

• 肝胆疾病专题

槐耳颗粒治疗乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者的临床观察

张林, 陆虹

(常熟市第一人民医院肿瘤科, 江苏 苏州 215500)

【摘要】目的 探讨槐耳颗粒对乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者免疫功能与肝功能的影响。**方法** 选取常熟市第一人民医院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月收治的乙型病毒性肝炎相关肝癌患者 46 例, 根据随机数字表法将患者分为对照组 [23 例, 行肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 治疗和术后保肝、止吐、抑酸等对症治疗 1 周] 和观察组 (23 例, 在对照组的基础上于 TACE 后第 2 天服用槐耳颗粒治疗 6 个月)。比较两组患者术后 6 个月临床疗效, 术前及术后 1、3、6 个月肝功能指标, 术前与术后 6 个月免疫功能指标。**结果** 与对照组比, 观察组患者术后 6 个月客观缓解率更高; 与术前比, 术后 1~6 个月两组患者血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBiL) 水平均呈下降趋势, 且观察组术后 1、3、6 个月血清 AST、ALT、TBiL 水平均低于对照组; 与术前比, 术后 6 个月两组患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值及外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均升高, 与对照组比, 观察组更高; 而外周血 CD8⁺ 百分比降低, 与对照组比, 观察组更低 (均 $P<0.05$)。**结论** 槐耳颗粒治疗乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者, 可提高客观缓解率, 增强免疫力, 同时改善患者肝功能, 其术后治疗效果显著。

【关键词】 乙型病毒性肝炎; 肝癌; 槐耳颗粒; 肝功能; 免疫功能

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.08.0025.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.009

原发性肝癌受病毒感染、细菌、环境、遗传等多种因素影响, 其中乙型病毒性肝炎是诱导原发性肝癌发生的重要危险因素, 长期的乙肝病毒感染, 可以通过基因整合机制导致肝细胞的癌变, 从而致使肝癌的发生。肝癌的治疗方法有很多, 而肝动脉栓塞化疗术 (TACE) 是目前最常用的肝癌局部治疗方法, 主要是通过肝动脉注射化疗药物 (顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素等), 可显著提高肿瘤组织药物浓度, 有效杀灭癌细胞, 且可抑制肿瘤生长, 使病灶缩小, 延长患者寿命, 但 TACE 属于姑息性治疗, 会加重肝硬化, 对骨髓造血功能产生抑制, 使患者免疫力下降, 且易导致残余肿瘤复发, 而术后常规治疗对促进患者康复效果并不理想。相关研究显示, TACE 术后可结合中药治

疗, 起到保护患者肝功能、改善生活质量的作用^[1]。原发性肝癌根据其主要症状和体征, 归属于中医“肝积”“臌胀”“癖黄”“肝痞”等范畴中, 中医认为该疾病的发生在于正气虚损、肝郁脾虚、气滞血瘀、肝气郁结等, 术后治疗应以扶正固本、活血化瘀、补益脾肺为主。槐耳颗粒是国家一类新药, 为槐耳菌质的提取物, 适用于正气虚弱, 瘀血阻滞等疾病的治疗中, 具有扶正固本、活血消癥的功, 可抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡, 且槐耳颗粒属于中成药, 患者服用后不良反应较少^[2]。基于此, 本研究选取乙型病毒性肝炎相关肝癌患者 46 例进行前瞻性研究, 旨在探讨槐耳颗粒对乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者肝功能的影响, 现报道如下。

作者简介: 张林, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤疾病的诊疗。

- [5] 谷野, 张明香, 王岩, 等. 扶正通络汤对晚期原发性肝癌患者的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(14): 63-65.
- [6] 樊亚芳, 张玉峰, 赵永华, 等. 从脾论治原发性肝癌的思路探讨 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 97-98.
- [7] 杨静波, 张娟, 马纯政. 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能、血清肿瘤标志物的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 163-166.
- [8] 李琰. 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能的影响 [J]. 疾病监测与控制, 2017, 11(8): 649-651.

- [9] 温芳, 舒鹏. 黄芪-党参药对治疗胃癌的网络药理学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 89-94.
- [10] 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 3038-3045.
- [11] 张飞, 刘杰民, 赵琦. 基于网络药理学探讨女贞子治疗肝癌的机制 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(21): 12-17, 49.
- [12] 刘婷婷, 李新, 杨冰, 等. 基于网络药理学探讨党参、海藻“药对”治疗肝癌的作用机制及关键的靶点通路预测 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(2): 115-122.

