

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.025

自拟鳖甲软肝汤联合化疗治疗原发性肝癌临床评价*

张长征,苗秀英,宋来成

(安徽中医药大学附属太和县中医院,安徽 阜阳 236600)

摘要:目的 探讨自拟鳖甲软肝汤联合化学药物治疗(简称化疗)对原发性肝癌的临床疗效。方法 选取医院2016年6月至2019年6月收治的原发性肝癌患者180例,根据治疗方案的不同分为观察组(95例)和对照组(85例)。两组患者均予FOLFOX方案行常规肝癌化疗,观察组患者加服鳖甲软肝汤。两组均以2周为1个周期,连续治疗3个周期。结果 观察组的客观缓解率及疾病控制率分别为70.53%及81.05%,显著高于对照组的52.94%及64.71%($P < 0.05$);与对照组比较,观察组患者治疗后的腹痛、腹胀、纳呆、乏力等中医证候评分均显著降低,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素水平均显著降低,波形蛋白、高尔基体跨膜糖蛋白73、GATA锌指转录因子6水平均显著降低($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(10.53%比8.24%, $P > 0.05$)。结论 鳖甲软肝汤联合化疗治疗原发性肝癌,能改善患者的中医证候,降低其肝功能指标和肝癌血清标志物水平。

关键词:原发性肝癌;鳖甲软肝汤;化学治疗;肝功能指标;血清标志物

中图分类号:R969.4;R932

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0103-04

Clinical Evaluation of Self-Made Biejia Ruangan Decoction Combined with Chemotherapy in the Treatment of Primary Liver Cancer

ZHANG Changzheng, MIAO Xiuying, SONG Laicheng

(Taihe TCM Hospital Affiliated to Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Fuyang, Anhui, China 236600)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of self-made Biejia Ruangan Decoction combined with chemotherapy in the treatment of primary liver cancer. **Methods** A total of 180 patients with primary liver cancer admitted to the hospital from June 2016 to June 2019 were selected and divided into the observation group (95 cases) and the control group (85 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups were treated with routine FOLFOX regimen for liver cancer chemotherapy, on this basis, the patients in the observation group were treated with Biejia Ruangan Decoction. Both groups were treated for three consecutive cycles with two weeks as a cycle. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 70.53% and 81.05%, which were significantly higher than 52.94% and 64.71% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes such as abdominal pain, abdominal distension, stupidity and fatigue in the observation group decreased significantly after treatment ($P < 0.05$), and the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin (TBiL) in the observation group decreased significantly ($P < 0.05$), the levels of vimentin (VIM), Golgi transmembrane glycoprotein 73 (gp-73) and GATA zinc finger transcription factor 6 (GATA6) in the observation group decreased significantly ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (10.53% vs. 8.24%, $P > 0.05$). **Conclusion** Biejia Ruangan Decoction combined with chemotherapy in the treatment of primary liver cancer can improve the TCM syndromes of patients, and reduce the index of liver function and the level of serum markers of liver cancer.

Key words: primary liver cancer; Biejia Ruangan Decoction; chemotherapy; liver function index; serum markers

目前,以FOLFOX方案为代表的化学治疗在晚期肝细胞癌的系统治疗中仍占有重要地位,FOLFOX方案以奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙为主要药物,经大量临床应用证实,已发展为肝癌的一线化疗方案,但长期应用会导致对患者病灶肿瘤细胞的控制力下降^[1-2]。鳖甲软肝汤具有良好的活血化瘀、消痞祛癥功效,既往在肝癌、肝炎等肝脏实质损伤性疾病的治疗中效果显

著^[3]。基于此,本研究中探讨了鳖甲软肝汤联合化疗治疗原发性肝癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗规范》中的相关诊断标准^[4]并经组织病理活检确诊;肿瘤TNM分期为Ⅱ期或Ⅲ期;对本研究拟用药物无禁忌证;能完成整个

*基金项目:国家科技重大专项合作项目[2018ZX10725-506]。

第一作者:张长征,男,硕士,主治医师,研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤,(电话)0558-8583268(电子信箱)fengjianan103@163.com。

治疗过程;未行手术及局部治疗;基础资料、临床检测数据完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:入组前已接受其他治疗药物干预;肝癌终末期;预计生存周期 < 3个月;未严格执行治疗方案。

病例选择与分组:选取医院2016年6月至2019年6月收治的原发性肝癌患者180例,根据治疗方案的不同分为观察组(95例)和对照组(85例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶大小 ($\bar{X} \pm s$,cm)	TNM分期(例)		Child-Pugh分级(例)	
				Ⅱ期	Ⅲ期	A级	B级
观察组($n=95$)	52/43	52.98 $\pm$ 10.39	4.10 $\pm$ 1.25	56	39	54	41
对照组($n=85$)	44/41	53.89 $\pm$ 10.06	3.95 $\pm$ 1.23	43	42	45	40
χ^2/t 值	0.300	0.487	0.663	0.320		1.269	
P 值	0.584	0.627	0.509	0.572		0.260	

