

健脾解毒汤联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究

周珏伊^{1,2}, 冯继红², 赵丽萍², 虞伟妃², 汪笑秋²

1. 浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州 310053; 2. 丽水市人民医院肿瘤放疗科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察健脾解毒汤联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌(PHC)的临床疗效及对患者生活质量的影响。方法: 采用随机数字表法将86例PHC患者分为治疗组与对照组各43例。对照组给予TACE治疗, 治疗组在对照组基础上运用健脾解毒汤治疗。比较2组临床疗效及不良反应发生率, 观察2组治疗前后血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-2(IL-2)水平及生活质量评分的变化。结果: 治疗组总缓解率51.16%, 高于对照组30.23% ($P<0.05$)。治疗后, 2组血清MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2水平均较治疗前降低 ($P<0.05$), 治疗组血清MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2水平均低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组心理功能、社会关系、生理功能和物质生活评分均较治疗前升高 ($P<0.05$), 治疗组上述评分均高于对照组 ($P<0.05$)。治疗组不良反应发生率4.65%, 低于对照组18.60% ($P<0.05$)。结论: 健脾解毒汤联合TACE治疗PHC疗效显著, 能有效调节患者血清MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2水平, 改善其生活质量, 降低不良反应发生率。

[关键词] 原发性肝癌; 健脾解毒汤; 肝动脉化疗栓塞术; 基质金属蛋白酶; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-2; 生活质量

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 02-0115-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.028

Clinical Study on Jianpi Jiedu Decoction Combined with Transarterial Chemoembolization for Primary Hepatic Cancer

ZHOU Jueyi, FENG Jihong, ZHAO Liping, YU Weifei, WANG Xiaoqiu

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Jianpi Jiedu Decoction combined with transarterial chemoembolization(TACE) for primary hepatic cancer(PHC) and its effect on quality of life. **Methods:** A total of 86 cases of PHC patients were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with TACE, and the treatment group was additionally treated with Jianpi Jiedu Decoction based on the treatment of the control group. The clinical effects and the incidence of adverse reactions in the two groups were compared. Before and after treatment, the changes in levels of matrix metalloproteinase-2(MMP-2), matrix metalloproteinase-9(MMP-9), vascular endothelial growth factor(VEGF) and interleukin-2(IL-2), and scores of quality of life were observed between the two groups. **Results:** The overall response rate was 51.16% in the treatment group, higher than that of 30.23% in the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of MMP-2, MMP-9, VEGF and IL-2 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment($P<0.05$), the above levels in serum in the treatment group were lower than those in the control group($P<0.05$). After treatment, the scores of mental function, social

[收稿日期] 2022-04-15

[修回日期] 2022-10-19

[作者简介] 周珏伊(1990-), 女, 主治医师, E-mail: 1193489192@qq.com。

relations, physiological function and material life in the two groups were increased when compared with those before treatment, and which were higher in the treatment group than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 4.65% in the treatment group, lower than that of 18.60% in the control group($P < 0.05$). **Conclusion:** Jianpi Jiedu Decoction combined with TACE has a significant curative effect in treating PHC, and can effectively regulate the levels of MMP-2, MMP-9, VEGF and IL-2, improve quality of life of patients, and reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: Primary hepatic cancer; Jianpi Jiedu Decoction; Transarterial chemoembolization; Matrix metalloproteinase; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-2; Quality of life

原发性肝癌(PHC)是临床常见的恶性肿瘤,多因症状不明显而隐藏性高,在临床检查时往往已进入中晚期^[1]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗中晚期 PHC 的主要方式,具有一定疗效,但易引起胃肠道不良反应^[2]。本病归属于中医学胁痛、肝积、积聚范畴,为本虚标实之证,本虚包括疾病中期的气阴两虚、晚期的肝肾阴阳两虚,标实主要指血瘀、热毒等,气血阴阳失衡,耗损正气,致脾胃虚弱,形成痰、瘀、毒等,脾虚、毒瘀蕴积贯穿疾病始末,治疗应以健脾、解毒、化瘀为原则^[3-4]。健脾解毒汤由党参、白术、生甘草等中药组成,具有益气健脾、清热解毒的作用。本研究观察健脾解毒汤联合 TACE 治疗 PHC 脾虚血瘀证的临床疗效及对患者生活质量的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[1]中的诊断标准制定。CT、B超检查显示存在明确的肝内实质性占位病灶,具有典型的 PHC 影像学特征;存在转移性病灶,腹水中有癌细胞。

1.2 辨证标准 参考《周仲瑛实用中医内科学》^[5]辨为脾虚血瘀证。主症:胁下痞块,痛处不移,神疲乏力,腰膝酸软;次症:纳呆食少,形体消瘦,少气懒言,脘腹胀满,面色晦暗,口黏不欲饮;舌脉象:舌质紫暗、有瘀斑瘀点、边有齿痕,脉沉细或弦涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;参与研究前1个月内未使用 PHC 相关药物治疗;意识清晰,治疗依从性较好;年龄 ≥ 18 岁;患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期或哺乳期妇女;伴有严重的

