 生存时间上亦可获得与其他治疗相似的效果。

## 文献研究

### 一、流行病学概况:

原发性肝癌 (Primary liver cancer, PLC) 简称肝癌, 为发生于肝细胞或肝内小胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后差, 据1995年卫生部统计中国肝癌年死亡率为40.40/10万。在全球范围内, 肝癌多发于东南亚、西太平洋地区和撒哈拉沙漠以南的某些非洲国家, 这些高发区肝癌发病率一般在30/10万以上; 而澳洲、欧洲、北美等地区属低发区, 其发病在5/10万以下。前者多数是经济、技术欠发达的发展中国家, 后者多为发达国家, 全世界每年新发癌约26万例, 占全部恶性肿瘤的40%。而42.5%的肝癌分布在中国, 中国肝癌死亡率为20.4/10万, 占全部恶性肿瘤死亡的18.8%, 仅次于胃癌和肺癌, 居第三位。<sup>[1]</sup>在我国肝癌多见于东南沿海江苏、福建、广东、广西等地, 是我国最常见的严重危害生命健康的恶性肿瘤之一。

关于肝癌的病因, 目前知道的相关原因较多, 如肝炎病毒 (除外HAV)、黄曲霉毒素(AFT)、饮水污染、环境硒含量、长期大量饮酒、日本血吸虫、氯乙烯(VC)、血清雄激素水平、家族遗传等<sup>[2][3]</sup>。在这诸多因素中, 尤以与肝炎病毒及黄曲霉毒素的关系最为确定。<sup>[4]</sup>出了这些生物学因素, 亦有人通过分析统计社会因素与肝癌的关系, 结果认为家居潮湿、五年前经济状况差、负性社会事件为肝癌的危险因素。<sup>[5]</sup>

### 二、西医治疗现状:

在治疗上, 肝癌早期、中期其主要治疗手段仍是手术, 其1、3、5、10、15年生存率分别达84%、67%、51%、20%和11%。<sup>[6]</sup>但手术有相关的适应症<sup>[7]</sup>适用于病人一般情况好, 无明显心、肺、肾等重要脏器器质性病变; 肝功能正常, 或仅有轻度损害, 按肝功能分级属I级; 或肝功能分级属II级, 经短期护肝治疗后有明显改善, 肝功能恢复到I级; 肝储备功能正常范围; 无广泛肝外转移性肿瘤。然而尽管手术方式和手术技巧在不断的改进和完善, 手术范围在不断扩大, 但手术切除治疗原发性肝癌仍有其局限性, 手术适应证选择较严, 切除率较低, 对临床状况较差或并肝外转移的中、晚期肝癌、弥漫型肝癌和术后肝内广泛复发仍无能为力。肝癌术后复发是大多数肝癌病人的死亡原因之一, 大肝癌术后5年复发率高达80%, 小肝癌为40%~50%。<sup>[8]</sup>同时由于肝癌起病隐匿, 早期缺乏典型症状, 相当一部分患者一旦发现往往是中晚期, 浪费了早期手术机会。手术是肝癌患者最有效的治疗方法, 但对于不可切除的肝癌患者来说, 微创外科这是就是常用的方法了。如肝动脉灌注栓塞就成了中晚期肝癌最常用的姑息治疗方法, 目前, 国内外多采用化疗药肝动脉灌注栓塞(TACE)较多。但事实上TACE的实施及疗效受患者全身状况、肿瘤进展程度、肿瘤组织血供类型、肿瘤组织聚碘程度及医生操作水平等因素影响。理论上讲, 一次TACE不可能将肿瘤细胞全

部消灭,至少2~3次,<sup>[9]</sup>而这样反复多次的栓塞化疗对肝功也是多次的打击。对于5cm以上的肿瘤很难使肿瘤完全栓塞,达到缺血坏死,因为肝脏大都有双重血供,肝动脉栓塞只能使肿瘤中央部分坏死,特别是肝细胞肝癌伴有门静脉及下腔静脉癌栓的患者。<sup>[10]</sup>故TACE应遵循个体化的实施原则,在选用上要注意对肝动脉有解剖变异、肿瘤少血供或肿瘤已建立侧支循环或门静脉主干充满癌栓者,肝动脉化疗栓塞则并非是最有效的方法。对富血运类型、聚碘良好的肝癌,虽然TACE近期疗效良好,但临床及病理已经证实,肝癌周边为门静脉供血,故TACE不能完全杀灭肝癌组织周边的癌细胞,在TACE治疗过程中也会产生侧支血供,有临床资料显示,经多次TACE术后近半数以上患者其病灶产生肝外侧支血供,其中以来自右膈动脉为最多,占26.3%<sup>[11]</sup>。这也是TACE不能根治肝癌的主要原因之一;对乏血运类型、聚碘较差的肝癌,碘油栓塞不但疗效差,而且会加重肝脏功能损害。<sup>[12]</sup>因为自碘油释放的高浓度化疗药物长时间作用于肝细胞造成肝组织坏死,损伤和坏死的肝细胞不断刺激周围非实质细胞胶原合成增加,抑制胶原降解,加速肝纤维化进程。<sup>[13]</sup>另外在术前行TACE缩小病灶预防转移方面,国外有资料表明术前TACE对预防转移无益且可增加肝内播散、肝外(如肺)转移的机会。<sup>[14]</sup>其他非切除性局部疗法主要方法有:(1)高温疗法(包括射频、微波固化、超声聚焦、激光和高温灌注等);(2)冷冻疗法;(3)电化学法;(4)光动力学疗法。所有这些局部治疗方法对瘤灶均有毁损作用,可将瘤体完全毁灭,但在术后不同时间,绝大部分患者将发生肝癌的原位复发、肝内其他叶段转移或再发,从技术层面分析,目前的微创技术如射频、冷冻等均采用热或冷的方法凝固癌细胞,由于受到肿瘤形状不规则或肿瘤周围血管血流的影响或因定位困难难以全部覆盖肿瘤,导致对肿瘤的毁损不够彻底,为复发或转移留下隐患。<sup>[15]</sup>除此之外,亦可能与肝癌的多中心起源有关,如曾晓华等<sup>[16]</sup>认为肿瘤复发究其原因,是没有认识到癌体只是肝癌现时的表象,是肝癌的“标”,当现时癌体完全离体或毁损后,只是除去了一个已长出的“毒株”,但“毒根”仍存;现时癌灶消除了,但肝癌的发生仍在继续,肝癌并没有治愈。并提出肝癌的“标”、“本”兼治将是肝癌治疗的必然前景。其他疗法如放射治疗,放射治疗对肝癌相对不敏感,同时由于肝脏也是放射敏感的器官,放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织,它属于后期反应组织,即放射损伤出现在放疗结束后的数月中,导致不可能将放射剂量提高到很高,只有在有了三维适形放射治疗技术后,放疗才被大量应用于临床。<sup>[17][18]</sup>由于适形放疗对技术、设施条件要求较高,同时费用也较高,国内目前并未得到广泛的临床应用。肝移植在肝癌治疗中的价值,至今仍是悬而未决的问题。其主要问题是移植后的肿瘤复发问题,对于大肝癌,由于血管侵犯、远处转移以及免疫抑制剂的应用,移植后复发是不可避免的。相反,对于小肝癌合并严重肝硬化,肝移植的疗效比较确切<sup>[19]</sup>。

### 三、中医治疗的研究及展望:

#### (一)、古代文献:



中医对肝癌的认识渊源已久：在古代祖国医学本无肝癌之名，据肝癌症状推测大概属于中医中的肝积，肝壅，肥气，痞气，积气，积聚，癥瘕，鼓胀，胁痛，黄疸等范畴。古代文献对其病因病机的描述，如：《难经 五十六难》就有“肝之积，名曰肥气。在左或右胁下，如覆杯，有头足，久不愈，令人咳逆痞症。”《诸病源候论 积聚病诸侯》曰：“诊得肝积，脉弦而细，两胁下痛，邪走心下”。论其病因病机，《医宗必读 积聚篇》曰：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。《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”。《金匱要略》论黄疸：“黄家所得，从湿得之”。《张氏医通》：“嗜酒之人，病腹胀如斗，此得之湿热伤脾”。李东垣《兰室秘藏》：“推其百病之源，皆因饮食劳倦而胃气之气散解，不能滋荣百脉，灌溉脏腑，卫护周身所致也”。

