

• 肿瘤专题

疏肝健脾益肾汤联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌
肝郁脾虚证的效果观察

郑美玲, 董鑫, 宋然*

(徐州市中医院肿瘤内科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 探讨疏肝健脾益肾汤与肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合治疗对原发性肝癌(PLC)肝郁脾虚证患者肿瘤标志物、肝功能的影响,为临床提高该疾病的治疗效果提供参考依据。**方法** 根据随机数字表法将徐州市中医院2020年10月至2023年10月收治的99例PLC肝郁脾虚证患者分为对照组(49例,TACE+常规对症支持治疗)和观察组(50例,在对照组基础上联合疏肝健脾益肾汤治疗)。两组患者治疗结束后均随访4周。比较两组患者临床疗效,治疗前后肿瘤标志物及肝功能指标,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患者血清甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)水平均降低,且观察组均较对照组更低;与对照组比,治疗和随访期间观察组患者不良反应总发生率更低(均 $P<0.05$)。**结论** 疏肝健脾益肾汤联合TACE治疗PLC肝郁脾虚证患者临床疗效显著,可改善患者肝功能,降低血清肿瘤标志物,安全性较高。

【关键词】 原发性肝癌;肝郁脾虚证;疏肝健脾益肾汤;肝动脉化疗栓塞术

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.13.0014.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.13.005

原发性肝癌(primary carcinoma of liver, PLC)病情发展快速,预后不佳,肝动脉化疗栓塞术(TACE)是通过导管将栓塞剂及化疗药物选择性注入肿瘤血管和肿瘤供血动脉,阻断肿瘤供血,封闭肿瘤血管床,从而抑制肿瘤生长。同时,PLC患者还可采用抗肿瘤、保护肝功能、提高免疫功能、护胃等常规对症治疗,可修复受损肝细胞,减少患者出现胃部不适^[1]。在中医中,PLC属于“积聚”“鼓胀”等范畴,临床证型主要表现为肝郁脾虚,内在因素为正气不足及脏腑功能失调。疏肝健脾益肾汤由逍遥散化裁而来,方中成分包含黄芪、党参、垂盆草等,具有疏肝解郁、健脾益肾的功效^[2]。基于此,本研究旨在探讨疏肝健脾益肾汤联合TACE治疗PLC肝郁脾虚证患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将徐州市中医院2020年10月至2023年10月收治的99例PLC肝郁脾虚证患者分为两组。对照组(49例)患者中男性43例,女性6例;肝细胞型40例,胆管细胞型9例;年龄41~80岁,平均(48.71±7.25)岁;肝功能Child-Pugh分级^[3]:A级29例,B

级20例;病程7~33个月,平均(10.61±2.35)月。观察组(50例)患者中男性44例,女性6例;肝细胞型39例,胆管细胞型11例;年龄42~81岁,平均(49.42±7.36)岁;肝功能Child-Pugh分级:A级28例,B级22例;病程8~34个月,平均(10.77±2.41)月。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比。诊断标准:符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[4]和《中医内科常见病诊疗指南:中医病症部分》^[5]中、西医的诊断标准;其中中医将其辨证为肝郁脾虚证,主症:腹胀,大便溏泻,胃脘或胁肋部胀痛,纳呆食少;次症:易怒,情绪抑郁,胸闷善太息,暖气,神疲乏力,脘闷;舌脉:舌苔白或腻,脉弦或细。纳入标准:(1)符合上述中、西医诊断标准;(2)预计生存期超过3个月;(3)具备TACE指征。排除标准:(1)严重门脉高压,胃底或食管静脉曲张,有破裂出血倾向;(2)胆管癌栓,伴明显黄疸;(3)碘过敏。本研究经徐州市中医院医学伦理委员会审核批准,患者或家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均实施常规对症支持疗法,TACE前3d实施常规对症治疗,包括采取肝功能和胃肠保护措施等治疗策略。对照组患者行TACE治疗,根

作者简介:郑美玲,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合临床。

通信作者:宋然,博士研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合临床。E-mail: 305724116@qq.com