心、脑、肾功能障碍者;有手术或相关药物治疗禁忌证者;精神疾病、造血系统障碍患者。

1.5 一般资料 选取2019年4月—2020年4月在丽水市人民医院治疗的86例PHC脾虚血瘀证患者,用随机数字表法均分为2组。对照组男24例,女19例,平均年龄(55.81 ± 15.12)岁;瘤体大小 $4 \sim 12 \text{ cm}^2$,平均(5.48 ± 1.52) cm^2 ;有乙肝病史17例,无乙肝病史26例;Child-Pugh分级:A级22例,B级14例,C级7例;TNM分期:Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ期分别为14、10、19例。治疗组男22例,女21例;平均年龄(55.76 ± 15.08)岁;瘤体大小 $3 \sim 10 \text{ cm}^2$,平均(5.51 ± 1.58) cm^2 ;有乙肝病史16例,无乙肝病史27例;Child-Pugh分级:A级20例,B级15例,C级8例;TNM分期:Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ期分别为13、12、18例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 进行TACE治疗。用Seldinger插管技术,以CT引导,经股动脉穿刺插管到腹腔干造影,导丝引导下置入5F血管鞘,将5F-Yashino导管及导丝分别置入肝总动脉、肝固有动脉至肝右动脉分支,使用碘海醇注射液造影。将5F-Yashino导管置入肝右动脉主干内,导管进入病灶靶动脉后进行灌注[阿霉素(意大利法玛西亚,国药准字H20130186)60 mg/m²、注射用丝裂霉素(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H19999025)10 mg/m²、顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字H20043888)60 mg/m²]、栓塞治疗(38%超液化碘油、莪术油微球、明胶海绵),术后实施补液、护肝治疗。治疗1次。

2.2 治疗组 在对照组治疗的同时给予健脾解毒汤治疗。处方：白芍、党参、白术、莪术、透骨草各 10 g，薏苡仁、石见穿、半枝莲各 15 g，白花蛇舌草 30 g，全蝎 2 g，桂枝、生甘草各 5 g。每天 1 剂，水煎取汁 400 mL，早晚分服，治疗 1 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-2(IL-2)水平采用酶联免疫吸附法检测。③生活质量。采用生活质量综合评定问卷-74(GQOL-74)评价，量表包含心理功能、社会关系、生理功能、物质生活 4 个维度，各维度满分 100 分，分数越高则生活质量越好^[6]。④不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 *t* 检验；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[7]制定。完全缓解(CR)：肿瘤完全消失持续时间 ≥ 1 个月；部分缓解(PR)：肿

瘤病灶缩小超过 30%，持续时间 ≥ 1 个月；稳定(SD)：病情无明显变化，持续时间 ≥ 1 个月；进展(PD)：肿瘤病灶增大超过 20%，或出现其他新病灶，持续时间 ≥ 1 个月。总缓解率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组总缓解率 51.16%，高于对照组 30.23%($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解
治疗组	43	0	22(51.16)	14(32.56)	7(16.28)	22(51.16) ^①
对照组	43	0	13(30.23)	17(39.54)	13(30.23)	13(30.23)

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平比较 见表 2。治疗后，2 组血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组上述血清指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2 组治疗前后生活质量评分比较 见表 3。治疗后，2 组心理功能、社会关系、生理功能和物质生活评分均较治疗前升高($P < 0.05$)，治疗组 GQOL-74 各项细则评分均高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)							pg/mL
组别	时间	例数	MMP-2	MMP-9	VEGF	IL-2	
治疗组	治疗前	43	135.14 $\pm$ 16.75	122.68 $\pm$ 12.85	168.17 $\pm$ 14.86	8.42 $\pm$ 2.13	
	治疗后	43	58.06 $\pm$ 6.72 ^{①②}	41.27 $\pm$ 5.46 ^{①②}	92.76 $\pm$ 10.68 ^{①②}	4.23 $\pm$ 1.05 ^{①②}	
对照组	治疗前	43	134.88 $\pm$ 16.62	122.86 $\pm$ 12.91	167.93 $\pm$ 14.75	8.37 $\pm$ 2.08	
	治疗后	43	74.18 $\pm$ 7.45 ^①	52.48 $\pm$ 6.85 ^①	123.85 $\pm$ 11.82 ^①	7.06 $\pm$ 1.72 ^①	

注：①与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)							分
组别	时间	例数	心理功能	社会关系	生理功能	物质生活	
治疗组	治疗前	43	62.27 $\pm$ 3.25	64.37 $\pm$ 3.82	61.38 $\pm$ 3.85	62.59 $\pm$ 3.58	
	治疗后	43	81.50 $\pm$ 5.42 ^{①②}	81.05 $\pm$ 4.46 ^{①②}	84.92 $\pm$ 4.73 ^{①②}	86.35 $\pm$ 5.12 ^{①②}	
对照组	治疗前	43	61.94 $\pm$ 3.18	64.19 $\pm$ 3.75	62.06 $\pm$ 4.07	62.03 $\pm$ 3.47	
	治疗后	43	75.12 $\pm$ 4.06 ^①	71.78 $\pm$ 4.12 ^①	72.73 $\pm$ 4.48 ^①	75.83 $\pm$ 4.16 ^①	