1.2 方法

两组患者均按FOLFOX化疗方案,行常规肝癌化疗:注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20064296,规格为每瓶50 mg)加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注,给药剂量为85 mg/m²,第1天;注射用氟尿嘧啶(山西普德药业有限公司,国药准字H20051627,规格为每支0.5 g)加入氯化钠注射液500 mL静脉滴注,给药剂量为400 mg/m²,第1天和第2天,再以600 mg/m²持续静脉滴注22 h;注射用亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20043776,规格为每瓶50 mg)加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注,给药剂量为200 mg/m²,第1天和第2天。观察组患者加予鳖甲软肝汤治疗,组方为鳖甲20 g,当归、党参各15 g,莪术、黄芪、三七、连翘、紫河车各10 g,甘草5 g,每日1剂,水煎煮,得药汤约200 mL,于早晚分次服用。两组患者均以2周为1个周期,连续治疗3个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:评估治疗前后患者的腹痛、腹胀、纳呆、乏力等中医证候,按病变程度分为无、轻、中、重4个等级,分别计0,1,3,5分;采集患者治疗前后的空腹静脉血各约3 mL,5 000 r/min离心10 min,分离,得血清,采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBiL)水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法、以上述血清为样本,以酶联免疫分析仪检测波形蛋白(VIM)、高尔基体跨膜糖蛋白73(GP-73)、GATA锌指转录因子6(GATA6)水平。检测试剂盒均购自美国

Sigma-Aldrich公司,严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[5]:完全缓解(CR),持续4周内病灶完全消失;部分缓解(PR),4周内病灶体积缩小50%;稳定(SD),4周内病灶缩小不超过50%或增大不超过25%;进展(PD),病灶无减小,且病灶增大体积超过25%。客观缓解(OR) = CR + PR;疾病控制(DC) = CR + PR + SD。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、腹泻、消化道出血、肝功能损伤等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

FOLFOX化疗方案是由氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙组成的多药联合化疗方案,为美国国立综合癌症网络(NCCN)指南和中国临床肿瘤学会(CSCO)指南明确推荐应用于中晚期肝癌患者的一线治疗方案。氟尿嘧啶可干扰肿瘤细胞DNA的合成,从而抑制其增殖;亚叶酸钙为常用的化疗辅助药物,通常与氟尿嘧啶合用以增强氟尿嘧啶的抗肿瘤效果;奥沙利铂的抗肿瘤活性强于顺铂,可抑制肿瘤细胞的增殖,且对肿瘤细胞的细胞膜也有一定的破坏作用^[6-7]。但上述药物均为细胞毒类药物,长时间应用毒性大且会导致患者耐受程度降低。

中医将肝癌归属为“癥瘕”“癌病”“肝积”等病变范畴,患者因正气内虚、外感邪毒等导致脏腑功能失

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组($n=95$)	41(43.16)	26(27.37)	10(10.53)	18(18.95)	67(70.53)	77(81.05)
对照组($n=85$)	25(29.41)	20(23.53)	10(11.76)	30(35.29)	45(52.94)	55(64.71)
χ^2 值					4.302	4.261
P 值					0.038	0.039

表3 两组患者肝癌血清标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum markers between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	VIM(pg/L)		GP-73 (ng/mL)		GATA6 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=95$)	145.23 $\pm$ 16.28	81.27 $\pm$ 8.12 [*]	31.10 $\pm$ 5.34	15.11 $\pm$ 4.39 [*]	106.12 $\pm$ 9.39	57.22 $\pm$ 6.27 [*]
对照组($n=85$)	143.78 $\pm$ 17.83	87.90 $\pm$ 9.02 [*]	30.26 $\pm$ 5.90	21.07 $\pm$ 5.07 [*]	107.64 $\pm$ 9.31	63.62 $\pm$ 7.23 [*]
t 值	0.465	4.232	0.818	6.884	0.890	5.180
P 值	0.643	0.000	0.415	0.000	0.375	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4及表5同。

Note:Compared with those before treatment, $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	腹痛		腹胀		纳呆		乏力	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=95$)	4.08 $\pm$ 0.86	0.97 $\pm$ 0.23*	4.10 $\pm$ 0.90	1.09 $\pm$ 0.29*	4.02 $\pm$ 0.89	0.90 $\pm$ 0.28*	3.82 $\pm$ 0.98	1.25 $\pm$ 0.34*
对照组($n=85$)	4.02 $\pm$ 0.83	1.43 $\pm$ 0.31*	3.95 $\pm$ 0.96	1.47 $\pm$ 0.37*	3.94 $\pm$ 0.98	1.36 $\pm$ 0.39*	3.96 $\pm$ 0.99	1.80 $\pm$ 0.35*
t 值	0.389	9.231	0.883	6.261	0.468	7.422	0.778	8.731
P 值	0.698	0.000	0.379	0.000	0.641	0.000	0.438	0.000

