

“清热利胆方”对原发性肝癌 TACE 联合 MWA 术后免疫细胞及炎症递质水平的影响

——附 42 例临床资料

王 瑛¹ 袁鹤立² 袁 楠¹ 赵 利¹ 张亚丽¹

(1.开滦总医院中西医结合肝胆科,河北省中西医结合肝胆病研究所,河北唐山 063000;

2.华北理工大学附属医院,河北唐山 063000)

摘 要 目的:探讨自拟清热利胆方对原发性肝癌(PLC)行肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮微波消融(MWA)术后炎症递质及免疫细胞水平的影响。方法:将90例接受TACE联合MWA术治疗的PLC患者随机分为治疗组42例与对照组48例。2组术后均予消炎、止痛、护肝等常规治疗,治疗组另加用清热利胆方中药汤剂口服。于术前及术后3 d、12 d检测2组患者血清白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺);比较2组患者术后2周内并发症发生情况;术后随访18个月,比较2组患者肿瘤复发率及生存率。结果:术后3 d、12 d时2组患者血清IL-1、IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平均明显低于术前($P<0.05$);术后12 d时2组患者上述指标明显低于术后3 d时($P<0.05$),治疗组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组患者术后12 d时CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺明显高于本组术后3 d和对照组术后12 d时($P<0.05$)。治疗组患者术后肺炎、肝脓肿、肝肿瘤破裂出血等并发症发生率明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者术后18个月内肿瘤复发率及生存率比较无统计学差异($P>0.05$)。结论:原发性肝癌患者行TACE联合MWA术后在常规治疗基础上加用清热利胆方可以调节炎性递质的释放,改善免疫功能,减少术后并发症。

关键词 原发性肝癌;治疗性栓塞;微波消融术;清热利胆方;自拟方;炎症细胞因子;T淋巴细胞亚群

中图分类号 R735.7 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)10-0032-04

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2020425)

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是常见的恶性肿瘤之一,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌^[1]。PLC的恶性程度较高,患者5年的生存率仅15%^[2],因此,肝癌成为全球死于癌症疾病的第二大原因^[3]。目前对于中晚期肝癌的治疗方法主要有介入治疗、靶向药、生物免疫治疗及体外放疗等。临床广泛应用的肝癌介入治疗方法主要有肝动脉化疗栓塞(TACE)、射频消融(RFA)、经皮微波消融(MWA)术、冷冻治疗、聚焦超声消融、激光消融、经皮无水乙醇注射等^[4]。TACE术后常出现腹痛、发热等感染症状,而胆管炎、胰腺炎、肺栓塞等严重并发症发生率很低^[5-6];MWA术的并发症有肝区疼痛、发热、腹腔出血、肝损伤、肠梗阻、胸腹水等。肝癌介入治疗术后患者可能出现多种并发症,有的甚至反复发作,出现菌血症、感

染性休克危及生命,是临床治疗中的难题之一。近年来我们在常规治疗基础上加用自拟清热利胆方中药汤剂对PLC行TACE联合MWA术后者进行干预,获得了较好的疗效。本研究观察了加用清热利胆方对介入术后PLC患者炎性细胞因子、免疫细胞水平的影响,旨在为TACE联合MWA术后PLC患者如何尽早恢复和改善生存质量提供参考,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年6月至2018年1月期间在开滦总医院接受TACE联合MWA治疗的PLC患者90例,采用随机抽签法分为治疗组42例与对照组48例。治疗组42例:男33例,女9例;年龄41~76岁,平均年龄(50.3 $\pm$ 11.7)岁;平均体质指数(BMI)为(24.8 $\pm$ 1.9) kg/m²;营养风险筛查2002(NRS2002)评分3.0~5.0分,平均评分(4.5 $\pm$ 1.5)

