

“清肝化毒逐瘀汤”与槐耳颗粒对肝癌 TACE 后患者免疫功能及生存时间的干预作用比较

石俊¹ 周轶群¹ 袁芳¹ 薛芳¹ 汤海林¹ 薛博瑜²

(1.苏州市中西医结合医院肝病科,江苏苏州215101;2.南京中医药大学,江苏南京210029)

摘要 目的:比较清肝化毒逐瘀汤与槐耳颗粒对肝癌肝动脉栓塞化疗(TACE)后患者免疫功能及生存时间的干预作用。方法:将88例需行TACE的瘀血内阻型原发性肝癌患者随机分为清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组,每组44例,最终清肝化毒逐瘀汤组完成42例,槐耳颗粒组完成41例。2组均采用经皮TACE,术后第1天起清肝化毒逐瘀汤组予口服中药汤剂清肝化毒逐瘀汤,槐耳颗粒组予口服槐耳颗粒,连续服用3个月。观察并比较2组患者术后1 d及术后3个月血清T淋巴细胞亚群比例、中医证候积分变化情况,并评估临床疗效,记录生存时间并统计生存率。结果:术后3个月2组患者CD4⁺、CD8⁺比例较术后1 d明显降低($P<0.05$),清肝化毒逐瘀汤组明显高于槐耳颗粒组($P<0.05$)。术后3个月清肝化毒逐瘀汤组CD4⁺与CD8⁺比值明显低于槐耳颗粒组($P<0.05$)。术后3个月槐耳颗粒组NK比例较术后1 d明显减低($P<0.05$),清肝化毒逐瘀汤组明显高于槐耳颗粒组($P<0.05$)。术后3个月2组患者中医证候胁痛、腹胀、纳呆食少、黄疸、乏力等单项评分及总分均较术后1 d明显降低($P<0.05$),清肝化毒逐瘀汤组上述评分均明显低于槐耳颗粒组($P<0.05$)。清肝化毒逐瘀汤组总有效率为61.90%,明显高于槐耳颗粒组的36.59%($P<0.05$)。术后清肝化毒逐瘀汤组患者9、12、18个月生存例数明显多于槐耳颗粒组($P<0.05$)。结论:清肝化毒逐瘀汤和槐耳颗粒均能改善瘀血内阻型肝癌TACE后患者临床症状,清肝化毒逐瘀汤在改善免疫功能、延长生存时间方面更显著,具有更好的临床疗效。

关键词 肝癌;瘀血内阻;经导管动脉栓塞化疗;清肝化毒逐瘀汤;槐耳颗粒;T细胞亚群;生存时间;疗效比较研究

中图分类号 R735.7 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)04-0041-04

基金项目 苏州市科技局项目(SYS2018003)

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,主要分为肝细胞癌、肝内胆管癌以及上述二者混合型,其中肝细胞癌占70%左右,大多数肝癌患者就诊时多属中、晚期。多学科综合治疗是目前应用于肝癌的最广泛的治疗模式,即肝动脉栓塞化疗(TACE)基础上联合其他治疗方法,如手术切除、局部消融、细胞靶向治疗等^[1],但肝动脉栓塞化疗杀死肝癌细胞的同时会出现如肝细胞损害、白细胞减少、免疫功能降低等不良反应^[2]。中成药槐耳颗粒对肝癌肝动脉栓塞化疗术后患者有良好的调节和增强机体内部抵抗能力,纠正体内基因稳态失衡的辅助效果^[3],但药价昂贵。本研究以周仲瑛教授“瘀热论”为基础,清肝解热、化毒逐瘀为治则拟方清肝化毒逐瘀汤,观察其对瘀血内阻型肝癌患者TACE后免疫功能、生存时间的干预作用,并与槐耳颗粒组进行疗效比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年3月至2018年3月苏州市中西医结合医院确诊为原发性肝癌需行TACE