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取常熟市第一人民医院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月收治的乙型病毒性肝炎相关肝癌患者 46 例，以随机数字表法分为两组。对照组（23 例）患者中男性 15 例，女性 8 例；症状表现：黄疸 13 例，腹水 9 例，上消化道出血 4 例；年龄 46~75 岁，平均（60.13±10.16）岁。观察组（23 例）患者中男性 13 例，女性 10 例；症状表现：黄疸 14 例，腹水 10 例，上消化道出血 3 例；年龄 48~81 岁，平均（61.83±12.04）岁。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），组间可比。纳入标准：符合《中医内科常见病诊疗指南：中医病证部分》^[3]中“肝积”的相关诊断标准；同时符合《原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）》^[4]中的相关诊断标准者；美国东部肿瘤协作组（EOCG）评分^[5]为 0~2 分者；预计接受 TACE 治疗后生存时间至少 6 个月者等。排除标准：门脉主干癌栓阻塞者；有严重基础疾病（心、肺、肾功能不全、凝血功能异常）者；肝功能 Child-Pugh 评分 >7 分^[6]者；发生血液系统障碍者等。患者及家属均签署知情同意书，且院内医学伦理委员会已批准本研究实施。

1.2 手术与治疗方法 患者均接受 TACE 治疗，术区常规消毒，采用 Seldinger 插管技术，通过数字减影血管造影（DSA）经皮股动脉穿刺插管置管，明确病灶位置、大小、肿瘤血管及性质，若造影过程中肿瘤染色效果不明显，可考虑其他血供，如肾动脉、肠系膜上动脉、内乳动脉等，防止供血动脉造成不完全栓塞，避免残余肿瘤复发，待造影成功后选择栓塞，将微导管超选择性插管至肿瘤供血血管，注入化疗药物，包含顺铂 40 mg、5-氟尿嘧啶 1 g，丝裂霉素 10 mg，并注入 10~20 mL 超液态碘油，栓塞靶肿瘤的供血动脉。每 4 周重复 1 次，一般治疗 2 次。对照组患者术后使用保肝、止吐、抑酸等对症治疗 1 周，同时静脉注射 3 mg 注射用盐酸格拉司琼（河南天致药业有限公司，国药准字 H20050204，规格：3 mg/支）预防呕吐、恶心。观察组患者在对照组的基础上于术后第 2 天，服用槐耳颗粒（启东盖天力药业有限公司，国药准字 Z20000109，规格：10 g/袋），10 g/次，3 次/d，服用 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。其中完全缓解：患者病灶完全消失，且维持 1 个月及以上；部分缓解：患者病灶缩小 $>30\%$ ，且维持 1 个月及以上；稳定：患者病灶缩小 $\leq 30\%$ 或病灶增大 $\leq 20\%$ ；进展：病灶增大 $>20\%$ ^[7]，客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。②肝功能指标。采集患者术前及术后 1、3、6 个月空腹静脉血 3 mL，经离心（3 000 r/min，10 min）取血清，使用全自动生化分析仪（桂林优利特医疗电子有限公司，型号：URIT-8036）检测

血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBiL）水平。③免疫功能。采集患者术前、术后 6 个月 3 mL 空腹静脉血，采用全自动血细胞分析仪（深圳市理邦精密仪器股份有限公司，粤械注准 20172401626，型号：H30）检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计数资料（临床疗效）以[例（%）]表示，采用 χ^2 检验；计量资料（肝功能、免疫功能相关指标）符合正态分布且方差齐则以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两组间比较行 t 检验，多时间点比较采用重复测量方差分析，两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与对照组比，观察组患者术后 6 个月客观缓解率更高，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例（%）]						
组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解
对照组	23	0(0.00)	8(34.78)	9(39.13)	6(26.09)	8(34.78)
观察组	23	0(0.00)	15(65.22)	5(21.74)	3(13.04)	15(65.22)
χ^2 值						4.261
P 值						<0.05

2.2 两组患者肝功能指标水平比较 与术前比，术后 1、3、6 个月两组患者血清 AST、ALT、TBiL 水平均呈下降趋势，且与对照组比，观察组术后 1、3、6 个月血清 AST、ALT、TBiL 水平更低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者免疫指标比较 与术前比，术后 6 个月两组患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值、外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均升高，与对照组比，观察组更高，而外周血 CD8⁺ 百分比均降低，与对照组比，观察组更低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

3 讨论

肝癌患者早期病情较为隐匿，但发展迅速，待患者发现时病情已至中晚期，此阶段的患者大多不能行手术切除治疗，只能采用肝癌介入、中医中药、免疫治疗等。TACE 属于临床应用广泛的一种介入治疗手段，其主要将化疗药物载入碘油中经导管送入肝肿瘤的供血动脉，阻碍肿瘤供血，遏制肿瘤生长，但由于高浓度的化疗药物，会对患者肝功能造成伤害，且 TACE 介入治疗会造成血流动力学的改变，严重时会导致肝功能损伤而导致肝昏迷，威胁患者生命安全^[8]。因此介入治疗后有效预防肝脏损伤尤为重要。