据肿瘤血液供应区域实施选择性栓塞，对于肝癌结节 <2.5 cm 的病例，其安全栓塞边界 ≥ 7.5 mm；而对于肝癌结节 ≥ 2.5 cm 的病例，其安全栓塞边界 ≥ 12.5 mm。化疗药物为 750 mg/m^2 氟尿嘧啶注射液（天津金耀药业有限公司，国药准字 H12020959，规格：10 mL：0.25 g）+ 注射用洛铂（海南长安国际制药有限公司，国药准字 H20080359，规格：10 mg/支） 50 mg/m^2 ，灌注化疗后根据肿瘤大小使用 20 mg/m^2 注射用盐酸表柔比星 [辉瑞制药（无锡）有限公司，国药准字 H20000496，规格：10 mg/支] + $6\sim 20$ mL 碘化油注射液（烟台鲁银药业有限公司，国药准字 H37022398，规格：10 mL/支）制备混合乳剂，注入肿瘤供血动脉，视情况采用栓塞治疗；再运用明胶海绵颗粒对肿瘤血管进行进一步栓塞，术后进行常规抗感染、保肝、胃肠保护等治疗 3 d。

观察组在对照组基础上给予疏肝健脾益肾汤治疗，术后当天开始服用疏肝健脾益肾汤，方剂包括：黄芪、薏苡仁、党参、垂盆草各 30 g，鳖甲 24 g，炒白术、茯苓、浙贝母、柴胡、白芍、山楂、茵陈、淫羊藿各 15 g，姜半夏、五味子、郁金、延胡索各 12 g，甘草、陈皮各 10 g，以上方剂由中药房代煎，水煎 300~400 mL，1 剂/d，2 次/d，分早晚 2 次空腹温服，术后治疗 3 个月。两组患者均于治疗结束后随访 4 周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。于随访结束后评估两组患者临床疗效，完全缓解：治疗后，目标病灶完全消失，维持时间 ≥ 4 周；部分缓解：治疗后，目标病灶的总体直径减少至少 30%，维持时间 ≥ 4 周；病情稳定：治疗后，病灶直径的缩小未达 30%，同时其增大不超过 20%；疾病进展：未达到病情稳定标准^[4]。总有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 病情稳定率。(2)肿瘤标志物。两组

患者于治疗前、后采集空腹静脉血 3 mL，以离心式血液成分分离机（西安铭朗医疗设备有限公司，国械注准 20233100689，型号：BCS16）进行离心处理（3 500 r/min，10 min），取上层血清，使用全自动化学发光分析仪（广州市进德生物科技有限公司，粤械注准 20212220196，型号：HomoG 100）测定血清甲胎蛋白（AFP）、糖类抗原 199（CA199）、癌胚抗原（CEA）水平。(3)肝功能。分别于治疗前及治疗后，抽取两组患者清晨空腹静脉血 3 mL，血清制备方法同(2)，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBiL）指标。(4)不良反应。观察记录治疗及随访期间两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、术区疼痛、发热的发生情况。不良反应总发生率等于骨髓抑制、胃肠道反应、术区疼痛、发热发生率之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计量资料经 S-W 检验符合正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验；计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物比较 治疗后两组患者血清 AFP、CA199、CEA 水平均比治疗前降低，且观察组均较对照组更低，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者肝功能比较 治疗后两组患者血清 ALT、AST、TBiL 水平均比治疗前降低，且观察组均较对照组更低，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

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	病情稳定	疾病进展	总有效
对照组	49	0(0.00)	17(34.69)	10(20.41)	22(44.90)	27(55.10)
观察组	50	1(2.00)	27(54.00)	9(18.00)	13(26.00)	37(74.00)
Z 值				2.289		
P 值				<0.05		

表 2 两组患者肿瘤标志物比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	AFP(ng/mL)		CA199(U/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	756.18 \pm 76.15	62.08 \pm 9.07*	74.19 \pm 3.39	45.36 \pm 12.45*	32.65 \pm 3.17	18.83 \pm 3.91*
观察组	50	755.89 \pm 76.04	27.39 \pm 5.98*	74.24 \pm 3.42	35.27 \pm 10.31*	32.59 \pm 3.11	12.88 \pm 3.77*
t 值		0.019	22.510	0.073	4.396	0.095	7.708
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。AFP：甲胎蛋白；CA199：糖类抗原 199；CEA：癌胚抗原。

表 3 两组患者肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBiL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	46.07 \pm 5.71	29.51 \pm 4.62*	72.13 \pm 17.41	54.98 \pm 10.02*	31.78 \pm 6.38	26.25 \pm 5.91*
观察组	50	46.99 \pm 5.68	24.68 \pm 3.54*	72.87 \pm 17.20	43.97 \pm 8.87*	31.15 \pm 6.54	16.53 \pm 4.42*
t 值		0.804	5.846	0.213	5.792	0.485	9.279
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；TBiL：总胆红素。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗及随访期间观察组不良反应总发生率低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	骨髓抑制	胃肠道反应	术区疼痛	发热	总发生
对照组	49	10(20.41)	13(26.53)	4(8.16)	6(12.24)	33(67.35)
观察组	50	5(10.00)	8(16.00)	1(2.00)	2(4.00)	16(32.00)
χ^2 值						12.369
P 值						<0.05

