

· 临床研究 ·

益脾养肝方联合经皮射频消融术治疗乙型肝炎相关小肝癌的临床研究

刘永刚¹, 南然¹, 李京涛¹, 宋粉莉¹, 闫瑞娟¹, 魏海梁¹, 闫曙光²

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学, 陕西咸阳 712046)

摘要:【目的】观察益脾养肝方联合经皮射频消融术(RFA)治疗乙型肝炎相关小肝癌(简称小肝癌)的临床疗效。【方法】将42例小肝癌患者随机分为中药组22例和对照组20例。2组患者均给予基础保肝、抗炎、抗病毒和抗癌治疗,在此基础上,对照组给予行RFA干预治疗,中药组给予RFA联合益脾养肝方治疗,疗程为14d。观察2组患者治疗前后中医证候积分、肝功能[血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)]、炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、高尔基体糖蛋白73(GP73)、岩藻糖苷酶(AFU)]的变化情况,并评价2组患者的临床综合疗效和安全性。【结果】(1)治疗14d后,中药组的总有效率为95.5%(21/22),对照组为70.0%(14/20),中药组的临床综合疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗3d后,2组患者的证候积分均较治疗前升高($P < 0.05$),对照组略高于中药组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14d后,2组患者的中医证候积分均较治疗3d后明显下降($P < 0.05$),且中药组的下降幅度明显优于对照组($P < 0.01$)。(3)治疗3d后,2组患者的ALT、AST、TBIL、TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),ALB水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),但2组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14d后,2组患者的ALT、AST、TBIL、TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗3d后明显下降($P < 0.05$),ALB水平均较治疗3d后明显升高($P < 0.05$),且中药组对ALT、AST、TBIL、TNF- α 、hs-CRP水平的下降作用及对ALB水平的升高作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗14d后,2组患者的AFP、GP73、AFU水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且中药组对GP73、AFU水平的降低作用明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(5)2组患者治疗前后血常规、肾功能和心电图等均无明显异常变化。【结论】益脾养肝方联合RFA治疗小肝癌,能有效改善肝功能,降低炎症指标和肿瘤标志物,改善临床症状,疗效确切,安全可靠。

关键词: 益脾养肝方; 乙型肝炎相关小肝癌; 射频消融术; 炎症指标; 肿瘤标志物; 临床研究

中图分类号: R273.357

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)02-0223-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.001

Clinical Study of *Yipi Yanggan* Decoction Combined with Percutaneous Radiofrequency Ablation in Treating Hepatitis B-related Small Liver Cancer

LIU Yong-Gang¹, NAN Ran¹, LI Jing-Tao¹, SONG Fen-Li¹,
YAN Rui-Juan¹, WEI Hai-Liang¹, YAN Shu-Guang²

(1. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000 Shaanxi, China;

2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046 Shaanxi, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of *Yipi Yanggan* Decoction combined with percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of hepatitis B-related small liver cancer. **Methods** A total of 42 cases of small liver cancer patients were randomized into Chinese medicine group (22 cases) and control group (20 cases). The two groups were given medicine for protecting liver and fundamental anti-inflammation, anti-virus, and anti-tumor treatment. And additionally, the control group was intervened by percutaneous RFA, and Chinese medicine group was intervened by percutaneous RFA combined with *Yipi Yanggan* Decoction. The

收稿日期: 2020-05-12

作者简介: 刘永刚(1987-),男,医学硕士,主治医师;E-mail: liu05010909@163.com

通讯作者: 南然,女,硕士,主治医师;E-mail: 1366114022@qq.com。李京涛,男,博士,主任医师;E-mail: Lijingtao555@163.com