## （二）、现代药理研究：

古代中医学家从中医的宏观角度论述了与肝癌相关病证的病因、病机及治疗大法，现代药理学家从分子、基因的微观方面着手，亦可很好的阐述中医药预防、治疗肝癌的机理。中药对肝癌的治疗预防作用是通过多个方面、多种途径实现的，概述如下：一、中药直接杀伤肝癌细胞和抑制肝癌细胞增殖的作用有些中药可通过直接杀伤肝癌细胞和抑制其增殖而发挥抗癌效应。陈小义等<sup>[20]</sup>观察了蟾蜍灵对人肝癌细胞 SMMC-7721 的细胞毒作用，结果发现，0.01,  $\mu\text{mol/L}$  及以上浓度蟾蜍灵对 SMMC-7721 细胞具有显著细胞毒作用，细胞生长相关基因 P21 在蟾蜍灵诱导下表达上调，同时受 P21 调控的增殖细胞核抗原 (PCNA) 的表达下降，两者呈负相关。二、中药诱导肝癌细胞凋亡的作用李秀荣<sup>[21]</sup>等报道消瘤平移合剂含药血清可显著抑制肝癌细胞 H. 7402 的增长，光镜下可见典型的凋亡特征的细胞，癌基因 bcl-2 表达受抑。三、中药抑制肝癌前病变的作用钱妍等<sup>[22]</sup>研究了 981208 冲剂、三十猫胶囊及复方丹参注射液 3 类不同功效的方药对化学致癌药二乙基亚硝胺 (DEN) 诱发大鼠肝癌前病变的阻断作用。发现 3 种方药组的大鼠肝组织肉眼未见增生结节或癌肿。光镜下可见对照组大鼠部分肝细胞变性坏死，汇管区出现明显增生并向小叶扩展的卵圆细胞，可见部分不典型增生肝细胞。四、中药诱导肝癌细胞分化的作用曾小莉等<sup>[23]</sup>探讨了人参总皂甙 (TSPG) 对 HepG2 细胞的诱导分化作用，发现 TSPG 处理 HepG2 细胞 5 日后，细胞核变小、皱缩，染色质凝集，异染色质增多。核仁不明显，细胞质增多，线粒体数量增多，糖原增多。高尔基复合体体积增大，流式细胞仪 (FEM) 分析发现 TSPG 使细胞生长阻滞于 S 期。五、中药调节和提高机体免疫功能的作用李红哲等<sup>[24]</sup>发现参杞合剂不仅可明显抑制荷 H22 小鼠肿瘤细胞的生长，诱导肿瘤细胞凋亡，同时能明显提高荷 H22 小鼠 NK 细胞和巨噬细胞的杀伤活性。而且还可诱导激活巨噬细胞产生白细胞介素 12、TNF- $\alpha$  等而发挥抑瘤作用六、中药逆转多药耐药的作用王宝成等<sup>[25]</sup>发现榄香烯不但抑制不耐药人肝癌细胞株 BEL-7402 的生长，对其耐羟基柔红霉素 (Dox) 细胞株 BEL-7402 / DOX 仍有较强的杀伤作用，同时经榄香烯乳剂的长期作用，未能诱导出 BEL-7402 细胞的多药耐药基因

(mdr1)及P-糖蛋白(P-gp)的表达,说明已耐药的肝癌细胞对榄香烯仍然敏感,且不易使肿瘤细胞产生耐药性。七、中药抑制肝癌细胞侵袭和转移的作用孙靖等<sup>[26]</sup>发现复方丹参液处理SMMC-7721细胞后,粘附分子-1(ICAM-1)表达明显低于对照组,并能抑制SMMC-7721细胞与淋巴细胞、内皮细胞的粘附,使已粘附细胞脱落,能防止早期和晚期裸鼠人肝癌切除术后的肝内和远处转移复发。

### (三)、当代中医药治疗肝癌临床概况:

迄今为止,对于中晚期肝癌,西医并未找到能够根治的理想方法,且部分治疗方法由于受技术设备、经济条件等限制,不可能广泛应用于临床,而在肝癌高发病率的情况下,许多患者不得不寻求中医药治疗。在当代大量的临床实践中,逐渐形成了由早期零星的个案报道逐渐到现今比较完整的含有较多样本的专病资料。现今中医药治疗肝癌报道中,其具体用药、辨证方法又各不相同。有单纯的辨证治疗,如陈台勇<sup>[27]</sup>在治疗600例肝癌患者的过程中,简单的将其分为邪盛正虚型和邪衰正虚型,通过清热利湿、健脾益气辅以活血化瘀、软坚散结,临床上收到了不错的疗效。亦有医家提出肝癌治疗应该辨证与辨病结合,如魏琳等<sup>[28]</sup>运用中药的辨证与中成药的辨病结合治疗晚期原发性肝癌52例,患者生存质量明显提高,1年生存率达65.2%。任健等<sup>[29]</sup>将30例中晚期肝癌病人按辨证分为四型,分别用中药代表方剂加减治之,结果统计患者生存期最短2个月,最长78个月,中位生存期5.75个月,3个月、6个月生存率分别为76.67%和46.67%。而武嫣斐等<sup>[30]</sup>认为在肝癌的治疗过程中,随着病情的发展、临床分期的不同,证型也会发生演变,证型是一个动态变化的过程,单证逐渐减少,两证相兼和三证相合逐渐增多,发病机制的变化由单纯的实证、虚证向虚实夹杂证转化。这反映中医的证型与疾病的发展有密切的关系,在肿瘤这种周期比较长的疾病中更为明显。中医药治疗亦可打破传统的内服外敷方法,借用当代的介入技术,通过肝动脉用药,如程剑华等<sup>[31][32]</sup>认为中药肝动脉灌注栓塞治疗肝癌的疗效和化疗灌注栓塞相似,有的还优于化疗栓塞,但其毒副反应明显减轻,主要在血象、肝功能、肾功能、心电图方面无明显损害,并能扩大肝动脉灌注栓塞的适应证。亦有采用单味药、成药治疗及个案的治验病例报告,如周岱翰等<sup>[33]</sup>张炫炫<sup>[34]</sup>等皆有采用中医或中西医结合方法治疗肝癌长期生存的个案报告。综合20世纪末国内报道,中医治疗5组病例共567例II、III期肝癌,1年、2年、3年生存率分别为27.3%~50.0%,8.2%~27.7%,3.3%~4.5%,生存时间接近现代统计水平。<sup>[35]</sup>

然上述这些多是一家一派之言,不具备很广泛、很客观的代表性。中医学发展到今日,很多学者呼吁应该建立客观统一的证型、治疗及疗效判断标准,对中医药临床疗效作出更客观、科学、系统的评价。<sup>[36]</sup>这就需要运用统计学对进行多中心、大样本的资料分析,如沈旭波等<sup>[37]</sup>通过对1368例单证出现的肝癌文献统计分析,显示出临床上常见的原发性肝癌中医单证证型从高到底依次为气滞型(肝气郁结型)、血瘀型、脾虚型、肝阴虚型、肾阴虚型、肝胆湿热型、邪毒炽盛型。马骏等<sup>[38]</sup>对原发性肝癌2492