分;平均肿瘤直径(5.8 ± 1.6) cm;应用可载药微球者8例;巴塞罗那分期(BCLC)A期23例,B期19例;肝功能Child-Pugh分级A级37例,B级5例;热毒内盛证25例,肝胆湿热证17例。对照组48例:男40例,女8例;年龄44~73岁,平均年龄(51.5 ± 9.8)岁;平均BMI(24.8 ± 1.9) kg/m²;NRS2002评分3.0~5.0分,平均评分(4.7 ± 1.6)分;平均肿瘤直径(6.1 ± 1.2) cm;应用可载药微球者12例;巴塞罗那分期(BCLC)A期25例,B期23例;肝功能Child-Pugh分级A级42例,B级6例;热毒内盛证28例,肝胆湿热证20例。2组患者性别、年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得开滦总医院伦理委员会批准并全过程跟踪。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 原发性肝癌诊断标准根据中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[7]制定。

1.2.2 中医辨证标准 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[8]制定,辨证属热毒内盛证、肝胆湿热证。

1.3 纳入标准 临床及病理学检查明确诊断为原发性肝癌,中医辨证属热毒内盛证、肝胆湿热证;术前病理为肝细胞性肝癌;巴塞罗那临床分期为A、B期;肿瘤部位未经过放化疗、靶向药或其他抗肿瘤治疗;学历、文化社会背景职业等无特殊限制;自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并其他特殊疾病(如糖尿病、肾功能不全、血液系统疾病等)者;肿瘤瘤体数目 ≥ 2 个;术前未达到有效控制乙型肝炎病毒者;肿瘤肝内转移或合并其他恶性肿瘤、丙肝后肝硬化者;心理精神疾病患者;妊娠或哺乳期患者。

2 治疗方法

2组患者均行TACE联合MWA术,术前碘过敏试验均为阴性。TACE术中单化疗药为注射用洛铂(海南长安国际制药有限公司)和碘化油注射液(烟台鲁银药业有限公司),部分患者应用可载药微球(治疗组8例,对照组12例)。TACE术后1周行CT定位下经皮MWA术,均采用同一厂家生产的微波消融针(KY-2450B,南京康友医疗科技有限公司),所有患者均由同一组手术医师操作。2组患者术后均予常规预防抗感染,头孢孟多酯(华北制药厂,1 g/支)1 g/次,1次/8 h,2 d。若抗感染疗效差时结合病情延长治疗时间,不超过2周,必要时根据静脉血培养药敏调整抗生素治疗方案。术后均予护肝药异甘草酸

镁(正大天晴药业集团股份有限公司,50 mg/支),每日1次,每次100 mg,疗程5~7 d。恶心、呕吐症状明显者,加予盐酸托烷司琼注射液(山西振东制药有限公司,5 mL/支),每日1次;疼痛严重者,予盐酸哌替啶针(天津金耀药业有限公司,0.1 g/支)。治疗过程中可根据病情,调节电解质、护胃、补充微量元素及营养。

治疗组患者于术后第1天起加用中药汤剂清热利胆方。药物组成:金钱草30 g,茵陈20 g,芒硝10 g(冲服),生大黄8 g(后下),威灵仙10 g,郁金10 g,白芍12 g,柴胡8 g,枳实10 g,栀子12 g,黄芩15 g,甘草8 g。脾胃亏虚加白术12 g、薏苡仁30 g;热毒炽盛加生石膏40 g、知母10 g、牡丹皮8 g、黄连10 g;气滞血瘀加川楝子10 g、延胡索10 g、红花12 g、丹参10 g;肝肾阴虚加生地15 g、旱莲草10 g、女贞子10 g;久病气虚加黄芪30 g、党参12 g;阴虚内热加青蒿15 g、地骨皮10 g、天花粉20 g、淡竹叶12 g;水湿内停加泽泻10 g、陈皮10 g、猪苓20 g、茯苓20 g、白术15 g、大腹皮15 g、冬瓜皮15 g。每日1剂,水煎400 mL,早晚各温服200 mL。若胃肠症状明显,随症调整草药剂量,高龄或者口服困难者服用方法调整为少量频服。中药疗程为1~2个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 炎症细胞因子及T淋巴细胞亚群水平 术前、术后3 d、术后12 d抽取2组患者静脉血,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),乳胶增强透射免疫比浊法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP),流式细胞术检测细胞免疫,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。检测试剂盒为上海依科赛公司生产,所有操作按照试剂盒说明书以及实验室要求规范进行。