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(编号: 81603612); 陕西中医药大学学科创新团队建设项目(编号: 2019-YL05)

treatment for the two groups lasted for 14 days. Before and after treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and serum levels of liver function parameters such as alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL) and albumin (ALB), inflammatory factors such as hyper-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis α (TNF- α), and tumor markers such as alpha-fetoprotein (AFP), Golgi protein 73 (GP73) and alpha-fucosidase (AFU) in the two groups were observed. After treatment, the clinical efficacy and safety in the two groups were evaluated. **Results** (1) After treatment for 14 days, the total effective rate of Chinese medicine group was 95.5% (21/22), and that of the control group was 70.0% (14/20). The intergroup comparison showed that the comprehensive clinical efficacy in Chinese medicine group was superior to that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After treatment for 3 days, the scores of TCM syndrome in the two groups were obviously increased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of TCM syndrome in the control group were mildly higher than those in Chinese medicine group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment for 14 days, the scores of TCM syndrome in the two groups were much lower than those after treatment for 3 days ($P < 0.05$), and the decrease degree of the scores of TCM syndrome in Chinese medicine group was larger than that in the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.01$). (3) After treatment for 3 days, serum levels of ALT, AST, TBIL, TNF- α and hs-CRP were increased and ALB was decreased in the two groups in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), but the differences were insignificant between the two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment for 14 days, serum levels of ALT, AST, TBIL, TNF- α and hs-CRP were decreased and ALB was increased in the two groups in comparison with those after treatment for 3 days ($P < 0.05$). And Chinese medicine group had stronger effect on decreasing ALT, AST, TBIL, TNF- α and hs-CRP levels and on increasing ALB level than the control group, the differences being statistically significant between the two groups ($P < 0.01$). (4) After treatment for 14 days, the levels of tumor markers of AFP, GP73, and AFU in the two groups were decreased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and Chinese medicine group had stronger effect on decreasing GP73 and AFU levels than the control group, the differences being statistically significant between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (5) No abnormal changes were found in the blood routine test, renal function examination or electrocardiogram of the two groups. **Conclusion** *Yipi Yanggan* Decoction combined with percutaneous RFA is effective and safe for the treatment of hepatitis B-related small liver cancer by improving liver function, reducing inflammation indicators and tumor markers, and relieving clinical symptoms.

Keywords: *Yipi Yanggan* Decoction; hepatitis B-related small liver cancer; radiofrequency ablation; inflammation indicators; tumor markers; clinical research

随着近年来对肝癌高危人群筛查的加强,以及肝脏特异性对比剂钆塞酸二钠的应用,临床上对于乙型肝炎相关小肝癌(简称小肝癌)的诊断率逐渐提高,按照1996年肝移植Milan标准^[1]将小肝癌定义为单发的直径 ≤ 5 cm的病灶,或病灶数目 ≤ 3 个,直径 ≤ 3 cm,并且不伴有血管浸润的肝癌。在小肝癌的治疗方面,射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是应用最多、研究最多和疗效最好的局部治疗方法,该疗法具有患者痛苦小、创伤

小、术后恢复较快等优点,已被列为小肝癌的根治性方法之一。中医药在肝癌的临床治疗方面发挥着重要作用,能够减轻临床症状,延长生存时间,提高生活质量。陕西省名中医常占杰教授提出肝癌的基本病机是“脾虚肝损、瘀毒互结”,据此拟定了益脾养肝方,临床用于治疗肝癌患者,常可取得较好的疗效。本研究进一步采用随机对照试验方法,观察益脾养肝方联合RFA治疗小肝癌的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 收集2018年10月~2020年3月在陕西中医药大学附属医院肝病科住院治疗的小肝癌患者,共42例。按照就诊先后顺序,采用随机数字表将患者随机分为中药组22例和对照组20例。本研究符合医学伦理学要求并通过陕西中医药大学附属医院伦理委员会的审核批准。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会颁布的《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[2]中的临床诊断标准。

1.2.2 纳入标准 ①符合小肝癌的诊断标准;②肝功能Child-Pugh分级为A、B级;③肿瘤均为原发新生病灶,未采用肝动脉栓塞化疗等其他治疗措施;④年龄18~65岁;⑤自愿参加本次临床研究并签署知情同意书的患者。

1.2.3 排除标准 ①肿瘤>5 cm,或弥漫型肝癌,或伴有门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓或远处转移的患者;②BCLC分期为中晚期或终末期的患者;③年龄>65岁的患者;④合并有严重的肝功能损害,Child-Pugh分级为C级,或伴有严重黄疸、腹水、感染的患者;⑤合并有严重的心脑血管疾病、肾功能障碍、血液系统疾病或凝血机能严重减退,且无法纠正的患者;⑥合并有精神病的患者;⑦不同意参加本次临床研究的患者。