3 讨论

目前，在临床上对于无法耐受手术或不能行切除术的 PLC 患者，可选用 TACE 治疗。TACE 能显著阻断肿瘤的血液供给，从而引起肿瘤组织的大范围液化和坏死，然而，肝脏内部含有丰富的毛细血管网络，这一情况可能导致 TACE 治疗后新的肿瘤相关血管的生成，从而引起手术后的复发现象^[6]。

依据中医学的理论，肝属木，能主疏泄；脾主运化水谷，布散精微，土生万物，故脾归属于土；肾主水，与水的润下特性相应，主封藏；脾土的健运可以制约肾，肝木畅达可以疏脾土之壅滞，使肾水不至于泛滥。肝癌的发生可追溯到身体内部脏腑功能虚弱、气血失调及持续的情绪波动造成的情志困扰，进一步导致气机运行受阻，痰湿在体内滋生，形成肿块，因而治当补虚扶正、疏肝健脾益肾^[7]。疏肝健脾益肾汤方中柴胡疏肝升阳；党参、炒白术、茯苓健脾益气、益胃渗湿；生山楂消食健脾、行气化瘀；茵陈、垂盆草利湿退黄、护肝利胆；郁金行气解郁、活血止痛；淫羊藿补肾壮阳；鳖甲滋阴潜阳、软坚散结；甘草益气复脉、调和药性，诸药合用，共奏益气固表、疏肝解郁、健脾益肾之功，从根本上改变肝癌患者肝郁脾虚的状态^[8]。本研究中，与对照组比，观察组患者临床疗效更高，治疗后血清 AFP、CA199、CEA 水平及治疗和随访期间不良反应总发生率均更低，这提示疏肝健脾益肾汤联合 TACE 治疗 PLC 肝郁脾虚证患者近期疗效显著，有助于降低血清肿瘤标志物，不良反应少。

本研究中，与对照组比，治疗后观察组患者血清 ALT、

AST、TBiL 水平均更低，这提示疏肝健脾益肾汤与 TACE 联合治疗 PLC 肝郁脾虚证可改善患者肝功能。现代药理学中疏肝健脾益肾汤方中黄芪中含有黄芪多糖、黄芪总苷能作用于肝窦内皮细胞的细胞膜表面，可改善肝脏微循环，降低肝细胞损伤；垂盆草能减少自由基对肝细胞的伤害，还可以刺激肝细胞再生，同时能够强化肝脏的解毒功能^[9-10]。

综上，疏肝健脾益肾汤联合 TACE 治疗 PLC 肝郁脾虚证患者近期疗效显著，可改善患者肝功能，降低血清肿瘤标志物，安全性较高，值得推广应用。

参考文献

[1] 隋永博, 陈金玲, 张重阳, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(2): 123-125.

[2] 李淑艳, 黎芳. 疏肝健脾益肾汤联合化疗对晚期肝郁脾虚型乳腺癌患者血清炎症因子及肿瘤标志物的影响 [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 779-784.

[3] 李丹丹, 杜燕娥, 段亮, 等. 肝硬化相关血清学指标与 Child-Pugh 分级的关系 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(3): 336-339.

[4] 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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128.

[5] 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]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 91.

[6] 葛源森, 张伟, 史晓雯, 等. 自拟培元解毒通络汤治疗原发性肝癌 TACE 后栓塞综合征的效果及对炎症细胞因子的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(13): 2024-2026.

[7] 熊雨, 唐志宇, 曹文富. 原发性肝癌的中医治疗现状 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(3): 100-101.

[8] 谭青青. 王东教授从肝脾肾论治桥本甲状腺炎经验总结 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.

[9] 苏晓鹏, 晏军, 张潞潞, 等. 基于网络药理学探讨黄芪-丹参药对治疗肝癌的作用机制与实验验证 [J]. 世界中医药, 2022, 17(24): 3449-3455, 3461.

[10] 李玉巍. 基于网络药理学探究垂盆草保护急性肝细胞损伤的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(5): 1057-1062.