3.1.2 并发症发生情况 术后2周观察2组患者并发症发生情况,包括肺炎、肝脓肿、肝癌破裂出血、胸腹水、肝功能衰竭等。

3.1.3 肿瘤复发率及生存率 术后随访患者至少18个月,每0.5~1个月随访1次,统计肿瘤复发率及生存率。

3.2 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对收集的数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料使用卡方(χ^2)检验;2组患者术后生存率的比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者手术前后炎症细胞因子水平比较 2组患者术前IL-1、IL-6、TNF- α 及hs-CRP水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);术后3 d、12 d炎症细胞因子组内及组间比较见表1。

3.3.2 2组患者手术前后T淋巴细胞亚群水平比较 2组患者术前CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后3 d、12 d时T淋巴细胞亚群水平组内及组间比较见表2。

3.4 2组患者术后并发症发生情况比较 治疗组患者术后2周内发生肺炎2例(4.76%),肝脓肿1例(2.38%),肝肿瘤破裂出血1例(2.38%),胸腹水2例(4.76%),血胸1例(2.38%),菌血症0例,肝功能衰竭1例(2.38%),并发症发生率为19.05%(8/42)。对照组患者术后2周内发生肺炎6例(12.50%),肝脓肿2例(4.17%),肝肿瘤破裂出血1例(2.08%),胸腹水5例(10.42%),血胸2例(4.17%),菌血症2例(4.17%),肝功能衰竭1例(2.08%),并发症发生率为39.58%(19/48)。治疗组患者并发症发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.498, P=0.034$)。

3.5 2组患者术后18个月肿瘤复发率及生存率比较 见表3、表4。

表3 治疗组与对照组术后各时期肿瘤复发率比较 单位:例(%)

组别	例数	术后6个月	术后12个月	术后18个月
治疗组	42	5 (11.90)	7 (16.67)	11 (26.19)
对照组	48	7 (14.58)	9 (18.75)	11 (22.92)
P值		0.139	0.067	0.130

表4 治疗组与对照组术后各时期生存率比较 单位:例(%)

组别	例数	术后6个月	术后9个月	术后12个月	术后15个月	术后18个月
治疗组	42	42 (100.00)	41 (97.62)	37 (88.10)	32 (76.19)	29 (69.05)
对照组	48	48 (100.00)	46 (95.83)	41 (85.42)	37 (77.08)	33 (68.75)

注:组间比较, $\chi^2=0.253, P=0.615$ 。

4 讨论

PLC患者术后感染的出现与炎症递质水平高低密切相关,当炎症递质水平过量时便会导致炎症的出现及进展。术后患者均给予保肝治疗,异甘草酸镁是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞膜及

表1 治疗组与对照组患者手术前后IL-1、IL-6、TNF- α 及hs-CRP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-1/ (pg/mL)	IL-6/ (pg/mL)	TNF- α / (pg/mL)	hs-CRP/ (mg/L)
治疗组	42	术前	44.73 $\pm$ 8.91	18.68 $\pm$ 3.67	40.35 $\pm$ 7.52	9.51 $\pm$ 3.72
		术后3 d	58.17 $\pm$ 9.56*	235.72 $\pm$ 22.15*	62.51 $\pm$ 9.44*	21.34 $\pm$ 4.83*
		术后12 d	38.32 $\pm$ 9.87 ^{#Δ}	68.21 $\pm$ 11.92 ^{#Δ}	43.52 $\pm$ 9.73 ^{#Δ}	8.97 $\pm$ 3.94 ^{#Δ}
对照组	48	术前	44.96 $\pm$ 8.14	18.92 $\pm$ 2.94	41.18 $\pm$ 8.27	10.24 $\pm$ 4.21
		术后3 d	58.28 $\pm$ 10.21*	224.59 $\pm$ 26.72*	62.18 $\pm$ 12.15*	22.09 $\pm$ 7.52*
		术后12 d	41.85 $\pm$ 10.13 [#]	95.71 $\pm$ 19.48 [#]	53.47 $\pm$ 11.39 [#]	10.49 $\pm$ 4.29 [#]