且证属“瘀血内阻型”的患者88例,按随机数字表法分为清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组,每组44例,其中清肝化毒逐瘀汤组1例中途退出、1例失访,槐耳颗粒组3例失访,最终清肝化毒逐瘀汤组完成42例,槐耳颗粒组完成41例。清肝化毒逐瘀汤组男34例,女8例;平均年龄(62.45 ± 17.32)岁;平均病程(1.05 ± 1.73)个月;巴塞罗那分期0期4例、A期22例、B期16例;肝功能Child-pugh分级A级30例、B级12例。槐耳颗粒组男34例,女7例;平均年龄(64.36 ± 5.14)岁;平均病程(1.02 ± 1.76)个月;巴塞罗那分期0期3例、A期21例、B期17例;肝功能Child-pugh分级A级29例、B级12例。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经苏州市中西医结合医院伦理委员会批准(批号:2015501)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[4]中肝癌的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 根据《中医内科学》^[5]中肝癌“瘀血内阻型”辨证标准拟定。主证:右肋部结块,右肋部疼痛,腹胀,乏力,食少,黄疸,尿少。次证:面色黄或紫暗。舌脉:舌红苔黄腻或舌质紫暗,有瘀点、瘀斑,脉弦滑或弦数。具备主证 ≥ 3 项及次证者,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合肝细胞癌西医诊断标准及瘀血内阻型中医辨证标准;有慢性乙肝史或慢性乙肝后肝硬化病史者;年龄20~80岁;符合巴塞罗那分期诊断标准B期以上(即0、A、B期)的原发性肝癌患者;肝功能Child-pugh分级属A或B级者;生存期预计超过2个月以上者;患者本人知情同意且自愿接受本治疗方案治疗。

1.4 排除标准 患肝内胆管细胞癌或继发性肝癌者;患严重的原发性心肺或严重肾病者;孕妇或处于哺乳期的妇女;过敏体质者;病情危重,难以对有效性和安全性做出评价者。

2 治疗方法

2组患者入组后采用经皮TACE。患者仰卧于机床上,右侧腹股沟区局部麻醉,行塞丁格穿刺,置入血管鞘,通过血管鞘置入5 F-RH(French unit-RH,肝动脉细导管)导管,腹腔干造影提示肝固有动脉分支无异常;通过5 F-RH导管置入微导管(泰尔茂),肝右动脉造影可见该动脉分支处有大片状肿瘤染色影;通过微导管灌注雷替曲塞(赛维健,南京正大天晴制药有限公司,批号151210)2 mg及奥沙利铂(乐沙定,赛诺菲杭州制药有限公司,批号13 J14)100 mg;通过微导管栓塞碘油10 mL及吡柔比星(THP,深圳万乐药业有限公司,批号1504 C9)10 mg乳化剂,并栓塞少许明胶海绵颗粒,复查造影可见肿瘤染色影消失,肝右动脉呈现残干样。

2.1 清肝化毒逐瘀汤组 术后予口服中药汤剂清肝化毒逐瘀汤。方药组成:鳖甲15 g,麦冬10 g,干蟾皮6 g,茯苓15 g,半边莲10 g,莪术10 g,叶下珠30 g,鸡骨草30 g,炒白芍15 g,丹参15 g,炒白术15 g,鹅不食草30 g,白花蛇舌草30 g,黄芪30 g,廑虫10 g,泽兰20 g。中药汤剂由苏州市中西医结合医院制剂室提供。每日1剂,水煎,取汁300 mL,分早晚服用。

2.2 槐耳颗粒组 术后予槐耳颗粒(金克牌,启东盖天力药业有限公司,批号20150103)口服,每日3次,每次1包,温开水冲服。

2组均于TACE后第1天开始服用,连续服用3个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察并比较2组患者术后1 d及术后3个月T淋巴细胞亚群比例、中医证候积分变化情况,并记录术后生存时间及生存率。

3.1.1 T细胞亚群比例 检测2组患者血清T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、NK)比例,并计算CD4⁺/CD8⁺值。

3.1.2 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[6]383}制定证候量表评分。胁痛、腹胀、纳呆食少、黄疸、乏力、尿少按照严重程度无、轻、中、重分别记0、3、6、9分。