1.3 治疗方案

1.3.1 基础保肝、抗炎、抗病毒和抗癌治疗 ①基础治疗:2组患者均保持基础治疗,即嘱其禁饮酒、卧床休息、低盐低脂饮食。②抗病毒治疗:富马酸替诺福韦二吡呋酯片(成都倍特药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20163436),口服,每天1次,每次300 mg;或恩替卡韦分散片(江苏正大天晴药业集团生产,批准文号:国药准字H20100019)口服,每天1次,每次0.5 mg,患者原有的抗病毒治疗方案暂不更换。③保肝抗炎治疗:注射用谷胱甘肽(杭州澳亚生物技术有限公司生产,批准文号:国药准字H20060450)1.8 g加入250 mL生理盐水或5%葡萄糖溶液静脉滴注;多烯磷脂酰胆碱注射液(成都天台山制药有限公司生产,批准文号:国药准字H20057684)10 mL加入250 mL 5%葡萄糖溶液静脉滴注;④抗癌治疗:鸦胆子油注射液(江苏九旭药业有限公司生产,批准

文号:国药准字Z19993152)20 mL,加入生理盐水250 mL,静脉滴注,每天1次。若患者入院后查肝功能提示转氨酶>5×正常上限值(ULN)、总胆红素>3×ULN者,先给予保肝抗炎治疗,待肝功能恢复(转氨酶<5×ULN、总胆红素<3×ULN)后再纳入研究方案行RFA治疗。

1.3.2 对照组 给予行RFA干预治疗。操作方法:GY-8100射频消融仪,以B超作引导,标记体表穿刺点,用0.2%盐酸利多卡因注射液(石药银湖制药有限公司生产,批准文号:国药准字H14024045)穿刺点局部麻醉,将电极针沿着肿瘤的长径直插向肿瘤底部,设定好射频输出功率为135~150 W,严格控制电极范围以确认消融治疗的范围,进行消融治疗。注意避免电极针脚误伤邻近脏器及胆道血管,必要时使用生理盐水以达到水隔离的效果,保护重要脏器。治疗时间控制在10~15 min,消融结束后将针尖温度加热到75℃后再拔针,对穿刺部位可起到消融和止血的效果^[3-4]。消融操作前和操作后均使用六氟化硫微泡(上海博莱科信谊药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字J20130045)造影检查,以确定病灶位置和消融治疗的范围及效果。术后出现恶心呕吐、疼痛、发热者给予相应的对症处理。于治疗14 d后评价疗效。

1.3.3 中药组 给予RFA联合益脾养肝方治疗。①RFA干预治疗同对照组。②中药治疗。益脾养肝方的方剂组成:黄芪30 g、党参15 g、白芍20 g、当归10 g、郁金10 g、熟地黄12 g、白花蛇舌草15 g、半枝莲15 g。随症加减:乏力显著者,加灵芝30 g、升麻3 g;胃脘部胀满者,加陈皮、厚朴各10 g;腹泻者,加炒白术20 g、薏苡仁20 g;便秘者,加生白术15 g;胁肋部疼痛者,加延胡索12 g;发热者,加柴胡15 g、黄芩6 g;恶心者,加姜半夏、陈皮各10 g。每日1剂,常规煎煮2次,合并2次药液,共煎取300 mL,分早晚2次服用。疗程为14 d。

1.4 观察指标及疗效评定

1.4.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]评定,观察症状包括肝区疼痛、乏力、发热、纳差、恶心呕吐等,按症状的无、轻、中、重4级分别计0、1、2、3分。观察2组患者治疗前、治疗3 d后和治疗14 d后中医证

候积分的变化情况。

1.4.2 肝脏生化指标 观察2组患者治疗前、治疗3 d后和治疗14 d后血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)等肝脏生化指标的变化情况。

1.4.3 肝脏肿瘤标志物 观察2组患者治疗前、和治疗14 d后甲胎蛋白(AFP)、高尔基体糖蛋白73(GP73)、岩藻糖苷酶(AFU)等肝脏肿瘤标志物水平的变化情况。