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与本组术后3 d比较,# $P<0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组患者手术前后T淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	42	术前	54.37 $\pm$ 9.35	32.06 $\pm$ 2.14	33.48 $\pm$ 2.27	1.16 $\pm$ 0.16
		术后3 d	51.19 $\pm$ 5.37*	28.59 $\pm$ 2.97*	27.15 $\pm$ 1.64*	1.18 $\pm$ 0.11
		术后12 d	62.04 $\pm$ 7.12 ^{#Δ}	34.63 $\pm$ 3.81 ^{#Δ}	31.68 $\pm$ 2.51 ^{#Δ}	1.31 $\pm$ 0.17 ^{#Δ}
对照组	48	术前	54.45 $\pm$ 8.93	31.82 $\pm$ 2.33	32.15 $\pm$ 2.04	1.09 $\pm$ 0.14
		术后3 d	52.28 $\pm$ 3.96*	27.54 $\pm$ 2.01*	26.98 $\pm$ 1.82*	1.12 $\pm$ 0.12
		术后12 d	56.04 $\pm$ 4.42 [#]	29.79 $\pm$ 2.65 [#]	29.54 $\pm$ 2.76 [#]	1.10 $\pm$ 0.18

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与本组术后3 d比较,# $P<0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

改善肝功能的作用^[9]。人体的IL-1可以刺激活化抗原提呈细胞和T细胞,促进抗体的合成,诱导肝脏内急性期蛋白的合成,吸引中性粒细胞,引起炎症物质的释放;IL-6可以刺激活化B细胞增殖,并合成分泌抗体,也能刺激肝细胞合成急性期蛋白,直接共同引起炎症反应;TNF- α 对机体免疫功能起到一定的调节作用,促进T细胞及其他杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤,TNF- α 过量时还可以破坏肝细胞,导致肝脏炎症、肝细胞坏死及加重肝损伤程度^[10]。有研究表明,血清CRP升高与肝癌的发生率及慢性肝病患者的死亡率有密切关系^[11],高水平的血清CRP是TACE治疗术后PLC患者预后不良的重要指标之一^[12]。

中医学认为,肝癌以脏腑气血亏虚为本,气、血、湿、热、瘀、毒互结为标,癌毒蕴结于肝,渐成癥积,肝失疏泄、正虚邪实为主要病机。肝体阴用阳,主疏泄,性恶抑郁而喜条达,有调畅气机、促进血液津液输布、促进脾胃运化和胆汁分泌排泄、调畅情志等作用。肝病可以累及脾、胃、胆,致肝脾不调、肝气犯胃、肝胆湿热。清热利胆方为开滦总院郭振武主任经验方,化裁自大柴胡汤与茵陈蒿汤。方中金钱草利湿退黄,解毒消肿;茵陈清利湿热,利胆退黄;大黄泻下攻积,清热泻火,凉血解毒;芒硝泻火导滞;郁金清热凉血,疏肝利胆,行气止痛;柴胡、黄芩配伍和解少阳,清热利胆;枳实宽中理气,行气消痞;白芍柔肝止痛,平抑肝阳,配伍柴胡,一收一散,可清肝解郁、利胆止痛;栀子

入肝胆经,清热凉血、利胆退黄;甘草缓急止痛,调和诸药。现代药理学研究证实:金钱草、茵陈、大黄、枳实、郁金、柴胡均有一定的利胆、抗炎和保护肝细胞的作用;甘草、白芍有解痉、止痛等作用^[13];羟基乙酮是茵陈的有效成分之一,有利胆和增加胆汁固成分排出的作用^[14];柴胡、黄芩的经典药对相伍有着很好的保肝效果^[15];清热解毒中草药能够抗病原微生物、抗内毒素、抗感染,提高机体免疫力,还有抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞分化、逆转、抗突变的作用^[16-17]。现代药理学研究表明,黄芩等清热解毒中药能够抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,并且是多种成分协同作用的结果,在治疗肿瘤疾病方面具有独特优势^[18]。