注：①与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

4.5 2 组不良反应发生率比较 治疗组不良反应发生率 4.65%(乏力 1 例，口腔溃疡 1 例)，低于对照组 18.60%(恶心呕吐 2 例，白细胞减少 3 例，脱发 3 例)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 讨论

研究表明，我国中晚期 PHC 患者的总体预后仍然较差^[8]。中晚期 PHC 通常无法行手术切除治疗，临床多采用 TACE 治疗，TACE 主要是将肿瘤细胞暴露

在高浓度化疗药物中杀死,进而延缓癌症进展。但化疗药物缺乏靶向性,会杀伤机体的正常细胞,不良反应较多,影响患者的生活质量与预后。PHC 归属于中医学胁痛、肝积等范畴。中医学认为,本病中晚期属于本虚标实之证,病机为五脏六腑亏耗,气血阴阳失衡,宿疾迁延,进一步耗损正气,导致脾胃虚弱,气机升降失常,气血运行不畅,形成痰、瘀、毒等病理产物,致使局部瘀毒留滞。治疗应以健脾、解毒、化瘀、散结为原则,兼顾扶正和祛邪。本研究采取自拟健脾解毒汤治疗,方中党参补中益气,白术补气健脾,白芍养阴柔肝,三药配伍,有健脾柔肝的功效。莪术行气消积,薏苡仁健脾利湿,配伍白术可增强健脾祛湿的作用;透骨草、石见穿活血化瘀,桂枝温经通脉,全蝎活血化瘀、攻坚破积、搜风剔络。诸药合用,共奏益气健脾、解毒化瘀、消积之效。药理学研究表明,白花蛇舌草-半枝莲药对有抗癌功能,可以很好地配合放疗、化疗杀灭肿瘤细胞^[9]。薏苡仁醇提物可抑制癌细胞增殖、增强免疫功能^[10]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组总缓解率高于对照组($P < 0.05$),不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),生活质量评分高于对照组($P < 0.05$)。说明健脾解毒汤联合 TACE 治疗 PHC 脾虚血瘀证疗效显著,对提高患者的生活质量具有积极意义,安全性较好。MMP-2 和 MMP-9 参与了肿瘤的浸润、转移过程^[11]。VEGF 是重要的促血管形成因子,参与了肿瘤细胞的发生、侵袭和转移^[12]。IL-2 是免疫系统的一类细胞生长因子,是反映机体抗肿瘤、免疫功能的重要指标^[13]。治疗后,治疗组血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平均低于对照组($P < 0.05$)。提示健脾解毒汤联合 TACE 治疗 PHC 脾虚血瘀证,能调节患者血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平。

综上所述,健脾解毒汤联合 TACE 治疗 PHC 脾

虚血瘀证疗效显著,能改善患者的生活质量,调节血清 MMP-2、MMP-9、VEGF、IL-2 水平,降低不良反应发生率,值得临床借鉴。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(6): 481-500.
- [2] 何志军, 张健, 王佩, 等. 补中益气汤加减改善肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后疲劳状态及生活质量临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(1): 105-108.
- [3] 秦挪, 解新科, 寇小妮. 原发性肝癌常见中医证型的临床指标研究概况[J]. 吉林中医药, 2022, 42(8): 989-992.
- [4] 苏会吉, 彭子明, 班少群, 等. 中西医结合治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(4): 189-192.
- [5] 周仲瑛, 薛博瑜. 周仲瑛实用中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [6] 毛勤玲. 基于 GQOL-74 量表的肝癌规范化癌痛护理效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(14): 164-166.
- [7] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版[C]//第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会论文集. 2009.
- [8] 秦建祁, 王志明. 中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7): 847-857.
- [9] 刘莹, 张世超. 基于网络药理学的白花蛇舌草-半枝莲抗肿瘤作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 27-31.
- [10] 王鹏, 何健民, 王军, 等. 薏苡仁提取物经 PDGFB/PDGFR β 信号通路对口腔鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 391-395, 401.
- [11] 赵刚, 刘承利, 王成, 等. Cortactin、MMP-2 和 MMP-9 蛋白在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 815-819.
- [12] 刘华锋, 王超, 张伟, 等. miR-613 通过靶向 VEGFA 抑制神经胶质瘤细胞的增殖、侵袭和血管生成[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2823-2829.
- [13] 于兰, 韩涛, 葛静. 胸腺肽 α_1 联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌血清 IL-2、IL-4、T 细胞亚群影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(8): 897-899, 902.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)