例中医证型文献统计分析后认为肝癌最常见证型依次是①气滞血瘀证、②肝郁脾虚型、③肝肾阴虚型、④肝郁气滞型、⑤脾胃气虚型,出现比例依次为:23.11%、16.81%、13.72%、11.84%、11.44%;肝胆湿热型、湿热内蕴型为肝癌证型中较常见证型;而可以认为气阴两虚型并非肝癌证型中常见证型;并将证型进行两两比较,统计学分析,认为气滞血瘀型与其他各型间均有显著性差异,即气滞血瘀是肝癌的最基本病理机制,提示我们在临床上应把理气、活血化瘀的方法贯穿于肝癌治疗的始终。这种对较大规模文献的统计分析,从一定程度上推动了中医药治疗肝癌向更客观、更准确的方向发展,较之以往的单个医家的治疗经验有了很大的发展。国内在中医药对肝癌的治疗方面的基础及临床研究已是相当的多,国内外学术界基本在中医药对肝癌放、化疗减毒、促进康复、提高生活质量方面的作用已取得一致意见,如最近加利福尼亚大学伯克利分校的Michael McCulloch等<sup>[39]</sup>通过对世界多个数据库中黄芪类中药联合铂类药物对非小细胞肺癌的化疗的文献(2805例患者,34个随机的试验)进行随机的meta分析,结果认为在含有铂类药物的联合化疗方案中,黄芪类中药能够提高化疗药物的疗效(提高生存率、肿瘤药物反应及生存质量,降低化疗药物的毒性反应)。但是中医药在肝癌的治疗中的作用远不只是这些,黄海福等指出<sup>[40]</sup>中医药治疗适用于肝癌的早、中、晚各期,可以与临床各种治疗手段相结合,广泛参与肝癌的治疗。吴孟超院士<sup>[41]</sup>亦提出要摆正中医药在肝癌防治过程中的位置,认为中医药可以也完全应该参与肝癌防治的全过程,提出在预防肝癌方面中医药具有同西医一样的机会和优势;对于部分失去手术和TACE治疗机会的晚期肝癌患者,以中医药为主体的综合治疗方案可能会更好地减轻病痛、缓解症状、提高生存质量和延长生存期,此时中医药位于主导地位;在肝癌根治性手术后如何减少复发和转移的研究领域,目前中医与西医处在几乎平等的位置,而中晚期患者,病情复杂,干扰因素多,反而不易显示中医的真正优势,“从中医药的作用机制看,中医的疗效优势很可能在早期术后患者的防复发转移中更容易显示出来”。<sup>[42]</sup>故如何有力的证明中医药在不适合手术治疗的病人中的主导地位或与西医具有同样的地位是中医肿瘤学迫切需要的。另一方面,建立一个合适的、合理的、有中医特色的评价中医药治疗肿瘤疗效的标准也是迫在眉睫。1984年Schipper教授<sup>[43]</sup>就提出,“有效的治疗并不需要肿瘤的完全消退,机体的反应性对治疗最为重要”。2003年,美国FDA官员发表文章总结近13年来抗肿瘤药物审批观念的变化,转而强调生存期的指标,认为有效率是不足的,不能反应真实的临床全部利益。<sup>[44]</sup>罗健,储大同等<sup>[45]</sup>提出一个理想的疗效判断标准可简单地由2部分组成,一是所谓的硬指标(客观指标),如TTP、中位生存期(MST)、无进展生存期(DFS)等,主要由医护人员来评判;二是所谓的软指标(主观指标),包括临床受益(CB)、生活质量(QOL),主要应由患者及家属来评判,即以传统的客观疗效评分为主,以QOL评价为辅,前者是基础和保证,后者也十分重要,尤其是对晚期、终末期患者,QOL应比生存期更为重要。林丽珠等<sup>[46]</sup>亦明确提出评价中医药的疗效应包括软标准和硬标准(软标准

主要包括临床症状、生存质量两要素；硬标准指在沿用WHO实体瘤疗效评价标准的基础上，加入对肿瘤的疗效有参考价值的某些相关抗原，或某些能对疗效影响较大的生化指标，以从局部和全身情况全面地评价疗效)。但是如果仔细分析既往的文献，不难发现相当大部分的病例在治疗过程中存在很多混杂因素影响了对中医药疗效的评价，如部分患者没有定期看医生调整方药或服药间断，部分患者并不仅仅用了中医的治疗方法，还用过介入、化疗、手术等疗法；在疗效评价方面亦存在很多不足之处：部分患者治疗后缺乏影像学、生化等方面的客观指标，只有主观症状的改善的描述（没有客观的对其评分），这样就大大影响了中医药对肝癌治疗作用的精确评估，甚至影响到其可信度。如果在临床上找到一部分不宜或拒绝手术及介入的肝癌患者，同意并且有条件接受纯中医药的全程治疗，并能定期做影像学及相关生化检查，并对治疗过程中的生活质量（QOL）进行评价，将“软指标”与“硬指标”结合起来，既能排除西医治疗方法如手术、介入对评价中药疗效的影响，又能突出中医药在生活质量即“软指标”方面的优势，客观而又不失中医特点的来评价中医药对这类患者的疗效，将很有力度的证明中医药在抗癌治疗中的重要作用。

#### 四、本研究应用

本研究通过收集广东省中医院 1997 年 8 月 1 日至 2006 年 12 月 1 日门诊及病房收治的部分满足纳入条件的原发性肝癌病例，分别接受全程纯中药治疗和经股动脉肝动脉栓塞化疗（TACE），在治疗过程中每 3 个月进行 CT 或 B 超测量瘤体大小，检测血清 AFP 水平、肝功能 Child-pugh 分级，症状积分，功能状态（Karnofsky 评分），并随访，统计生存期、中位生存期，应用 SPSS13.0 软件包进行资料的统计，结合临床实际对统计结果进行分析。旨在探索客观评估中药治疗 PLC 的疗效，亦将探索中晚期原发性肝癌纯中药治疗方案的效果及可行性，所用研究可能为中医药治疗原发性肝癌提供一种新的理念，甚至揭示中医药抗癌的新理念。

#### 五、结语

原发性肝癌和其它肿瘤一样，应以分期治疗、综合性治疗为原则，很多病例在发现之初就已经是晚期，或由于合并严重肝硬化、合并其他疾病，不能行手术、介入等有创、毒副反应较大的治疗，这些患者，迫切需要找到一种比姑息、对症支持疗法更好的治疗，以延长生存期，提高生活质量。中医药在肝癌的治疗中，可通过多个环节、多种机制，起到扶正抑瘤抗癌的双重作用。其应用将为原发性肝癌综合治疗方案选择中提供了一条有效、实用的方法。

## 临床研究

### 1 观察对象

本研究通过回顾性研究及前瞻性研究相结合的方法对广东省中医院 1997 年 8 月 1 日至 2006 年 12 月 1 日门诊及病房收治部分病例，分别接受全程纯中药治疗和经股动脉肝动脉介入栓塞化疗（TACE）。对两组病例进行统计分析和研究，评价其近期疗效、生活质量和远期疗效（生存时间）。

1.1 一般资料：本研究依据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中肝癌的诊断标准确定的合格受试对象，共 65 例，其中纯中药治疗组 31 例，TACE 组 34 例，均为广东省中医院 1997 年 8 月 1 日至 2006 年 12 月 1 日门诊及病房治疗的病例。其中中药组男性 26 例，女性 5 例，男女比例 5.2:1，年龄 32 岁至 81 岁，平均年龄  $62.65 \pm 13.87$  岁。临床分期 IIa 期 3 例，IIb 期 13 例，IIIa 期 13 例，IIIb 期 2 例，肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 22 例，B 级 9 例，C 级 0 例；TACE 组男性 30 例，女性 4 例，男女比例 7.5:1，年龄 35 岁至 81 岁，平均年龄  $57.35 \pm 12.17$  岁。临床分期 IIa 期 3 例，IIb 期 14 例，IIIa 期 15 例，IIIb 期 2 例，肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 22 例，B 级 11 例，C 级 1 例。随访至 2007 年 3 月底，中药组还存活 14 例，失访 1 例，失访率 3.2%，TACE 组还存活 5 例，失访 2 例，失访率 5.8%。介入组介入的次数从 1 次至 7 次不等，介入 1 至 7 次的例数分别为 11 例、12 例、1 例、6 例、2 例、1 例、1 例。

1.2 诊断标准：参考中华医学会主编《临床诊疗指南·肿瘤分册》原发性肝癌诊断标准：病理诊断：

肝组织学检查证实为原发性肝癌；肝外组织的组织学检查证实为肝细胞癌。

临床诊断：

(1)、AFP $\geq 400\mu\text{g/L}$ ，并能排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌，同时能扪及肝脏肿大并有明显的大结节或影像学检查证实有占位性病变；

(2)、AFP $< 400\mu\text{g/L}$ ，能排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌，并有两种影像学检查有肝癌特征的占位性病变；或有两种肝癌标志物（DCP、GGT-II、AFU、CA19-9 等）阳性及一种影像学检查有肝癌特征的占位性病变者。

(3)、有肝癌临床表现，并有肯定的转移灶（包括肉眼可见的血性腹水或再其中发现癌细胞），并能排除转移性肝癌者。

分期标准：参考 2001 年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订的“原发性肝癌临床分期标准”：

Ia: 单个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{cm}$ ，无癌栓、腹腔淋巴结及远处转移；肝功能分级 Child

A。

Ib: 单个或两个肿瘤最大直径之和 $\leq 5\text{cm}$ , 在半肝, 无癌栓、腹腔淋巴结及远处转移; 肝功能分级 Child A。

IIa: 单个或两个肿瘤最大直径之和 $\leq 10\text{cm}$ 、在半肝, 或两个肿瘤最大直径之和 $\leq 5\text{cm}$ 、在左右半肝, 无癌栓、腹腔淋巴结及远处转移; 肝功能分级 Child A。