3.1.3 生存时间及生存率 记录2组患者术后3、6、9、12、18、24、>24个月的生存例数和生存率。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[6]385}制定疗效判定标准。2组患者均于疗程结束后进行疗效判定。治愈:中医证候全部或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;CD4⁺、CD8⁺、NK比例及CD4⁺/CD8⁺值均正常;生存时间 ≥ 24 个月。显效:中医证候明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 、 $<95\%$;CD4⁺、CD8⁺、NK比例及CD4⁺/CD8⁺值均 $\geq 70\%$ 正常值;生存时间 ≥ 18 、 <24 个月。有效:中医证候均好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$;CD4⁺、CD8⁺、NK比例及CD4⁺/CD8⁺值均 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$ 正常值;生存时间 >6 、 <18 个月。无效:中医证候均无明显改善或加重;CD4⁺、CD8⁺、NK比例及CD4⁺/CD8⁺值均 $<30\%$ 正常值;生存时间 ≤ 6 个月。

3.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计数资料以百分数(%)、例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者术后各时期T细胞亚群比例比较 见表1。

3.4.2 2组患者术后各时期中医证候积分比较 见表2。

3.4.3 2组患者生存时间及生存率比较 见表3。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 见表4。

表1 清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组患者术后各时期T细胞亚群比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	NK/%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
清肝化毒逐瘀汤组	42	术后1 d	37.96 $\pm$ 6.86	21.94 $\pm$ 5.44	47.34 $\pm$ 4.99	1.73 $\pm$ 0.96
	40	术后3个月	35.43 $\pm$ 4.23 ^{*△}	19.45 $\pm$ 3.85 ^{*△}	47.66 $\pm$ 4.87 [△]	1.24 $\pm$ 0.35 ^{*△}
槐耳颗粒组	41	术后1 d	38.11 $\pm$ 6.59	22.07 $\pm$ 6.19	46.67 $\pm$ 4.57	1.72 $\pm$ 0.85
	37	术后3个月	29.84 $\pm$ 5.17 [*]	3.65 $\pm$ 3.23 [*]	41.39 $\pm$ 3.49 [*]	1.94 $\pm$ 0.35 [*]

注:与本组术后1 d比较,* $P < 0.05$;与槐耳颗粒组术后3个月比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表2 清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组患者术后各时期中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

中医证候	清肝化毒逐瘀汤组		槐耳颗粒组	
	术后1 d (n=42)	术后3个月 (n=40)	术后1 d (n=41)	术后3个月 (n=37)
胁痛	6.74±1.55	3.84±0.91 ^{*△}	6.50±1.56	4.77±1.31 [*]
腹胀	4.18±1.15	1.64±0.82 ^{*△}	4.12±1.41	2.56±1.01 [*]
纳呆食少	4.56±1.62	2.11±0.76 ^{*△}	4.41±1.77	3.98±1.61 [*]
黄疸	3.27±0.90	1.15±0.48 ^{*△}	3.15±1.05	2.99±1.46 [*]
乏力	5.81±0.81	2.22±0.89 ^{*△}	5.81±0.88	3.36±0.94 [*]
尿少	3.81±0.88	3.05±1.07	3.81±0.88	3.68±0.99
总分	28.37±6.91	13.98±4.93 ^{*△}	27.80±7.55	21.37±7.32 [*]

注:与本组术后1 d比较,* $P<0.05$;与槐耳颗粒组术后3个月比较, $\Delta P<0.05$ 。

表3 清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组患者生存时间及生存率比较 单位:例(%)

时间节点/月	清肝化毒逐瘀汤组 (n=42)	槐耳颗粒组 (n=41)
3	40 (95.2)	37 (90.2)
6	34 (81.0)	31 (75.6)
9	29 (69.0) [△]	17 (41.5)
12	22 (52.4) [△]	12 (29.3)
18	16 (38.1) [△]	6 (14.6)
24	8 (19.0)	5 (12.2)
>24	3 (7.1)	2 (4.9)

注:与槐耳颗粒组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表4 清肝化毒逐瘀汤组与槐耳颗粒组患者临床疗效比较 单位:例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
清肝化毒逐瘀汤组	42	0	12	14	16	61.90 [△]
槐耳颗粒组	41	0	4	11	26	36.59