1.4.4 炎症因子 观察2组患者治疗前、治疗3 d后和治疗14 d后血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子水平的变化情况。

1.4.5 安全性评价 观察2组患者治疗前及治疗1个月后血常规、肾功能和心电图的变化情况,以评估治疗的安全性。

1.5 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5],采用尼莫地平法计算证候积分减分率:证候积分减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 \times 100%。总体疗效判定标准^[6]:①显效:临床症状和体征明显改善,证候积分减分率、肝功能、炎症因子及肿瘤标志物水平改善 \geq 70%;②有效:临床症状及体征均好转,30% \leq 证候积分减分率、肝功能、炎症因子及肿瘤标志物水平改善 $<$ 70%;③无效:临床症状、体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减分率、肝功能、炎症因子及肿瘤标志物水平改善 $<$ 30%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 \times 100%。

1.6 统计方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组小肝癌患者基线资料比较 表1结果显示:2组患者的性别、年龄、病程、抗病毒史、肝功能Child-pugh分级等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组小肝癌患者治疗前后肝脏生化指标比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的ALT、

表1 2组小肝癌患者基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data of small liver cancer patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	中药组	对照组	t/χ^2 值	P值
例数(例)	22	20		
性别(例)	男:18 女:4	男:17 女:3	0.075	0.785
年龄(岁)	49.1 \pm 7.2	49.3 \pm 7.3	-0.227	0.820
乙肝病程(年)	17.9 \pm 7.6	16.4 \pm 6.7	-0.623	0.528
抗病毒史(年)	8.2 \pm 3.7	7.9 \pm 3.4	-0.379	0.704
腹水史(例)	有:3 无:19	有:3 无:17	0.016	0.901
脾切除史(例)	有:3 无:19	有:3 无:17	0.016	0.901
消化道出血史(例)	有:2 无:20	有:2 无:18	0.010	0.921
肝性脑病史(例)	有:2 无:20	有:1 无:19	0.258	0.611
肿瘤数目(例)	1个:12 2个:9 3个:1	1个:14 2个:6 3个:0	1.036	0.309
肿瘤直径(例)	\leq 3 cm:16 3~5 cm:6	\leq 3 cm:12 3~5 cm:8	0.745	0.388
Child-Pugh分级(例)	A:15 B:7	A:13 B:7	0.047	0.829
BCLC分期(例)	0~A2:14 A3~A4:8	0~A2:11 A3~A4:9	0.317	0.574

AST、TBIL、ALB等肝脏生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3 d后,2组患者的ALT、AST、TBIL水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),ALB水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且对照组的ALT、AST水平升高更显著,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后,2组患者的ALT、AST、TBIL水平均较治疗3 d后明显下降($P < 0.05$),ALB水平均较治疗3 d后明显升高($P < 0.05$),且中药组对ALT、AST、TBIL水平的下降作用及对ALB水平的升高作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 2组小肝癌患者治疗前后肝脏肿瘤标志物比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的AFP、GP73、AFU等肿瘤标志物比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后,2组患者的AFP、GP73、AFU水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且中药组对GP73、AFU水平的降低作用明显优于

表2 2组小肝癌患者治疗前后肝脏生化指标比较

Table 2 Comparison of hepatic biochemical indicators of small liver cancer patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	时间	ALT(U·L ⁻¹)	AST(U·L ⁻¹)	TBIL(mol·L ⁻¹)	ALB(g·L ⁻¹)
中药组	22	治疗前	93.50 ± 43.87	80.91 ± 30.71	28.77 ± 9.24	37.73 ± 3.80
	22	治疗3 d后	154.14 ± 59.83 ^①	147.13 ± 41.09 ^①	44.00 ± 13.61 ^①	32.48 ± 2.96 ^①
	22	治疗14 d后	52.13 ± 20.46 ^{②③}	52.59 ± 17.08 ^{②③}	23.61 ± 5.02 ^{②③}	42.85 ± 2.55 ^{②③}
对照组	20	治疗前	97.05 ± 48.40	74.85 ± 27.33	27.38 ± 7.59	36.81 ± 3.22
	20	治疗3 d后	175.25 ± 75.88 ^①	162.75 ± 55.19 ^①	43.52 ± 11.04 ^①	32.74 ± 2.15 ^①
	20	治疗14 d后	71.10 ± 23.73 ^②	85.05 ± 27.17 ^②	30.37 ± 5.29 ^②	37.44 ± 2.56 ^②
<i>t</i> 值		-2.780	-4.681	6.862	-4.246	
<i>P</i> 值		0.008	0.000	0.000	0.000	