IIb: 单个或两个肿瘤最大直径之和 $> 10\text{cm}$ 、在半肝, 或两个肿瘤最大直径之和 $> 5\text{cm}$ 、在左右半肝, 或多个肿瘤, 无癌栓、腹腔淋巴结及远处转移; 肝功能分级 Child A; 肿瘤情况不论, 有门脉分支、肝静脉或胆管癌栓和(或)肝功能分级 Child B。

IIIa: 肿瘤情况不论, 有门脉主干或下腔静脉癌栓、腹腔淋巴结或远处转移之一; 肝功能分级 Child A 或 B。

IIIb: 肿瘤情况不论, 癌栓、转移情况不论; 肝功能分级 Child C。

肝功能标价标准:

肝功能评价遵循 Child—Pugh 分级法, 如下表:

表 1 肝功能 Child—Pugh 分级法

	分 数		
	1	2	3
肝性脑病	无	I-II	III-IV
腹水	无	易消退	难消退
胆红素 (ug/L)	$< 34$	34-51	$> 51$
白蛋白	$\geq 35$	28-35	$\leq 28$
凝血酶原时间延长 (S)	$\leq 4$	4-6	$\geq 6$

注: 根据 5 项的总分判断分级, A 级 5-6 分, B 级 7-9 分, C 级 10-15 分。

### 1.3 中药组纳入标准:

- (1) 符合上述诊断标准(临床或病理)者;
- (2) 不宜或患者及家属拒绝手术、放化疗、介入治疗者;
- (3) 同意且有条件全程服用中药治疗, 并至少坚持服用中药 3 月以上;
- (4) 能定期接受影像学及血清学 AFP、肝功等检测。

### 1.4 中药组排除标准:

- (1) 不符合以上诊断标准和纳入标准者;
- (2) 曾接受抗癌治疗(包括全身化疗、介入治疗、局部放疗等)者;
- (3) 依从性差者。

### 1.5 介入组纳入标准:

- (1)、(2) 同中药组;

### (3) 至少行一次 TACE 治疗。

#### 1.6 介入组排除标准：

曾行手术、放疗者。

#### 2 研究方法

2.1 治疗方法：①中药组 将符合条件的患者纳入，进行中医辨病结合辨证治疗，汤剂结合中成药，治疗过程中出现（合并）其他疾患（如高血压、糖尿病等）则对症处理，并于每3个月进行CT或B超测量瘤体大小，检测血清AFP水平、肝功能，症状积分，功能状态（Karnofsky评分），观察的终点时点为患者死亡或出现严重并发症而转入住院治疗（住院过程中使用了放化疗、介入、支架等方法）。同时在我院的介入化疗病例中找到与纯中药治疗的病例的肿瘤分期及生存状态相同的病例，收集其住院资料。将纯中药治疗病例的近期疗效（主要为症状的改善及生存质量的提高）及远期疗效（主要为生存时间）与我院介入化疗组进行对比，应用SPSS13.0软件包进行资料的统计，结合临床实际对统计结果进行分析。中药组辨病结合辨证，基本方药为：党参15g、黄芪20g、淮山药20g、三棱15g、莪术15g、鳖甲20g（先煎）、补骨脂15、枸杞子15g、茵陈15g、溪黄草15g、珍珠草15g、桃仁10g、全虫10g、蜈蚣1条。采用健脾益气、活血化瘀抗癌中药进行辨证调整，加减用药：纳呆加用炒谷麦芽、鸡内金、莱菔子等；口干加用枸杞子、麦冬、沙参等；胸腹水加用地龙干、大腹皮、瞿麦、猪苓、葶苈子、泽泻等；胁肋胀痛加用延胡索、徐长卿、田七末（冲服）、八月札等，疼痛甚者加用中成药新广片口服止痛（3粒一次，每日三次，饭后服）；出血加用仙鹤草、阿胶、熟地、旱莲草等；小便黄加用白花蛇舌草、半枝莲、七叶一枝花、虎杖等；血虚者加枸杞子、鸡血藤、阿胶等；腹泻、呕吐等消化道症状侧重健脾化湿，合香砂六君子汤，加藿香、白芷、厚朴、谷麦芽等。中药汤剂水煎服，每剂中药用清水500ml煎取200ml，分2次早晚饭后服。选用金龙胶囊散结祛瘀消瘤；百令胶囊补益脾肾以扶助正气，调节机体免疫机能。②介入栓塞化疗组 采用seldinger技术，经股动脉穿刺插管，选择性进入肝动脉。造影证实肿瘤区显影，即可灌注。化疗药常选用阿霉素30-100mg、顺铂40-80mg、THP20-60mg，丝裂霉素8-20mg、氟脲嘧啶750-1000mg等（选用二至三种，根据瘤体大小确定药物剂量），栓塞剂常用碘油5-30ml，外加明胶海绵1-4条。6~8周重复。治疗当日予止吐合剂，组成：胃复安20mg肌肉注射。每8小时1次；地塞米松5mg，加入生理盐水20ml，静脉推注。住院治疗期间出现其他症状对症处理。

2.2 观察指标：制定统一的观察表，观察项目包括症状、体征、AFP、AST、ALT、影像学指标、Karnofsky 评分、生存时间等，定期随访。

疗效评价：多方面综合评价临床疗效：

①瘤体大小：影像学指标（CT/MRI、B超）以 WHO 标准评价近期疗效。

完全缓解（complete response，CR）：所有可见的病灶完全消失，至少维持四周以上；

部分缓解 (partial response, PR): 肿瘤病灶的最大横径与最大垂直直径的乘积缩小 50%以上, 至少维持 4 周以上;

无变化 (no change, NC): 肿瘤病灶的两径乘积缩小不足 50%或增大未超过 25%;

进展 (progressive disease, PD): 肿瘤病灶的两径乘积增大超过 25%。

有效率为 (CR+PR) %, 稳定率为 (CR+PR+NC) %。

②症状积分: 从体重下降、胁痛或腹痛腹胀、乏力、纳呆、黄疸等五方面, 根据患者表现评分 (1-5 分), 累积评出总症状积分。

症状积分分级: (治疗前评分-治疗后评分) / 疗前评分  $\times 100\%$

显效: 症状消失, 或症状积分减少  $\geq 70\%$ ;

有效: 症状减轻, 症状积分减少  $\geq 50\%$ ;

稳定:  $25\% \leq$  症状积分减少  $< 50\%$ ;

无效: 症状无减轻或症状积分减少  $< 25\%$ ;

有效率为 (显效+有效) %

③人体功能状态评分法 (Karnofsy 分)

一切正常, 无不适或病征	100 分
能进行正常活动, 有轻微病征	90 分
勉强可进行正常活动, 有一些症状或体征	80 分
生活可自理, 但不能维持正常活动或重的工作	70 分
生活能大部分自理, 但偶尔需要别人帮助	60 分
需要别人更多帮助, 并经常需要医疗护理	50 分
失去生活能力, 需要特别照顾和帮助	40 分
严重失去生活能力, 需住院, 但暂时无死亡威胁	30 分
病重, 需要住院和积极的支持治疗	20 分
垂危, 临近死亡	10 分
死亡	0 分

评价方法:

显效: 治疗后比治疗前提高 20 分以上;

有效: 治疗后比治疗前提高 10 分以上;

稳定: 治疗后比治疗前提高不足 10 分或无变化;

无效: 治疗后比治疗前下降。

有效率为 (显效+有效) %

④生存质量 (按 Karnofsy 计分法进行体力状况评分)

⑤生存期 随访并记录所有病例的生存时间 (月), 起点时间为患者确诊后首次接受治疗的时间, 终点为其死亡时间或失访时间, 到实验截止日期仍存活者以实验截止日作为终点。通过门诊、电话或上门等方法随访病人。生存期计算从病人接受首次治疗



至实验截止日止,以 Kaplan-Meier 法进行计算(II 期患者随访:每 3 个月 1 次;III 期患者随访:每 2 个月 1 次)。其中中药组有部分病例,在未死亡之前因病情变化,转为住院治疗或门诊放疗、射频治疗等其他西医抗癌治疗,则以住院或其他治疗开始日期为本实验截止日期。随访统计日为 1998 年 1 月至 2007 年 3 月,符合纳入标准的原发性肝癌患者 65 例,全程随访 65 例,其中中药组 31 例,介入组 34 例。统计各组中位生存期、平均生存期。

①-④为评价近期疗效;⑤为评价远期疗效。

### 3 资料处理

根据临床所得资料结果建立数据库,进行数据管理,应用 SPSS13.0 软件包进行资料的统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,治疗前后病人的各项评分、治疗前后的评分及实验室指标比较采用配对 t 检验(或符号秩和检验),治疗前后症状分析采用卡方检验或秩和检验。患者中位(或平均)生存期分析采 Kaplan-Meier 生存分析。患者的生存时间与各预后因子的相关性用直线回归分析。(检验水平  $\alpha=0.05$ )