注:与槐耳颗粒组比较, $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

肝动脉化疗栓塞(TACE)是治疗不可切除的肝癌晚期患者的一种手术方式,其主要机制是通过化学治疗药物的细胞毒作用,同时阻断肝癌的动脉供血,从而间接引起肝癌细胞的缺氧、坏死^[4],具有手术创面小、术后恢复快、操作简单及安全性高的优势,但也会引起栓塞后综合征,化疗药物引起骨髓抑制导致患者出现恶心呕吐、感染等症状,甚至出现肝脓肿、肝癌破裂大出血、肝性脑病等严重并发症。

肝癌归属于中医学“积证”“肝积”“积气”等范畴,由湿热、血瘀、热毒、痰湿、酒毒等多种病理因素相互作用,“热、毒、瘀、虚”贯穿病程始终。国医大师周仲瑛教授认为“癌乃毒,瘀,坚积也”,热毒血瘀多种病理因素与肝癌的进展密切相关,癌毒胶结不化是肝癌难以治愈根本所在,因此治疗原则为祛邪扶正^[7]。本研究在周仲瑛教授“瘀热论”学术思想的基础上结合临床经验,拟方清肝化毒逐瘀汤。方中鳖甲软肝散结、滋阴潜阳,廔虫破瘀血,麦冬泻热生津,共为君药;白花蛇舌草、半边莲、叶下珠、鹅不食

草、干蟾皮共为臣药,半边莲清热解毒利水湿,叶下珠清热解毒,白花蛇舌草清热解毒又利湿通淋,鹅不食草解毒,干蟾皮清热解毒、利水消胀、退肿;黄芪、白术、茯苓益气健脾共为佐药;丹参、莪术、白芍、泽兰共为使药,丹参活血祛瘀,古有云“一味丹参功同四物”,白芍平肝、柔肝、缓急止痛,泽兰活血化瘀治疗瘀毒,莪术破气行血、消积止痛。研究表明,鳖甲中脯氨酸有抗肝纤维化、软化肝脏、抗癌和增强免疫的作用^[8],临床中常用于治疗肝硬化、肝癌;麦冬中的麦冬皂苷B可诱导肝癌细胞自噬^[9];廔虫又名土鳖虫,土鳖虫的化学成分具有抗肿瘤、提高免疫的药理作用^[10];黄芪中的多糖可调控肿瘤免疫、抗病毒免疫及免疫相关基因^[11];叶下珠具有抗乙型肝炎病毒、抗肝细胞损伤及抗肝癌等作用^[12];泽兰富含生物碱,可保护肝功能^[13];干蟾皮中的华蟾素具有抗肝癌的作用^[14]。

槐耳颗粒适用于正气虚弱、瘀血阻滞的原发性肝癌不宜手术的患者,重在补虚、活血,具有扶正固本、活血消癥的作用,是肝癌TACE后患者推荐辅助治疗用药,其治疗肿瘤的作用机理是通过调节和增强机体内部抵抗能力,纠正体内基因稳态的失衡,促分化及癌细胞转化而达到抑制肿瘤血管生成,从而改善肝区疼痛、腹胀、乏力等症状。清肝化毒逐瘀汤重在清湿热、解热毒、化瘀血、补正气,针对肝癌的“热、毒、瘀、虚”诸方面进行综合治疗,比单纯补虚、活血疗效更佳。

本研究结果显示,清肝化毒逐瘀汤和槐耳颗粒均能改善肝癌TACE后患者临床症状、免疫功能,清肝化毒逐瘀汤在延长生存时间和改善临床疗效方面更显著。下一步我们拟开展相关的药理毒理动物实验以进一步阐明清肝化毒逐瘀汤改善肝癌患者TACE后临床症状及免疫功能的作用机制。

参考文献

- [1] 杨家进,吴建兵.原发性肝癌综合介入治疗进展[J].实用肝脏病杂志,2015,18(2):118.
- [2] 张少华,唐盈,岳瀚,等.槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌疗效的meta分析[J].中国普外基础与临床杂志,2020,27(7):855.
- [3] 董德硕,刘兆玉.槐耳颗粒联合经肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):2021.
- [4] 中华医学会.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(11):1141.