本研究结果表明,2组患者术后3 d、12 d时IL-1、IL-6、TNF- α 及hs-CRP水平先升高后下降,治疗组患者术后12 d上述指标明显低于对照组,提示加用清热利胆方可降低患者术后炎症细胞因子水平,减少PLC患者术后发生感染的风险。2组患者术后3 d、12 d时CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平先下降后上升,治疗组患者术后12 d时淋巴细胞亚群水平显著高于对照组,提示加用清热利胆方可以促进患者免疫功能的恢复,提高免疫细胞水平,改善术后免疫功能的抑制状态。2组患者术后18个月内的生存率及肿瘤复发率比较差异无统计学意义,但术后2周内治疗组患者术后并发症明显少于对照组,说明术后服用清热利胆方可以降低术后并发症的发生率,且对PLC患者安全。

综上,对行TACE联合MWA术的PLC患者术后加用清热利胆方中药汤剂可降低感染风险,改善免疫功能,减少并发症,体现中西医结合抗肿瘤优势,有着良好的应用前景。下一步拟增加临床样本量,延长观察时间或中药治疗时间,开展多中心研究,并探索中药治疗机理。

参考文献

- [1] DI POTO C, HE S S, VARGHESE R S, et al. Identification of race-associated metabolite biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis and hepatitis C virus infection[J]. PLoS One, 2018, 13 (3): e0192748.
- [2] MITTAL S, KANWAL F, YING J, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: a United States cohort[J]. J Hepatol, 2016, 65 (6): 1148.
- [3] LEPAGE C, BOSSARD N, DEJARDIN O, et al. Trends in net survival from rectal cancer in six European Latin countries[J]. Eur J Cancer Prev, 2017, 26: S48.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27 (3): 236.
- [5] MARCACUZCO QUINTO A, NUTU O A, SAN ROMÁN MANSO R, et al. Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors[J]. Cirug í a Española Engl Ed, 2018, 96 (9): 560.
- [6] TU J F, JIA Z Z, YING X H, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma[J]. Medicine, 2016, 95 (49): e5606.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)摘要[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20 (6): 419.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 10.
- [9] 许青田. 异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23 (4): 282.
- [10] DOLL D N, RELICK S L, BARR T L, et al. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF- α -induced neurotoxicity[J]. J Neurochem, 2015, 132 (4): 443.
- [11] CHEN W, WANG J B, ABNET C C, et al. Association between C-reactive protein, incident liver cancer, and chronic liver disease mortality in the Linxian nutrition intervention trials: a nested case-control study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24 (2): 386.
- [12] XUAN Z D, ZHOU L, WANG Y, et al. Prognostic value of the combination of serum levels of vascular endothelial growth factor, C-reactive protein and contrast-enhanced ultrasound in patients with primary liver cancer who underwent transcatheter arterial chemoembolization[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17 (12): 1169.
- [13] 刘梅举. 和木舒胶囊治疗慢性胆囊炎100例临床观察[J]. 四川中医, 2008, 26 (1): 83.
- [14] 刘军舰, 李忠廉, 张西波. 利胆扶正颗粒对恶性阻塞性黄疸患者外周血CD4⁺CD25⁺调节性T细胞水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40 (6): 1065.
- [15] 胡煜明, 李顺祥, 严建业, 等. 柴胡、黄芩药对的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30 (7): 199.
- [16] 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43 (6): 1203.
- [17] 王瑛. 清热利胆方联合西药治疗胆肠吻合术后反流性胆管炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30 (12): 74.
- [18] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 清热解毒药对肿瘤治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (24): 188.

第一作者: 王瑛(1983—), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为肝胆胰腺疾病的中西医诊治。
klyy1892@163.com

修回日期: 2020-04-30

编辑: 吴 宁