### 4 结果

(一) 两组病例的基本情况:

4.1.1 中药组 31 例,平均年龄 62.21 岁,年龄最小者 32 岁,最大者 83 岁,介入化疗组 34 例,平均年龄 57.90 岁,年龄最小者 34 岁,最大者 81 岁。

表 2 年龄及卡氏评分(t 检验)

	组别	N	$\bar{x} \pm SE$	P
年龄	中药组	31	62.65 $\pm$ 13.87	0.139
	介入组	34	57.35 $\pm$ 12.17	
卡氏评分	中药组	31	77.50 $\pm$ 11.36	0.117
	介入组	34	80.21 $\pm$ 13.67	

注:两组年龄及卡氏评分经 t 检验,均无统计学差异,即两组患者治疗前卡氏评分及年龄相当。

4.1.2 两组病例肿瘤分期情况:两组病例的肿瘤分期,主要是 IIb 期及 IIIa 期的患者(中药组占 83.7%,介入组占 85.3%,两组病例 IIb 期以上者占 91.8%),对两组分期构成比例进行卡方检验,无统计学差异,见表 3。

表 3 分期(卡方检验)

	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	P
中药组	0	0	3	13	13	2	0.993
介入组	0	0	3	14	15	2	
比例(%)	0	0	9.2	41.5	43.1	6.2	

注:  $P=0.993$ ,即两组患者的肿瘤分期构成比例无统计学差异。

4.1.3 介入组病例介入次数情况：介入组介入的次数从 1 次至 7 次不等，介入 1 至 7 次的例数分别为 11 例、12 例、1 例、6 例、2 例、1 例、1 例。

(二)：两组病例治疗临床结果情况：

#### 4.2.1 两组卡氏评分变化结果：

动态比较两组患者在初次治疗后的 3 月、6 月、12 月、18 月、2 年及 2 年后的卡氏评分的变化，在各时点卡氏评分变化 (CR+PR) 比较上，P 值均大于 0.05，两组无统计学差异，即可认为在卡氏评分 (显效+有效) 上，两组患者的生活质量相似，见表 4；两组患者的卡氏评分 (显效+有效+稳定) 比较，在 1 年时点上，P 值小于 0.05 (0.022)，介入组卡氏积分变化率低于中药组 (66.6%比 88.3%)，即中药组症状改善情况优于介入组，两者有统计学差异；在其他时点上，P 值均大于 0.05，两组无统计学差异，即可认为在卡氏评分 (显效+有效+稳定) 上，两组相似或中药组优于介入组，见表 5。故在生活质量方面，中药组优于介入组或两组相似。

表 4 卡氏评分变化 (CR+PR) %卡方检验

	中药组	介入组	P
3 月	77.4 (24/31)	73.3 (22/30)	0.638
6 月	80.0 (20/25)	76.2 (16/21)	0.714
12 月	61.5 (8/13)	50.0 (6/12)	0.452
18 月	87.5 (7/8)	75.0 (6/8)	0.128
2 年	33.3 (2/6)	50.0 (3/6)	0.077
>2 年	40.0 (2/5)	16.7 (1/6)	0.076

注：两组患者的卡氏评分 (显效+有效) 比较，无统计学差异。

表 5 卡氏积分变化 (CR+PR+SD%) 卡方检验

	中药组	介入组	P
3 月	87.1 (27/31)	86.7 (26/30)	0.848
6 月	88.0 (22/25)	81.0 (17/21)	0.774
12 月	84.6 (11/13)	66.6 (8/12)	0.022
18 月	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	1.000
2 年	50.0 (3/6)	66.6 (4/6)	0.753
>2 年	60.0 (3/5)	33.3 (2/6)	0.636

#### 4.2.2 两组病例患者生存期比较:

随访统计日为 1997 年 8 月 1 日至 2007 年 3 月 1 日, 中药组失访 1 例, 介入组失访 2 例, 失访者以最后一次住院的出院时间或最后一次门诊时间作为实验终点(end point), 采用 Kaplan-Meier 法计算统计中位生存期、平均生存期。31 例纯中药治疗及 34 例介入治疗的患者, 截止到本组研究结束(2007 年 3 月), 分别有 14 人及 5 人存活, 全部以 2007 年 3 月作为观察终点。中药组生存期最长一例为 112 个月(为 IIIa 期, 2006 年 12 月死亡), 介入组生存期最长一例为 70 月(为 IIa 期, 2007 年 3 月仍存活)。中药组平均生存期为 15.58 个月, 中位生存期 9.00 个月; 介入化疗组平均生存期 14.35 月, 中位生存期 7.50 月。中药组及化疗组的 1、3、5 年生存率分别为 41.9% (13/31)、6.5% (2/31)、3.2% (1/31) 及 35.3% (12/34)、11.8% (4/34)、5.9% (2/34)。(注: 所有至 2007 年 3 月实验截止日期未死亡的患者, 在统计生存率时, 均以 2007 年 3 月作为其死亡时间。)两组患者在 3 月、6 月、12 月、18 月、2 年及 2 年后各时点生存率比较, 3 月、6 月、12 月、18 月四个时点中药组生存率均高于介入组, 但经统计分析(卡方检验), 3 月、6 月生存率有统计学意义(P 值为 0.000 及 0.031), 其他时点 P 值均大于 0.05, 无统计学差异, 即 3 月、6 月两时点中药组生存率优于介入组, 其他各时点生存率相当。分别见表 6、表 7。

表 6 两组各时点生存率比较 (%)

	3 月	6 月	12 月	18 月	2 年	2 年以上
中药组	100 (31)	80.6 (25)	41.9 (13)	25.8 (8)	19.4 (6)	16.1 (5)
介入组	88.2 (30)	61.8 (21)	35.3 (12)	23.5 (8)	17.6 (6)	17.6 (6)
P 值	0.000	0.031	0.443	0.765	0.803	0.825

表 7 两组平均生存时间及中位生存时间

组别	平均生存时间 (月)			中位生存时间 (月)
	mean	CI (95%)	P 值	median
中药组	15.58	8.24~22.92	0.272	9.00
介入组	14.35	8.19~20.52		7.50

注: 两组平均生存时间, 经统计比较 (t 检验):  $P=0.272$ , 两组无统计学差异, 中位生存期中药组稍长于介入组。

4.2.3 两组病例治疗前后甲胎蛋白 (AFP) 变化比较, 经 T Test, 中药组  $P=0.217$ , 即中药组治疗前后 AFP 变化无统计学差异; 介入组  $P=0.035$ , 即介入治疗前后 AFP 的变化有显著性差异, 两组对比可见介入组 AFP 下降明显于中药组, 见表 8。(介入化疗组有 6 例患者介入前 AFP 水平超过 100000  $\mu\text{g/L}$ , 最高者达 378331  $\mu\text{g/L}$ , 而中药组最高者 4709  $\mu\text{g/L}$ )。

表 8 两组治疗前后 AFP 变化评价 (单位:  $\mu\text{g/L}$ )

	N	AFP (治疗前) ( $\bar{x} \pm s$ )	AFP (治疗后) ( $\bar{x} \pm s$ )	T 值
中药组	31	797.48 $\pm$ 1864.20	513.42 $\pm$ 1478.38	0.217
介入组	34	43321.58 $\pm$ 97593.38	1287.54 $\pm$ 947.96	0.035

注: 两组 AFP 治疗前后经 T Test, 中药组  $P>0.05$ , 介入组  $P<0.05$

#### 4.2.4 两组病例生存期相关预测因子的统计

先分别将两组病例中的生存期与其他变量进行两两相关性分析 (correlate), 选择有明显相关性的变量 ( $P$  值  $<0.05$  者) 进行因变量为生存期的直线回归分析 (因非截尾例数 censored case 偏小, 两组共 44 例, 不宜进行 cox 回归分析), 以筛选对生存期影响大的相关因子。各组结果如下:

中药组:  $Y(\text{生存期}) = -12.103\text{Child 分级} + 5.103\text{stage} - 1.091\text{PS} - 0.04\text{AFP} + 58.899$

介入组:  $Y(\text{生存期}) = 2.000 \text{ 介入次数} - 9.684\text{Child} - 5.921\text{PS} - 9.444\text{stage} + 33.269$

全部组:  $Y(\text{生存期}) = 1.133 \text{ 介入次数} - 11.789\text{Child} - 2.930\text{stage} - 2.684\text{PS} + 49.463$