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与治疗3 d后比较; ③ $P < 0.01$, 与对照组同期比较

表3 2组小肝癌患者治疗前后肝脏肿瘤标志物比较

Table 3 Comparison of liver tumor markers of small liver cancer patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	时间	AFP(U·L ⁻¹)	GP73(U·L ⁻¹)	AFU(g·L ⁻¹)
中药组	22	治疗前	592.01 ± 623.66	203.93 ± 81.65	61.73 ± 15.50
	22	治疗14 d后	226.06 ± 279.69 ^{①③}	109.85 ± 49.86 ^{①③}	35.95 ± 9.29 ^{①②}
对照组	20	治疗前	608.29 ± 562.61	209.90 ± 75.39	60.95 ± 13.85
	20	治疗14 d后	433.99 ± 478.08 ^①	158.11 ± 47.51 ^①	43.00 ± 11.07 ^①
<i>t</i> 值		-1.740	-3.204	-2.349	
<i>P</i> 值		0.090	0.003	0.024	

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与对照组治疗14 d后比较

对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 2组小肝癌患者治疗前后细胞炎症因子水平比较 表4结果显示: 治疗前, 2组患者的TNF- α 、hs-CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P >$

0.05)。治疗3 d后, 2组患者的TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 但2组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后, 2组患者的TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗3 d后明显降低($P < 0.05$), 且中药组对TNF- α 、hs-CRP水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 2组小肝癌患者治疗前后中医证候积分比较 表5结果显示: 治疗前, 2组患者的中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗

表4 2组小肝癌患者治疗前后细胞炎症因子比较

Table 4 Comparison of inflammatory factors of small liver cancer patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	时间	TNF- α (ng·mL ⁻¹)	Hs-CRP(mg·L ⁻¹)
中药组	22	治疗前	0.84 ± 0.39	3.96 ± 1.95
	22	治疗3 d后	2.02 ± 1.02 ^①	10.53 ± 3.64 ^①
	22	治疗14 d后	0.68 ± 0.17 ^{②③}	3.46 ± 1.68 ^{②③}
对照组	20	治疗前	0.84 ± 0.43	4.21 ± 2.20
	20	治疗3 d后	1.73 ± 0.92 ^①	10.88 ± 4.18 ^①
	20	治疗14 d后	1.15 ± 0.57 ^②	6.09 ± 3.31 ^②
<i>t</i> 值		-3.702	-3.283	
<i>P</i> 值		0.001	0.002	

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与治疗3 d后比较; ③ $P < 0.01$, 与对照组同期比较

表5 2组小肝癌患者治疗前后中医证候积分比较

Table 5 Comparison of TCM syndrome scores of small liver cancer patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗3 d后	治疗14 d后
中药组	22	5.59 ± 1.79	6.95 ± 1.46 ^①	2.68 ± 1.17 ^{②③}
对照组	20	5.75 ± 1.65	7.85 ± 1.42 ^①	4.45 ± 1.23 ^②
<i>t</i> 值		-0.298	-2.006	-4.764
<i>P</i> 值		0.767	0.052	0.000

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与治疗3 d后比较; ③ $P < 0.01$, 与对照组同期比较

3 d后, 2组患者的证候积分均较治疗前升高($P < 0.05$), 对照组略高于中药组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后, 2组患者的中医证候积分均较治疗3 d后明显下降($P < 0.05$), 且中药组的下降幅度明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 2组小肝癌患者临床综合疗效比较 表5结果显示: 治疗14 d后, 中药组的总有效率为95.5% (21/22), 对照组为70.0% (14/20); 组间比较, 中药组的临床综合疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表5 2组小肝癌患者临床综合疗效比较

Table 5 Comparison of comprehensive clinical efficacy of small liver cancer patients in the two groups [例(%)]