表 2 两组患者血清 AST、ALT、TBiL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST(U/L)				ALT(U/L)			
		术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
对照组	23	90.22±7.91	80.57±8.83	57.74±20.02 ^{*#}	40.26±14.01 ^{*#Δ}	86.12±5.88	74.91±4.86 [*]	55.39±1.77 ^{*#}	37.61±3.24 ^{*#Δ}
观察组	23	87.34±8.16	71.39±6.21	37.09±13.10 ^{*#}	25.65±8.35 ^{*#Δ}	83.25±6.72	66.04±5.25 [*]	32.35±1.09 ^{*#}	22.26±7.21 ^{*#Δ}
<i>t</i> 值		1.215	4.078	4.139	4.296	1.541	5.946	53.156	9.313
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	TBiL(μmol/L)			
		术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
对照组	23	35.47±4.31	24.87±8.73 [*]	20.83±7.50 ^{*#}	17.43±6.41 ^{*#Δ}
观察组	23	35.82±2.75	19.39±5.33 [*]	13.22±4.43 ^{*#}	10.78±3.87 ^{*#Δ}
<i>t</i> 值		0.328	2.569	4.190	4.259
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与术前比，^{*}*P*<0.05；与术后 1 个月比，[#]*P*<0.05；与术后 3 个月比，^Δ*P*<0.05。AST：天门冬氨酸氨基转移酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；TBiL：总胆红素。

表 3 两组患者免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	23	58.10±6.92	60.59±8.59 [*]	34.49±3.77	37.48±3.25 [*]	38.26±5.19	29.56±4.20 [*]	0.92±0.19	1.26±0.23 [*]
观察组	23	55.23±6.25	68.15±7.71 [*]	35.48±3.59	42.10±2.85 [*]	38.15±6.01	25.49±3.98 [*]	0.93±0.14	1.65±0.24 [*]
<i>t</i> 值		1.476	3.141	0.912	5.126	0.066	3.373	0.203	5.627
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，^{*}*P*<0.05。

乙型病毒性肝炎相关肝癌的基本病机为邪伏血分，湿热疫毒内侵，以致气血失调、正气亏损。在乙型病毒性肝炎相关肝癌形成过程中，其根本在正虚，关键在癌毒，必要条件为血瘀、痰浊，故应以活血化瘀、补气益正为主要治疗原则。槐耳，槐树菌也，为药用真菌，味苦辛、平、无毒，有扶正固本、活血消癥等功效，主要用于原发性肝癌、部分肺癌等患者的辅助治疗。槐耳颗粒对肝癌所致的精神疲乏、脘腹胀痛、纳差少言、胸胁不适等症状具有一定的改善作用，可通过抑制肿瘤细胞侵袭与迁移，诱导细胞凋亡，逆转药物耐药性，发挥抗肿瘤作用；还可抑制肿瘤血管生成，进一步控制肿瘤细胞生长^[9]。同时槐耳颗粒中的有效成分多糖蛋白，可激活巨噬细胞活性，促进 T 淋巴细胞一系列活动（分裂、增殖、成熟及分化），并对 T 淋巴细胞的比例有所调节，可诱导产生 α 和 β 干扰素，对 α 干扰素促进自然杀伤细胞活性有协同作用，可促进特异性抗体的产生，进一步增强细胞免疫，调节免疫抑制状态，提高患者免疫力^[10]。乙型病毒性肝炎相关肝癌患者由于癌细胞破坏周围器官生存环境，会使机体免疫功能受损，使患者处于免疫抑制状态。本研究对比分析了两组患者临床疗效和免疫功能改善情况，与对照组比，观察组患者客观缓解率，CD4⁺/CD8⁺ 比值，外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比更高，而外周血 CD8⁺ 百分比更低，说明槐耳颗粒治疗乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者，可提高客观缓解率，增强

患者免疫力。

肝癌发生的主要因素在于乙型病毒性肝炎的发生，乙型病毒性肝炎感染后会严重损伤患者肝功能，造成血清 AST、ALT、TBiL 水平急剧升高。槐耳颗粒可抑制氧化应激反应，增强抗氧化能力，促进肝细胞再生，加快肝功能恢复；并且槐耳颗粒中的多糖蛋白可提高免疫细胞活性，有助于肝细胞的修复，提高乙型病毒性肝炎相关肝癌患者肝功能微循环，以此改善肝功能。本研究对比了两组患者不同时间点的肝功能指标，与对照组比，观察组患者术后 1、3、6 个月血清 AST、ALT、TBiL 水平更低，表明槐耳颗粒治疗乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者，可改善患者肝功能。

综上，槐耳颗粒治疗乙型病毒性肝炎相关肝癌术后患者，可提高客观缓解率，增强免疫力，同时改善患者肝功能，值得在今后肝癌的临床治疗中推广。

参考文献

[1] 董德硕, 刘兆玉. 基于真实世界肝动脉化疗栓塞术联合槐耳颗粒治疗肝细胞癌的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 741-746.
[2] 华向东, 尚海, 何忠野, 等. 槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌伴微血管侵犯根治术后的疗效分析 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(8): 982-986.
[3] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分 [M].