“宣畅汤”联合常规方案治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并2型糖尿病30例临床研究

韩倩倩 张宛月 石 玥 李然伟

(北京中医药大学附属护国寺中医医院, 北京100035)

摘要 目的:观察自拟宣畅汤治疗痰瘀互结型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并2型糖尿病的临床疗效。方法:将60例痰瘀互结型OSAHS合并2型糖尿病患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组采用基础降糖治疗方案及一般性的干预措施(包括减肥、戒烟酒、尽量采取侧位睡眠、避免服用镇静剂和过度疲劳),治疗组在对照组治疗的基础上加用自拟宣畅汤口服。治疗8周后,比较2组患者中医证候疗效和治疗前后中医证候积分、Epworth嗜睡量表(ESS)评分、睡眠呼吸监测相关指标、体质量指数(BMI)、糖尿病患者生存质量特异性量表(DSQL)评分及血糖指标改善情况。结果:治疗组总有效率为93.33%,显著高于对照组的73.33% ($P<0.05$)。治疗后2组患者中医证候总积分、DSQL评分以及空腹血糖、餐后2 h血糖均较治疗前明显降低 ($P<0.05$),治疗组上述指标明显低于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后2组患者睡眠呼吸监测相关指标和ESS评分均较治疗前明显改善 ($P<0.05$),治疗组改善程度明显优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后2组患者BMI均较治疗前明显降低 ($P<0.05$),组间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。结论:在常规治疗方案基础上加用宣畅汤治疗痰瘀互结证OSAHS合并2型糖尿病患者有较好的临床疗效,可有效改善睡眠呼吸暂停低通气及血糖水平,提高生活质量,值得进一步研究。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;痰瘀互结;2型糖尿病;宣畅汤;中西医结合疗法

中图分类号 R766.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 04-0044-04

基金项目 北京西城区财政科技专项(XCSTS-SD2018-04);北京中医药大学附属护国寺中医医院院级课题(2017-12)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种慢性的睡眠呼吸障碍疾病,以睡眠中打鼾,上呼吸道部分或全部梗阻,通过气流减少,造成低氧血症、高碳酸血症为特点。2型糖尿病是一种全身多发靶器官受累的代谢性疾病。目前研究发现,

OSAHS和2型糖尿病在临床常并存,2型糖尿病患者中OSAHS患病率可达18%~77%,而OSAHS患者中糖尿病患病率高达32.9%^[1-3],远高于一般人群的糖尿病患病率。更多研究也已经揭示,OSAHS已经成为胰岛素抵抗^[4]、葡萄糖耐量减低和2型糖

- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:456.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [7] 方南元.周仲瑛教授治疗肝癌肝移植术后经验浅析[J].吉林中医药,2010,30(2):103.
- [8] 孙海涛,贺松其,文彬,等.鳖甲煎丸对肝癌细胞中Wnt信号分子 β -catenin、GSK-3 β 及靶基因CD44 v6、VEGF的影响[J].南方医科大学学报,2014,34(10):1454.
- [9] 周志红.麦冬皂苷B诱导人肝癌HepG2细胞自噬的分子机制研究[J].北方药学,2017,14(9):156.
- [10] 罗倩,巫秀美,郭娜娜,等.地鳖虫的化学成分和药理活性研究进展[J].中国医药科学,2015,5(17):41.
- [11] 李钦,胡继宏,高博,等.黄芪多糖在免疫调节方面的最新

研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):199.

- [12] 戴卫波,肖文娟.叶下珠药理作用研究进展[J].药物评价研究,2016,39(3):498.

- [13] 辛卫云,苗明三.泽兰的化学、药理及临床应用[J].中医学报,2015,30(3):418.

- [14] 刘旭,邵瑞,田晓轩,等.华蟾素抗肿瘤研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(5):229.

第一作者:石俊(1973—),男,医学博士,副主任医师,主要从事中西医结合肝胆病的临床及科研工作。

通讯作者:薛博瑜,医学博士,教授,主任中医师,博士研究生导师。xueboyu9502@sina.com

修回日期:2020-12-14

编辑:蔡强