组别	例数(例)	显效	有效	无效	总有效
中药组	22	15(68.2)	6(27.3)	1(4.5)	21(95.5) ^①
对照组	20	9(45.0)	5(25.0)	6(30.0)	14(70.0)
χ^2 值					4.887
P值					0.027

① $P < 0.05$, 与对照组比较

2.7 安全性评价 2组患者治疗前后血常规、肾功能和心电图等均无明显异常变化, 具有较高的安全性。

3 讨论

“肝炎-肝硬化-肝癌前病变-肝癌”是慢性肝炎病情发展的主要病理过程, 部分患者可在慢性肝炎的基础上直接发展形成肝癌。目前, 肝癌已是我国第4位的常见恶性肿瘤及第3位的肿瘤致死病因^[7], 严重威胁国民健康。因此, 对于慢性肝病者, 临床防治要结合病史、家族史等综合因素定期筛查, 以早期发现小肝癌病灶, 并给予积极干预治疗, 从而有效改善患者临床预后和提高患者生存率。射频消融术(RFA)是肝癌微创治疗的代表性治疗方式^[8], 是一种物理热消融技术, 经皮穿刺直接深入肿瘤组织内部, 发挥热效应, 从而杀灭肿瘤细胞, 引发瘤体坏死, 从而达到治疗肿瘤的目的。该技术主要适用小肝癌的治疗, 尤其是直径 ≤ 3 cm的原发性小肝癌。亦有学者^[9]研究发现, 超声引导下RFA治疗小肝癌效果确切, 3~5 cm肝癌采用手术切除联合局部RFA治疗的效果良好, 肿瘤直径 > 5 cm的肝癌患者采取RFA治疗虽效果

良好, 但复发率较高。该研究虽然拓宽了RFA在肝癌治疗中的应用范围, 但在肿瘤的预后和复发方面的临床意义有待于进一步探讨。所以, RFA的应用需要严格掌握其适应症, 必要时可联合无水酒精注射(PEI)及肝动脉栓塞化疗术(TACE), 以提高临床疗效, 改善患者生活质量, 延长无瘤生存时间。由于手术切除对肝脏造成的损伤, 以及在肝脏切除过程中部分患者需经肝门阻断, 导致肝脏供血供氧受到影响, 从而加重了对肝功能的影响^[10-11]。亦有研究^[12]表明, 对于直径 < 2 cm的肝癌, RFA治疗可作为一线的治疗手段; 肿瘤直径 < 3 cm, RFA与手术切除的疗效相近。

中医药在肝癌的治疗方面发挥了重要的作用, 尤其是在预防肝癌复发和转移以及提高患者生活质量方面已成为学者们研究的热点领域之一。中医认为, 肝癌的产生多基于阴阳气血平衡失调, 湿热蕴脾, 久病脾元虚损, 湿热瘀血等阻滞经络, 蕴积而成癌毒, 癌毒形成后又加重正气的耗损, 故而形成了“虚-毒-瘀”夹杂的复杂病机。基于以上病机的认识, 陕西省名中医常占杰主任医师提出了益脾养肝法治疗肝癌的思路^[13], 即通过补脾土而生养肝木, 培补正气以制癌毒, 从而拟定了益脾养肝方, 以发挥益脾养肝、解毒抗癌之功效。在前期的临床研究中, 采用TACE术联合益脾养肝方治疗中晚期原发性肝癌疗效显著^[14], 并且通过数据挖掘技术总结了益脾养肝法在肝癌治疗中的用药规律^[15]。通过动物实验研究^[16]发现, 益脾养肝方能够降低大鼠炎症因子IL-6和TNF- α 的表达, 抑制肝脏炎症反应, 从而改善肝癌癌前病变的进展。

本次研究中, 我们采用益脾养肝方联合RFA治疗乙肝相关小肝癌, 结果显示, 在总体疗效方面, 中药组总有效率为95.5%, 明显优于对照组的70.0%; 在对胁痛、乏力、纳差、恶心呕吐、发热等临床症状的改善方面, 中药组也显示出明显的优势; 在对肝功能指标的改善方面, 中药组明显优于对照组; 在对TNF- α 、hsCRP等炎症因子的降低作用方面, 中药组也明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 说明益脾养肝方能够有效改善肝癌患者临床症状、肝功能和炎症微环境, 保护患者肝细胞。