由以上直线回归方程可知, 只有介入的次数为生存期的保护性因素, 与生存时间呈正相关, 其他因素均为负相关因素。各组负相关因素前的系数 (coefficients) 排序相似, 对生存期负相关的影响大小依次为肝功能 Child-pugh 分级、肿瘤分期和 PS (介入组中 PS 系数 -1.752 大于肿瘤分期系数 -1.293), 其中 Child-pugh 分级对预后有很显著的影响, 与中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年的肝癌分期中将最后一期 (IIIb 期) 定义为 “不论其他情况如何, 只要 Child-pughC 级即可” (不同于 TNM 分期中将 M1 定为最后一期) 相吻合。而 AFP 在本实验中经统计对生存期无明显影响, 这与国内外其他临床实验的结果有出入, 可能为样本数偏小或其他偏倚 (Bias) 引起。

4.2.5 两组生存函数曲线: 中药组的整体生存率稍优于介入组, 在 0-26 月这个时间段内, 两组生存函数曲线斜率大, 急剧下降, 而在 26 月之后的时间段内较平缓, 说明两组病例在治疗初始的 2 年多的时间内 (26 月) 死亡率较高, 而在这之后, 是平台

期，死亡率较低，在约第 70 个月时，两组的生存率均几乎为 0（事实上，生存期超过 70 个月的有 2 例，介入组 1 例 71 月，中药组 1 例 112 月），见图 1。

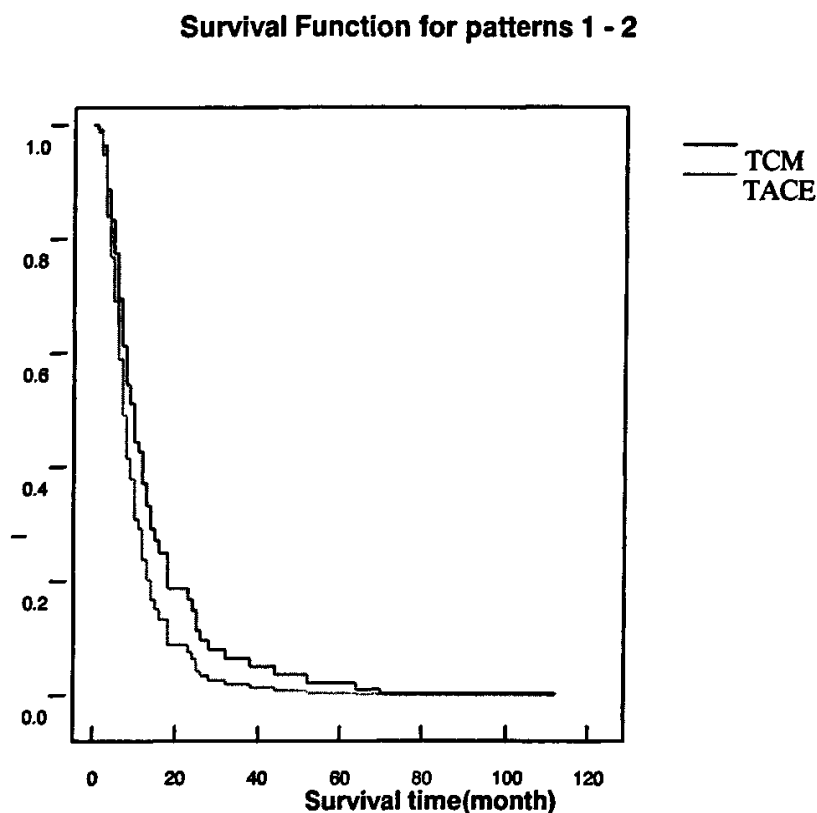


图 1 两组病例的生存曲线

#### 4.2.6: 两组医疗费用情况:

介入组 有 28 例患者有较完整的住院费用清单，28 例患者平均住院 63.39 天，平均每例患者在我院住院次数 2.75 次（未包括在其他医院住院情况），平均每人住院费用 57357.75 元，每次住院费用 20857.36 元，每次住院时间 23.05 天，每天住院费用 904.84 元，平均每例患者每年住院费用 99995.56 元。中药组 共从门诊收费处查得 21 例患者的全部门诊费用，平均每例患者每天费用 105.25 元，每月费用 3157.42 元，每年费用 37889.08 元。两组相比较，住院组每天费用（指住院期间）为门诊每天费用的 8.60 倍，住院组每年费用为门诊中药治疗组费用的 2.64 倍。

## 5 讨论

原发性肝癌（Primary liver cancer，PLC）简称肝癌，是我国最常见的严重危

害人民健康的恶性肿瘤之一。临床早期缺乏特异性的症状，发现时大多数为中晚期，恶性程度高，相当部分患者失去了根治性手术切除的机会，甚至由于瘤体过大、合并严重肝硬化，而致不能介入或介入治疗效果很差；系统化疗对 PLC 又基本无效（有效率基本在 20% 以下）；由于肝脏为放疗高度敏感器官，普通的放疗对肝脏毒副作用极大，必须要求三维适形调强放疗（3D-CRT），而目前我国大部分医院在设备及技术上无法做到；这样以来无手术指征或伴有肝硬化的中晚期原发性肝癌，西医就无其他效的治疗方法，只能选择 NCCN 指南中的最佳支持治疗了（BSC）。中医药在肿瘤治疗中的辨病加辨证治疗同时具有扶正抑瘤攻邪的作用，比之单纯支持疗法多了攻邪抑瘤作用，比之介入化疗又多了扶正作用，可以在肿瘤治疗的抗癌与扶正的矛盾中找到更好的平衡点，更好的适应了中晚期肝癌“攻邪亦需扶正”的临床特点。

本临床研究从 1997 年 8 月 1 日至 2006 年 12 月 1 日纳入合适病例，研究介入化疗及纯中药治疗两组原发性肝癌的治疗临床资料。动态观察两组病例治疗过程中及疗程结束后的各指标，评价近期疗效；随访终点 2007 年 3 月 1 日，根据其平均生存期及中位生存期评价远期疗效。治疗前，记录患者年龄、性别、临床分期、AFP、肝功能、Karnofsky 评分及实验室指标项目。并对治疗前两组病例的年龄、肿瘤分期及卡氏评分进行统计，结果三者在两组的分布情况均无统计学差异（P 值分别为 0.139、0.993、0.117），说明两组资料在治疗前各主要指标分布较均匀，具有可比性。治疗后：①卡氏评分：用 Karnofsky 评分评价治疗前后的人体功能状态，两组治疗后卡氏评分均呈上升趋势，且大部分在各个时点的有效率（包括 CR+PR+SD）均在 50% 以上（介入组有一个时点为 33.3%），两组的有效率比较，在各不同时点中药组优于介入组或两组相似。说明纯中药治疗肝癌，在提高生活质量方面，有着等同或优于介入化疗的效果，另外患者在门诊口服纯中药制剂比住院接受介入化疗相比，门诊患者的生存质量明显高于住院患者。②肿瘤标志物甲胎蛋白（AFP）前后变化经 T 检验，中药组  $P=0.217$ ，无统计学差异；介入组  $P=0.035$ ，即介入治疗前后 AFP 的变化有显著性差异，介入组 AFP 下降明显于中药组。这在临床上可见对于 AFP 明显升高的患者，介入栓塞化疗随后几天复查 AFP 时，大都较入院时明显下降，但是当一月后返院做下一次介入前再次复查时，大部分患者 AFP 水平又再次升高，而中药组一般短期内下降的幅度不大，下降后一般不会短时间内又升高。另外介入化疗组有 6 例患者介入前 AFP 水平超过 100000ng/ml，最高者达 378331ng/ml，而中药组最高者 4709 ng/ml，即治疗前介入组的平均水平就明显高于中药组，可能高水平的 AFP 较低水平 AFP 更易降低，这样导致了产生统计学差异。③生存时间、生存率，中药组和介入组的平均生存时间及中位生存时间分别为 15.58 月、14.35 月和 9.00 月、7.50 月，中药组稍长于介入组，但无统计学差异（ $P=0.272$ ）；各时点生存率比较，在 3 月、6 月两时点中药组生存率优于介入组（P 值为 0.000 及 0.031），12 月、18 月、2 年等各时点的生存率均无统计学差异，说明两种治疗方法对中晚期肝癌在生存时间、治疗开始后 1 年后生存率上