• 肝胆疾病专题

康艾注射液联合恩替卡韦对乙型肝炎病毒相关性肝癌患者肝功能的影响

卜迟文, 刘 念, 李海兵, 茆泽庆

(灌云县人民医院肝胆胰外科, 江苏 连云港 222200)

【摘要】目的 探讨康艾注射液联合恩替卡韦对乙型肝炎病毒相关性肝癌患者的临床疗效及血清甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选取灌云县人民医院2018年1月至2021年1月入院的乙型肝炎病毒相关性肝癌患者60例,以随机数字表法分为两组,对照组30例患者接受恩替卡韦治疗,观察组30例患者接受康艾注射液联合恩替卡韦治疗,均持续治疗6个月。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后肝功能指标及AFP、VEGF、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者总有效率(83.33%)高于对照组(60.00%);较治疗前,治疗后两组患者血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AFP、VEGF水平及HBV-DNA含量均降低,观察组较对照组更低;血清前白蛋白(PA)水平升高,观察组较对照组更高;用药期间观察组患者不良反应总发生率(6.67%)低于对照组(26.67%)(均 $P<0.05$)。**结论** 康艾注射液联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肝癌有助于抑制患者肿瘤细胞的增殖分化,加速肿瘤细胞的死亡,从而改善患者肝功能,提高治疗效果,且安全性较高。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关性肝癌;康艾注射液;恩替卡韦;肝功能;甲胎蛋白;血管内皮生长因子**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A**【文章编号】** 2096-3718.2023.08.0028.04**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.010

乙型肝炎是一种引起肝脏感染的传染病,大部分肝癌患者都是由于乙型肝炎病毒感染导致。乙型肝炎病毒传染性非常强,患者早期可没有任何症状表现,发展到晚期会出现消瘦、乏力、肝部疼痛等,严重威胁患者的生命健康。现阶段,恩替卡韦是常用的抗乙型肝炎病毒药物,对病毒复制具有高选择性抑制作用,但长期使用容易出现耐药性。中医认为,肝癌属于“肝积”“黄疸”范畴,邪实正虚、气郁湿滞致脏腑功能失调,治疗原则应以解毒祛湿、行气化瘀为主。康艾注射液是中成药制剂,不良反应少,安全性较高,黄芪、人参、苦参素是其主要有效成

分,具有益气扶正的功效,可起到抑制肿瘤细胞增殖、浸润等作用,近年来被广泛应用于乙型肝炎病毒相关性肝癌的治疗中^[1]。本研究旨在探讨康艾注射液联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肝癌患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取灌云县人民医院2018年1月至2021年1月入院的乙型肝炎病毒相关性肝癌患者60例,以随机数字表法分为两组,各30例。对照组患者中女性14例,男性16例;肝癌分期:Ⅱ、Ⅲ期各15例;年龄

作者简介: 卜迟文,硕士研究生,主任医师,研究方向:肝胆胰脾疾病的诊治。

北京:中国中医药出版社,2008:65.

- [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] 付娟,陈振东,魏芬芬,等.吉非替尼治疗不同ECOG体能状况评分的非小细胞肺癌的临床研究[J].肿瘤,2013,33(4):339-344.
- [6] 施伦波.肝硬化患者肝功能Child-Pugh分级与血小板参数及凝血指标变化的临床相关性探究[J].中华全科医学,2015,13(6):941-943.
- [7] 张百红,岳红云.实体瘤疗效评价标准简介[J].国际肿瘤学杂志,

2016,43(11):845-847.

- [8] IKEDA M, KUDO, M, AIKATA, H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial[J]. Clin J Gastroenterol, 2018, 53(2): 281-290.
- [9] 何超雄,冯惠岗,翁裕. TACE联合放射性¹²⁵I粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的临床研究[J].中国医学创新,2018,15(6):13-16.
- [10] 高远初,陈思佳,侯英文,等. TACE联合射频消融术序贯槐耳颗粒治疗原发性肝癌[J].长春中医药大学学报,2020,36(4):684-687.