GP73是一种新型的肝脏肿瘤标志物。有研

究^[17-20]报道,肝癌患者细胞中GP73的表达上调,检测血清中GP73水平对于肝癌的诊断具有一定的价值。 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)是一种广泛存在于哺乳动物细胞及体液中的溶酶体酸性水解酶,在原发性肝癌患者血清中的含量明显升高,是肝癌早期诊断指标之一^[21]。有研究^[22]报道,AFU早期肝癌诊断的灵敏度要高于AFP。本研究结果显示,中药组在降低肝脏肿瘤标志物GP73、AFU水平方面明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而在降低AFP水平方面2组差异无统计学意义,分析其原因,一方面可能与样本量较小有关,另一方面可能与观察时间较短有关。研究结果表明,益脾养肝方在降低肿瘤标志物的表达方面具有一定的优势。

综上所述,益脾养肝方在改善肝功能、肝细胞炎症以及肿瘤标志物方面发挥了重要作用,同时对患者临床症状的改善具有显著的疗效,但其在远期抑制肿瘤复发、延长无瘤生存时间方面的作用还有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 1996, 334(11): 693-699.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [3] 丁韬, 魏润. 经皮射频消融术与手术切除治疗小肝癌患者的近远期疗效及安全性比较[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12): 929-932.
- [4] 郑加生, 徐克, 滕皋军. 经皮肝脏肿瘤射频消融治疗操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(7): 581-585.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 208-216.
- [6] 刘亚珠, 席奇, 闫瑞娟, 等. 益脾养肝方联合TACE、3DCRT治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 975-978.
- [7] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [8] 张贻庆, 崔贵医, 张隆陶, 等. 经皮射频消融术治疗小肝癌的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(21): 84-85.
- [9] 吴杭源, 陈卫, 吴鸣宇. 腹腔镜下射频消融联合静脉化疗对PTEN通路和Wnt通路介导肝癌细胞生长的影响[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(4): 67-71.
- [10] 杨可立, 陈敏山, 陈锦滨. 小肝癌多学科综合治疗方式优化选择[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(6): 623-627.
- [11] 鲁磊, 叶新平. 手术切除联合术后肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌的临床效果[J]. 中国医药, 2016, 11(12): 1790-1794.
- [12] 陈敏山, 徐立, 郭荣平. 小肝癌的多学科治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 351-353.
- [13] 刘永刚, 李京涛, 宋春荣, 等. 益脾养肝法探析[J]. 中医学报, 2019, 34(7): 1367-1370.
- [14] 李京涛, 郭师, 席奇, 等. 益脾养肝方联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(8): 944-945.
- [15] 刘永刚, 李京涛, 常占杰, 等. 基于数据挖掘的常占杰治疗肝癌用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 231-233.
- [16] 李京涛, 魏海梁, 闫曙光, 等. 益脾养肝方对肝癌前病变大鼠血清IL-6、TNF- α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(3): 236-239.
- [17] WU Y, MA J, WANG Y P, et al. Development of an alpha-fetoprotein and Golgi protein 73 multiplex detection assay using xMAP technology [J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 482(6): 209-214.
- [18] 罗晓云, 胡仁静, 武标, 等. 高尔基体蛋白73在早期肝癌中诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(21): 100-103.
- [19] 高莹. 乙型肝炎肝硬化与肝癌患者HBV DNA、AFP-L3、GP73的差异及HBV DNA与AFP-L3、GP73相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(7): 938-941.
- [20] 李小月, 韩婷婷, 夏天, 等. AFP-L3和GP73在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(7): 3-4.
- [21] 宫英博, 李立文. 血清AFP、AFU、GP73及SF联合检测在原发性肝癌早期诊断中应用价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6): 651-654.
- [22] 于洪远, 刘淑明, 李兵. AFP、AFU、TSGF联合检测在早期肝癌中的诊断效能[J]. 癌症进展, 2019, 17(15): 1789-1791+1842.

【责任编辑: 陈建宏】