表5 两组患者肝功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of liver function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		TBiL(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=95$)	84.28 $\pm$ 8.86	41.97 $\pm$ 6.23*	104.10 $\pm$ 9.94	55.49 $\pm$ 6.29*	166.82 $\pm$ 12.90	67.82 $\pm$ 8.22*	52.31 $\pm$ 6.05	29.23 $\pm$ 4.22*
对照组($n=85$)	85.12 $\pm$ 7.83	47.43 $\pm$ 6.31*	103.25 $\pm$ 9.90	61.47 $\pm$ 6.57*	165.64 $\pm$ 12.91	73.66 $\pm$ 8.89*	51.23 $\pm$ 6.07	33.19 $\pm$ 4.89*
t 值	0.550	4.770	0.469	5.093	0.501	3.736	0.976	4.749
P 值	0.583	0.000	0.640	0.000	0.617	0.000	0.331	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	消化道出血	肝功能损伤	发热	合计
观察组($n=95$)	2(2.11)	2(2.11)	2(2.11)	2(2.11)	2(2.11)	10(10.53)
对照组($n=85$)	2(2.35)	2(2.35)	1(1.18)	1(1.18)	1(1.18)	7(8.24)
χ^2 值						0.617
P 值						0.432

调,七情内伤,饮食失调,并伴有脾胃素虚之症。病机以脾胃气虚、肝肾阴虚为本,气滞血瘀、湿热毒聚为标,属本虚标实之证。因此,中医治疗应以疏肝解郁、益气补血、解毒养阴、软坚散结、健脾消积等为主要原则^[8-9]。本研究中,与对照组比较,观察组临床疗效明显提升,表明加用鳖甲软肝汤能进一步提高疗效。鳖甲软肝汤组方中,鳖甲滋阴潜阳、退热除蒸、软坚散结,当归、党参益气活血、补脾益气,莪术破血行气、消积止痛,黄芪益气养阴、滋补肝肾,三七、连翘清热解毒、行气活血、散结消肿,紫河车可益气安神、补精解毒,甘草理气和中并调和诸药,全方配伍合理,共奏软坚散结、化瘀解毒、益气养血之功效,对原发性肝癌的疗效明显^[10]。因此,观察组患者治疗后各中医证候积分均明显低于对照组。观察组患者治疗后的各项肝功能指标均明显优于对照组。

现代药理研究也表明,鳖甲软肝汤中黄芪、连翘、紫河车等中药材可增强机体免疫力,保护肝脏功能,具有较强的护肝及抗组织纤维化作用,可改善化疗药物对肝脏的损害^[10]。VIM为细胞骨架Ⅲ型中间丝蛋白,在细胞分裂过程中起促进作用。既往报道显示VIM在肿瘤疾病中有促进肿瘤细胞分裂增殖的作用,在各类癌

症疾病中呈高表达^[11]。GP-73为新的肝癌早期诊断和病情评估的重要肿瘤标志物,具有较高的灵敏度和特异性。GATA6是转录因子家族成员,具有高度保守的锌指结构,能识别GATA序列并与之结合,在机体的组织发育过程中起重要作用。近些年的报道显示,GATA6可作为促癌因子参与肝癌的发生发展过程^[12]。本研究中观察组患者治疗后的VIM,GP-73,GATA6水平均明显低于对照组,从分子生物学角度证实了药物联用对肝癌的良好疗效。且观察组加用鳖甲软肝汤治疗,不良反应发生率未明显增加。

综上所述,鳖甲软肝汤联合化疗治疗原发性肝癌,能改善患者的临床症状,降低其肝功能指标和肝癌血清标志物水平。

参考文献

[1] 李伟,张良杰,李冬冬,等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案经动脉灌注化疗治疗晚期肝细胞癌[J]. 泰山医学院学报, 2021, 42(1): 37-40.

[2] CHANG TS, YANG YH, CHEN WM, et al. Long-term risk of primary liver cancers in entecavir versus tenofovir treatment for chronic hepatitis B[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 1092-1097.

[3] 杜秀芳,杜宇峰,刘银丽,等. 复方鳖甲软肝片与恩替卡韦片联合治疗乙型肝炎后肝硬化效果研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(5): 103-105.

[4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.

[5] 全国多中心前瞻性肝癌极早期预警筛查项目(PreCar)专家组. 中国肝癌早筛策略专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(6): 515-522.