比较,无明显差异,但早期生存率(治疗后3月及半年两时点)比较上,中药组优于介入组。但是中药组中药组有部分病例,在未死亡之前因病情变化,转为住院治疗或门诊放疗、射频治疗等其他西医抗癌治疗,统计生存期时以住院或行其他治疗开始日期为本实验截止日期(可认为中药组的实验截止日期定义的比介入化疗组更为严格),且在实验结束时(2007年3月)还有14例存活(介入组在终点时只有5例存活),统计时均把终点记为2007年3月,如考虑这些因素,中药组的平均生存时间可能要比介入组平均生存时间延长的要多,同时可知两组的实际平均生存时间要比本统计的结果要长,如果失访的病例在失访的时间点后还没死亡,样本的实际平均生存时间会更长,生存率也会提高。④两组生存时间的预测因子,两组和整体分别做因变量为生存时间的直线回归分析,回归方程的结果基本相同,其中介入次数为保护性因素,其他如PS、肝功Child分级、肿瘤分期均为负相关因素,这与其他临床实验的结论相同,其中肝功Child分级对生存时间的影响最大,这与2001年中国抗癌协会肝癌委员会在所修订的原发性肝癌分期中将所有Child分级C级的病例定为IIIb期向吻合。但是AFP在既往的研究中被证实对预后的重要影响,本实验的统计中却认为无明显影响(coefficient为0),可能于样本量小或其他偏倚(bias)有关,事实上样本中几例AFP水平的较高的患者生存期都偏低(AFP在1000ng/ml以上的14例只有一例生存期为87月,其他均为10月以下),这也能支持上面的推测。⑤生存曲线,中药组的整体生存率稍优于介入组,在0-26月这个时间段内,两组生存函数曲线斜率大,急剧下降,而在26月之后的时间段内较平缓,说明两组病例在治疗初始的2年多的时间内(26月)死亡率较高,曲线的斜率在第26月后变小,趋于平缓,提示治疗开始后约26月这一时点为生存率变化的转折点,即大部分26月内未死亡的的患者都将获得较长的生存期。当然,由于样本量较小,特别是26月后还存活的病例更少(两组共9例),生存曲线后面时间段的部分可能不能很好的推测大样本时的结果。⑥住院费用,介入组每天住院费用904.84元,平均每例患者每年住院费用99995.56元;中药组每天费用105.25元,每月费用3157.42元,平均每人每年费用37889.08元元,住院组每年费用为门诊中药治疗组费用的2.64倍,费用相比中药组明显低于介入组。实际上,住院患者在出院后还需服用药物,这样介入组费用比中药组更高了。分析其原因,在于介入患者每次单单介入治疗就需大笔费用,加之住院的床位、护理、辅助治疗等费用,就明显高过在门诊治疗的费用。

对于中晚期原发性肝癌,已经失去治愈的机会,临床治疗的原则应该是尽量延长生存期、改善其生活质量。在生存质量(QOL)低下的情况下,不应过分的单方面追求生存时间的短期延长,对于这类晚期患者,应该把生活质量放在与生存期同等重要的地位。

本研究中药组采用辨病为主,辅以辨证的治疗方法,主要缘于患者经过初始一段时间的中药治疗后,其不适症状很多都可得到明显缓解,或有患者体检发现肿瘤时

就无明显不适症状。在随后长期的服用中药的过程中，很多患者并无明显不适症状，这时如果过分强调辨证，一方面不适症状少或根本没有，辨证有一定的难度，另一方面如果没有想到患者体内的瘤体，不辨病加强抗癌中药的应用，就与 NCCN 指南上的姑息支持疗法（BSC）没理论上的区别了，也不会取得与介入治疗相似的临床效果。



## 结 语

### 1 临床研究结果分析

本研究以纯中药及介入化疗为方法,将符合纳入标准的原发性肝癌 65 例,其中中药组 31 例,介入化疗组 34 例,根据两组治疗前、治疗过程中和治疗后患者不同的情况,进行全面客观的统计学分析,评价其疗效。治疗前对两组样本对预后可能有中药影响的因素如分期、肝功、PS 等进行统计学期,以使得在非前瞻性随机双盲(RCT)的前提下,各重要要素在两组均衡分布,即两组样本具有可比性。由于肿瘤的治疗是个漫长的过程,期间患者的各项指标可能在不断动态变化,故采用多时点动态观察指标的办法,这样保证了统计的结果更贴近临床实际。中药组 31 例患者中绝大部分都能坚持长期门诊随访、服药,依从性较好,这是中药组能取得与介入化疗相似效果的重要原因。PLC 的中医用药原则,本实验中采用基本方,以健脾益气、活血化瘀抗癌为基本治法,再根据临床症状由基础方辨证加减,这样先辨病,再辨证,提高了实验的可重复性,同时也支持了在肿瘤的中医治疗中,辨病治疗具有重要的作用。

结合本实验生存时间及卡氏评分,两组患者生存时间无统计学差异;各时点生存率比较,治疗开始后 3 月及半年生存率中药组优于介入组,其他时点两组相似;卡氏评分的改善中药组与介入化疗组相似,在有些时点中药组优于介入组;医疗费用上,中药组明显低于介入化疗组。综合分析,可以初步认为在治疗中晚期肝癌上(本实验中有 55 例、占 84.6% 的患者为 IIb 期以上),纯中医药的效果并不比介入栓塞化疗差,在生存质量及半年内的生存率上,纯中药甚至要优于 TACE。在循证医学(EBM)要求医生让患者自己选择治疗模式的前提下,纯中药治疗无疑也是可供中晚期肝癌患者选择的方法之一,值得临床推广。

### 2 问题与展望

#### 2.1 存在问题

2.1.1 本研究不是前瞻性的随机双盲对照研究(RCT)。

2.1.2 中药组的样本只将门诊中药治疗持续 3 月以上的患者入选,而少于 3 月的患者的临床结局不清楚(是选择了其他疗法、其他医院,还是 3 月内死亡),这可能导致选择性偏倚(selection bias);但同时介入组中,如果患者的基本状况很差,估计生存期不超过 3 月,一般也不会选择 TACE,故大大降低了这种偏倚。

2.1.3 在生存期的直线回归分析中,介入次数为正相关因素,同时介入次数多的患者也是 PS 较好的,是否存在混杂性偏倚(confounding bias)。

2.1.4 本研究因依从性问题故纳入临床观察研究的病例较少。

## 2.2 展望

原发性肝癌的治疗是当今世界关注的热点, 尽管目前全球关于原发性肝癌治疗的研究很多, 但期临床效果仍不满意, 尤其是中晚期肝癌的治疗, 更是世界难题, 这要求肿瘤工作者积极寻找新疗法。既往的有关中医药治疗肝癌的研究中, 多是中医药辅助其他疗法, 导致一直以来错误的认为中医药在肝癌的治疗中只能处于边缘地位。如果能找到合适的样本, 用单一的中医药治疗, 并能客观准确的评价其疗效, 将为中医药在肝癌治疗中的疗效提供强有力的证据。如果结果证明中医药能在肝癌的综合治疗中, 跟目前的主流疗法如手术、介入栓塞化疗等方法一样重要, 不仅将更新人们对肝癌治疗方法的认识, 也将为世界接受中医药搭建平台, 也是中医药走向世界的契机。本研究结果已经初步展示了中医药在中晚期肝癌治疗中的作用, 有着可与 TACE 相媲美的疗效。下一阶段的研究中, 要逐步克服以上问题, 进一步改进和完善临床试验。如果扩大样本, 在大样本的统计分析中, 将不同的肿瘤分期、肝功能分级、病理种类、PS、中医证型等进行分类分析, 以帮助明确中医药治疗肝癌的最佳适应症, 为中医药在肝癌的综合治疗方案中找到更明确的、更佳的定位; 并作大样本的 COX 回归分析, 筛选出对预后具有重要影响的因子。总之, 如何把本研究进一步完善、发展下去, 是一项长期的、巨大的工作, 更是一项对肝癌的综合治疗、对中医药的进一步发展有非常意义的工作。

21 世纪医学是循证医学的年代, 循证医学有一个要求即体现病人的价值(patient value), 在肿瘤临床工作中就体现在, 让患者在知情的情况下, 在众多治疗模式中, 有根据自己意愿及经济状况选择治疗方式的权利。临床工作中, 经常会碰到一些患者, 拒绝手术、放化疗, 甚至其他一切有创治疗, 这时只能选择姑息支持疗法(BSC), 而中医药的扶正抗癌抑瘤双重作用, 保证了其疗效优于单一的 BSC, 我们临床实验的初步结果也证明了这一点, 中医药在肝癌及其他肿瘤中的治疗作用, 也将被世界所认识, 并逐步发扬光大。

## 参考文献

- [1] 张思维, 李连弟, 鲁凤珠, 等. 中国1990~1992年原发性肝癌死亡调查分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1999; 21(4): 245.
- [2] 旦亚壑综述, 彭民浩审校. 原发性肝癌流行病学研究进展. 中国普外基础与临床杂志, 2000; 7(4): 272-274.
- [3] 陈立章, 莫显昆, 范学工. 肝细胞性肝癌的危险因素. 中国医师杂志, 2002; 4(12): 1415-1417.
- [4] 杨秉辉. 肝癌, 病因预防和“三早”是关键. 抗癌, 2003; 3: 6-7.
- [5] 邹长林, 陈哲京, 金文扬, 等. 肝癌发病与社会因素关系的病例对照研究. 中国行为医学科学, 2003; 12(2): 181-182.
- [6] Kanematsu T, Fumi J, Yanaga K. et al. A 16 year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma, Surgery, 2002; 131-153.
- [7] 中华外科学会肝脏外科学组. 原发性肝癌外科治疗方法的选择. 中国实用外科杂志, 2001; 21(1): 60.
- [8] 徐峰, 杨甲梅. 原发性肝癌外科治疗的进展. 中华现代外科学杂志, 2004; 1(2): 153-154.
- [9] 王徽, 金刚. 原发性肝癌介入治疗的临床研究. 实用肿瘤学杂志, 2006; 20(3): 193-195.
- [10] 孙祖杰, 唐涛, 赵丰. 放疗与介入联合治疗肝癌的疗效观察. 中华现代影像学杂志, 2006; 3(6): 556.
- [11] 唐延卫, 邵国良, 刘清欣. 原发性肝癌多次TACE术后肝外侧支循环分析. 实用临床医学, 2005; 6(8): 121-122.
- [12] 陈曙光, 赵海涛, 张宁, 等. 以TACE为主综合治疗不能手术切除的原发性肝癌. 肿瘤防治研究, 2005; 32(8): 505-506.
- [13] 朱康顺, 单鸿, 黄明声, 等. 肝癌化疗栓塞后血清肝纤维化指标的含量及临床意义[J]. 临床放射学杂志, 2000; 19(4): 208-209.
- [14] Asahara T, tarnoto T, Katayam K, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after radical hepatectomy for hepatocellular carcinoma results of long-term follow-up Hepatogastroenterology, 1999; 46(2): 1042-1048.
- [15] 吴孟超, 程树群. 肝癌微创外科的治疗和展望. 中国微创外科杂志, 2005; 5(2): 85-87.

- [16] 曾晓华, 冯敢生. 原发性肝癌的治疗现状、反思及其前景展望. 临床放射学杂志, 2003;22, 88-89.
- [17] 叶胜龙. 原发性肝癌的规范化治疗. CSC0, 2005;303-306.
- [18] 曾昭冲. 肝细胞癌的放射治疗. CSC0, 2005;306-317.
- [19] 陈汉, 吴孟超, 罗祥基, 等. 原发性肝癌综合治疗的新策略. 现代实用医学, 2002;11, (14): 572-573.
- [20] 陈小义, 呼文亮, 徐瑞成, 等. 蟾蜍灵对肝癌细胞SMMC. 7721的细胞毒作用及生长相关基因表达的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 2001;15 (4): 293-296.
- [21] 李秀荣, 张丹, 齐元富, 等. 消瘤平移合剂含药血清诱导肝癌H-7402细胞凋亡的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2001;21(9): 684-687.
- [22] 钱妍, 凌昌全, 俞超芹, 等. 三种功效的中药方剂阻断大鼠肝癌前病变. 第四军医大学学报, 1999;20(10): 916-918.
- [23] 曾小莉, 涂植光. 人参总皂甙诱导人肝癌细胞分化初探. 肿瘤防治研究, 2000;27(3): 188-190.
- [24] 李红哲, 范晓磊, 李庆, 等. 参杞合剂对小鼠腹水型肝癌细胞株H22细胞周期及凋亡的影响. 细胞与分子免疫学杂志, 2003;19(4): 361-363.
- [25] 王宝成, 郭军, 狄剑时, 等. 榄香烯乳剂与肿瘤多药耐药的基础研究. 中国肿瘤临床, 1996;23(2): 143-146.
- [26] 孙靖, 周信达, 刘银坤, 等. 丹参对肝癌转移复发防治作用的研究. 中国中西医结合杂志, 1999;19(5): 292-295.
- [27] 陈台勇. 600例肝癌的中医治疗探讨. 中国中医药杂志, 2005;3(6): 751-76.
- [28] 魏琳, 杨晨光. 中医辨证与辨病相结合治疗晚期原发性肝癌52例. 陕西中医2002;23(7): 585-586.
- [29] 任剑, 朱丽娟. 中医药为主治疗晚期原发肝癌30例临床观察. 江西中医药, 1999;30(5): 21.
- [30] 武嫣斐, 王素萍, 孙健民. 原发性肝癌中医证型分布及肝血瘀阻证相关因素分析. 中国药物与临床, 2006;5 (6): 379-380.
- [31] 程剑华. 中药肝动脉灌注治疗原发性肝癌的应用和前景. 中国肿瘤, 1999; (8), 10: 464-465.
- [32] 程剑华, 刘新洪. 中药介入治疗原发性肝癌的研究概况及进展. 中国中西医结合杂志, 1997; 17(3): 187-189.
- [33] 周岱翰. 肿瘤治验集要. 广州: 广东高等教育出版社, 1997;116.
- [34] 张炫炫. 中西医结合治疗已存活十年的肝癌1例. 浙江中医学院学报, 1999;23(2): 3.
- [35] 周岱翰. 原发性肝癌临床研究现状与前景. 中医杂志, 2002;43 (5): 39.

- [36] 王永炎, 刘保延, 谢雁鸣. 应用循证医学方法构建中医临床评价体系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003;9(3): 17.
- [37] 沈旭波, 侯凤刚, 刘庆, 等. 原发性肝癌1368例中医单证出现状况文献分析. 中医药学刊, 2004;1(24):69-70.
- [38] 马骏, 李永健. 原发性肝癌2492例中医证型文献统计分析中医研究, 2001;6, 14, 15-16.
- [39] Michael McCulloch, Caylie See, Xiao-juan Shu, ect, Astragalus-Based Chinese Herbs and Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 3 (January 20), 2006; 419-430.
- [40] 黄海福, 夏鑫华. 中医药在原发性肝癌综合治疗中的应用. 江西中医杂志, 2006;8(8): 62-63.
- [41] 吴孟超. 中医药在肝癌防治中的作用、地位和存在的问题. 中西医结合学报, 2003;9(3):163-164.
- [42] 张培彤整理, 朴炳奎、林洪生、王映辉审校. 十五科技攻关中医肿瘤重点课题研究方向. 中国肿瘤, 2002;11(2): 79-80.
- [43] Sehipper H, Clinch J. Measuring the quality of life in cancer patients: The Functional Living Index—cancer development and validation[J]. J Clin Oncol, 1984;2(65): 472.
- [44] End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drug. Clinical Oncology, 2003;21(7): 1401.
- [45] 罗健, 储大同. 评价生活质量在中医药治疗恶性肿瘤中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2002;24(4): 41.
- [46] 林丽珠, 蓝韶清, 周岱翰. 试谈中医治疗恶性肿瘤(实体瘤)的疗效标准[J]. 新中医2001;33(8): 5.

## 致 谢

本课题是在导师程剑华教授的悉心指导下完成的，为此，他倾注了大量的心血，付出了辛勤的劳动，浓浓师恩，终身难忘。三年里，导师和师母对我的学习及生活给予了无微不至的关心和帮助。在此，谨向他们致以崇高的敬意和衷心的感谢。导师高尚的医德、严谨的治学态度、精湛的医术将永远是我学习的楷模。

在临床病例资料的收集过程中得到了广东省中医院病案室老师们的大力帮助，在此向她们表示诚挚的感谢！

在临床轮训的两年多里，广东省中医院影像、呼吸、消化、急诊、心脏中心、神内、肿瘤、病案室、医教科、等各科室的领导、老师们给予我精心的指导和无私的帮助，他们高尚的医德、精湛的医术使我受益匪浅，在我即将完成学业之际，谨向他们表示深深的感谢！

三年来，研究生处的领导、老师们给予我许多关怀、指导和帮助，在我即将告别母校的时候，谨向他们表示衷心的感谢！

感谢我的家人，三年来，是他们的倾力支持和鼓励才使我得以顺利完成学业！